

# بررسی اثر تبادل آب در فضای داخل سلولی بر زمان استراحت موثر در تصویر برداری تشدید مغناطیسی با استفاده از مدل "لی"

عفت یاحقی

حمید سلطانیان

زاده

گروه فیزیک دانشگاه بین المللی امام خمینی، قزوین گروه برق و کامپیوتر دانشکده فنی تهران  
eyahaghi@ikiu.ac.ir

hszadeh@ut.ac.ir

چکیده - در بافت سالم مغز نفوذ آب اطراف مویرگهای مغزی به وسیله اتصالات محکم سلول های پوششی محدود می گردد اما وقتی سد خونی - مغزی آسیب می بیند، تبادل آب بین داخل و خارج رگ افزایش می یابد. اندازه کوچک مولکول های آب و وجود پدیده انتشار باعث عبور آب با سرعت بالا از پوشش دارای نشت می شود. تزریق ماده کنتراست درون رگی باعث تغییر در زمان استراحت  $T_1$  و افزایش  $R_1 = 1/T_1$  درون رگی می شود. مولکول های آب که در مجاورت ماده کنتراست قرار می گیرند دارای مغناطیس شدگی بیشتری می شوند و در بعضی از بافتها تبادل سریع این مولکول های آب باعث بالا رفتن  $R_{1eff}$  بافت می شود. این امر در تخمین مقادیر نفوذپذیری و پرفیوژن تاثیر می گذارد. در این مقاله اثر تبادل آب بر روی تغییرات زمان استراحت موثر  $T_1$  با استفاده از شبیه سازی آماری بررسی شده و نتایج شبیه سازی با روش تحلیلی مقایسه شده است. نتایج نشان می دهد با در نظر گرفتن فضای داخل سلولی زمان استراحت  $T_1$  بطور قابل ملاحظه ای افزایش پیدا می کند. هر دو روش افزایش زمان استراحت موثر بر اثر تبادل آب در بافت را نشان می دهند. مقایسه حاصل از نتایج دو روش اختلافی در حدود 0/5-3/9% را نشان می دهد که بیانگر دقت محاسبات می باشد.

کلید واژه- اثر تبادل آب، تصویرنگاری تشدید مغناطیسی، زمان استراحت، شبیه سازی

## 1- مقدمه

است [3]. بررسی اثر تبادل آب با در نظر گرفتن پرفیوژن در بافت به وسیله بائر (Bauer) [4] در مدل چند بخشی انجام شده است. در بسیاری از مدلها از مدل دو بخشی شامل فضای درون و خارج مویرگ برای بررسی اثر انتشار در نفوذپذیری بافت در هندسه های مختلف استفاده شده است. اولین بار مدل سیلندری مویرگ برای بررسی تبادل آب به وسیله جاد (Judd) [5] ارائه شده است. لی و همکارانش [6] اثر تبادل آب بین نواحی داخل مویرگ فضای میان بافتی و داخل سلولی را با مدل سه بخشی بررسی کرده اند. در شکل 1 مدل لی نشان داده شده است.

تبادل آب بین ناحیه داخل و خارج مویرگی باعث تضعیف سیگنال MRI شده و بر مدل های نفوذپذیری بافت و محاسبه مقدار ثابت انتقال مواد از خون به بافت تاثیر دارد. در این مدلها با استفاده از روابط بردارهای مغناطیس شدگی در نواحی مختلف بافت و داده های تصاویر MRI مقدار ثابت انتقال بافت و حجم آسیب محاسبه می شود. در برخی مدلها، اثر ناحیه داخل سلولی و اثر دبی خون نیز در محاسبات در نظر گرفته شده است [1-2]. در بعضی مطالعات دیگر، پخش پروتونها بین پلاسما، سلولهای قرمز و اطراف بافت نیز بررسی گردیده و اثر حرکت آنها روی تخمین ثابت انتقال بررسی شده

داخل سلولي را نشان مي‌دهند و  $T_{1c}$ ،  $C=(M_{CO}/T_{1c}, M_{iO}/T_{1i}, M_{cell}/T_{1cell})$  است که برای خون،  $T_{1cell}$  و  $T_{1i}$  زمان استراحت برای فضاي میان بافتي و داخل سلولي در غیاب تبادل آب و مقادیر  $M_0$  بردارهاي مغناطيس شدگي اوليه را بیان مي‌کنند. مقدار ماتريس  $X$  که ضرایب انتقال به بخش‌ها را مشخص مي‌کند به این ترتیب است:

$$X = \begin{pmatrix} -(T_{1c}^{-1} + k_{c-i}) & k_{i-c} & 0 \\ k_{c-i} & -(T_{1i}^{-1} + k_{ic} + k_{i-cell}) & k_{cell-i} \\ 0 & k_{i-cell} & -(T_{1cell}^{-1} + k_{cell-i}) \end{pmatrix} \quad (2)$$

در این ماتريس  $k_{i-c}$  و  $k_{c-i}$  نرخ انتقال مولکول هاي آب از داخل مویرگ به فضاي میان بافتي و بالعکس  $k_{i-cell}$  و  $k_{cell-i}$  نرخ انتقال مولکول هاي آب از فضاي میان بافتي به فضاي داخل سلولي و بالعکس است. برای محاسبه مقادير اجزاي ماتريس لازم است که بعضي از پارامترهاي بافت و روابط بین آنها معرفی شوند. کسر حجمي اشغال شده در سه بخش داخل مویرگ، فضاي میان بافتي و فضاي داخل سلولي به نسبت 0/05، 0/11 و 0/84 است و با  $v_c$ ،  $v_i$  و  $v_{cell}$  نشان داده می‌شوند. کسر مولکولهاي آب در این سه فضا نیز به ترتیب با  $P_c$ ،  $P_i$  و  $P_{cell}$  نشان داده می‌شوند. روابط زیر بین این مقادير برقرار است:

$$\begin{aligned} v_c + v_i + v_{cell} &= 1 \\ P_c + P_i + P_{cell} &= 1 \end{aligned} \quad (3)$$

$$v_c = P_c f_w$$

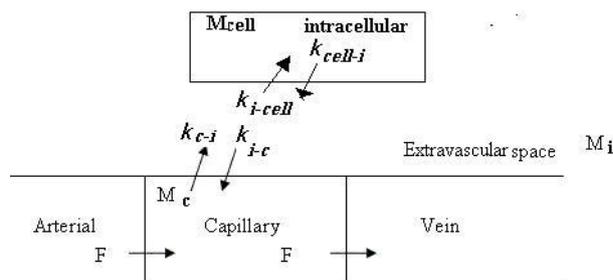
$$v_i = P_i f_w$$

$$v_{cell} = P_{cell} f_w + (1 - f_w)$$

در این معادلات  $f_w$  کسر حجمي بافتي است که به آب قابل تحرک دسترسي دارد و مقدار آن حدود 0/8 است. بین ضرایب انتقال بخش‌ها روابط زیر برقرار است:

$$k_{ic} = k_{ci} - \left(\frac{P_c}{P_i}\right) k_{cell-i} \quad (4)$$

$$k_{i-cell} = k_{ic} - \left(\frac{P_c}{P_i}\right) k_{c-i}$$



شکل 1 مدل بررسی اثر پرفیوژن و فضاي داخل سلولي روی زمان استراحت [6]. توضیح پارامترها در متن داده شده است.

در این مدل اثر فضاي داخل سلولي بر محاسبات ثابت انتقال بافت یا نفوذپذيري بافت در نظر گرفته شده است. پروتونهاي آب در بین تمام بخش‌ها با ضرایب انتقال مختلف در تبادل هستند. ماده کنتراست در داخل مویرگ و فضاي میان بافتي وجود دارد و با تاثیر روی مقدار مغناطيس شدگي پروتونهاي آب، بطور غیر مستقیم روی بردارهاي مغناطيسي بخش‌هاي مختلف تاثیر می‌گذارد. در این مدل فلوي خون که شامل مواد کنتراست نیز است، در مویرگ جریان دارد. بر اثر ثابت انتقالهاي  $k_{i-c}$  و  $k_{c-i}$  مواد از مویرگ خارج شده و یا به آن داخل می‌شوند. بین فضاي داخل سلولي و فضاي میان بافتي تبادل مولکولهاي آب وجود دارد. اسپین پروتونهاي مولکولهاي آب بر اثر مجاورت با ماده کنتراست تغییر کرده و با ورود مولکولهاي آب به داخل سلول تغییراتي در بردار مغناطيسي بوجود می‌آید که باعث تغییر زمان استراحت می‌شود. در این حالت معادلات بلاخ برای پروتونهاي آب در قسمت‌هاي مختلف بصورت ماتريسي چنین است [6]:

$$\frac{d}{dt} M = XM + C \quad (1)$$

که در آن  $M=(M_c, M_i, M_{cell})$  است و  $M_c$ ،  $M_i$  و  $M_{cell}$  به ترتیب بردارهاي مغناطيس شدگي طولی در داخل مویرگ، فضاي میان بافتي و فضاي

بردار مغناطیس شدگی هر بخش، به ضریب انتقال مواد از آن بستگی دارد. براساس معادلات (2) تا (4) ضرایب خارج شدن از هر بخش به صورت ذیل است:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -(T_{1c}^{-1} + k_{ci}) \\ \lambda_2 &= k_{ci} \\ \lambda_3 &= k_{ic} \\ \lambda_4 &= -(T_{1i}^{-1} + k_{hc} + k_{i-cell}) \\ \lambda_5 &= k_{cell-i} \\ \lambda_6 &= k_{i-cell} \\ \lambda_7 &= -(T_{1cell}^{-1} + k_{cell-i}) \end{aligned} \quad (5)$$

در این معادلات  $\lambda_1$  ضریب تغییر بردار مغناطیس شدگی در مویرگ بر اثر ماده کنتراست و تبادل آب از مویرگ و وارد شدن به فضای میان بافتی و  $\lambda_2$  انتشار آب از فضای میان بافتی به داخل مویرگ است.  $\lambda_3$  ضریب انتشار آب از داخل مویرگ به فضای میان بافتی و  $\lambda_4$  ضریب تغییر بردار مغناطیس شدگی در فضای میان بافتی بر اثر ماده کنتراست و تبادل آب از فضای میان بافتی به مویرگ و فضای داخل سلولی را نشان می دهند.  $\lambda_5$  ضریب تبادل آب از فضای میان بافتی به فضای داخل سلولی است.  $\lambda_6$  ضریب تبادل آب از فضای داخل سلولی به فضای میان بافتی و  $\lambda_7$  ضرایب تغییرات زمان استراحت داخل سلولی و تبادل آب از فضای داخل سلولی به فضای میان بافتی هستند. با توجه به تابع نمایی حرکت ذرات در انتقال به سایر بخش ها، زمان انتقال از یک بخش به بخش دیگر،  $t_i$  به این ترتیب محاسبه می شود:

$$t_i = \frac{-\ln(\xi)}{\lambda} \quad 0 \leq \xi < 1 \quad (6)$$

در این رابطه  $\xi$  عدد تصادفی بین صفر و یک است. در مدل سازی استفاده شده، با توجه به معادلات بلاخ در بخش های بافت،

با داشتن مقادیر اجزای ماتریس  $X$  و حل دسته معادلات (1) در قالب بردار مغناطیسی  $M$  با رابطه:

$$M = \exp(Xt)(M_{t=0} + X^{-1}C) - X^{-1}C \quad (5)$$

اثر تبادل آب قابل بررسی است. حل تحلیلی معادلات فوق بعلت داشتن پارامترهای زیاد پیچیده است. با استفاده از روش های آماری و شبیه سازی می توان از مدل ساده تری برای بدست آوردن نتایج مشابه استفاده کرد.

## 2 - روش

شبیه سازی آماری: استفاده از روش مونت کارلو برای شبیه سازی حرکت مواد در بافت به علت حرکت تصادفی مولکول های آب در بافت، و تعداد زیاد پارامترها مناسب است. در اینجا حرکت مواد ماده کنتراست و آب در بافت با روش آماری مونت کارلو شبیه سازی شده است. در شبیه سازی در نظر گرفته شده ذرات ماده کنتراست توسط خون وارد مویرگ می شوند و سپس ذرات از داخل مویرگ به فضای میان بافتی می روند. در عین حال پروتون های آب در مجاورت ماده کنتراست خاصیت مغناطیسی بیشتری پیدا کرده، بر اثر پدیده انتشار به فضای میان بافتی نفوذ می کنند و روی بردار مغناطیسی این فضا تاثیر می گذارند. مقدار ماده کنتراست منتقل شده به فضای میان بافتی به ضرایب انتقال آن بستگی دارد و بصورت تابع نمایی تغییر می کند. تعدادی از ذرات ماده کنتراست وارد شده به فضای میان بافتی دوباره به مویرگ برمی گردند. باید دقت کرد که ماده کنتراست به فضای داخل سلولی وارد نمی شود. پروتون ها که تحت تاثیر ماده کنتراست هستند از فضای میان بافتی به داخل آن نفوذ می کنند و مقدار مغناطیس شدگی در این فضا را تغییر می دهند. مقدار تغییرات

### 3- نتایج و بحث

تبادل پروتون‌های آب بین بافتهای بدن باعث تغییر در زمانهای استراحت می‌شود. این تغییرات را می‌توان با شبیه‌سازی آماری مدلسازی کرد. در بسیاری از بررسی‌های بافت حرکت ذرات در مویرگ و بافت با پدیده‌های آماری توجیه می‌شوند [7-9]. در این مقاله نیز تبادل پروتون‌های آب در بافت با مدل آماری بررسی و نتایج آن روی تغییر زمان استراحت  $T_I$  بدست آمده است. به روش تحلیلی نیز معادلات حل شده و نتایج دو روش مقایسه شده‌اند. این نتایج حل تحلیلی و شبیه‌سازی آماری نشان می‌دهد که تبادل پروتون‌های آب بر اثر انتشار بین بخش‌های بافت، روی ثابت انتقال و زمان استراحت موثر بافت تاثیر دارد برای بررسی این تغییرات نتایج روش تحلیلی و شبیه‌سازی برای مدل‌لی، با در نظر گرفتن تبادل آب در فضای داخل مویرگ و با حذف اثر آن بدست آمده است. برنامه شبیه‌سازی در محیط نرم افزار MATLAB اجرا شده است. در هر دو روش تحلیلی و شبیه‌سازی، بردارهای اولیه مغناطیسی در بخش‌ها معادل آب موجود در آنها در نظر گرفته شده است. در مدل‌لی که متشکل از سه بخش داخل مویرگ، فضای میان بافتی و فضای داخل سلولی است، با در نظر گرفتن اثر تبادل آب مقدار بردارهای مغناطیسی بر اثر وجود ماده کنتراست در سه بخش بافت بدست آمده است. در شکل 2 نمونه منحنی تغییرات بردار مغناطیسی با در نظر گرفتن فضای داخل سلولی در بافت برحسب زمان نشان داده شده است. به علت نفوذ مولکول‌های آب از سایر بخش‌ها بردار مغناطیسی در فضای داخل مویرگ و فضای میان بافتی، بصورت تابع نمایی تغییر می‌کند و در فضای داخل سلولی تغییرات بصورت تابع گاما است. از روی این منحنی‌ها مقادیر زمان‌های

تغییرات بردار مغناطیسی‌شدگی هر بخش به صورت زیر بدست می‌آید: ذرات ماده کنتراست در زمان‌های مختلف وارد مویرگ می‌شوند. با تولید اعداد تصادفی یکنواخت بین صفر و یک، زمان انتقال  $t_i$  از یک بخش به بخش دیگر محاسبه می‌شود. اگر  $t_i$  از  $dt$  بزرگتر باشد ذرات از مویرگ یا بخش مورد نظر خارج می‌شوند وگرنه در همان بخش باقی می‌مانند. فقط نسبت ذرات خارج شده ( $N_{exited}$ ) به اولیه ( $N_{initial}$ ) در تمام بخش‌ها محاسبه می‌شود. نسبت  $N_{exited} / N_{initial}$  کسری از ماده کنتراست و پروتون‌های آب است که در یک بازه زمانی از بخش مورد نظر مانند مویرگ خارج می‌شود. تغییرات بردار مغناطیسی در مویرگ با محاسبه این کسر در هر مرحله به این ترتیب محاسبه می‌شود:

$$M_c(t_i) = (1 - \frac{N_{exited-c}}{N_{initial-c}})M_c(t_{i-1}) + \frac{N_{exited-i}}{N_{initial-i}}M_i(t_i) \quad (7)$$

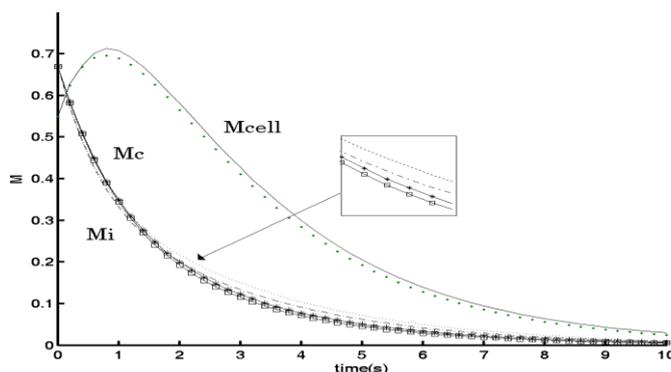
که در آن  $N_{exited-c} / N_{initial-c}$  تغییرات بردار مغناطیسی در مویرگ در هر بازه زمانی،  $M_c(t_i)$  و  $M_i(t_i)$  بردارهای مغناطیسی‌شدگی در مویرگ و فضای میان بافتی در بازه  $i$  ام زمان  $M_c(t_{i-1})$  بردار مغناطیسی‌شدگی در بازه زمانی  $i-1$  ام است. طبق این معادله مقدار بردار مغناطیسی‌شدگی در مویرگ در هر بازه زمانی برابر مقدار تغییرات بردار بر اثر ماده کنتراست در مویرگ در بازه زمانی  $i-1$  ام در کسر باقیمانده، با اضافه مقدار پروتون‌هایی است که از فضای میان بافتی وارد مویرگ می‌شوند. به همین ترتیب بردارهای مغناطیسی‌شدگی در فضای خارج و داخل سلولی نیز محاسبه می‌شود.

مویرگ و حدود 185% در فضای خارج مویرگ تاثیر دارد که بسیار قابل ملاحظه است. همینطور دو روش تحلیلی و شبیه سازی نتایج نسبتا یکسانی برای زمان های استراحت دارند و اختلاف آنها بین 0/5 تا 3/9% است که بیانگر دقت بالای شبیه سازی است.

استراحت در نواحی داخل مویرگ و فضای میان بافتی و داخل سلولی محاسبه شده و در جدول 1 نشان داده شده است. جدول 1 نشان می دهد در نظر گرفتن اثر تبادل آب، در اندازه زمان استراحت  $T_I$  (مدل لی بدون بخش فضای داخل سلولی و مدل لی با بخش فضای داخل سلولی) حدود 45% برای داخل

جدول 1 زمان های استراحت بدست آمده برای مدل لی به دو روش تحلیلی و مونت کارلو

نتایج	مقدار زمان استراحت (s)	حل تحلیلی	شبیه سازی	در صد اختلاف
مدل لی بدون بخش فضای داخل سلولی	$T_{Ic}$	4.6583	4.7976	3%
	$T_{Ii}$	5.1164	5.1489	0.5%
مدل لی با بخش فضای داخل سلولی	$T_{Ic}$	6.4311	6.7543	4%
	$T_{Ii}$	14.1533	14.7168	3%
	$T_{Icell}$	6.0285	6.2680	3.8%
	$T_{intrinsic}$	20.1817	20.9847	3.9%



شکل 2 بردارهای مغناطیس شدگی در مدل لی برای بررسی اثر تبادل آب:  $M_c$  بدست آمده از حل تحلیلی (خط پیوسته و مربع) و شبیه سازی (خط پیوسته و نقطه)،  $M_i$  بدست آمده از حل تحلیلی (خط چین) و شبیه سازی (نقطه چین) و  $M_{cell}$  بدست آمده از حل تحلیلی (خط پیوسته) و شبیه سازی (نقطه)

#### 4 - نتیجه گیری

است. نتایج بدست آمده از روش حل تحلیلی و شبیه سازی تغییرات قابل فضای مولکول های آب بین داخل سلولی و سایر بخش های بافت باعث پخش شدگی سیکنال تشدید مغناطیسی و در نتیجه تغییر زمان استراحت موثر بافت می شود. با استفاده از مدل سه بخشی بافت چگونگی این تغییرات قابل بررسی است. در اینجا اثر تبادل آب برای مدل چند بخشی با در نظر گرفتن کردن فضای داخل سلولی استفاده شده و تاثیر تبادل آب در فضای سلولی بر روی زمان استراحت  $T_I$  بررسی شده معادلات تحلیلی باعث پیچیدگی می

شود در این حالات می توان از روش شبیه سازی برای بدست آوردن نتایج استفاده کرد.

## مراجع

- [5] R. M. Judd, S.B. Reeder and K. May-Newman, "Effects of water exchange on the measurement of myocardial perfusion using paramagnetic contrast agents", *Magn. Reson. Med.*, 41: 334–342, 1991.
- [6] X. Li, W. D. Rooney, and Ch. S. Springer, "A unified MRI pharmacokinetic theory: intravascular and extracellular contrast reagents", *Magn. Reson. Med.*, June 2005.
- [7] E. Yahaghi, H. Soltanian-Zadeh, M. Shahriari, N. Fatouraee, and J.R. Ewing, "Estimation of contrast agent concentration in intra- and extravascular spaces of brain tissue", *Math. Bioscience*, 204: 102-118, 2006.
- [8] ع.ع. یاحقی ، ح. سلطانیان زاده ، م. م. شهریار و ن. فتورائی، " تخمین نفوذپذیری از روی تصاویر تشدید مغناطیسی با استفاده از شبیه سازی عبور ماده کنتراست از سد خونی- مغزی آسیب دیده"، نشریه علمی و پژوهشی / میکربیر، شماره آ- 62 (مهندسی برق)، تابستان و پاییز، 47-56، 1384 .
- [9] H Ersoy, and F. J. Rybicki, "Biochemical Safety Profiles of Gadolinium-Based Extracellular Contrast Agents and Nephrogenic Systemic Fibrosis", *J. Magn. Reson. Imaging*, 26:1190–1197, 2007.
- [1] Th. E. Yankeelov, W. D. Rooney, X. Li, and Ch. S. Springer, Jr., "Variation of the relaxographic "Shutter-Speed" for transcytolemmal water exchange Affects the CR bolus-tracking curve shape", *Magn. Reson. Med.*, 50: 1151–1169, 2003.
- [2] Y. Cao, S. L. Brown, R. A. Knight, J. D. Fenstermacher, and J. R. Ewing, "Effect of intravascular-to-extravascular water exchange on the determination of blood-to-tissue transfer constant by magnetic resonance imaging", *Magn. Reson. Med.*, 53: 282–293, 2005.
- [3] H. B.W. Larsson, S. Rosenbaum, and T. Fritz-Hansen, "Quantification of the effect of water exchange in dynamic contrast MRI perfusion measurements in the brain and heart", *Magn. Reson. Med.*, 46: 272–281, 2001.
- [4] W. F. Bauer, K. H. Hiller F. Roder, E. Rommel, G. Ertl, and A. Haase, "Magnetization Exchange in capillary by microcirculation affects diffusion-controlled spin relaxation: A model which describes the effect of perfusion on relaxation enhancement by extravascular contrast agent", *Magn. Reson. Med.*, 35: 43-55, 1996.