

مدل سازی و شبیه سازی تصویر محور جریان ردیاب اف.دی.جی در بافت سرطانی با بررسی شبکه مویرگی

نیلوفر فسائیان¹، مصطفی سفیدگر^{2*}، مجید سلطانی³، عرفان طاقتی زاده⁴

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

چکیده

در مدل سازی ریاضی رسانش دارو و جریان ردیاب، می توان گفت که دشوارترین بخش، ترتیب اثر دادن پیچیدگی شبکه مویرگی در هنگام شبیه سازی می باشد. به دلیل نقش کلیدی و مهم جریان خون در رشد تومور و نیز انتقال ردیاب به بافت های نرمال و سرطانی، مطالعات بسیاری به منظور بررسی تشکیل شبکه رگ و جریان خون در اطراف تومور انجام گردیده است. در این پژوهش، با استفاده از یک تصویر ورودی گرفته شده از یک شبکه مویرگی به ساخت هندسه ی حل دوبعدی و همچنین به مدل سازی عددی جریان ردیاب اف.دی.جی پرداخته شد. مراحل ساخت هندسه ی حل شامل پیش پردازش و پس پردازش تصویر رنگی ورودی به منظور آماده سازی و جدا سازی بخش شامل مویرگها از پس زمینه تصویر می باشد. پس از ساخت هندسه دامنه ای از تصویر پردازش شده، با حل همزمان جریان خون در مویرگها و جریان مایع میان بافتی درون بافت های نرمال و سرطانی، توزیع فشار و سرعت در شبکه مویرگی و بافت های نرمال و سرطانی به دست می آید و به عنوان ورودی برای مدل سازی عددی جریان ردیاب اف.دی.جی مورد استفاده قرار می گیرد. در نهایت با استفاده از روش مدل سازی عددی بر مبنای معادلات جابجایی-پخش-واکنش، توزیع ردیاب اف.دی.جی در بافت های نرمال و سرطانی در زمان های مختلف به دست می آید.

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل
دریافت: 04 دی 1396
پذیرش: 17 فروردین 1397
ارائه در سایت: 07 اردیبهشت 1397
کلید واژگان:
ردیاب پت اسکن
ردیاب اف.دی.جی
شبکه ی مویرگی
پردازش تصویر
معادلات جابجایی-پخش-واکنش

Image-based computational modeling of the FDG tracer in a solid tumor with a consideration of capillaries network

Niloofar Fasaeyan¹, Mostafa Sefidgar^{2*}, Madjid Soltani¹, Erfan Taatizadeh¹

1- Department of Mechanical Engineering, KNT University of Technology, Tehran, Iran
2- Department of Mechanical Engineering, Islamic Azad University, Pardis Branch, Pardis, Iran
* P.O.B. 1658174583, Pardis, Iran, msefidgar@pardisiu.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 25 December 2017
Accepted 06 April 2018
Available Online 27 April 2018

Keywords:
PET tracer
FDG tracer
Solid tumor
Capillaries network
Image processing
Convection-Diffusion-Reaction equations

ABSTRACT

In a computational modeling of drug delivery and PET tracers to cancer tissues, the most difficult part is a consideration of a complexity of capillaries network. Because of the key role of blood flow in tumor feeding and growth that also carrying radiotracer into both normal and cancerous tissues, there are various studies have been done on the formation of new blood vessels and blood flow around a tumor. In this work, we used an image of a complex capillaries network to simulate FDG tracer distribution within both normal and cancerous tissues. Firstly, one RGB image was imported as an input image which consisted of the capillaries network and has been processed and made ready for creating 2D geometry from it. The creation of 2D geometry from the input image is consisted two areas: Pre-processing and Post-Processing the input image for preparation of it for the creation geometry by capturing the capillaries from a background of whole of the picture. In the next stage, with a usage of the achieved geometry and by coupling blood flow and interstitial flow, pressure and velocity distribution in the capillaries and both tumor and normal tissues were accomplished. Finally, by applying CDR (Convection-Diffusion-Reaction) equations for FDG tracer, distribution of it was acquired within the whole normal and cancerous domain. Observing FDG tracer CDR modeling helped us find tracer distribution with both time and space.

منظور بررسی هر پارامتر موردنظر در تصویربرداری مانند جریان خون، متابولیسم و ...، ردیاب تزریق شده باید در بافت یا عضو موردنظر، دنبال گردد. با استفاده از پت، این امکان برای ما فراهم می گردد. تصویر به دست آمده از

1- مقدمه

استفاده از رادیوداروها در تصویر برداری های پزشکی و مدل سازی حرکت و پخش آنها، یکی از مهم ترین علت های توسعه تصویربرداری پت می باشد. به

مشخص واقع شده‌اند، اما ویژگی‌های مختلفی دارند، مورد بررسی قرار می‌گیرند [13]. در این مدل‌سازی به‌منظور بررسی رفتار سیستم، ملکول‌ها با رفتار مشابه را به‌صورت یک بخش فشرده مجزا در نظر گرفته می‌شود.

بررسی سیستم به روش مدل‌سازی بخشی به ما اجازه می‌دهد که سیستم را به بخش‌های فشرده‌ی جدا از هم تقسیم کنیم. ویژگی اساسی یک بخش فشرده در یک سیستم، آن است که مجموعه‌ای از ملکول‌ها با ویژگی‌های مشترک به‌صورت یک مجموعه جداگانه می‌باشند که کاملاً همگن بوده و رفتاری مشابه دارند [13].

اما این مدل‌سازی، دارای نقص‌هایی می‌باشد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها این است که در این مدل‌سازی تنها قادر به بررسی تغییرات غلظت ردیاب با زمان می‌باشیم. یعنی نمی‌توان تغییرات را با مکان بررسی کرد (به‌دلیل فرض‌های اولیه مدل). بنابراین در سه دهه اخیر، پژوهشگران به روش دیگری از مدل‌سازی روی آوردند. این روش بسیار کامل می‌باشد و نقص‌های روش بخشی را ندارد.

این روش مدل‌سازی بر مبنای معادلات جابجایی-پخش-واکنش شیمیایی می‌باشد و به امکان بررسی پخش و جابجایی ردیاب را در طول مکان و زمان می‌دهد. مدل‌سازی با استفاده از معادلات انتقال ماده حل شدنی، یک مدل‌سازی جامع می‌باشد. در این روش با در نظر گرفتن حرکت سیال در اثر پدیده پخش، هدایت و واکنش شیمیایی، جریان سیال شبیه سازی می‌گردد. این روش برخلاف مدل‌سازی بخشی، حرکت ردیاب در واحد زمان و مکان بررسی می‌گردد. در "شکل 1" شمای کلی این دو مدل‌سازی نمایش داده شده است.

مدل‌سازی با استفاده از معادلات انتقال ماده حل شدنی به‌منظور شبیه‌سازی رسانش دارو به‌صورت گسترده مورد استفاده قرار گرفته است. در 1984 و 1985، فلسز و همکارانش مدل اولیه‌ای را برای پیش‌بینی گرادیان غلظت دارو در بافت‌ها معرفی کردند که مدل آن‌ها، ترکیبی از مدل بخشی و مدل انتقال میان‌بافتی بود [14,15]. در سال 1989 جین و بکستر با استفاده از مدل ماده متخلخل به شبیه‌سازی جریان دارو در حالت یک بعدی و بررسی عوامل مؤثر پرداختند [16,17]. در کار آن‌ها جریان میان بافتی بررسی و به فشار میان بافتی به‌عنوان یک عامل تاثیرگذار توجه شده است. ونگ و همکاران با بررسی یک هندسه سه بعدی پیچیده این مدل‌سازی را ارتقا دادند و به بررسی عوامل مؤثر بر رسانش دارو پرداختند [18-20].

مطالعه بر روی تأثیر خواص بافت بر رسانش دارو با پژوهش ژاو و

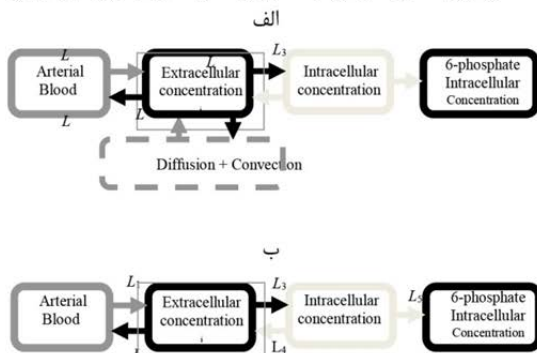


Fig. 1 Relationship between the compartmental modeling and CDR equations. A) Schematic of CDR modeling, B) Schematic of Compartmental modeling

شکل 1 رابطه بین مدل‌سازی بخشی و مدل‌سازی بر مبنای معادلات انتقال ماده حل شدنی. الف) مدل‌سازی بر مبنای معادلات انتقال ماده حل شدنی، ب) مدل‌سازی بر مبنای روش بخشی

پراکندگی ردیاب، به‌منظور به‌دست آوردن داده‌های موردنظر، مورد استفاده قرار می‌گیرد [1].

یک مدل‌سازی مناسب از حرکت ردیاب به ما امکان بررسی تمام عوامل مؤثر بیولوژیکی که در حرکت و پخش ردیاب و در نتیجه سیگنال حاصل، در عضو مورد بررسی مؤثر هستند را می‌دهد [2].

بررسی مدل‌سازی جریان ردیاب مورد استفاده در پت، از حدود سال 1951 میلادی آغاز گردید. در ابتدا مدل مورد استفاده در این بررسی‌ها، مدل‌سازی بخشی¹ بود. روش مدل‌سازی بخشی مدل‌سازی کینتیکی به منظور تفسیر داده‌های به دست آمده از تصویربرداری پت² می‌باشد [1]. از این مدل، جهت مدل‌سازی حرکت مواد در بافت‌های بیولوژیکی استفاده می‌گردد.

1-1- مدل‌سازی های پیشین

در سال 1995 کاسیاری و همکاران [3] به منظور بررسی سطح اکسیژن خون به مدل‌سازی بخشی و حرکت ردیاب اف.مایزو³ در سلول‌ها پرداختند. کتی از مدل‌سازی بخشی برای جریان خون استفاده نمود [4]. ساخالوف و همکاران [5]. همچنین فلیس و همکاران [6] از این روش برای مدل‌سازی نرخ متابولیک گلوکز در مغز استفاده نمودند. اولین مطالعات انجام شده بر روی مدل‌سازی 2 بخشی اف.دی.جی⁴، توسط ساخالوف و همکاران (1983) بر روی مغز انجام گردید [7].

بررسی‌های دیگری به‌منظور اجتناب از استفاده از نمونه خون نیز بر روی لیگاندهای گیرنده عصبی توسط بلوم ویست و همکاران [8]. کانینگهام و همکاران [9] و لامرتزا و همکاران [10] انجام شد. این بررسی‌ها آن‌ها را قادر ساخت تا نمودار تغییر غلظت با زمان برای بافت مورد بررسی را به‌صورت تابعی از بافت مرجع مورد بررسی نشان دهند.

توروارث و همکاران [11] در سال 2005 به وسیله این مدل‌سازی، به بررسی مکان‌های دارای کمبود اکسیژن در سر و گردن پرداختند. در سال 2009 ونگ و همکارانش [12] موفق به تعیین مکان دارای کمبود اکسیژن در تومور با استفاده از ردیاب اف.مایزو گردیدند.

در این روش (روش بخشی) فرض می‌شود که استخرهای جداگان‌های از ماده ردیاب وجود دارد که به هر یک از آن‌ها بخش گفته می‌شود [13]. این مدل‌سازی از تعدادی محدود بخش تشکیل شده است که فرض می‌شود هر یک از آن‌ها به‌عنوان یک بخش مجزای همگن که به خوبی مخلوط شده است، رفتار می‌کند [13].

برای به‌دست آوردن معادله های مربوط به این مدل‌سازی، از قانون پایستگی جرم استفاده می‌گردد. به این صورت که مقدار ردیابی که در واحد زمان وارد یک بخش می‌شود (شار ورودی) منهای مقدار ردیابی که در واحد زمان از یک بخش خارج می‌شود (شار خروجی)، برابر است با مقدار ردیابی که در یک بخش در واحد زمان موجود است [13].

در واقع در این مدل‌سازی، امکان دنبال کردن همه ملکول‌ها در هر نقطه، با تغییر زمان در سیستم بیولوژیکی وجود ندارد. بنابر این رفتار ملکول‌های خاصی با تغییر زمان در یک مکان خاص بررسی می‌شود. این بدان معناست که تعدادی از ملکول‌هایی که ویژگی‌های مشترکی دارند اما در مکان‌های مختلفی واقع شده‌اند، یا تعدادی از ملکول‌ها که در یک مکان

¹ Compartmental
² PET
³ FMISO
⁴ FDG

در این تحقیق پس از ساخت هندسه که به‌عنوان دامنه‌ی حل شبیه‌سازی عددی استفاده خواهد شد، ابتدا اقدام به حل معادلات نویر-استوکس و قانون داریسی می‌نماییم تا توسط آن‌ها مقادیر فشار و سرعت درون میورگ‌ها و همچنین در داخل بافت‌های نرمال و سرطانی به‌دست بیاید. سپس با استفاده از فشارها و سرعت‌های به‌دست آمده، اقدام به حل معادلات جابجایی-پخش-واکنش می‌نماییم و توسط آن‌ها، غلظت ردياب اف.دی.جی را در زمان‌های مختلف به‌دست درون بافت‌های نرمال و سرطانی به‌دست می‌آوریم.

2- مدل‌سازی عددی

همان‌گونه که در فصل پیش اشاره نمودیم، به‌دلیل نقص‌های مدل‌سازی اولیه پیشنهادی (مدل‌سازی بخشی) در حدود سه دهه اخیر، پژوهشگران به روش دیگری از مدل‌سازی روی آوردند. این روش مدل‌سازی بر مبنای معادلات انتقال ماده حل‌شدنی (جابجایی-پخش-واکنش شیمیایی) می‌باشد و امکان بررسی پخش و جابجایی ردياب را در طول مکان و زمان می‌دهد. پژوهش‌های اندکی در این زمینه موجود است که با استفاده از این معادلات، به شبیه‌سازی جریان ردياب در بافت پیردازد. در سال 2006 میلادی، کلی و همکاران با استفاده از یک مدل ساده شده معادلات پخش-جابجایی-واکنش، به مدل‌سازی جریان ردياب افمایزو پرداختند [32]. مونیخ و همکاران بر مبنای مدل‌سازی کلی، به بررسی نواحی دارای کمبود اکسیژن بر ردياب افمایزو پرداختند [33-35]. در کارهای کلی و مونیخ، از ترم جابجایی در معادلات صرف‌نظر گردید. همچنین ابعاد هندسه مورد بررسی در این کارها، در حدود چند میلیمتر بود. سلطانی و همکاران با استفاده از این مدل‌سازی و همچنین بررسی توزیع ردياب در اثر پدیده جابجایی، که در کارهای پیشین از آن صرف‌نظر گردیده بود، به مدل‌سازی جریان ردياب افمایزو در بافت نرمال و تومور برای دو شبکه مویرگی متفاوت پرداختند [36].

در هیچ یک از کارهای اشاره شده، از تصویر شبکه مویرگی استفاده نشده است. همچنین جریان خون در رگ و تاثیر آن بر مدل‌سازی مورد بررسی قرار نگرفته است. در این پژوهش ما با استفاده از معادلات انتقال ماده حل‌شدنی، به مدل‌سازی جریان ردياب افدی جی در بافت نرمال و تومور، با بررسی جریان خون و شبکه مویرگی می‌پردازیم.

2-1- تولید هندسه از تصویر ورودی شامل مویرگ‌ها

برای تولید و ساخت هندسه از تصویر ورودی اولیه نیاز به انجام اصلاحات و بهبود کنتراست آن می‌باشد زیرا تصویر اولیه دارای نواقصی از قبیل پایین بودن کیفیت، نویز و ناهماهنگی بین طیف‌های مختلف رنگ‌های موجود در آن، می‌باشد. بدلیل نبود بانک داده^۶ مناسب که شامل مویرگ‌های بافت‌های نرمال و سرطانی باشد، از تصاویر ایجاد شده توسط گروه ولتر و همکاران [37] استفاده شده است. به طور کلی مراحل آماده‌سازی تصویر برای تولید هندسه از آن به سه مرحله تقسیم می‌شود: یک) پیش‌پردازش تصویر، دو) پس پردازش تصویر و سه) ساختن هندسه از تصویر. این مراحل به تفصیل در قسمت بعدی توضیح داده خواهد شد.

2-1-1- پیش‌پردازش تصویر ورودی

مرحله‌ی پیش‌پردازش نقش مهمی در پردازش تصویرها بازی می‌کند. معمولاً

همکاران آغاز شد [21]. در این پژوهش، با استفاده از یک مدل سه بعدی تاثیر فشار و سرعت بر جریان سیال در تومور مورد بررسی قرار گرفت. اریفین و همکاران [22] به بررسی تاثیر خواص فیزیکی و شیمیایی بافت بر رسانش دارو در یک مدل واقعی از تومور مغزی، پرداختند. پیشکو و همکاران در مدل‌سازی خود ضریب نفوذپذیری و تخلخل بافت و رگ را متغیر با زمان در نظر گرفتند [13]. سلطانی و همکاران مدل‌سازی با استفاده از معادله انتقال ماده حل‌شدنی را برای تومور کروی توسعه دادند. آن‌ها در مدل‌سازی خود، دو پارامتر قطر بحرانی تومور و قطر بحرانی ناحیه مرده را معرفی کردند. همچنین تاثیر شکل و اندازه تومور را بر رسانش دارو مورد بررسی قرار دادند [24].

در این پژوهش تمرکز ما بر روی مدل‌سازی جریان ردياب بر مبنای واکنش‌های پخش و جابجایی می‌باشد. مدل‌سازی مربوط به جریان ردياب‌ها در تومور با استفاده از معادلات انتقال ماده حل‌شدنی که توسط سلطانی و همکاران [25] در سال 2014 انجام گردید، می‌باشد.

در این روش مدل‌سازی، جریان خون در شبکه مویرگی با نوشتن تعادل جرم در نقاط تقاطع شبکه و به دست آوردن فشار در آن نقاط حل می‌شود. جریان سیال میان بافتی نیز با در نظر گرفتن جریان سیال در ماده متخلخل و تراوایی رگ‌ها به عنوان ترم چشمه یا چاه شبیه‌سازی می‌شود.

با توجه به توضیحات داده شده، مدل‌سازی‌های بسیاری در این زمینه وجود دارد اما توجه به این نکته ضروری است که در هیچ یک از این مدل‌سازی‌ها از تصویر واقعی شبکه مویرگی دوبعدی استفاده نشده است و فقط توسط حل معادلات مشتقات جزئی و اعمال شروط مرزی مخصوص، شبکه‌های مویرگی به صورت مصنوعی درست شده‌اند. همچنین جریان خون در رگ و تاثیر آن بر مدل‌سازی مورد بررسی قرار نگرفته است. در مدل‌سازی‌های عددی یکی از دشواری‌هایی که پژوهشگران با آن مواجه هستند، استفاده از تصاویر واقعی شامل مویرگ‌ها و وارد کردن آن‌ها در مدل‌سازی عددی می‌باشد. در حقیقت دو مشکل بزرگ بر سر راه محققان قرار می‌گیرد: یک) در حال حاضر، دستگاه‌های پزشکی توانایی گرفتن عکس‌های دقیقی که بتوان در آن‌ها مویرگ‌های با ابعاد میکرومتر را مشاهده نمود، دارا نمی‌باشند، دو) مشکل بعدی این می‌باشد که به چه صورت می‌توان از تصاویر شامل شبکه‌ی مویرگی استفاده نمود و آن‌ها را به فرمتی درآورد که بشود به‌عنوان هندسه‌ی حل در تحلیل‌های دینامیک سیالات محاسباتی استفاده نمود.

اولین قدم برای ساختن هندسه‌ی حل از تصاویر ورودی، جداسازی مویرگ‌ها از پس زمینه‌ی تصاویر که اغلب همراه با نویز نیز هستند، می‌باشد. کارها و تحقیقات بیشماری در این زمینه صورت گرفته است که از قبیل آن‌ها می‌توان به تحقیقات و الگوریتم‌های: فیلتر یک مقیاسی تطبیق یافته^۱ [26-28]، فیلتر چند مقیاسی تطبیق یافته^۲ [29]، فیلترهای گابور یک مقیاسی^۳ [30]، فیلترهای گابور چند مقیاسی^۴ [31] و فیلتر بی-کوسفایر^۵ اشاره نمود. ما در این تحقیق از یک الگوریتم جدید استفاده نموده‌ایم که توانایی جداسازی مویرگ‌ها را از کل تصویر ورودی را به خوبی انجام می‌دهد. سپس در مرحله‌ی بعدی با استفاده از جداسازی صورت گرفته و ایجاد ارتباط با برنامه‌ی شبیه‌سازی عددی، اقدام به ساخت هندسه‌ی دو بعدی می‌نماییم. روش انجام این کار به تفصیل در بخش بعدی توضیح داده خواهد شد.

¹ Single-scale matched filter

² Multi-scale matched filter

³ Single-scale Gabor filter

⁴ Multi-scale Gabor filter

⁵ B-COSFIRE filter

⁶ Data set

2-1-3- ساختن هندسه از کانتور تصویر نهایی شده

در این قسمت اقدام به ساخت هندسه دو بعدی از کانتور به دست آمده از قسمت قبل می‌نماییم. در ابتدا نرم افزار متلب را به نرم افزار کامسول مولتی فیزیکس⁶ مرتبط می‌نماییم و کمترین مقدار کانتور را به عنوان مقدار ورودی به نرم افزار کامسول مولتی فیزیکس می‌دهیم و نرم افزار از سطح⁷ مدنظر کانتور، سطح بسته⁸ ایجاد می‌نماید که در اینجا ناحیه‌ی مربوط به مویرگها می‌باشد. پس از ساخت هندسه، تمامی قسمت‌هایی که به هم مرتبط نیستند را به طور دستی حذف می‌نماییم. در مرحله‌ی بعدی در اطراف ناحیه مویرگها مستطیلی را که شامل تمام مویرگها باشد رسم می‌نماییم که در واقع نقش بافت اطراف مویرگها را بازی می‌کند. فلوجارت تمامی مراحل طی شده در قسمت پردازش تصویر در "شکل 2" نشان داده شده است.

2-2- مدل سازی جریان ردياب

در مقدمه اشاره نمودیم که روش مدل سازی بخشی، به منظور شبیه سازی جریان ردياب پرکاربردترین روش مدل سازی می‌باشد. اما به دلیل نقص‌های این روش که از جمله آن‌ها می‌توان به حجم بالا و پیچیدگی محاسبات اشاره نمود، در دهه‌های اخیر، پژوهشگران به روش مدل سازی دیگری روی آوردند. که این روش بر مبنای استفاده از معادلات انتقال ماده حل شدنی می‌باشد. این مدل سازی بر مبنای استفاده از مدل سازی بخشی می‌باشد با این تفاوت که در بخش دوم، اختلاف غلظت بین دو سمت بخش در نظر گرفته می‌شود. با این فرض، تغییرات غلظت در همه بخش‌ها وابسته به دو پارامتر زمان و مکان می‌شود.

در مدل سازی بخشی، تعداد بخش‌ها برای هر ردياب، متفاوت است و به وسیله روش‌های آزمایشگاهی و سعی و خطا، بهترین تعداد انتخاب می‌گردد. برای ماده ردياب اف.دی.جی دقیق ترین و بهترین تعداد بخش‌ها، پنج بخش تعیین شده است.

ما در پژوهش‌های پیشین خود [24-39,41] از این معادلات به منظور شبیه سازی جریان دارو استفاده نموده ایم. همچنین با استفاده از این معادلات جریان ردياب‌های اف.دی.جی و اف.مایزو در شبکه مویرگی یک بعدی تولید شده توسط الگوریتم‌های ریاضی پرداخته ایم.

با استفاده از معادلات انتقال ماده حل شدنی برای ردياب اف.دی.جی داریم:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \nabla \cdot [D_{eff} \nabla C] - v_i \nabla \cdot (C_i) + \Phi_b - L_3 C_i + L_4 C_e \quad (1)$$

$$\frac{\partial C_e}{\partial t} = L_3 C_p - (L_4 + L_5) C_e \quad (2)$$

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = L_5 C_e \quad (3)$$

$$\Phi_b = L_p \frac{S}{V} [(P_b - P_i) - \sigma(\pi_b - \pi_i)](1 - \sigma_f) C_p + P_m \frac{S}{V} (C_p - C) \left[\frac{Pe}{e^{Pe} - 1} \right] \quad (4)$$

معادله اول تغییرات غلظت را می‌توان به صورت ذیل نیز نشان داد:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \nabla \cdot [D_{eff} \nabla C] - v_i \nabla \cdot (C_i) L_1 C_p - (L_2 + L_3) C_i + L_4 \quad (5)$$

که در آن

$$L_1 = L_p \frac{S}{V} [(P_b - P_i) - \sigma_s(\pi_b - \pi_i)](1 - \sigma_f) C_p + P_m \frac{S}{V} \left[\frac{Pe}{e^{Pe} - 1} \right] \quad (6)$$

تصاویر اولیه دارای کنتراست پایین می‌باشند که باعث خواهد شد تا مرز میان دیواره‌ی مویرگ‌ها به خوبی تشخیص داده نشود. لذا با استفاده از تکنیک‌های پیش پردازش، به بهبود کنتراست و کیفیت تصویر ورودی می‌پردازیم. در این تحقیق، ابتدا تصویر رنگی¹ ورودی شامل مویرگ‌ها را وارد برنامه متلب² می‌نماییم. سپس کانال سبز تصویر رنگی را استخراج می‌نماییم. دلیل این کار این است که کانال سبز در مقایسه با کانال‌های قرمز و آبی، دارای کنتراست بالاتری می‌باشد. باید توجه داشت که هر کدام از این کانال‌ها اگر به تنهایی نمایش داده شوند، تصویر به صورت سیاه-سفید نمایش داده خواهد شد.

در مرحله‌ی بعدی با استفاده از الگوریتم کنتراست محدود شده با استفاده از برابری تطبیق پذیر شده هیستوگرام³، اقدام به بهبود کنتراست کانال سبز تصویر ورودی می‌نماییم. توضیحات کامل چگونگی عملکرد این الگوریتم در مرجع [38] آمده است. سپس در قدم بعدی، با استفاده از الگوریتم دیگری اقدام به اشباع سازی شدت رنگ‌های موجود در تصویر می‌نماییم؛ بدین صورت که در تصویر سیاه-سفید، رنگ پیکسل‌های نزدیک به مشکی خالص، مشکی تر و رنگ پیکسل‌های نزدیک به سفید خالص، سفیدتر می‌شوند. دلیل استفاده از این الگوریتم‌ها این می‌باشد که باعث خواهند شد در مقایسه با تصویر خام ورودی به تصویر با کنتراست و همچنین کیفیت بالاتری دست پیدا نماییم. در نتیجه مرزهای بین دیواره مویرگ‌ها و پس زمینه، بهتر قابل تمیز داده شدن خواهند بود.

اگرچه استفاده از الگوریتم‌های قبلی موجب خواهند شد تا به کنتراست و کیفیت بهتری دست پیدا کنیم اما همچنین باعث خواهند شد تا نویزهای موجود در تصویر بیشتر نمایان گردند و لذا برای مراحل بعدی ایجاد مشکل نمایند. به همین علت، در مرحله‌ی بعدی با استفاده از فیلتری که باعث مات شدن نسبی تصویر می‌گردد، اقدام به کاهش تأثیر نویزهای موجود می‌نماییم.

2-1-2- پس پردازش تصویر ورودی

یکی دیگر از بخش‌های پردازش تصویر، قسمت پس پردازش می‌باشد. پس از اعمال الگوریتم‌ها و فیلترهایی که باعث بهبود کلی کیفیت و کنتراست تصویر ورودی می‌شدند، باید نتیجه و خروجی آن‌ها برای قسمت تولید هندسه آماده سازی شود. به همین دلیل، ابتدا تصویر بهبود یافته را تبدیل به تصویر سیاه و سفید مطلق⁴ می‌نماییم. دلیل انجام این کار این است که هنگامی که تصویر به این فرمت در بیاید قسمت‌های دارای نویز به خوبی مشخص خواهند شد و می‌توان آن‌ها با اعمال سر حد⁵ مناسب از میان برد. سر حد مقداری می‌باشد با سعی و خطا به دست می‌آید و در واقع هر پیکسلی که مقدار آن کمتر از آن باشد به مشکی مطلق و هر پیکسلی که مقدار آن مساوی و یا بالاتر از آن باشد، تبدیل به سفید مطلق خواهد شد. به همین ترتیب نواحی دارای نویز مشخص خواهند شد و با سر حد مناسب از بین خواهند رفت. باید توجه داشت که در این جا تصویر، معکوس شده است و جای رنگ سفید و سیاه عوض شده است.

در قدم بعدی، کانتور تصویر قسمت قبل را به دست می‌آوریم. در این جا چون تصویر سیاه و سفید مطلق می‌باشد، مرز بین کانتورها فقط در بین مرز مویرگ‌ها با پس زمینه ایجاد شده و مقداری بین صفر و یک دارند. برای این که نواحی بیشتری شامل مویرگ‌ها بشود، کمترین مقدار کانتور یعنی 0.1 انتخاب شده است.

¹ RGB image

² MATLAB

³ Contrast-Limited Adaptive Histogram Equalization (CLAHE)

⁴ Binary image

⁵ Threshold

⁶ COMSOL Multiphysics

⁷ Level

⁸ Surface

پارامترهای استفاده شده در مدل‌سازی در جدول‌های 1 و 2 نمایش داده شده است.

نکته قابل ذکر در مورد مدل‌سازی، آن است که در این مدل‌سازی جریان ردیاب و همچنین مایع میان بافتی در نظر گرفته شده است. بنابراین تاثیر فشار و سرعت مایع میان بافتی و همچنین فشار خون در مدل‌سازی در نظر گرفته شده است.

جریان خون به صورت جریان آرام مدل‌سازی گردیده است. معادله حکم، معادله نویر-استوکس و معادله پیوستگی می‌باشد که به ترتیب در روابط (8) و (9) آورده شده‌اند. ویسکوزیته خون در معادلات مورد بررسی با توجه به جریان خون در مویرگ‌ها از رابطه فارائوس-لیندکوئیست [46] پیروی می‌کند. این رابطه بیان می‌کند که ویسکوزیته ظاهری خون وابسته به قطر مویرگ و میزان غلظت خون است. در این بررسی نیز از همین رابطه استفاده شده است. جزئیات بیشتر در مورد این رابطه در مرجع [41] آورده شده است.

$$\rho_i \left(\frac{\partial v}{\partial t} + (v \cdot \nabla) v \right) = \nabla \cdot \left[-P + \mu(\nabla v + (\nabla v)^T) - \frac{2\mu}{3} (\nabla \cdot v) \right] + F \quad (8)$$

$$\rho(\nabla \cdot v) = 0 \quad (9)$$

پارامترهای مورد استفاده در مدل‌سازی جریان ردیاب

3- دامنه و شرایط مرزی

3-1- دامنه مورد بررسی

دامنه مورد بررسی، یک بافت مستطیل شکل به ابعاد $6.72 \text{ cm} \times 6.09 \text{ cm}$ می‌باشد که شبکه مویرگی و تومور به قطر 3.2 cm وسط آن واقع شده است. چهار رگ والد که سایر رگ‌ها از آن ریشه گرفته‌اند، نیز در شبکه وجود دارد. شبکه مویرگی با استفاده از الگوریتم توضیح داده شده در بخش 1-2 تولید شده است. دو رگ والد در لبه بالایی و پایینی شبکه و دو رگ دیگر در میان شبکه قرار گرفته‌اند.

3-2- شرایط مرزی

برای شبیه‌سازی جریان خون، فشار ورودی و خروجی رگ‌های والد به صورت زیر در نظر گرفته شد:

جدول 1 پارامترهای استفاده شده در مدل‌سازی بافت نرمال و تومور

Table 1 Summary of parameters used in tumor and normal tissue modeling

پارامتر	توضیحات	مقدار	مرجع
π_b	فشار اسمزی پلاسما	20 [mmHg]	[39]
π_t	فشار اسمزی مایع میان بافتی	10 [mmHg] (بافت نرمال) 15 [mmHg] (تومور)	[39]
S/V	سطح بر حجم	70 [1/cm] (بافت نرمال) 200 [1/cm] (تومور)	[39]
σ_s	ضریب انعکاس اسمزی	0.91 (بافت نرمال) 0.82 (تومور)	[39]
D_{eff}	ضریب دیفیوژن	$0.37 \times 10^{-9} \text{ [mm}^2/\text{s]}$ (بافت نرمال) $1.23 \times 10^{-9} \text{ [mm}^2/\text{s]}$ (تومور)	[39]
L_p	هدایت هیدرولیکی	$0.36 \times 10^{-7} \text{ [cm}/(\text{mmHg} \cdot \text{s})]$ (بافت نرمال) $2.80 \times 10^{-7} \text{ [cm}/(\text{mmHg} \cdot \text{s})]$ (تومور)	[39]

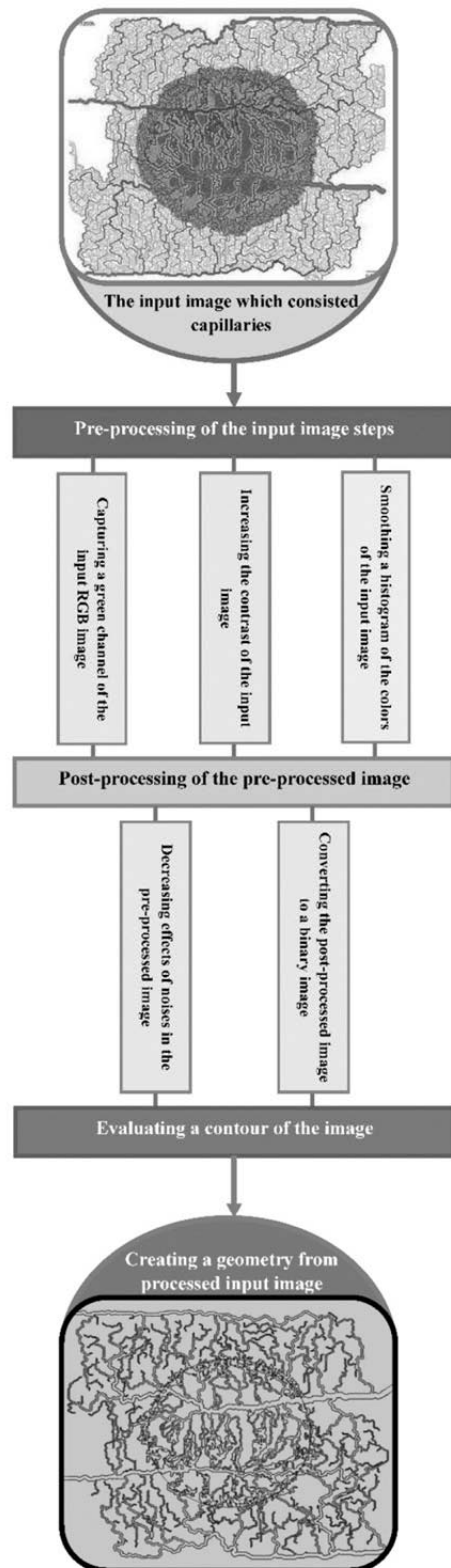


Fig. 2 Fellow chart of different steps which have been taken in the image processing stage for creation of the geometry from an input image

شکل 2 فلوچارت مراحل طی شده در قسمت پردازش تصویر برای ساخت هندسهی دامنه‌ی حل از تصویر ورودی

$$L_2 = P_m \frac{S}{V} \left[\frac{Pe}{e^{Pe} - 1} \right] \quad (7)$$

تومور اتفاق افتاده است. چرا که در ناحیه تومور رگها دارای نشت (ضریب تراوایی بالا) بیشتری هستند.

تغییرات غلظت ردیاب برای مدت 1 ساعت مورد بررسی قرار گرفته است. توزیع غلظت در بافت مورد بررسی در زمان های مختلف در "شکل 5" نشان داده شده است. این غلظت در زمان های 60، 180، 600، 1800، 3600 ثانیه بعد از تزریق نمایش داده شده اند.

همان طور که در "شکل 5" نیز قابل مشاهده است غلظت FDG به دلیل این که بافت توموری تمایل به جذب بیشتری از آن را دارد در این ناحیه

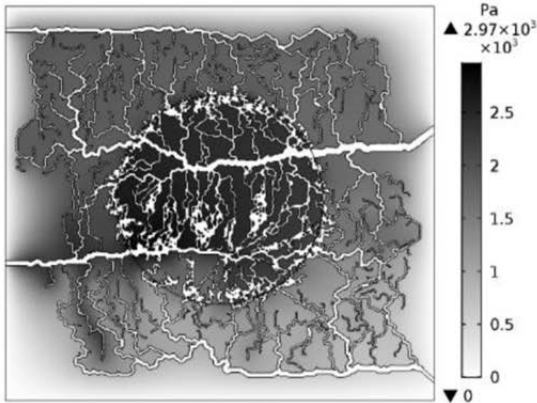
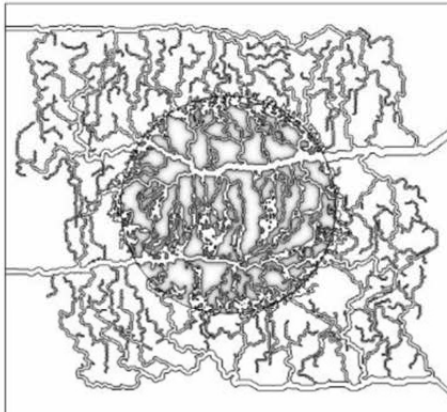
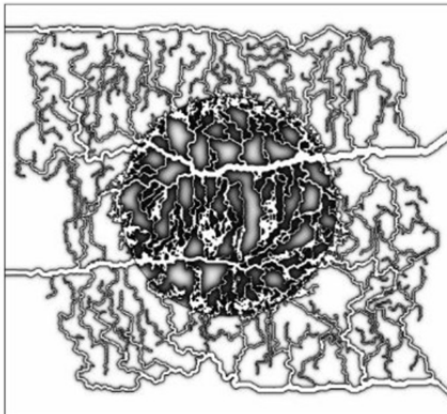


Fig. 4 Interstitial pressure distribution in both normal and tumor tissue. شکل 4 توزیع فشار میان بافتی در بافت های نرمال و توموری



60s



180s

جدول 2 - پارامترهای استفاده در مدل سازی جریان ماده حل شدنی

پارامتر	توضیحات	مقدار	مرجع
D_{eff}	ضریب دیفیوژن	$0.38 \times 10^{-9} [mm^2/s]$ (بافت نرمال) $2.50 \times 10^{-9} [mm^2/s]$ (تومور)	[43,42]
P_m	نفوذپذیری رگ نسبت به ردیاب	$2.26 \times 10^{-6} [m/s]$ (بافت نرمال) $7.83 \times 10^{-6} [m/s]$ (تومور)	[44]
k_3	نرخ انتقال	$8.20 \times 10^{-4} [1/min]$ (بافت نرمال) $5.1667 \times 10^{-5} [1/min]$ (تومور)	[45]
k_4	نرخ انتقال	$6.70 \times 10^{-4} [1/min]$ (بافت نرمال) $1.1667 \times 10^{-5} [1/min]$ (تومور)	[45]
k_5	نرخ انتقال	$5.30 \times 10^{-4} [1/min]$ (بافت نرمال)	[45]

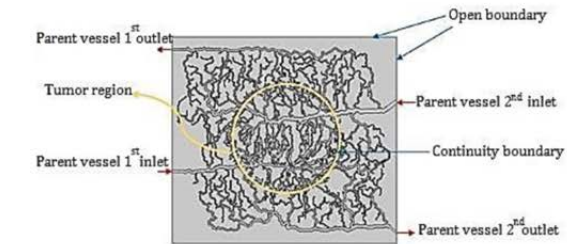


Fig. 3 Schematic of boundary conditions

شکل 3 شماتیک شرایط مرزی مورد استفاده

$$P_{inlet.1} = 35 \text{ mmHg}$$

$$P_{outlet.1} = 25 \text{ mmHg}$$

$$P_{inlet.2} = 20 \text{ mmHg}$$

$$P_{outlet.2} = 10 \text{ mmHg}$$

مقادیر استفاده شده در ورودی و خروجی رگ های والد براساس فشار متوسط در شبکه مویرگی در بدن و میزان افت فشار در این شبکه ها به دست آمده است. این اعداد براساس کار سایرین در این زمینه انتخاب شده است [48, 47].

شرط پیوستگی برای غلظت و شار غلظت در مرز مشترک بین بافت نرمال و توموری در نظر گرفته شده است:

$$(D_{eff}^t \nabla C + v_i C)|_{\Omega^-} = (D_{eff}^n \nabla C + v_i C)|_{\Omega^+} \quad (10)$$

$$C|_{\Omega^-} = C|_{\Omega^+} \quad (11)$$

شرط مرزی مرز باز¹ نیز برای لبه های دامنه استفاده شده است (شکل 3). در واقع این شرط مرزی به گونه است که اجازه می دهد پدیده هایی که در مرز تولید می شوند، بدون تحمل انحراف قابل توجه و تاثیر بر حل داخلی از مرز عبور کنند. در زمینه انتقال جرم، این شرط مرزی اجازه جابجایی به داخل و خارج مرز را می دهد:

$$-n \cdot \nabla C = 0 \quad (12)$$

4- نتایج

تولید هندسه نشان داده شده در "شکل 3" توسط نرم افزار متلب انجام شده است. همچنین معادلات حاکم بر مسئله نیز توسط نرم افزار کامسول که نرم افزاری مبتنی بر المان محدود است حل شده اند. صحت روش عددی به کار رفته در این مقاله پیش از این در مقالات [41,24] مورد بررسی قرار گرفته است.

شبکه رگی با تومور و چهار رگ والد مورد بررسی قرار گرفت. بیشترین مقدار فشار میان بافتی 2969.9 پاسکال می باشد (شکل 4). این مقدار داخل

¹ Open boundary

آن کاهش می یابد. با توجه به "شکل 6" تغییرات غلظت ردیاب محصور (ردیاب داخل سلول) و "شکل 5" که تغییرات غلظت ردیاب آزاد را نشان می دهد، قابل ملاحظه است که تغییرات غلظت ردیاب محصور برخلاف جهت ردیاب آزاد است. در لحظات اولیه غلظت ردیاب محصور بسیار کم (نزدیک به

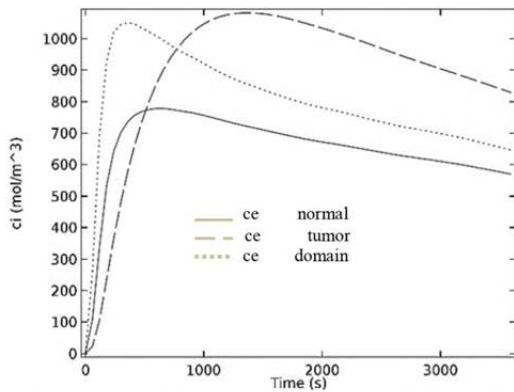


Fig. 6 Average extracellular tracer concentration within Normal tissue, Tumor and the whole domain.

شکل 6 میانگین غلظت ردیاب خارج سلولی در بافت نرمال، تومور و کل دامنه مورد بررسی

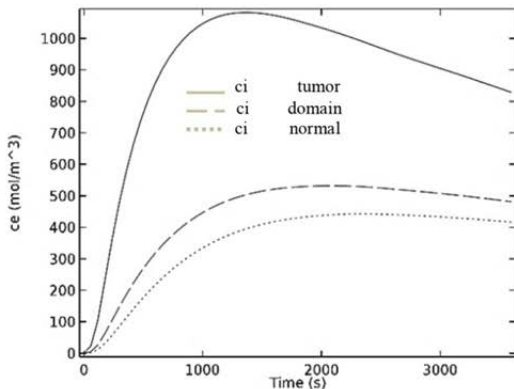


Fig. 7 Average intracellular tracer concentration within Normal tissue, Tumor and the whole domain.

شکل 7 میانگین غلظت ردیاب داخل سلولی در بافت نرمال، تومور و کل دامنه مورد بررسی

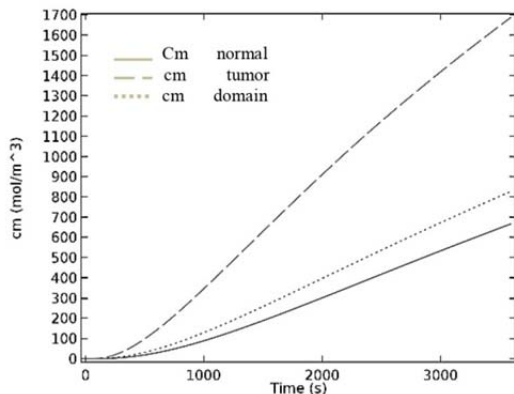
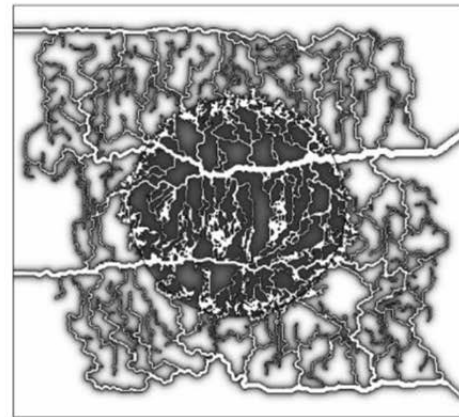
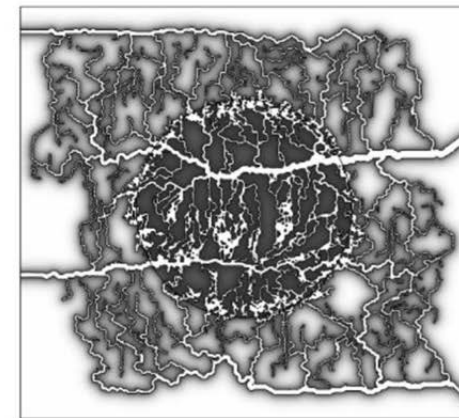


Fig. 8 Average 6-phosphate intracellular tracer concentration within Normal tissue, Tumor and the whole domain.

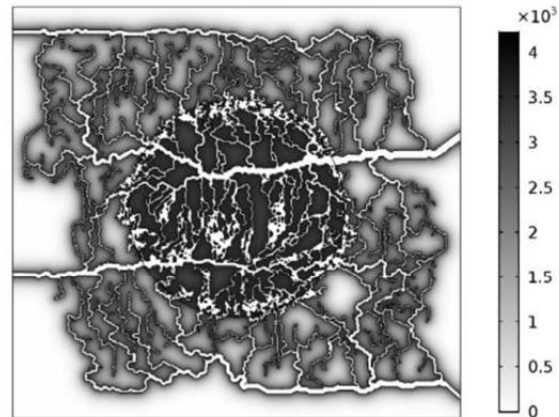
شکل 8 میانگین غلظت ردیاب فسفات شده داخل سلول در بافت نرمال، تومور و کل دامنه مورد بررسی



600s



1800s



3600s

Fig. 5 FDG concentration distribution in both normal and tumor tissue

شکل 5 توزیع غلظت FDG در بافت های نرمال و توموری

بیشتر از بافت نرمال است که این امر می تواند در تشخیص ناحیه توموری کمک زیادی نماید.

به منظور بررسی بهتر نتایج به دست آمده، میانگین غلظت FDG در هر لحظه محاسبه و رسم شده اند. این موضوع به دلیل نزدیک بودن نتایج به روش های که در دیدگاه فارماکولوژی به کار برده می شود و در آن توزیع مکانی یکنواخت فرض می شود می تواند جالب باشد.

در "شکل های 6-9" قابل مشاهده است که در لحظات اولیه غلظت ردیاب آزاد (ردیاب بیرون سلولی) غالب بوده و با گذر زمان به تدریج غلظت

بافت نرمال	n
فشار $(\text{kgm}^{-1}\text{s}^{-2})$	P
تومور	t
بردار سرعت (ms^{-1})	v
علائم یونانی	
لزجت دینامیکی سیال $(\text{kgm}^{-1}\text{s}^{-1})$	μ
چگالی سیال (kgm^{-3})	ρ
سرعت سیال میان بافتی (ms^{-1})	v_i
نرخ انتقال سیال از رگ های خونی به فضای میان بافتی	Φ_b
بافت نرمال و تومور در لبه خارجی تومور	Ω^+ و Ω^-

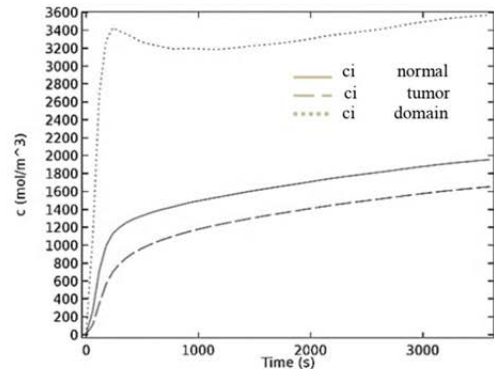


Fig. 9 Average total tracer concentration within Normal tissue, Tumor and the whole domain

شکل 9 میانگین غلظت کل ردیاب در بافت نرمال، تومور و کل دامنه مورد بررسی

صفر) می باشد. با گذر زمان و انجام واکنش، غلظت آن افزایش می یابد. در یک مرحله زمانی، افزایش ناگهانی غلظت ردیاب محصور و کاهش غلظت ردیاب آزاد اتفاق می افتد.

قابل مشاهده است که غلظت ردیاب در ناحیه تومور بیشتر از بافت نرمال می باشد. که این امر به دلیل ضریب تراوایی بالای رگ ها در ناحیه تومور همچنین تمایل تومور به جذب بیشتر گلوکوز نسبت به بافت نرمال است.

5- بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش جریان خون در رگ ها، جریان میان بافتی و انتقال ماده حل شدنی (ردیاب) را به طور همزمان در شبکه مویرگی دو بعدی مورد بررسی قرار دادیم. با مقایسه نتایج به دست آمده، با مطالعات آزمایشگاهی انجام شده توسط سایر پژوهشگران، می توان دریافت که نتایج تطابق بسیار خوبی با نتایج آزمایشگاهی دارند. نکته قابل توجه در این بررسی، آن است که پژوهش های پیشین، شبکه مویرگی مورد بررسی یک بعدی بوده و توسط محاسبه های ریاضی پیچیده تولید می شود. که نسبت به روش استفاده شده در این پژوهش، دارای دقت پایین می باشد. در این کار با استفاده از تولید شبکه مویرگی از یک تصویر دلخواه با رگ های دو بعدی به ارتقاء مدل سازی پرداختیم. سپس با اعمال معادلات جابجایی-پخش-واکنش توزیع ردیاب را با در نظر گرفتن جریان خون و مایع میان بافتی در بافت سرطانی به دست آوردیم. که این امر ما را به آنچه در واقعیت اتفاق می افتد نزدیکتر ساخت. تمرکز ما در پژوهش های آینده بر روی مدل سازی با استفاده از هندسه های سه بعدی و تصاویر واقعی از بافت های بیولوژیکی می باشد.

6- فهرست علائم

C_p	غلظت ردیاب در پلاسما (molm^{-3})
C_i	غلظت بیرون سلولی ردیاب عمود (نرمال) بر حجم داخل سلولی (molm^{-3})
C_e	غلظت داخل سلولی ردیاب (molm^{-3})
C_m	غلظت ردیاب فسفاته شده داخل سلول (molm^{-3})
D_{eff}	ضریب موثر دیفیوژن (mm^2/s)
d	کل دامنه (بافت نرمال و تومور)
F	نیروهای جرمی یا حجمی $(\text{kgm}^{-1}\text{s}^{-2})$
k_1 و k_2	نرخ جابجایی بین پلاسما و فضای خارج سلولی (s^{-1})
k_3 و k_4	نرخ جابجایی داخل و خارج سلول (s^{-1})
k_5	نرخ فسفاته شدن (s^{-1})

7- مراجع

- T. G. Karrison, D. J. Ferguson, P. Meier, Dormancy of Mammary Carcinoma after Mastectomy, *National Cancer Institute*, Vol. 91, No. 1, pp.80-85, 1999.
- D. Weckermann, P. Mueller, F. Wawroschek, R. Harzmann, G. Riethmueller, G. Schlimok, Disseminated Cytokeratin Positive Tumour Cells in the Bone Marrow of Patients with Prostate Cancer: Detection and Prognostic value, *Urology*, Vol. 166, No. 2, pp.699-703; 2001.
- 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.
- S. S. Kety, The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues, *Pharmacological Reviews*, Vol. 3, No. 1, pp. 1-41, 1951.
- L. Sokoloff, Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose. *Cerebral Blood Flow Metabolism*, Vol. 1 No. 1, pp.7-36, 1981.
- M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani, M. M. Ter-Pogossian, Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography, *Nuclear Medicine*, Vol. 16, No. 3, pp. 210-224, 1975.
- L. Sokoloff, C. B. Smith, *Basic principles underlying radioisotopic methods for assay of biochemical processes in vivo*, Greitz T, Ingvar DH, Wid en L, (Eds), *The metabolism of the human brain studied with positron emission tomography*, pp. 123-148, New York, Raven Press, 1983.
- G. Blomqvist, S. Pauli, L. Farde, L. Eriksson, et al., Dynamic models of reversible ligand binding. In: Clinical research and clinical diagnosis, (Beckers C, Goffinet A, Bol A,eds), Dardrecht, *The Netherlands: Kluwer Academic Publishers*, pp. 35-44, 1989.
- V. J. Cunningham, S. P. Hume, G. R. Price, R. G. Ahier, et al., Compartmental analysis of diprenorphine binding to opiate receptors in the rat in vivo and its comparison with equilibrium data in vitro, *Cerebral Blood Flow*, Vol. 11, No. 1, pp. 1-9, 1991.
- A. A. Lammertsma, C. J. Bench, S. P. Hume, S. Osman, et al., Comparison of methods for analysis of 492clinical [11C] raclopride studies, *Cerebral Blood Flow*, Vol. 16, No. 1, pp. 42-52, 1996.
- D. Thorwarth, S. M. Eschmann, F. Paulsen, M. Alber, A kinetic model for dynamic [18F]-Fmiso PET data tobanalyse tumour hypoxia, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 50, No. 10, pp. 2209-2224, 2005.
- W. Wang, J. Georgi, S. A. Nehme, M. Narayanan, et al., Evaluation of a compartmental model for estimating tumor hypoxia via FMISO dynamic PET imaging, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 54, No. 10, pp. 3083-3099, 2010.
- C. Cobelli, D. Foster, G. Toffolo, *Tracer Kinetics in Biomedical Research*, Kluwer Academic Publishers, pp. 77-79, 2002.
- J. D. Flessner, R. L. Dedrick, R. G. Blasberg, A distributed model of peritoneal-plasma transport: tissue concentration gradients, *Physiology-Renal Physiology*, Vol. 248, No. 3, pp. F425-F435, 1985.
- M. F. D. Flessner, R. L. Schultz, A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations, *Physiology-Renal Physiology*, Vol. 246, No. 4, pp. R597-R607, 1984.
- R. K. Jain, Normalization of tumor vasculature: An emerging concept in antiangiogenic therapy, *Science*, Vol. 307, No. 5706, pp. 58-62, 2005.
- R. K. Jain, R. T. Tong, L. L. Munn, Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model, *Cancer Research*, Vol. 67, No. 6, pp. 2729-2735, 2007.
- C. H. Wang, J. Li, Three-dimensional simulation of IgG delivery to tumors, *Chemical Engineering Science*, Vol. 53, No. 20, pp. 3579-3600, 1998.
- 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.
- C. C. Wang, J. Li, C. S. Teo, T. Lee, The delivery of BCNU to brain tumors, *Control Release*, Vol. 61, No. 1-2, pp. 21-41, 1999.
- J. Zhao, Salmon H., Sarntinoranont M., Effect of heterogeneous vasculature on interstitial transport within a solid tumor, *Microvascular Research*, Vol. 73, pp. 224-236.

- [36] M. Soltani, M. Sefidgar, M. E. Casey, R. L. Wahl, et al., Comprehensive Modeling of the Spatiotemporal Distribution of PET Tracer Uptake in Solid Tumors based on the Convection Diffusion Reaction Equation, *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC)*, IEEE, pp. 1-12, 2014.
- [37] M. Welter, K. Bartha, H. Rieger, Vascular remodelling of an arterio-venous blood vessel network during solid tumour growth, *Theoretical biology*, Vol. 259, No. 3, pp. 405-422, 2009.
- [38] K. Zuiderveld, Contrast limited adaptive histogram equalization, In *Graphics gems IV*, pp. 474-485. Academic Press Professional, Inc., 1994.
- [39] M. Sefidgar, M. Soltani, H. Bazmara, M. Mousavi, et al., Interstitial Flow in Cancerous Tissue: Effect of Considering Remodeled Capillary Network, *Tissue Science and Engineering*, Vol. 4, pp. 2, 2014.
- [40] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, H. Bazmara, et al., Effect of tumor shape, size and tissue transport properties on drug delivery to solid tumors, *Biological Engineering*, Vol. 8, pp. 12, 2014.
- [41] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, M. Sadeghi, et al., Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature, *Microvascular Research*, 2015.
- [42] H. Backes, M. Walberer, H. Endepols, B. Neumaier, et al., Whiskers area as extracerebral reference tissue for quantification of rat brain metabolism using (18) F-FDG PET: application to focal cerebral ischemia, *Nuclear Medicine*, Vol. 52, No. 8, pp. 1252-1260, 2011.
- [43] S. Choi, J. Paeng, C. Sohn, J. Pagsisihan, Y. Kim, et al., Correlation of 18F-FDG uptake with apparent diffusion coefficient ratio measured on standard and high value diffusion MRI in head and neck cancer, *Nuclear Medicine*, Vol. 52, pp. 1056-1-62, 2011.
- [44] C. J. Kelly, M. Brady, A model to simulate tumour oxygenation and dynamic [18F]-Fmiso PET data, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 51, pp. 5859-5873, 2006.
- [45] H. Er, A. Erden, N. Kucuk, E. Gecim, Correlation of minimum diffusion coefficient with maximum standardized uptake of flurodeoxyglucose PET-CT in patients with rectal adenocarcinoma, *Diagnostic and Interventional Radiology*, Vol. 20, No. 2, pp. 105-109, 2014.
- [46] A. Pries, D. Neuhaus, and P. Gaetgens, Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit, *American Journal of Physiology*, Vol. 263, pp. 1770-1778, 1992.
- [47] A. Stephanou, S. Mcdougall, A. Anderson, M. Chaplain, Mathematical modelling of the influence of blood rheological properties upon adaptative tumour-induced angiogenesis, *Mathematical and Computer Modelling*, Vol. 44, No. 1-2, pp. 96-123, 2006.
- [48] M. Chaplain, S. Mcdougall, A. Anderson, Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis., *Annual review of biomedical engineering*, Vol. 8, pp. 233-257, 2006.
- [22] D. Y. Arifin, K. Y. T. Lee, C-H. Wang, Chemotherapeutic drug transport to brain tumor, *Control Release*, Vol. 137, No. 3, pp. 203-210, 2009.
- [23] G. L. Pishko, G. W. Astary, T. H. Mareci, M. Sarntinoranont, Sensitivity analysis of an image-based solid tumor computational model with heterogeneous vasculature and porosity, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 39, No. 9, pp. 2360-2373, 2011.
- [24] M. Soltani, P. Chen, Effect of tumor shape and size on drug delivery to solid tumors, *Biological Engineering*, Vol. 6, pp. 1-11, 2012.
- [25] M. Soltani, M. Sefidgar, H. Bazmara, S. Sheikhabaei, et al., Spatiotemporal Distribution of the FDG PET Tracer in Solid Tumors: Contributions of Diffusion and Convection Mechanisms, *Medical Physics*, Vol. 42, pp.1-5, 2015.
- [26] S. Chaudhuri, S. Chatterjee, N. Katz, M. Nelson, M. Goldbaum, Detection of blood vessels in retinal images using two-dimensional matched filters, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 8, No. 3, pp. 263-269, 1989.
- [27] B. Zhang, L. Zhang, F. Karray, Retinal vessel extraction by matched filter with first-order derivative of Gaussian, *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 40, No. 4, pp. 438-445, 1994.
- [28] J. Malek, A. T. Azar, Impact of retinal vascular tortuosity on retinal circulation, *Neural Computing and Applications*, Vol. 26, pp. 25-40, 2015.
- [29] M. Sofka and C. V. Stewar, Retinal vessel extraction using multiscale matched filters confidence and edge measures, Technical Reports, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 25, No. 12, pp. 1531-1546, 2006.
- [30] R. M. Rangayyan, F. Oloumi, P. Eshghzadeh-Zanjani, F. J. Ayres, Detection of blood vessels in the retina using Gabor filters, *Proceeding of The 20th Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering*, Vancouver, Canada April 22-26, 2007.
- [31] T. Pock, Janko, R. Beichel, H. Bischof, Multiscale medialness for robust segmentation of 3D tubular structures, *The 10th Computer Vision with Workshop*, Australia, June 10-12, 2005.
- [32] N. Strisciuglio, G. Azzopardi, M. Vento, N. Petkov, Multiscale blood vessel delineation using B-COSFIRE filters, *Proceeding of International Conference on Computer Analysis of Images and Patterns*, Springer, pp. 300-312, 2015.
- [33] D. Monnich, E. Troost, J. Kaanders, W. Oyen, et al., Modelling and simulation of [18F] fluoromisonidazole dynamics based on histology-derived microvessel maps, *Institute of Physics in Medicine and Biology*, Vol. 54, pp. 2045-2057, 2011.
- [34] D. Monnich, E. Troost, J. Kaanders, W. Oyen, et al., Modelling and simulation of the influence of acute and chronic hypoxia on [18F] fluoromisonidazole PET imaging, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 57, No. 6, pp. 1675-1684, 2012.
- [35] D. Monnich, E. Troost, J. Kaanders, W. Oyen, et al., Correlation between tumor oxygenation and 18F-Fluoromisonidazole PET data simulated based on microvasculature images, *Acta Oncologica*, Vol. 52, pp. 1308-1313, 2013.