

## مدل سازی سه بعدی سلولی و همگن سازی میکرومکانیکی بافت نامنظم مغز

در این مقاله یک روش میکرومکانیکی برای تحلیل و همگن سازی ماده‌ی ناهمگون بافت مغز ارائه شده است. روش پیشنهادی به توسعه‌ی یک مدل سه بعدی سلولی برای همگن سازی قسمت نامنظم بافت مغز منجر شده است که در آن سعی شده است تا حد امکان پیچیدگی‌های ساختاری نرون با کمترین ساده سازی مورد استفاده قرار گرفته و نتایج دقیق تری حاصل شود. در فرآیند مشخصه سازی خواص، رفتار مواد سازنده بافت مغز؛ یعنی نرون و ماتریس برون سلولی، الاستیک فرض شده‌اند. مدل حاصل با استفاده از روش المان محدود از چند منظر میکرومکانیکی مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج نشان دادند مدل ارائه شده به خوبی رفتار بافت را شبیه سازی می‌کند. همچنین نتایج نشان می‌دهند که به دلیل پایین بودن نسبت طول به قطر (نسبت منطری) در هسته‌ی نرون، افزایش تعداد نرون‌ها در المان نماینده حجم تاثیر کمی بر بهبود خواص مکانیکی، مانند مدول الاستیک، بافت دارد و خواص نزدیک به پیش بینی حد پایین یا مدل رویس می‌باشند. بررسی میدان تنش محلی ایجاد شده در بافت که حاصل از بارگذاری فشاری بر المان نماینده حجم، به عنوان نماینده بافت مغز، می‌باشد بیانگر بیشینه بودن تنش در نرون‌ها و به خصوص در محل اتصال نوریت‌ها (آکسون و دندریت‌ها) به هسته (حجم سلولی) و همچنین در نوریت‌ها می‌باشد.

حسین جوکار<sup>۱</sup>

دانشجوی کارشناسی ارشد

مجید بنی اسدی<sup>۲</sup>

استادیار

مجتبی حقیقی یزدی<sup>۳</sup>

استادیار

مریم مزرعه‌ئی فراهانی<sup>۴</sup>

دانشجوی تخصص

نبی الله ابولفتحی<sup>۵</sup>

استادیار

واژه‌های راهنما: میکرومکانیک، همگن سازی، بافت مغز، المان نماینده حجم، المان محدود

### ۱- مقدمه

در دهه‌های اخیر دانش بیومکانیک برای ایجاد ارتباط بین مهندسی مکانیک و علم پزشکی بنا نهاده شده است، تا به رفتار بیولوژیکی بدن موجودات زنده و مخصوصاً انسان پی برده شود. در این زمینه یکی از شاخه‌های مورد توجه دانشمندان تعیین خواص و رفتار اعضای مانند مغز، استخوان، رگ و ... بوده است. مغز به عنوان پیچیده ترین عضو موجودات زنده، که به عنوان کامپیوتر و مرکز سیستم عصبی نیز از آن یاد می‌شود توجه خاص تری را در این میان به خود جلب کرده است.

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه تهران، تهران

<sup>۲</sup> نویسنده مسئول، استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه تهران، تهران [m.baniassadi@ut.ac.ir](mailto:m.baniassadi@ut.ac.ir)

<sup>۳</sup> استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه تهران، تهران

<sup>۴</sup> دانشجوی تخصص، داخلی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

<sup>۵</sup> استادیار، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۲/۲۴، تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۷/۱۱

با وجود انجام تحقیقات زیاد در این زمینه، همچنان کمبودهای فراوانی قابل لمس می‌باشد. به همین دلیل است که مغز به عنوان ناشناخته‌ترین عضو بدن انسان شناخته می‌شود. این عضو بسیار مهم در معرض آسیب‌های کوچک می‌تواند آسیب‌های جسمی و روانی شدیدی حتی مرگ را منجر شود. بنابراین نیاز به درک ابعاد گوناگون بافت مغز امری ضروری به نظر می‌رسد. اصطلاح صدمه‌ی مغزی ضربه‌ای<sup>۱</sup> (TBI) به ضربه‌ی ناگهانی به سر و در نتیجه مغز اطلاق می‌شود. هر ساله حدود ۱/۷ میلیون از موارد اورژانس و بستری و مرگ در آمریکا مربوط به این نوع آسیب می‌باشد [۱].

این آسیب‌ها در شرایط مختلفی مانند تصادف، ورزش و برخوردهای فیزیکی اتفاق می‌افتند. ضربه‌ی مغزی<sup>۲</sup> از شایع‌ترین مدل‌های TBI می‌باشد که یکی از فاجعه‌انگیزترین انواع صدمه‌های آن آسیب منتشره‌ی اکسانی<sup>۳</sup> (DAI) است که سلول‌های عصبی را تخریب می‌کند [۲، ۳]. برای دستیابی و فهم دقیق‌تر مکانیزم TBI گروه‌های تحقیقاتی زیادی مدل‌های ساختاری و در نتیجه عددی متعددی را ارائه کرده‌اند، اما نکته‌ی کلیدی برای توسعه‌ی مدل عددی (المان محدود<sup>۴</sup>) واقع‌گرایانه از مجموعه‌ی پیچیده‌ی مغز ارتقاء شناخت ویژگی‌های این ماده است. بنابراین یافتن رفتار مکانیکی بافت تحت نیروهای مختلف برای فهمیدن بهتر مکانیزم TBI مهم می‌باشد. مطالعات بیومکانیکی زیادی برای مشخص کردن و بررسی خواص مکانیکی این بافت انجام شده است. بسیاری از این پژوهش‌ها در مقیاس ماکرو صورت گرفته‌اند چرا که این بافت در مقیاس میکرو با پیچیدگی‌های خاص خود از جمله پیچیدگی هندسی همراه می‌باشد. بر این اساس ماده‌ی مغز تحت تست‌های اندازه‌گیری مختلف مانند فشار، کشش و برش متناوب (در محیط مصنوعی<sup>۵</sup>) قرار گرفته است [۴-۸]. همچنین در محیط طبیعی تست دندان‌گذاری برای مطالعه‌ی تاثیر فشار خون در رگ و قیدهای مکانیکی تحمیل شده توسط جمجمه بر ویژگی‌های مکانیکی بافت مغز استفاده شده است [۹].

اخیرا مدل‌های ماده‌ای هاپیرالاستیک برای مغز استفاده شده است تا رفتار مکانیکی غیر خطی بافت مغز را تحت تغییر شکل بزرگ بیان کند. رشید و همکارانش [۱۰] به منظور بررسی اثر نرخ کرنش بر رفتار مکانیکی بافت مغز، تست‌های کشش با نرخ کرنش بالا را بر روی نمونه‌های بافت مغز بررسی کردند. همچنین یک مدل رفتاری به نام آگدن<sup>۶</sup> یک ترمی را برای رفتار غیر خطی هاپیرالاستیک بافت مغز ارائه کردند و پارامترهای مدل ارائه شده را با روش المان محدود معکوس که از برازش نتایج المان محدود با نتایج آزمایشگاهی بدست می‌آید ارائه نمودند. فنگ و همکارانش [۱۱] برای مشخص کردن پارامترهای مورد نیاز در مدل ساختاری هاپیرالاستیک که بیانگر رفتار مکانیکی غیر ایزوتروپ قسمت سفید باشد، تست برش دینامیکی بر روی قسمت سفید مغز انجام دادند. لکسری و همکارانش [۱۲] تست‌های افت تنش<sup>۷</sup> فشاری را برای تعیین مدل رفتاری بافت مغز تحت نیروی فشاری محدود انجام دادند.

<sup>1</sup> Traumatic Brain Injury

<sup>2</sup> Concussion

<sup>3</sup> Diffuse Axonal Injury

<sup>4</sup> Finite Element

<sup>5</sup> In vitro

<sup>6</sup> Ogden

<sup>7</sup> Stress relaxation

آن‌ها مدل ریولین تعمیم یافته را برای قسمت حجم ثابت و مدل دو پارامتری آگدن را برای قسمت تغییر شکل حجمی در نظر گرفتند و پارامترهای ماده‌ی هایپرالاستیک را با کمک برازش داده‌ها بر منحنی‌های حجم ثابت که بیان کننده پاسخ الاستیک پایا و آنی می‌باشد مشخص کردند. در تحقیقات دیگری شامل [۱۳-۱۵] مطالعات بیومکانیکی انجام شد تا ارتباط بین شدت کرنش یا تنش و TBI ها را بررسی کنند. آن‌ها حد صدمه را برای آکسون‌های جدا از هم و آکسون‌های در هم تنیده تحت نیروهای مختلف مشخص کردند. اخیراً والدز و بلاچندران [۱۶] یک مدل ویسکو-هایپرالاستیک غیر خطی برای بررسی اثر غیرخطی بودن ماده بر گسترش موج‌های تنشی در بافت مغز (تحت نیروی گذرا) معرفی و مکانیزمی را برای صدمه‌ی بافت مغز ارائه کردند.

تحلیل‌های ماکرومکانیک بافت مغز اطلاعات خیلی خوبی از پاسخ مکانیکی بافت مغز در مقابل نیروهای خارجی فراهم کرده‌اند که موجب فهم خوبی از مکانیزم TBI شده‌اند، اگرچه این پژوهش‌ها توانایی بازتاب اطلاعاتی که چگونگی توزیع کرنش و تنش را بین اجزای ساختاری بافت مغز بیان کند ندارند. از سویی تحلیل‌های میکرومکانیکی توانایی شناسایی تاثیر هر عضو آناتومی میکروساختار بر پاسخ تنش و کرنش در بافت را دارد و همچنین خطرپذیرترین ساختار را نسبت به گسیختگی بررسی می‌کند. بنابراین تحلیل میکرومکانیکی می‌تواند اطلاعات مربوط به مکانیزم DAI ارائه نماید.

روش‌های میکرومکانیک المان محدود یک ابزار مناسب و مفید برای بیان رابطه‌ی بین ترکیب بیولوژیکی و رفتار مکانیکی ارائه می‌کنند. دلیل این امر این است که این تکنیک‌ها از هندسه‌ی ماده در مقیاس میکرو، خواص مواد تشکیل‌دهنده و همچنین نسبت حجمی اجزای سازنده بافت استفاده می‌کنند [۱۷].

آربوگاست و مارگلیس [۱۸] یک مدل کامپوزیتی تقویت شده با فیبر ارائه کردند که ترکیبی از آکسون‌های استوانه‌ای احاطه شده به صورت طولی در یک ماتریس برون سلولی<sup>۱</sup> استوانه‌ای بود. هدف آن‌ها مطالعه‌ی رفتار مکانیکی ساقه‌ی مغز تحت نیروی چرخشی<sup>۲</sup> بود که برای این منظور از نتایج آزمایشگاهی برش متناوب روی نمونه ساقه مغز استفاده کردند. آن‌ها همچنین از مدل میکرومکانیکی هاشین [۱۹] استفاده کردند تا رفتار ویسکووالاستیک خطی ساقه‌ی مغز را ارزیابی کنند و راه‌حل تحلیلی برای بیان خواص ویسکووالاستیک خطی آکسون و ماتریس برون سلولی ارائه دهند. نینگ و همکارانش [۲۰] مدل کامپوزیت فیبری یک جهته برای بافت مغز ارائه کردند تا معادله‌ی ساختاری ماده‌ی ویسکووالاستیک ایزوتروپیک عرضی ساقه‌ی مغز را معرفی کنند. آن‌ها پاسخ الاستیک غیرخطی آنی ساقه‌ی مغز را با استفاده از تابع انرژئی، به عنوان رفتار هایپرالاستیک ایزوتروپیک عرضی بافت ارائه کردند. همچنین از یک مدل رفتاری ویسکووالاستیک ایزوتروپ خطی منحصر بفرد برای هر دو عنصر بافت مغز یعنی آکسون‌ها و ماتریس استفاده کردند تا وابستگی زمانی پاسخ بافت را مورد بررسی قرار دهند. ابوالفتحی و همکارانش [۱۷] یک فرآیند میکرومکانیکی را برای مطالعه‌ی خواص مکانیکی ساقه مغز، که رفتار غیر ایزوتروپ دارد، ارائه کردند که متشکل از آکسون‌های ویسکووالاستیک احاطه شده توسط ماتریس برون سلولی بودند. آن‌ها یک روند را ارائه کردند تا خواص مکانیکی چند جهته بافت سفید مغز را مشخص کنند. همچنین از نتایج آزمایشگاهی انجام شده توسط آربوگاست و مارگلیس [۱۸] روی بافت مغز استفاده کردند و خواص ویسکووالاستیک آکسون و ماتریس برون سلولی را تعیین کردند.

<sup>1</sup> Extracellular Cell Matrix (ECM)

<sup>2</sup> Rotational loads

کرمی و همکارانش [۲۱] یک مدل میکرومکانیکی المان محدود را ارائه کردند تا به مطالعه‌ی رفتار مکانیکی همگن شده‌ی بافت مغز تحت تغییر شکل بزرگ بپردازند. در این مدل بافت مغز به عنوان کامپوزیت فیبری متشکل از آکسون و ماتریس هایپر الاستیک غیر ایزوتروپ و غیر خطی در نظر گرفته شده بود.

پن و همکارانش [۲۲] یک تحلیل المان محدود میکرومکانیکی با استفاده از المان نماینده‌ی حجم<sup>۱</sup> به کمک سینماتیک تطابق‌پذیر انجام دادند تا به مطالعه‌ی رفتار مکانیکی آکسون‌ها در بافت، تحت تغییر شکل کششی بزرگ بپردازند. آن‌ها از مدل ساختاری هایپر الاستیک آگدن استفاده کردند تا آکسون‌ها و ماتریس برون سلولی را در بافت سفید مغز نمایش دهند. براساس آنچه ذکر شد محققان زیادی برای مغز خواص گوناگونی ارائه کرده‌اند اما با توجه به اطلاعات نویسندگان مقاله هنوز مدل رفتاری قابل توجهی در این زمینه ارائه نشده است. به طور خاص در مقیاس میکرو به دلیل مقیاس هندسی و محدودیت روش‌های آزمایشگاهی، کمبود محسوس اطلاعات آزمایشگاهی در دسترس برای نرون‌ها و ماتریس برون سلولی در مقالات دیده می‌شود. موضوع مهم در اینجا آن است که توصیف رفتار مواد با استفاده از ابزارهای آزمایشگاهی در مقیاس میکرو پیچیده و گران است. یک راه حل برای این مشکل استفاده از روش‌های مدل‌سازی به عنوان جایگزینی برای روش‌های آزمایشگاهی است. یکی از مهمترین محدودیت‌های کاربردی استفاده از تحلیل میکرومکانیکی روی بافت مغز کمبود رفتار ماده‌ای هر عضو به طور جداگانه است. همچنین می‌توان به محدودیت مهم دیگری از این بافت اشاره کرد که به دلیل پیچیدگی هندسی فراوان آن ایجاد شده است. این محدودیت باعث شده تا داشتن مدل مناسب میکرومکانیکی برای این عضو با مشکل روبرو باشد و همواره مدل‌های ارائه شده دارای ساده‌سازی‌های فراوانی باشند. در این مطالعه به بررسی میکرومکانیکی بافت مغز پرداخته شده است. در اینجا تلاش شده است که مدل هندسی سه بعدی قابل قبولی ارائه شود که نه تنها بر خلاف مدل‌های ارائه شده پیشین به واقعیت این بافت نزدیک‌تر باشد، بلکه مدلی مناسب برای تحلیل قسمت نامنظم مغز، که رفتاری ایزوتروپ دارد، باشد. این مفهوم با استفاده از المان نماینده‌ی حجم صورت گرفته است که نرون‌ها با توزیع تصادفی در ماتریس مربوطه پخش می‌شوند و هر دو الاستیک فرض شده‌اند. فرض پیوند کامل بین اجزای تشکیل دهنده نیز در نظر گرفته شده است. همگن‌سازی مدل ارائه شده بافت مغز به روش المان محدود توسط نرم‌افزار آباکوس<sup>۲</sup> ۶،۱۴ انجام شده است تا خواص مکانیکی المان نماینده که نماینده‌ی بافت در مقیاس ماکرو می‌باشد بدست آید. در آخر بررسی کوتاهی در مورد توزیع تنش در اجزای سازنده صورت گرفته است. در ادامه مقاله به روش انجام پژوهش این مطالعه پرداخته می‌شود که شامل روش مدل‌سازی میکرومکانیکی، مدل ساختاری ماده، ایجاد المان نماینده حجم و همگن‌سازی می‌باشد. در پایان نیز به بررسی نتایج و تحلیل آن‌ها پرداخته می‌شود.

## ۲- روش انجام پژوهش

### ۲-۱- روش مدل‌سازی میکرومکانیکی

روش میکرومکانیک رفتار ماده را با دانستن خواص اجزای سازنده به کمک مفهوم المان نماینده‌ی حجم تعیین می‌کند [۲۳]. نتیجه‌ی این روش این است که ماده‌ی کامپوزیتی ناهمگون با یک ماده‌ی هموزن جایگزین

<sup>1</sup> Representative Volume Element (RVE)

<sup>2</sup> Abaqus

می‌شود. در واقع رفتار میانگین یکپارچه‌ی المان نماینده حجم، نقطه‌ی پیوسته‌ای از ناحیه‌ی تحت بررسی را شبیه‌سازی می‌کند. مزیت روش میکرومکانیک این است که نه تنها خواص کلی کامپوزیت را مشخص می‌کند بلکه مکانیزم‌های مختلف پی بردن به شروع آسیب و گسترش آن و در نهایت گسیختگی ماده را نیز فراهم می‌کند [۲۴-۲۶]. مدل‌های مختلف زیادی از روش‌های میکرومکانیک برای پیش‌بینی رفتار کلی ماده‌ی کامپوزیتی در مقالات بکار گرفته شده‌اند. در این مطالعه روش مشخصه‌سازی میکرومکانیکی که برای تحلیل کامپوزیت‌ها استفاده شده است [۲۵، ۲۷-۲۹]، برای شبیه‌سازی بافت مغز تعمیم داده شده و خواص ماده‌ای آن مشخصه‌سازی شده است.

در این مطالعه از روش المان محدود در تحلیل مدل میکرومکانیکی بهره گرفته شده تا رفتار الاستیک بافت مغز مورد بررسی قرار گیرد. علت در نظر گرفتن رفتار الاستیک در این مطالعه کمبود اطلاعات در دسترس برای اجزای سازنده بافت مغز می‌باشد. قابل ذکر است که ویتک و همکارانش [۳۰] در سال (۲۰۰۹) مدعی شدند که فرض الاستیک برای شبیه‌سازی رفتار بافت در جراحی‌ها قابل قبول می‌باشد.

قسمت‌های مختلف مغز دارای ساختارهایی متفاوت با یکدیگر هستند به عنوان مثال در قسمت ساقه‌ی مغز آکسون‌ها در جهت طولی توزیع شده و خاصیت ایزوتروپیک عرضی دارند. همچنین در قشر مغز<sup>۱</sup> سلول‌های عصبی بصورت نامنظم پخش شده و بافت خاصیت ایزوتروپیک دارد. در اینجا بافت مغز به عنوان یک کامپوزیت دوفازی در نظر گرفته شده است. اجزای تشکیل دهنده شامل نرون به عنوان پرکننده و ماتریس برون سلولی به عنوان ماتریس پایه می‌باشند که جنس آن‌ها الاستیک فرض شده‌اند. در مدل ارائه شده از توزیع تصادفی پرکننده‌ها در ماتریس پایه استفاده شده است که گرچه پیچیدگی‌های تحلیلی و هندسی خاص خود را دارند اما نتایج دقیق‌تری بخصوص در مطالعه‌ی توزیع تنش و کرنش ارائه می‌کنند [۱۷]. شایان ذکر است که می‌توان گفت تقریباً هیچ دونرونی نیستند که از لحاظ هندسی شبیه هم باشند اما مدل کلی آن‌ها مانند شکل (۱) می‌باشد که در آن یک نرون شامل سه قسمت حجم سلولی یا سما و یک آکسون و چندین دندریت می‌باشد.

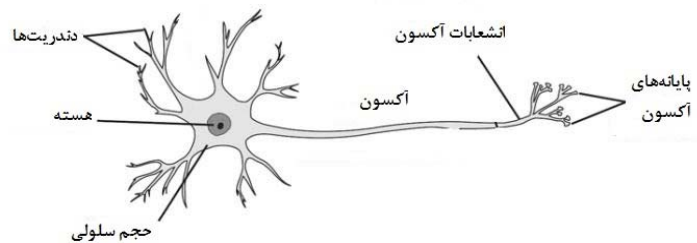
## ۲-۲- المان نماینده حجم و المان محدود

یک المان نماینده حجم سه بعدی، که متشکل از نرون‌هایی که بصورت تصادفی توزیع شده‌اند و ماتریس برون سلولی است، برای بافت مغز شبیه‌سازی و مختصات اجزای المان نماینده حجم به کمک کد متلب تولید شده است. شکل (۲) المان اشاره شده را نشان می‌دهد که مراحل ایجاد این مدل به ترتیب در ادامه آورده شده است. در این کد ورودی‌های مختلفی داده می‌شود که از جمله‌ی مهمترین آن‌ها عبارتند از: اندازه ضلع مکعب، تعداد نرون‌ها، شعاع حجم سلولی، مختصات آکسون و دندریت‌های یک نرون، شعاع نوریت‌ها (آکسون و نرون)، حداقل فاصله‌ی بین حجم‌های سلولی.

الگوریتم این کد به اینصورت می‌باشد که یک نرون در مرکز مکعب که مرکز مختصات نیز در نظر گرفته شده است فرض می‌شود. سپس به اندازه‌ی نرون‌ها نقاطی بصورت تصادفی تحت قیدهایی مشخص در مکعب مورد نظر انتخاب می‌شود. با داشتن این نقاط ماتریس‌های انتقال برای نرون‌ها بدست می‌آیند. همچنین به تعداد نرون‌ها ماتریس دوران تصادفی انتخاب می‌شود.

<sup>1</sup> Cerebral Cortex

سپس ماتریس‌های رندوم انتقال و دوران بر مختصات داده شده برای نوریت‌ها اعمال می‌شود. در مرحله‌ی بعد برخوردیهایی که طی این توزیع ممکن است رخ داده باشد شناسایی می‌شوند که در صورت وجود برخورد بین نرون‌ها و یا خارج شدن نوریت‌ها از مکعب، ماتریس دوران جدیدی برای نرون مورد نظر ایجاد شده و اعمال می‌شود و این حلقه تاجایی ادامه پیدا می‌کند تا هیچ برخوردی بین دو نرون نباشد و المان نماینده‌ی حجم مورد قبولی ایجاد شود. در نهایت مختصات نرون مرجع و ماتریس‌های انتقال و دوران در فایل متنی به عنوان خروجی ذخیره می‌شوند. برای ایجاد مدل مورد نظر در نرم‌افزار آباکوس، کد پایتونی نوشته شده است که خروجی‌های کد متلب را گرفته و المان نماینده‌ی حجم مورد نظر را در آباکوس ایجاد می‌کند. در شکل (۳) نرون مرجع ایجاد شده در نرم‌افزار آباکوس نمایش داده شده است. در این مدل حجم سلولی و ماتریس برون سلولی در نرم‌افزار جامد<sup>۱</sup> و نوریت‌ها تیر<sup>۲</sup> در نظر گرفته شده‌اند. نوریت‌ها به علت طول زیادی که دارند و همچنین اینکه در واقع نسبت طول به قطر آن‌ها بیش از ۱۰ می‌باشد با المان تیر مدل می‌شوند [۳۱]. از طرفی این انتخاب باعث می‌شود که تعداد المان‌های موجود در المان نماینده‌ی حجم به طور محسوسی کاهش یابد و نهایتاً هزینه‌های محاسباتی بطور چشمگیری کم شود. همچنین حجم سلولی به صورت کره شبیه‌سازی شده است. در این مدل‌سازی پیوند بین نرون و ماتریس برون سلولی پیوند کامل در نظر گرفته شده است. برای تعیین این پیوند در نرم‌افزار از دو قید گره‌زنی<sup>۳</sup> بین حجم سلولی و ماتریس برون سلولی و احاطه شده<sup>۴</sup> بین نوریت‌ها و ماتریس برون سلولی استفاده شده است. همچنین برای اتصال حجم سلولی و نوریت‌ها از المان اتصال‌دهنده<sup>۵</sup> جوشی استفاده شده است. در اتصال المان نوریت‌ها به حجم سلولی فرض بر لولا بودن محل اتصال بوده است که با طبیعت نرون سازگار می‌باشد.



شکل ۱- شماتیک سلول عصبی<sup>۶</sup> (نرون)

<sup>1</sup> Solid

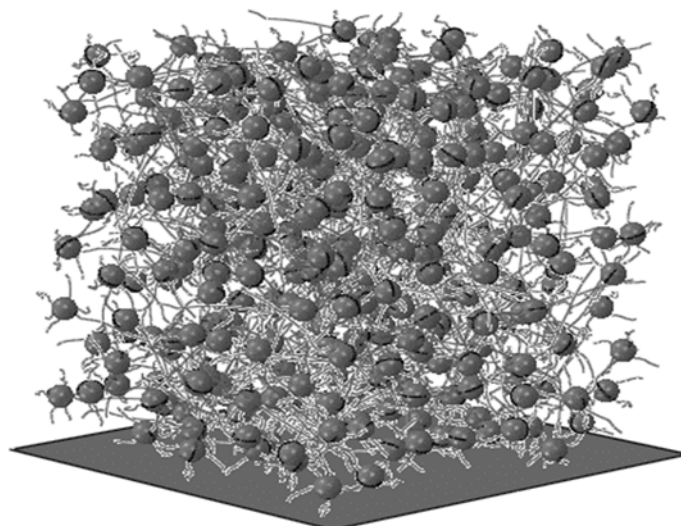
<sup>2</sup> Beam

<sup>3</sup> Tie

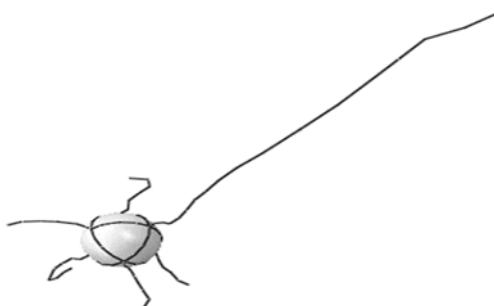
<sup>4</sup> Embedded

<sup>5</sup> Connector element

<sup>6</sup> Neuron



شکل ۲- المان نماینده حجم سه بعدی ایجاد شده در آباکوس



شکل ۳- نرون مرجع ایجاد شده در آباکوس

### ۲-۳- مدل سازی ساختاری بافت و همگن سازی

خواص یا پاسخ مغز در مقیاس پیوسته ممکن است تحت شرایط مختلف مانند شرایط بارگذاری، دما، گرادیان کرنش و پارامترهای فیزیکی دیگر متفاوت باشد. برای شبیه سازی این پاسخها مدل های ساختاری مختلفی پیشنهاد شده است [۴, ۳۲-۳۵]. این مدل های ماده ای و روابط متناظر آنها شامل الاستیک، هایپرالاستیک، ویسکوالاستیک و پروپلاستیک می باشند. براساس اصول میکرومکانیکی خواص یک ماده ی کامپوزیتی می تواند از خواص اجزای سازنده آن، توزیع و جهت آنها تخمین زده شود. جنس اجزای تشکیل دهنده بافت مغز در این مطالعه الاستیک فرض شده است. این فرض تحت سناریوهای تغییر شکل کوچک قابل تکیه هست و دید خوبی نسبت به مدل ارائه شده برای کارهای آتی می دهد. علاوه بر این ویتک و همکارانش [۳۰] معتقدند که هر یک از مدل های ساختاری هایپروویسکوالاستیک، هایپرالاستیک و الاستیک خطی در تعیین تغییر شکل های بافت مغز در جراحی ها دقت کافی برای مدل سازی بافت را می دهند. تحت این فرض رفتار ماده از قانون هوک تبعیت می کند که رابطه ی تنش و کرنش را به صورت زیر ارائه می دهد.

$$\epsilon_{ij} = S_{ijkl} \sigma_{kl} \quad (1)$$

در رابطه (۱)  $\epsilon_{ij}$  تانسور کرنش و  $S_{ijkl}$  ماتریس نرمی و  $\sigma_{kl}$  تانسور تنش می باشند. این رابطه به فرم وویت<sup>۱</sup> در رابطه (۲) نمایش داده شده است [۳۶].

$$[\epsilon] = [S][\sigma] \rightarrow \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \epsilon_3 \\ \epsilon_4 \\ \epsilon_5 \\ \epsilon_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} S_{11} & S_{12} & S_{13} & S_{14} & S_{15} & S_{16} \\ S_{21} & S_{22} & S_{23} & S_{24} & S_{25} & S_{26} \\ S_{31} & S_{32} & S_{33} & S_{34} & S_{35} & S_{36} \\ S_{41} & S_{42} & S_{43} & S_{44} & S_{45} & S_{46} \\ S_{51} & S_{52} & S_{53} & S_{54} & S_{55} & S_{56} \\ S_{61} & S_{62} & S_{63} & S_{64} & S_{65} & S_{66} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sigma_1 \\ \sigma_2 \\ \sigma_3 \\ \sigma_4 \\ \sigma_5 \\ \sigma_6 \end{bmatrix} \quad (2)$$

بسته به تقارن میکروساختاری بافت کامپوزیتی ضرایب ماتریس نرمی می توانند بین ۲۱ (کاملاً غیر ایزوتروپ) و ۲ (کاملاً ایزوتروپ) متفاوت باشند. به عنوان مثال برای ماده‌ی الاستیک اورتوتروپ تعداد ضرایب نامعلوم به ۹ کاهش پیدا می کند که در رابطه (۳) ضرایب مجهول آورده شده اند [۳۷].

$$[\epsilon] = [S][\sigma] \rightarrow \begin{bmatrix} \epsilon_{xx} \\ \epsilon_{yy} \\ \epsilon_{zz} \\ 2\epsilon_{yz} \\ 2\epsilon_{zx} \\ 2\epsilon_{xy} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{E_x} & -\frac{\nu_{yx}}{E_y} & -\frac{\nu_{zx}}{E_z} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{\nu_{xy}}{E_x} & \frac{1}{E_y} & -\frac{\nu_{zy}}{E_z} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{\nu_{xz}}{E_x} & -\frac{\nu_{yz}}{E_y} & \frac{1}{E_z} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{G_{yz}} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{G_{zx}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{G_{xy}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sigma_x \\ \sigma_y \\ \sigma_z \\ \sigma_{xy} \\ \sigma_{xz} \\ \sigma_{yz} \end{bmatrix} \quad (3)$$

برای مطالعه‌ی رفتار الاستیک و نهایتاً مشخصه سازی بافت مورد نظر لازم است تا ضرایب ماتریس نرمی مشخص شوند که برای رسیدن به این مهم نیاز به تست‌های فشار و برش بر روی المان نماینده حجم می باشد. این تست‌ها نیازمند اعمال جابجایی ثابت یا کرنش ثابت به المان نماینده‌ی حجم می باشد. در اعمال جابجایی باید دقت شود که کرنش بدست آمده بیشتر از ۵-۱٪ تغییر شکل نباشد تا در محدوده‌ی کرنش کوچک تعریف شود [۱۷]. شرایط مرزی اعمالی بر روی المان نماینده حجم در تست‌های فشار به این گونه است که یک وجه تحت جابجایی فشاری قرار می گیرد و وجه روبروی آن در جهت جابجایی اعمال شده بسته می شود. همچنین از چهار وجه باقی مانده، دو وجه غیر موازی در جهت عمود بر صفحه بسته می شوند (شکل ۴). این شرایط مرزی توسط شاونینگ [۳۸] معرفی شده است که نتایج مناسبی از آن گرفته شده است.

<sup>1</sup>Voigt



در تست‌های برشی نیز تمام درجات آزادی یک وجه (انتقالی و دورانی) بسته شده و به وجه موازی با آن جابجایی در راستای همان وجه اعمال می‌شود. در این مطالعه در ابتدا فرض بر این است که المان نماینده حجم خاصیت ارتوتروپیک دارد و ماتریس نرمی دارای ۹ ضریب نامشخص می‌باشد. برای مشخص شدن این ضرایب نیاز به ۹ معادله مستقل از هم می‌باشد که این مهم با شش بارگذاری سینماتیکی (جابجایی) امکان‌پذیر می‌باشد. سه بارگذاری فشاری و سه بارگذاری برشی بر روی المان نماینده‌ی حجم به گونه‌ای انتخاب شده‌اند که معادلات بدست آمده مستقل از هم باشند و خواص الاستیک بافت مغز بدست آیند. برای حل این معادلات باید تنش‌ها و کرنش‌های اعمال شده به مدل بعد از بارگذاری نیز محاسبه شوند تا تنها مجهولات ضرایب ماتریس نرمی باشند. این موضوع با نوشتن کد پایتون در نرم‌افزار آباکوس صورت پذیرفت. برای محاسبه‌ی این مقادیر از مفهوم تنش/کرنش حجمی میانگین استفاده می‌شود که رابطه‌ی آن در رابطه (۵و۴) آورده شده است.

$$\langle \sigma \rangle = \frac{1}{V} \int_V \sigma_m dv \quad (۴)$$

$$\langle \varepsilon \rangle = \frac{1}{V} \int_V \varepsilon_m dv \quad (۵)$$

که در آن  $\langle \sigma \rangle$  و  $\langle \varepsilon \rangle$  تنش و کرنش میانگین حجمی (ماکروسکوپی)،  $\sigma_m$  و  $\varepsilon_m$  تنش و کرنش محلی (میکروسکوپی) و  $V$  حجم المان نماینده حجم می‌باشد. با توجه به اینکه خروجی تنش/کرنش که نرم‌افزار آباکوس برای المان تیر می‌دهد محلی می‌باشد، به این معنا که برای مثال تنش  $\sigma_{11}$  ارائه شده براساس مختصات محلی<sup>۱</sup> آن المان می‌باشد که تنش نرمال در جهت طول المان می‌باشد. بنابراین نیاز است که این تنش‌ها در مختصات عمومی<sup>۲</sup> بیان شوند تا قابل جمع شدن با تنش‌های دیگر المان‌های جامد<sup>۳</sup> باشند. بدین منظور از ماتریس انتقال رابطه (۶) استفاده می‌شود تا تنش/کرنش المان‌های تیر به مختصات عمومی منتقل شوند.

$$[\sigma] = [T][\sigma'] [T^t] \quad (۶)$$

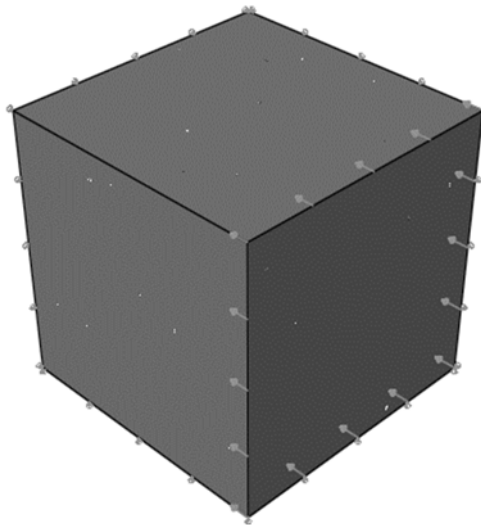
$$T = \begin{bmatrix} \cos \phi_1 \cos \Phi & -\sin \phi_1 & \cos \phi_1 \sin \Phi \\ \sin \phi_1 \cos \Phi & \cos \phi_1 & \sin \phi_1 \sin \Phi \\ -\sin \Phi & 0 & \cos \Phi \end{bmatrix} \quad (۷)$$

که  $\sigma$  تنش المان تیر مورد نظر در مختصات عمومی و  $\sigma'$  تنش در مختصات محلی می‌باشد و  $T^t$  ترانهاده‌ی ماتریس انتقال می‌باشد. زوایای معرفی شده در شکل (۵) آورده شده‌اند [۳۹].

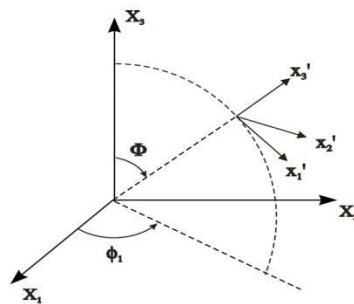
<sup>1</sup> Local coordinate

<sup>2</sup> Global coordinate

<sup>3</sup> Solid



شکل ۴- شرایط مرزی اعمالی بر المان نماینده حجم



شکل ۵- رابطه بین سیستم مختصات محلی و عمومی

بدین ترتیب با داشتن ۹ معادله مستقل که مجهولات آن‌ها فقط ضرایب ماتریس نرمی می‌باشند و معلومات آن‌ها تنش و کرنش حجمی میانگین المان نماینده حجم می‌باشد ضرایب مجهول تعیین می‌شوند و بافت مورد مطالعه مشخصه سازی می‌شود.

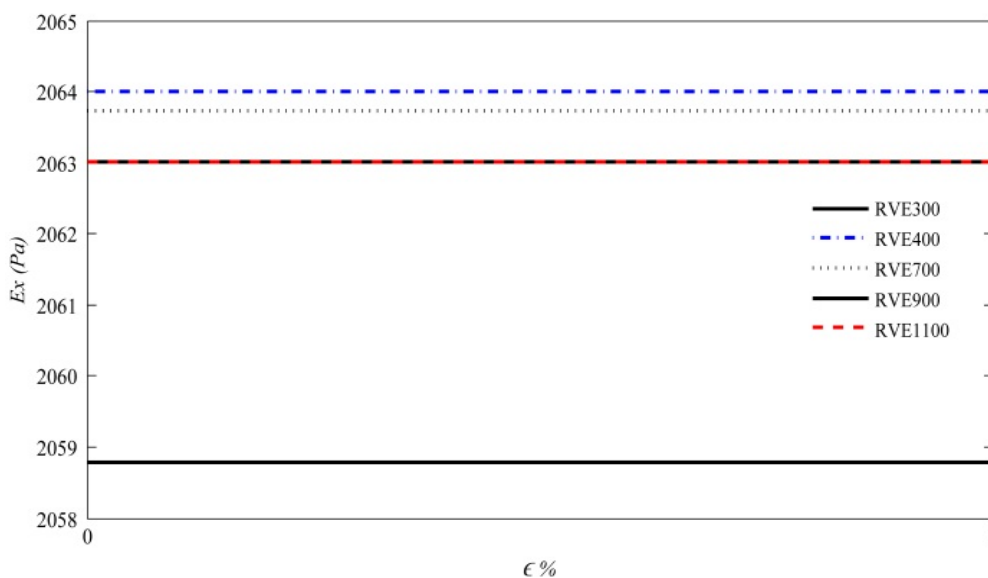
### ۳- نتایج و تحلیل

در این قسمت تحلیل‌های مختلفی انجام شده است و نتایج مورد بررسی قرار گرفته‌اند. خواص در نظر گرفته شده برای نرون و ماتریس برون سلولی در جدول (۱) آورده شده‌اند که با توجه به عدم وجود خواص مکانیکی متفاوت برای اجزای نرون در مقالات فرض بر یکسان بودن خواص مکانیکی اجزای مختلف نرون شده است. در مدل ارائه شده اندازه‌ی قطر حجم سلولی  $50 \mu\text{m}$ ، قطر نوریت‌ها  $1.5 \mu\text{m}$ ، طول آکسون  $300 \mu\text{m}$  و طول دندریت به طور میانگین  $55 \mu\text{m}$  در نظر گرفته شده است. اندازه‌های تعیین شده براساس میانگین اندازه‌ی تعریف شده برای نرون در مغز انتخاب شده‌اند. در تحلیل‌های میکرومکانیک که از مفهوم المان نماینده حجم استفاده می‌شود سائز المان نماینده انتخاب شده اهمیت بسزایی دارد.

با انتخاب نامناسب سایز ذکر شده ممکن است اثرات مرزی بر نتایج اثر بگذارند و نتایج اشتباهی بدست آید. برای انتخاب مناسب این سایز یک کسر حجمی<sup>۱</sup> ثابت در نظر گرفته شده و با اندازه‌های المان نماینده حجم مختلف مقایسه شدند. کسر حجمی فرض شده نرون ۱,۵٪ می‌باشد که نرون‌ها در المان‌های نماینده حجم با ابعاد ۳۰۰ و ۴۰۰ و ۷۰۰ و ۹۰۰ و ۱۱۰۰ توزیع شدند. شکل (۶) مدول الاستیک المان‌های نماینده حجم بالا با کسر حجمی ۱,۵٪ را نشان می‌دهد. نتایج نشان می‌دهند که المان نماینده حجم با ابعاد  $900\mu\text{m}$  گزینه مناسبی می‌باشد چرا که با بزرگتر شدن RVE و ثابت بودن کسر حجمی مدول الاستیک بافت تغییر محسوسی را از خود نشان نداده است. همچنین مشاهده می‌شود که مدول‌های الاستیک در سایزهای کوچکتر از سایز  $900\mu\text{m}$  متفاوت می‌باشند که دلیل این موضوع نمایان شدن اثرات مرزی می‌باشد. از آنجایی که بافت مغز در بعضی نواحی و مخصوصاً در قشر خود رفتار ایزوتروپ از خود نشان می‌دهد نیاز به بررسی ایزوتروپی مدل ارائه شده محسوس می‌باشد. با توجه به این موضوع که در ایجاد المان نماینده حجم از توزیع تصادفی استفاده شده است انتظار می‌رود که مدل ارائه شده رفتاری ایزوتروپ از خود نشان دهد. برای بررسی دقیق‌تر این موضوع المان نماینده حجم به ابعاد  $900\mu\text{m}$  و با کسر حجمی نرون ۳٪ در نظر گرفته شده است.

جدول ۱- خواص مکانیکی اجزای سازنده بافت مغز [۴۰]

ضریب پواسون	مدول الاستیسیته (Pa)	اجزای تشکیل دهنده
۰,۵	۶۱۶۰	نرون
۰,۵	۲۰۴۰	ماتریس برون سلولی



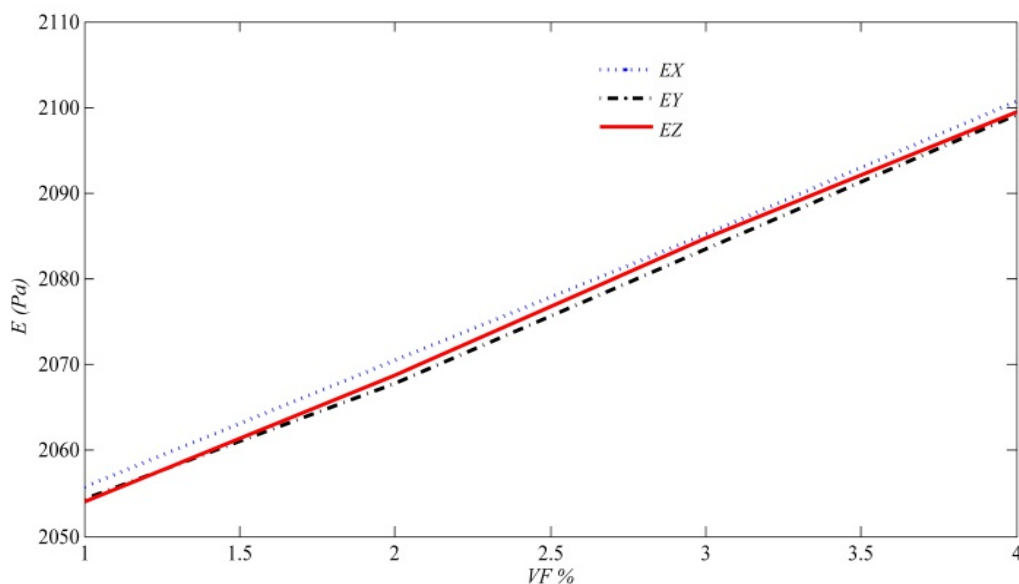
شکل ۶- تاثیر اندازه‌ی المان نماینده حجم با کسر حجمی ۱,۵٪ بر خواص بافت

<sup>1</sup> Volume Fraction

در ابتدا فرض شده است که مدل رفتاری بافت ارتوتروپیک می باشد و مدول الاستیک و برشی در سه جهت محاسبه شده، که نتایج در جدول (۲) آورده شده اند. از آنجایی که هر کدام از مدول های برشی و الاستیک محاسبه شده در سه جهت عمود بر هم تقریباً برابر می باشند، قابل استنباط است که رفتار المان نماینده حجم معرفی شده نیز ایزوتروپ می باشد. به این مفهوم که خواص مکانیکی در مدل ارائه شده مستقل از جهت می باشد. بنابراین با استفاده از این مدل سلولی نیاز به بارگذاری های متعدد نمی باشد و می توان با دو بارگذاری خواص مکانیکی قسمت نامنظم بافت را بدست آورد. پس از انتخاب المان نماینده حجم مناسب به بررسی تاثیر کسر حجمی های مختلف بافت مغز بر مشخصات مکانیکی بافت پرداخته شده است. بیشترین کسر حجمی در نظر گرفته شده ۴٪ می باشد. در این نتایج که در شکل (۷) آورده شده اند مشاهده می شود که با افزایش کسر حجمی نرون ها مدول های الاستیک افزایش یافته اند. در این شکل مشاهده می شود که با توجه به اینکه کسر حجمی افزایش یافته است اما تغییر مقادیر مدول آنچنان زیاد نمی باشد که این موضوع می تواند به دلیل پایین بودن نسبت طول به قطر در (نسبت منطری) حجم سلولی باشد.

**جدول ۲-** خواص مکانیکی بدست آمده برای بافت مغز با کسر حجمی ۳٪

جهت خاصیت مکانیکی	مدول یانگ (Pa)	مدول برشی (Pa)	ضریب پواسون
X	۲۰۸۵,۲۵۸	-	-
Y	۲۰۸۳,۵۲۸	-	-
Z	۲۰۸۴,۷۵۳	-	-
XY	-	۶۹۸,۶۱۲	۰,۴۹۲
XZ	-	۶۹۷,۷۳۶	۰,۴۹۵
YZ	-	۶۹۷,۱۲۳	۰,۴۹۶



**شکل ۷-** تاثیر کسر حجمی های مختلف بر مدول الاستیسیته بافت مغز

البته نسبت منظری در نوریت‌ها و مخصوصاً در آکسون بزرگ می‌باشد ولی این موضوع تأثیری در افزایش چشمگیر مدول الاستیک با افزایش کسر حجمی نرون نمی‌گذارد. دلیل این موضوع پایین بودن نسبت حجم نوریت‌ها به حجم هسته نرون می‌باشد. می‌توان نتیجه گرفت که در نواحی از مغز که هسته نرون حجم کمتری دارد و در عوض نوریت‌ها حجم بالاتری دارند، افزایش کسر حجمی می‌تواند خواص مکانیکی مانند مدول الاستیک را به طور محسوسی افزایش دهد. همچنین در قسمت‌هایی از مغز مانند ساقه‌ی آن، که توسط ابوالفتحی و همکارانش [۱۷] بررسی شدند، به علت اینکه فقط آکسون‌ها در ماتریس بروی سلولی احاطه شده‌اند و آکسون‌ها نیز دارای نسبت منظری بالایی می‌باشند با افزایش کسر حجمی آکسون‌ها مدول الاستیک به‌طور محسوس قابل افزایش باشد.

در شکل (۸) مقایسه‌ای بین  $E_x$  بدست آمده از نتایج المان محدود و همچنین محدوده‌ی پایین<sup>۱</sup> (مدل رویس<sup>۲</sup>) و محدوده بالا<sup>۳</sup> (مدل وویت) [۴۱] که برای کامپوزیت‌ها استفاده می‌شود آورده شده است. انتظار می‌رود که در صورت صحیح بودن مدل ارائه شده این مقادیر بین حدود پایین و بالا قرار بگیرد. نتایج بدست آمده نیز قرارگیری این مقادیر بین بازه‌ی معرفی شده را نشان می‌دهند. این مقایسه همچنین نشان می‌دهد که خواص بدست آمده به حد پایین معرفی شده نزدیکتر می‌باشد که یکی از دلایل مهم این رفتار پایین بودن نسبت منظری می‌باشد. البته می‌توان نتیجه گرفت که در مناطقی از بافت که نسبت طول به قطر نرون‌ها بالا می‌باشد، مدول بافت به سمت حد بالا متمایل باشد. بنابراین با توجه به تفاوت ساختار هندسی و تراکم اجزای تشکیل دهنده مغز در قسمت‌های مختلف آن، می‌توان گفت که در بافت مغز مدول‌های الاستیک و برشی در جاهای مختلف متفاوت می‌باشد و برای تعیین خواص مکانیکی بافت با روش‌های آزمایشگاهی باید از مناطق مختلف بافت نمونه‌برداری شده و خواص مربوط به آن ناحیه معرفی شود.

شکل (۹) کانتور تنش در جهت X یک نرون، از المان نماینده حجم با کسر حجمی ۳٪ و تحت بارگذاری فشاری، را نشان می‌دهد. نقاط متمایل به سفید بیانگر تنش بیشتر و نقاط متمایل به سیاه بیانگر تنش کمتر می‌باشند. مشاهده می‌شود که در این شکل بیشترین تنش در محل اتصال نوریت‌ها به حجم سلولی و همچنین در نوریت‌ها اتفاق افتاده است.

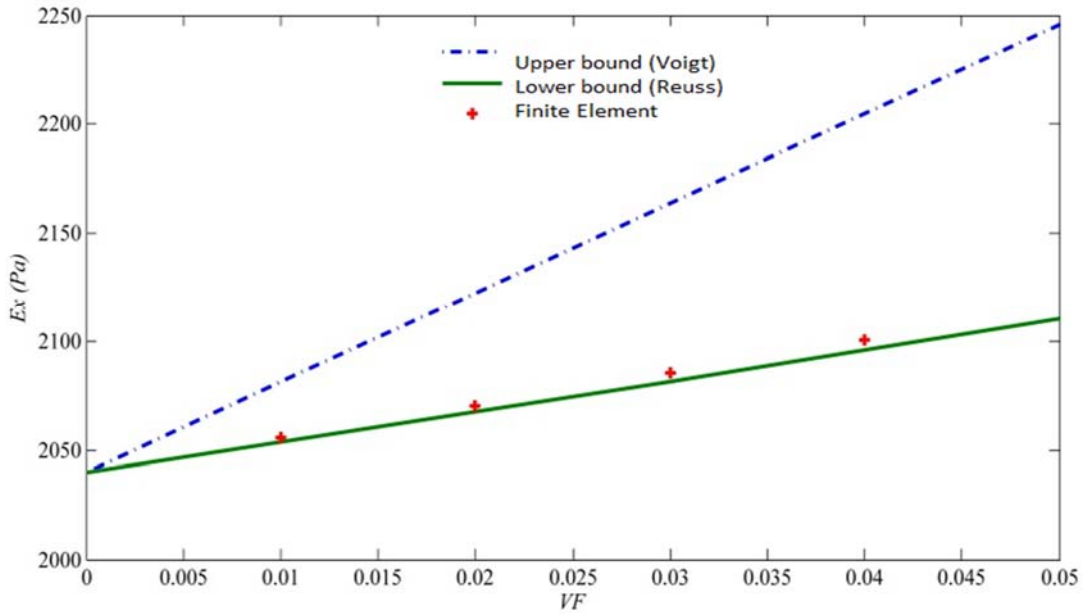
شکل (۱۰) نیز کانتور تنش در جهت X نرون‌های موجود در المان نماینده حجم بافت مغز با کسر حجمی ۳٪ می‌باشد. با توجه به اینکه به خوبی رفتار اجزای تشکیل دهنده و میدان‌های تنش و کرنش قابل بررسی می‌باشند، می‌توان به اهمیت تحلیل میکرومکانیک بر این بافت پی برد. در اکثر مدل‌های مورد تحلیل بیشترین تنش میزب<sup>۴</sup> المان نماینده حجم در نرون و در محل اتصال حجم سلولی با نوریت‌ها و همچنین در نوریت‌ها اتفاق افتاده است. از آنجایی که یکی از شایع‌ترین آسیب‌های مغزی منتشره اکسانی (DAI) می‌باشد که در آن سلول عصبی و آکسون دچار آسیب می‌شود، بیشینه بودن تنش در این نواحی تأییدی بر آسیب‌های (DAI) می‌باشد. می‌توان نتیجه گرفت که در بخش‌هایی از مغز که انشعابات نوریت‌ها از حجم سلولی زیاد می‌باشد، خطر آسیب مغزی ناشی از ضربات به سر بیشتر می‌باشد.

<sup>1</sup> Lower bound

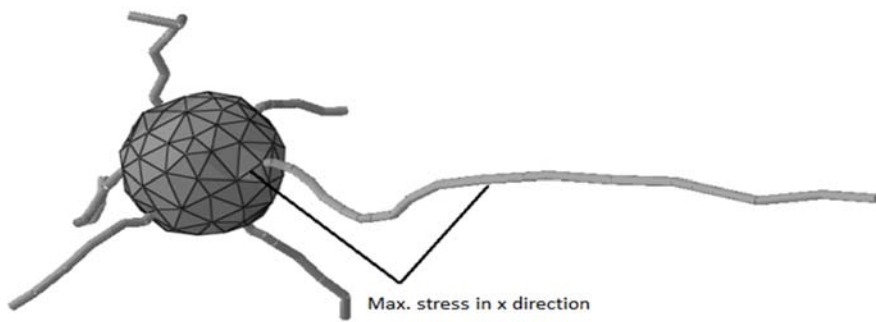
<sup>2</sup> Reuss

<sup>3</sup> Upper bound

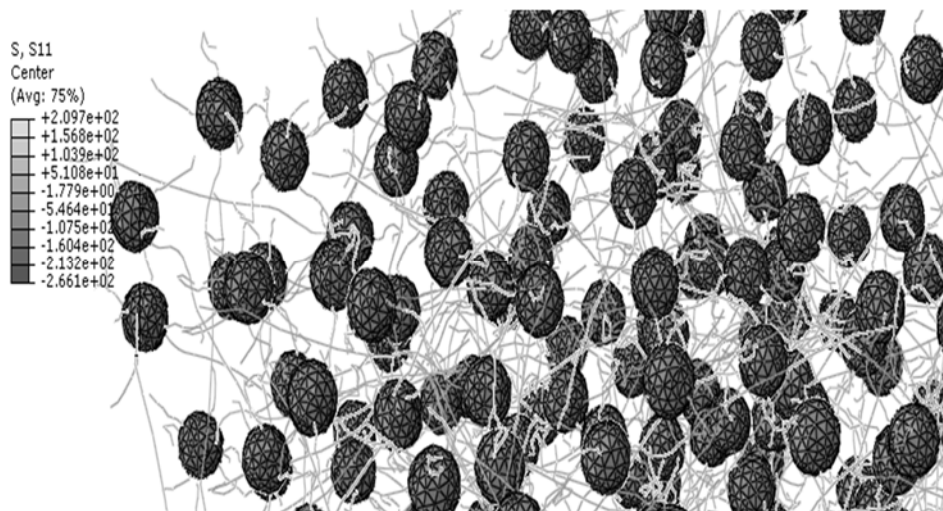
<sup>4</sup> Mises



شکل ۸- مقایسه  $E_x$  حاصل از نتایج المان محدود و حد بالا (وویت) و حد پایین (رویس)



شکل ۹- کانتور تنش در جهت X در نرون بعد از بارگذاری فشاری بر المان نماینده حجم (رنگ‌های متمایل به سفید بیانگر تنش بیشتر می‌باشند)



شکل ۱۰- کانتور تنش در جهت X در المان نماینده حجم بعد از بارگذاری فشاری

#### ۴- نتیجه گیری

در این مطالعه یک روش میکرومکانیکی با استفاده از روش المان محدود برای تحلیل و همگن‌سازی قسمت نامنظم بافت مغز ارائه شد. در این مدل سه بعدی سلولی تا حد امکان پیچیدگی‌های ساختاری نرون با کمترین ساده‌سازی مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان دادند که مدل ارائه شده به خوبی همسانگردی قسمت نامنظم بافت مغز را بیان می‌کند به گونه‌ای که می‌توان با دو بارگذاری خواص مکانیکی الاستیک قسمت نامنظم را محاسبه کرد. همچنین مشاهده شد که به دلیل پایین بودن نسبت طول به قطر (نسبت منظری) در حجم سلولی، افزایش کسر حجمی تاثیر کمی بر بهبود خواص مکانیکی مانند مدول الاستیک بافت دارد و خواص بافت در این ناحیه نزدیک به پیش‌بینی حد پایین می‌باشند. البته می‌توان احتمال داد که در مناطق دیگری از بافت مانند ساقه مغز که نسبت منظری بزرگتری دارند خواص محاسبه شده به پیش‌بینی حد بالا نزدیک باشند. بررسی میدان‌های تنش در المان نماینده حجم با کسر حجمی‌های مختلف و تحت بارگذاری فشاری، بیانگر بیشینه بودن تنش در نرون و به خصوص در محل اتصال حجم سلولی با نوریت‌ها و همچنین در نوریت‌ها بودند. با توجه به اینکه آسیب منتشره اکسانی بیانگر آسیب در سلول عصبی و به خصوص در آکسون می‌باشد، بیشینه بودن تنش در این نقاط تاییدی بر آسیب DAI می‌باشد که در ضربات به سر ممکن است به وجود آید.

#### مراجع

- [1] Faul, M., Xu, L., Wald, M., Coronado, V., and Dellinger, A.M., "Traumatic Brain Injury in the United States: National Estimates of Prevalence and Incidence", 2002–2006, Injury Prevention, Vol. 16, No. Suppl 1, pp. A268-A268, (2010).
- [2] Park, E., Bell, J.D., and Baker, A.J., "Traumatic Brain Injury: Can the Consequences be Stopped, Canadian Medical Association Journal, Vol. 178, No. 9, pp. 1163-1170, (2008).
- [3] Sotudeh-Chafi, M., Abolfathi, N., Nick, A., Dirisala, V., Karami, G., and Ziejewski, M., "A Multi-scale Finite Element Model for Shock Wave-induced Axonal Brain Injury", in Proceeding of American Society of Mechanical Engineers, Marco Island, Florida, USA, pp. 259-260, 25-29 June, (2008).
- [4] Miller, K., and Chinzei, K., "Constitutive Modelling of Brain Tissue: Experiment and Theory", Journal of Biomechanics, Vol. 30, No. 11, pp. 1115-1121, (1997).
- [5] Miller, K., and Chinzei, K., "Mechanical Properties of Brain Tissue in Tension", Journal of Biomechanics, Vol. 35, No. 4, pp. 483-490, (2002).
- [6] Prange, M.T., and Margulies, S.S., "Regional, Directional, and Age-dependent Properties of the Brain Undergoing Large Deformation", Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 124, No. 2, pp. 244-252, (2002).
- [7] Arbogast, K.B., and Margulies, S.S., "Material Characterization of the Brainstem from Oscillatory Shear Tests, Journal of Biomechanics, Vol. 31, No. 9, pp. 801-807, (1998).

- [8] Van Dommelen, J., Van der Sande, T., Hrapko, M., and Peters, G., "Mechanical Properties of Brain Tissue by Indentation: Interregional Variation, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol. 3, No. 2, pp. 158-166, (2010).
- [9] Velardi, F., Fraternali, F., and Angelillo, M., "Anisotropic Constitutive Equations and Experimental Tensile Behavior of Brain Tissue, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*", Vol. 5, No. 1, pp. 53-61, (2006).
- [10] Rashid, B., Destrade, M., and Gilchrist, M.D., "Inhomogeneous Deformation of Brain Tissue during Tension Tests", *Computational Materials Science*, Vol. 64, pp. 295-300, (2012).
- [11] Feng, Y., Okamoto, R.J., Namani, R., Genin, G.M., and Bayly, P.V., "Measurements of Mechanical Anisotropy in Brain Tissue and Implications for Transversely Isotropic Material Models of White Matter", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol. 23, pp. 117-132, (2013).
- [12] Laksari, K., Shafieian, M., and Darvish, K., "Constitutive Model for Brain Tissue under Finite Compression", *Journal of Biomechanics*, Vol. 45, No. 4, pp. 642-646, (2012).
- [13] Bain, A.C., and Meaney, D.F., "Tissue-level Thresholds for Axonal Damage in an Experimental Model of Central Nervous System White Matter Injury", *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 122, No. 6, pp. 615-622, (2000).
- [14] Bain, A.C., Shreiber, D.I., and Meaney, D.F., "Modeling of Microstructural Kinematics during Simple Elongation of Central Nervous System Tissue, *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 125, No. 6, pp. 798-804, (2003).
- [15] Pfister, B.J., Iwata, A., Taylor, A.G., Wolf, J.A., Meaney, D.F., and Smith, D.H., "Development of Transplantable Nervous Tissue Constructs Comprised of Stretch-grown Axons, *Journal of Neuroscience Methods*, Vol. 153, No. 1, pp. 95-103, (2006).
- [16] Valdez, M., and Balachandran, B., "Longitudinal Nonlinear Wave Propagation Through Soft Tissue, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol. 20, pp. 192-208, (2013).
- [17] Abolfathi, N., Naik, A., Sotudeh Chafi, M., Karami, G., and Ziejewski, M., "A Micromechanical Procedure for Modelling the Anisotropic Mechanical Properties of Brain White Matter", *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, Vol. 12, No. 3, pp. 249-262, (2009).
- [18] Arbogast, K.B., and Margulies, S.S., "A Fiber-reinforced Composite Model of the Viscoelastic Behavior of the Brainstem in Shear, *Journal of Biomechanics*, Vol. 32, No. 8, pp. 865-870, (1999).
- [19] Hashin, Z., "Viscoelastic Fiber Reinforced Materials", *AIAA Journal*, Vol. 4, No. 8, pp. 1411-1417, (1966).
- [20] Ning, X., Zhu, Q., Lanir, Y., and Margulies, S.S., "A Transversely Isotropic Viscoelastic Constitutive Equation for Brainstem Undergoing Finite Deformation", *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 128, No. 6, pp. 925-933, (2006).



- [21] Karami, G., Grundman, N., Abolfathi, N., Naik, A., and Ziejewski, M., "A Micromechanical Hyperelastic Modeling of Brain White Matter under Large Deformation", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, Vol. 2, No. 3, pp. 243-254, (2009).
- [22] Pan, Y., Shreiber, D.I., and Pelegri, A.A., "A Transition Model for Finite Element Simulation of Kinematics of Central Nervous System White Matter", *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, Vol. 58, No. 12, pp. 3443-3446, (2011).
- [23] Nemat-Nasser, S., and Hori, M., "*Micromechanics: Overall properties of heterogeneous materials*", Elsevier, (2013).
- [24] Garnich, M.R., and Karami, G., "Localized Fiber Waviness and Implications for Failure in Unidirectional Composites", *Journal of Composite Materials*, Vol. 39, No. 14, pp. 1225-1245, (2005).
- [25] Karami, G., and Garnich, M., "Effective Moduli and Failure Considerations for Composites with Periodic Fiber Waviness", *Composite Structures*, Vol. 67, No. 4, pp. 461-475, (2005).
- [26] Xia, Z., Chen, Y., and Ellyin, F., "A Meso/Micro-mechanical Model for Damage Progression in Glass-fiber/epoxy Cross-ply Laminates by Finite-element Analysis", *Composites Science and Technology*, Vol. 60, No. 8, pp. 1171-1179, (2000).
- [27] Karami, G., and Garnich, M., "Micromechanical Study of Thermoelastic Behavior of Composites with Periodic Fiber Waviness", *Composites Part B: Engineering*, Vol. 36, No. 3, pp. 241-248, (2005).
- [28] Safaei, M., Sheidaei, A., Baniassadi, M., Ahzi, S., Mashhadi, M.M., and Pourboghra, F., "An Interfacial Debonding-induced Damage Model for Graphite Nanoplatelet Polymer Composites", *Computational Materials Science*, Vol. 96, pp. 191-199, (2015).
- [29] Sheidaei, A., Baniassadi, M., Banu, M., Askeland, P., Pahlavanpour, M., Kuuttila, N., Pourboghra, F., Drzal, L., and Garmestani, H., "3-D Microstructure Reconstruction of Polymer Nano-composite using FIB-SEM and Statistical Correlation Function", *Composites Science and Technology*, Vol. 80, pp. 47-54, (2013).
- [30] Wittek, A., Hawkins, T., and Miller, K., "On the Unimportance of Constitutive Models in Computing Brain Deformation for Image-guided Surgery", *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 8, No. 1, pp. 77-84, (2009).
- [31] A. Dassault Systèmes, Abaqus Documentation, Simulia, (2010).
- [32] Ferrant, M., Nabavi, A., Marq, B., Jolesz, F.A., Kikinis, R., and Warfield, S.K., "Registration of 3D Intraoperative MR Images of the Brain using a Finite Element Biomechanical Model", *IEEE Trans Med Imagin*, Vol. 20, No. 12, pp. 1384-1397, Dec (2001).
- [33] Meaney, D., "Relationship between Structural Modeling and Hyperelastic Material Behavior: Application to CNS White Matter", *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 1, No. 4, pp. 279-293, (2003).

- [34] Škrinjar, O., Studholme, C., Nabavi, A., and Duncan, J., "Steps Toward a Stereo-camera-Guided Biomechanical Model for Brain Shift Compensation", *Information Processing in Medical Imaging, Lecture Notes in Computer Science*, Vol. 2082, Springer, Berlin, Heidelberg, (2001).
- [35] Wang, H.C., and Wineman, A.S., "A Mathematical Model for the Determination of Viscoelastic Behavior of Brain in Vivo—I Oscillatory Response", *Journal of Biomechanics*, Vol. 5, No. 5, pp. 431-446, (1972).
- [36] Boresi, A.P., Schmidt, R.J., and Sidebottom, O.M., "*Advanced Mechanics of Materials*", Wiley, New York, (1993).
- [37] Garnich, M.R., and Karami, G., "Finite Element Micromechanics for Stiffness and Strength of Wavy Fiber Composites", *Journal of Composite Materials*, Vol. 38, No. 4, pp. 273-292, (2004).
- [38] Shaoning, S., "Mechanical Characterization and Modeling of Polymer/clay Nanocomposites", Thesis, for the Degree of Doctor of Philosophy, Department of Mechanical Engineering, National University of Singapore, Singapore, (2014).
- [39] Mazrouei, M., Jokar, H., Baniassadi, M., Abrinia, K., and Haghghi-Yazdi, M., "Evaluating the Effect of Mechanical Loading on the Effective Thermal Conductivity of Carbon Nanotube Reinforced Polymers (a Monte-Carlo Approach)", *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, Vol. 11, pp. 1-7, (2014).
- [40] Abolfathi, N., Naik, A., Sotudeh, M., Karami, G., and Ziejewski, M., "A Micromechanical Procedure for Characterization of the Mechanical Properties of Brain White Matter", *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, Vol. 12, No. 3, pp. 249-262, June (2009).
- [41] Pierard, O., Friebe, C., and Doghri, I., "Mean-field Homogenization of Multi-phase thermo-elastic Composites: a General Framework and its Validation", *Composites Science and Technology*, Vol. 64, No. 10, pp. 1587-1603, (2004).

### فهرست نمادهای انگلیسی

$S_{ijkl}$ : ماتریس نرمی

$V$ : حجم المان نماینده حجم

$T^t$ : ترانزپوز ماتریس انتقال

$T$ : ماتریس انتقال

$E_x$ : مدول یانگ در جهت  $x$

### نمادهای یونانی

$\epsilon_{ij}$ : تانسور کرنش

$\sigma_{kl}$ : تانسور تنش

$\sigma_m$ : تنش محلی

$\epsilon_m$ : کرنش محلی

## **Abstract**

This study proposes a micromechanical algorithm for analysis and homogenization of heterogeneous brain tissue. The presented method has led to the development of a 3D cell model for homogenization of disordered part of brain matter. The structural complexity of neuron has modeled with low level of simplification in order to achieve more accurate results. In the homogenization process the constituents of brain, neuron and extracellular cell matrix, are assumed to have an elastic behavior.

The proposed model is studied in some micromechanical aspects and results indicate the model simulates the tissue behavior reasonably. Results show that because of low length to diameter ratio (aspect ratio) in the cell body, increase in number of neurons in the representative volume element has low effect on improvement of tissue mechanical properties, such as elastic modulus, and the properties are close to the prediction of lower bound or Reuss model. Investigation of stress fields caused by compression load on the representative volume element, as the part of brain tissue, announce that the maximum stress is located in the neuron and especially at the junction of neurites (axon and dendrites) and soma and also along the neurites.