

Estimation of Tissue Damage using Exchange Rate Constant in Magnetic Resonance Imaging

E. Yahaghi^{1*}, Y. Nohi², A. Movafeghi³, H. Soltanian Zadeh^{4&5}

¹ Assistant Professor, Dept. of Physics, Imam Khomeini University, Ghazvin, Iran

² M.Sc Student, Dept. of Physics, Payam-noor Mashhad, Fariman, Iran, yasharnohi@yahoo.com

³ Assistant Professor, Nuclear Science and Technology Research Institute (NSTRI), Reactors and Accelerators Research and Development School, Tehran, Iran, amovafeghi@aeoi.org.ir

⁴ Professor, Control and Intelligent Processing Center of Excellence, Electrical and Computer Engineering Department, University of Tehran, Tehran, Iran, hszadeh@ut.ac.ir

⁵ School of Cognitive Sciences, Institute for Studies in Theoretical Physics and Mathematics (IPM), Tehran, Iran and Image Analysis Laboratory, Radiology Department, Henry Ford Health System, Detroit, USA

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is a non-ionizing method for identification and evaluation of soft tissue lesions. Perfusion MRI evaluates soft tissues by measuring changes in magnetization of water molecules due to a contrast agent. To this end, concentration curves in the plasma and tissue are estimated by MRI and effective longitudinal relaxation time ($T_{1\text{eff}}$) of the tissue was calculated. To interpret the results, the effects of water exchange on the effective longitudinal relaxation time should be studied. This work presents such a study in which the equations of two- and three-compartmental models of rat brain tissue are solved using Hion and Runge-Kutta numerical methods for different input functions and simulated by Monte Carlo method. Since the exchange of water and contrast agent among different tissue compartments is a diffusion phenomenon, Monte Carlo method is applicable. Results of the numerical methods were compared with those of Monte Carlo simulation. The results of the two methods were almost identical with a maximum relative difference of less than 1%. In this work, concentration of contrast agent in plasma is estimated from MRI of a rat brain tissue. This data is used in the Monte Carlo method to obtain $T_{1\text{eff}}$ and exchange rate constants. An advantage of our method is that $T_{1\text{eff}}$ is obtained from real data and not from the curve fitting method as commonly used. We derive concentration of contrast agent as a function of time in extravascular space for different constants (K). Then, the curves of simulated and real data were compared to obtain the exchange rate constant of each compartment. The results showed that K of an abnormal tissue was larger than that of the normal tissues. As such, this parameter may be used for diagnosis and treatment of the soft tissue diseases.

Key words: Magnetic Resonance Imaging, Numerical method, Statistical method, Longitudinal relaxation time, Multi compartmental tissue models.

* Corresponding author

Address: Effat Yahaghi, Imam Khomeini University, Ghazvin, Iran
Tel: +98 281 8371251
Fax: +98 281 3780040
E-mail: eyahaghi@yahoo.com

تخمین آسیب بافت با استفاده از ثابت‌های انتقال در تصویربرداری تشدید مغناطیسی

عفت یاحقی^{۱*}، یاشار نوحی^۲، امیر موافقی^۳، حمید سلطانیان‌زاده^۴ و^۵

^۱ استادیار، گروه فیزیک، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، قزوین

^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور مشهد، فریمان yasharnohi@yahoo.com

^۳ استادیار، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده تحقیقات و توسعه راکتورها و شتاب دهنده‌ها، تهران amovafeghi@aeoi.org.ir

^۴ استاد، قطب علمی کنترل و پردازش هوشمند، دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه تهران hszadeh@ut.ac.ir

^۵ عضو پژوهش‌های بنیادی علوم، مرکز تحقیقات نظری فیزیک و ریاضی و آزمایشگاه تجزیه و تحلیل تصویر،

بخش رادیولوژی، هنری فورد، دیترویت، ام. آی. آمریکا

چکیده

یکی از روش‌های بررسی آسیب بافت، استفاده از تصویربرداری تشدید مغناطیسی است. در این نوع تصویربرداری از اثر مغناطش مولکول‌های آب و ماده کنتراست استفاده می‌شود. تبادل آب بر منحنی‌های مغناطش در پلاسما و بافت و در نتیجه بر زمان طولی مؤثر (T_{1eff}) اثر دارد. برای بررسی این تأثیر از مدل‌های چندبخشی استفاده می‌شود. در این مدل‌ها معادلات مغناطش بافت برای زمان استراحت طولی ثابت در پلاسما حل شده و تغییرات زمان استراحت طولی در بخش‌های فضای داخل و خارج سلولی بررسی می‌شود و ثابت‌های انتقال در بافت محاسبه می‌گردند. زمان استراحت طولی بافت با مقدار ماده کنتراست در بافت متناسب است. تغییرات این ماده شبیه تابع گاما است. برای بررسی اثر مغناطش لازم است این تغییرات در معادلات لحاظ شوند که باعث پیچیدگی حل آنها می‌شود. در این مقاله با در نظر گرفتن تغییرات ماده کنتراست در بافت و با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو و برازش منحنی و روش‌های عددی هیون، رونگه-کوتا و روش آماری، منحنی تغییرات مغناطش و زمان استراحت طولی در قسمت‌های مختلف بافت برای مدل‌های دو بخشی و سه بخشی بافت مغز موش به دست آمده است. ابتدا برای ارزیابی مدل آماری بر اساس قانون بقای جرم، محاسبات به دو روش عددی و آماری انجام شده و نتایج مقایسه شده‌اند. نتایج مربوط به داده‌های حاصل از تصاویر، به روش آماری نیز به دست آمدند؛ زیرا در این حالت نیاز به برازش منحنی بر داده‌ها نیست و می‌توان از آنها به‌طور مستقیم استفاده کرد. با تغییر ثابت‌های انتقال بافت مجموعه‌ای از منحنی‌های مغناطش برحسب زمان تهیه شده و با مقایسه زمان استراحت طولی آنها با منحنی‌های به دست آمده از تصاویر، ثابت‌های انتقال بافت محاسبه شده‌اند. ثابت‌های انتقال بافت‌های ناسالم نسبت به بافت‌های سالم بزرگ‌تر هستند زیرا در این حالت نفوذپذیری و در نتیجه افزایش تمرکز ماده کنتراست و مغناطش در بافت بیشتر است. این ثابت‌های انتقال که متناسب با شدت آسیب‌اند می‌توانند در تشخیص و درمان مورد استفاده قرار گیرند.

کلیدواژگان: تصویربرداری تشدید مغناطیسی، روش عددی، روش آماری، زمان استراحت طولی مؤثر، مدل چند بخشی بافت.

*عهده‌دار مکاتبات

نشانی: قزوین، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، گروه فیزیک

تلفن: ۸۳۷۱۲۵۱-۰۲۸۱، دورنگار: ۳۷۸۰۰۴۰-۰۲۸۱، پیام نگار: eyahaghi@yahoo.com

۱- مقدمه

اثر تبادل آب و تغییرات مغناطش ناشی از حرکت مولکول‌های آب و ماده کنتراست به وسیله معادلات مغناطش برای مدل‌های دو و سه بخشی بررسی می‌شود. مدل‌های چند بخشی برای محاسبه نفوذپذیری بافت، تابع پاسخ مغزی به گذر مواد کنتراست و محاسبه ضرایب انتقال در بخش‌های مختلف بافت کاربرد دارد [۱-۴، ۶، ۷]. این پارامترها بیانگر شدت آسیب و نوع آن هستند.

استگارد^۸ از مدلی چندبخشی برای محاسبه ثابت‌های انتقال با تابع مغزی استفاده کرد و با کانونلشن^۹ مقادیر آنها را به دست آورد [۱]. لی و کائو^{۱۰} با در نظر گرفتن بافت به عنوان دو و سه بخش پارامترهای انتقال مواد در بافت سالم و آسیب دیده را در مطالعات گوناگون خود به دست آوردند. در مدل آنها تغییرات حالت گذرای ماده کنتراست در خون در نظر گرفته نشده بود [۲، ۳]. در برخی از پژوهش‌ها، اثرات فضای درون سلولی نیز بررسی شده و حل معادلات مغناطش در حالت تعادل ماده کنتراست و یا ثابت بودن تغییرات زمان استراحت مطالعه شده است [۵-۷].

در گذر اولیه، تغییرات زمان استراحت در رگ با مقدار ماده کنتراست متناسب است. در نظر گرفتن تغییرات ماده کنتراست که به شکل تابع گاما^{۱۱} است، سبب پیچیدگی حل معادلات مغناطش می‌شود [۱۳].

در این مقاله با استفاده از تغییرات بردارهای مغناطش در مدل‌های دوبخشی و سه‌بخشی بر اثر تغییرات زمان استراحت طولی مؤثر رگ، T_{1eff} برای ثابت‌های مختلف بافت محاسبه شده است. با مقایسه نتایج T_{1eff} حاصل از شبیه‌سازی و منحنی‌های مغناطش برحسب زمان تصاویر MRI، ثابت‌های مختلف بافت به دست آمده است. این ثابت‌ها بیانگر شدت آسیب بافت هستند که پزشک را در تشخیص و درمان بیماری یاری می‌کنند.

۲- مدل چند بخشی

در این مدل بافت به چند بخش تقسیم می‌شود که به وسیله غشاء یا عامل فیزیولوژی خاصی جدا می‌شوند. معمولاً برای بافت دو و یا سه بخش در نظر می‌گیرند. در مدل دو بخشی،

برای تشخیص سرطان؛ سکتته؛ بیماری MS^۱ و سایر آسیب‌های بافت مغز، از تصویربرداری‌های یون‌ساز مانند توموگرافی کامپیوتری^۲ (CT) و تصویربرداری توموگرافی نشر پوزیترون^۳ (PET) و غیر یون‌ساز مانند تصویربرداری تشدید مغناطیسی^۴ (MRI) استفاده می‌شود. اساس تصویربرداری MRI، تشدید مغناطیسی پروتون‌های آب بدن در اثر میدان مغناطیسی اعمال شده از خارج است. برای واضح‌تر شدن تصاویر از موادی که اتم‌های آنها دارای اسپین^۵ فرد است به عنوان ماده کنتراست استفاده می‌شود. با این مواد کنتراست، تشدید مغناطیسی شدت بیشتری پیدا می‌کند و RF^۶ قوی‌تری به وجود می‌آید؛ در نتیجه تصویری واضح‌تر و با درجه تفکیک بهتر خواهیم داشت. روش MRI به علت قابلیت تشخیص بافت‌های نرم، غیر مخرب بودن و تکرارپذیری، بیشترین کاربرد برای تشخیص بافت سرطانی را دارد [۱-۴]. در این تصویربرداری تبادل آب بین ناحیه داخل و خارج مویرگی، باعث تضعیف سیگنال MRI شده و بر نفوذپذیری بافت و یا ثابت انتقال مواد از خون به بافت اثر می‌گذارد. در بافت سالم مغز نفوذ آب اطراف مویرگ‌های مغزی به وسیله اتصالات محکم سلول‌های پوششی محدود می‌شود. اما وقتی سد خونی-مغزی دچار نشت می‌شود، تبادل آب بین داخل و خارج رگ افزایش می‌یابد. اندازه کوچک مولکول‌های آب و وجود انتشار، باعث عبور آب با سرعت بالا از پوشش‌های دارای نشت، تغییر زمان استراحت طولی^۷ T_1 و $R_1=1/T_1$ درون‌رگی می‌شود [۵، ۶]. مولکول‌های آب که در مجاورت ماده کنتراست قرار می‌گیرند دارای مغناطش بیشتری شده و در بعضی از بافت‌ها تبادل سریع این مولکول سبب بالا رفتن مقدار مؤثر R_1 یا R_{1eff} بافت می‌شود [۷-۹]. در بررسی مدل‌های بافت، بسیاری از محققان اثر تبادل بافت را ناچیز در نظر می‌گیرند و فقط تغییرات ماده کنتراست را بررسی می‌کنند، با وجود این اثر تبادل در بافت در بسیاری از مطالعات در نظر گرفته می‌شود [۱۰-۱۲].

¹ Multiple Sclerosis² Computed Tomography³ Photon Emission Tomography⁴ Magnetic Resonance Imaging⁵ Spin⁶ Radio Frequency⁷ Relaxation time⁸ Østergaard⁹ Convolution¹⁰ Lee and Chao

ماتریس X که ضرایب را مشخص می‌کند برابر است با:

$$X = \begin{bmatrix} -(T_c^{-1} + k_c) & k_c & 0 \\ k_{ci} & -(T_c^{-1} + k_c + k_{i-cell}) & k_{cell-i} \\ 0 & k_{i-cell} & -(T_c^{-1} + k_{cell-i}) \end{bmatrix} \quad (2)$$

روابط بین این پارامترها در معادلات (۳) ارائه شده است:

$$\begin{aligned} V_c + V_i + V_{cell} &= 1 \\ P_i + P_c + P_{cell} &= 1 \\ V_c &= P_c f_w \\ V_i &= P_i f_w \\ V_{cell} &= P_{cell} f_w + (1 - f_w) \\ k_{ic} &= k_{ci} - \left(\frac{P_c}{P_i}\right) k_{cell-i} \\ k_{i-cell} &= k_{ic} - \left(\frac{P_c}{P_i}\right) k_{ci} \end{aligned} \quad (3)$$

برای محاسبه اجزای ماتریس یاد شده لازم است برخی از پارامترها معرفی شوند. به عنوان مثال v کسر نسبی حجم اشغال شده در سه بخش درون مویرگ، فضای میان بافتی و درون سلولی به ترتیب برابر $0/05$ ، $0/11$ و $0/84$ است. کسر مولکول‌های آب در این سه فضا P و کسر حجمی بافت که به آب قابل تحرک دسترسی دارد f_w و مقدار آن $0/8$ است [۱۶، ۶]. آب قابل تحرک به قسمتی از مایع میان بافتی اطلاق می‌شود که در بین قسمت‌های مختلف بافت و سلول آزادانه حرکت می‌کند، به عنوان مثال در مایع موجود در ماکروفاژهای سلول این خاصیت وجود ندارد.

در مدل‌های قبلی برای بررسی معادلات (۱) و (۲)، T_{1c} ثابت فرض شده است و تغییرات گاما شکل ماده کنتراست برحسب زمان در نظر گرفته نشده است، ولی اگر این تغییرات در حل معادلات در نظر گرفته شود به دست آوردن نتایج با روش تحلیلی دشوار و پیچیده شده و باید با روش عددی معادلات را بررسی کرد. در روش عددی به تابعی نیاز است که تغییرات T_{1c} را نشان دهد و بتوان از آن در حل معادلات استفاده کرد. برای استفاده از این روش‌ها لازم است منحنی مناسب بر داده‌های به دست آمده از تصاویر MRI برازش شود. برای استفاده مستقیم از داده‌های تصاویر، می‌توان از روش آماری مونت کارلو^{۱۴} استفاده کرد. در این روش از خاصیت آماری پدیده انتشار مواد در بافت استفاده می‌شود. در ادامه، ارزیابی و توضیحات این روش آماری بیان شده است.

بافت شامل فضای داخل و خارج مویرگی است و در مدل سه بخشی فضای خارج مویرگ به دو ناحیه میان بافتی و درون سلولی تقسیم می‌شود [۱۴، ۱۵]. در شکل ۱ مدل سه بخشی نشان داده شده است. در فضای داخل مویرگی خون با جریان ^{11}F از سرخرگ وارد شده و بعد از گذر از مویرگ‌ها وارد سیاهرگ می‌شود. در مدل دو بخشی فضای خارج مویرگی یک بخش در نظر گرفته می‌شود که شامل فضای میان بافتی و درون سلولی است.

پروتون‌های آب و ماده کنتراست در بین تمام بخش‌ها با ضرایب انتقال مختلف در تبادل هستند. ماده کنتراست در داخل مویرگ و فضای میان بافتی وجود دارد و با تأثیر روی مغناطش (^{12}M) پروتون‌های آب و ماده کنتراست، به طور مستقیم روی بردارهای مغناطیسی بخش‌ها اثر گذاشته و باعث تغییر زمان‌های استراحت می‌شود.

در این مدل ماده کنتراست میان بافتی با ثابت‌های انتقال $ki-c$ و $kc-i$ از مویرگ خارج شده و یا به آن وارد می‌شود. معادلات بلاخ^{۱۳} برای بردار مغناطش M در قسمت‌های مختلف بافت به صورت ماتریسی چنین تعریف می‌شود:

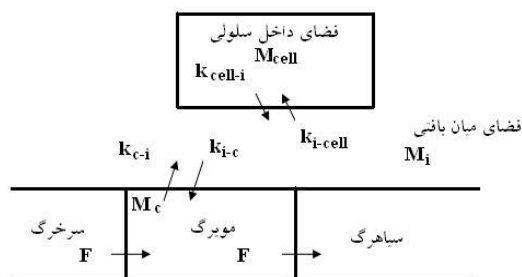
$$\frac{dM}{dt} = XM + C \quad (1)$$

که در آن:

$$C = \left(\frac{M_{c0}}{T_{1c}}, \frac{M_{i0}}{T_{1i}}, \frac{M_{cell0}}{T_{1cell}} \right)$$

$$M = (M_c, M_i, M_{cell})$$

در این معادلات M بردار مغناطش و اندیس‌های c ، i و $cell$ به ترتیب مربوط به فضای درون مویرگی، میان بافتی و درون سلولی است. اندیس ۰ مقدار مغناطش اولیه در هر بخش را مشخص می‌کند و T_1 بیانگر زمان استراحت طولی در هر بخش است.



شکل ۱- مدل سه بخشی شامل درون مویرگ، فضای میان بافتی و درون سلولی

¹¹ Flow

¹² Magnetic

¹³ Bloch Equation

¹⁴ Monte Carlo

روابط (۵) در روش عددی رونگه-کوتای مرتبه ۴ برای محاسبه بردار مغناطش در زمان‌های مختلف استفاده شده است:

$$\begin{aligned} t_{n+1} &= t_n + h \\ k_1 &= hf(t_n, M_n) \\ k_2 &= hf\left(t_n + \frac{1}{2}h, M_n + \frac{1}{2}k_1\right) \\ k_3 &= hf\left(t_n + \frac{1}{2}h, M_n + \frac{1}{2}k_2\right) \\ k_4 &= hf(t_n + h, M_n + k_3) \\ M_{n+1} &= M_n + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \end{aligned} \quad (5)$$

که M تابع مغناطش، h مقدار گام، n تعداد گام‌ها و f تابع T_{IC} بوده و این الگوریتم به وسیله نرم‌افزار MATLAB اجرا شده است.

۲-۱-۲- شبیه‌سازی مونت کارلو اثر تبادل آب به وسیله

برای استفاده مستقیم از داده‌های تصاویر MRI، از روش آماری مونت کارلو استفاده شده است. اساس انتخاب این روش وجود پدیده انتشار در بافت است. بر اساس این پدیده حرکت مواد در بافت شبیه‌سازی شده است. در این شبیه‌سازی حرکت ذرات ماده کنتراست و آب در بافت تصادفی و حرکت ذرات در تمام نواحی برگشت‌پذیر فرض شده است [۹، ۱۰]. در این مدل ذرات ماده کنتراست به وسیله خون وارد مویرگ می‌شوند و سپس از داخل مویرگ به فضای میان‌بافتی می‌روند. در عین حال پروتون‌های آب در مجاورت ماده کنتراست خاصیت مغناطیسی بیشتری پیدا کرده و بر اثر پدیده انتشار به فضای میان‌بافتی نفوذ می‌کنند و روی بردار مغناطیسی این فضا اثر می‌گذارند. مقدار ماده کنتراست منتقل شده به فضای میان‌بافتی، به ضرایب انتقال آن بستگی داشته و تابع آن به صورت نمایی تغییر می‌کند. قسمتی از ذرات وارد شده به فضای میان‌بافتی دوباره به مویرگ برمی‌گردند. باید دقت کرد که ماده کنتراست به فضای درون سلولی وارد نمی‌شود اما پروتون‌های آب که تحت تأثیر ماده کنتراست هستند از فضای میان‌بافتی به داخل آن نفوذ کرده و مقدار مغناطش در این فضا را تغییر می‌دهند. شدت مغناطش هر بخش، به ضریب انتقال مواد

۲-۱-۲- الگوریتم ارزیابی تغییرات T_{1eff} بخش‌های مختلف بافت با روش‌های مختلف

برای ارزیابی و مقایسه روش‌های پیشنهادی، معادله (۱) برای مدل دو و سه بخشی با توابع ضربه‌ای و گاما به روش‌های تحلیلی، عددی (هیون^{۱۵} و رونگه-کوتا^{۱۶}) و آماری (مونت کارلو) محاسبه و با هم مقایسه می‌شود.

۲-۱-۱- بررسی اثر تبادل آب به وسیله روش حل

معادلات تحلیلی در مدل‌های دو و سه بخشی

الف- بررسی اثر تبادل آب به وسیله روش تحلیلی با تابع ورودی ضربه

در اولین مرحله T_{IC} تابع ضربه فرض شده و برای این تابع ورودی، با فرض اینکه مقدار ماده کنتراست اولیه در نواحی بافت و فضای درون سلولی صفر است؛ معادلات (۱) و (۲) حل شده‌اند. ماده کنتراست تزریقی با مقدار ورودی اولیه $0/25 \text{ mM/l}$ در نظر گرفته شده و از نرم‌افزار MATLAB برای به دست آوردن نتایج استفاده شده است.

ب- روش تحلیلی با تابع ورودی گاما در مدل‌های چند بخشی

در مرحله بعد برای ارزیابی بهتر، تابع گاما به عنوان ورودی مدل‌های مذکور در نظر گرفته شده و مقدار ماده اولیه در تمام نواحی از جمله ناحیه پلازما، صفر فرض شده است. با توجه به اینکه حل تحلیلی این معادلات پیچیده است از روش‌های عددی هیون و رونگه-کوتا برای حل معادلات (۱) و (۲) استفاده شده است [۱۷]. در روش عددی هیون برای حل معادلات (۱) و (۲) و به دست آوردن بردار مغناطش برحسب زمان از روابط (۴) استفاده شده است:

$$\begin{aligned} t_{n+1} &= t_n + h \\ k_1 &= hf(t_n, M_n) \\ k_2 &= hf(t_{n+1}, M_n + k_1) \\ M_{n+1} &= M_n + \frac{1}{2}(k_1 + k_2) \end{aligned} \quad (4)$$

که M تابع مغناطش، t زمان، h مقدار گام، n تعداد گام‌ها و f تابع T_{IC} است. این الگوریتم با نرم‌افزار MATLAB اجرا شده است.

$$M_c(t_i) = \left(1 - \frac{N_{\text{exited-c}}}{N_{\text{initial-c}}}\right) M_c(t_{i-1}) + \frac{N_{\text{exited-i}}}{N_{\text{initial-i}}} M_i(t_i) \quad (8)$$

در این رابطه، $N_{\text{exited-p}}/N_{\text{initial-p}}$ کسر مواد مغناطشی خارج شده از مویرگ در هر بازه زمانی، $M_c(t_i)$ و $M_i(t_i)$ بردارهای مغناطش در مویرگ و بافت در بازه i ام زمان و $M_c(t_{i-1})$ بردار مغناطش در بازه زمانی $i-1$ ام است. طبق این معادله، مقدار بردار مغناطش در مویرگ در هر بازه زمانی برابر با مقدار تغییرات بردار بر اثر ماده کنتراست در مویرگ در بازه زمانی $i-1$ در کسر باقیمانده، به اضافه مقدار پروتون‌هایی است که از فضای میان بافتی وارد مویرگ می‌شوند. این معادله بر اساس قانون بقای جرم نیز قابل توضیح است و فقط ضرایب ورود و خروج مواد بر اساس پدیده انتشار مواد در بافت، آماری محاسبه شده است. همچنین مقدار بردار مغناطش در فضای میان بافتی از معادله (۹) چنین به دست می‌آید:

$$M_i(t_i) = \left(1 - \frac{N_{\text{exited-i}}}{N_{\text{initial-i}}}\right) M_i(t_{i-1}) + \frac{N_{\text{exited-c}}}{N_{\text{initial-c}}} M_c(t_i) + \frac{N_{\text{exited-cell}}}{N_{\text{initial-cell}}} M_{\text{cell}}(t_i) \quad (9)$$

در این رابطه $N_{\text{exited-t}}/N_{\text{initial-t}}$ کسر مواد خارج شده از بافت در هر بازه زمانی، $M_i(t_i)$ و $M_c(t_i)$ بردارهای مغناطش در مویرگ و فضای میان بافتی در بازه زمانی i ام زمان و $M_i(t_{i-1})$ بردار مغناطشی در فضای میان بافتی در بازه زمانی $i-1$ است. طبق این معادله بردار مغناطش در فضای میان بافتی در هر بازه زمانی، با مغناطش در فضای میان بافتی در زمان $i-1$ در ضریب کسری پروتون‌هایی که به خارج این فضا می‌روند به اضافه مغناطش حاصل از ورود پروتون‌های آب از فضای میان بافتی برابر است. بالاخره بردار مغناطیس شدگی در فضای داخل سلولی با استفاده از معادله (۱۰) به دست می‌آید:

$$M_{\text{cell}}(t_i) = \left(1 - \frac{N_{\text{exited-cell}}}{N_{\text{initial-cell}}}\right) M_{\text{cell}}(t_{i-1}) + \frac{N_{\text{exited-i}}}{N_{\text{initial}}} M_i(t_i) \quad (10)$$

مقدار ماده کنتراست اولیه در تمام بخش‌ها، به جز در بخش پلاسما صفر است و در هر بازه زمانی ابتدا مقادیر λ

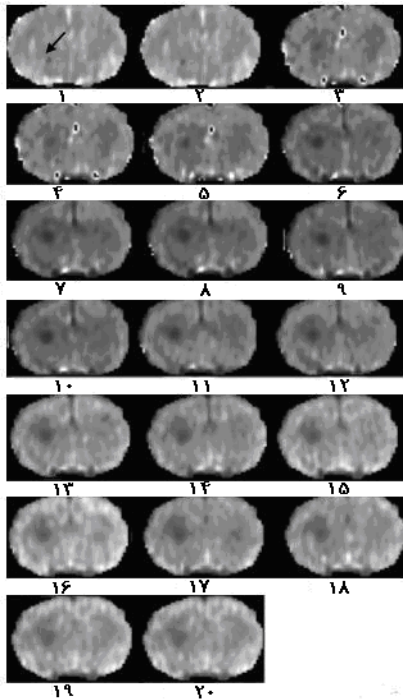
بستگی دارد. نسبت مقدار ماده خارج شده از هر بخش به مقدار ماده اولیه، در هر بازه زمانی محاسبه می‌شود. ذره در هر بازه زمانی تولید و ردیابی شده و تاریخچه آن بررسی می‌شود. ضرایب خارج شدن از هر بخش بر اساس معادلات (۱) و (۲) به صورت معادله (۶) محاسبه می‌شود:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -(T_{1c}^{-1} + k_{ci}); \lambda_2 = k_{ci}; \lambda_3 = k_{ic} \\ \lambda_4 &= -(T_{1i}^{-1} + k_{ic} + k_{i-cell}); \lambda_5 = k_{cell-i} \\ \lambda_6 &= k_{i-cell}; \lambda_7 = -(T_{1cell}^{-1} + k_{cell-i}) \end{aligned} \quad (6)$$

در این روابط λ_1 ضریب تغییر بردار مغناطش در مویرگ بر اثر ماده کنتراست و ورود آب از مویرگ به فضای میان بافتی و λ_2 انتشار آب از فضای میان بافتی به داخل مویرگ است. λ_3 ضریب انتشار آب از داخل مویرگ به فضای میان بافتی و λ_4 ضریب تغییر بردار مغناطش در فضای میان بافتی بر اثر ماده کنتراست و ورود آب از فضای میان بافتی به مویرگ و فضای داخل سلولی است. λ_5 ضریب تبادل آب از فضای میان بافتی به فضای داخل سلولی است. λ_6 ضریب تبادل آب از فضای داخل سلولی به فضای میان بافتی و λ_7 ضریب تغییر زمان استراحت داخل سلولی به فضای میان بافتی است. اساس شبیه‌سازی $M_c(t)$ و $M_i(t)$ که به ترتیب بردار مغناطیسی در مویرگ و بافت هستند به روش مونت کارلو چنین است: ذرات بر اساس تابع تزریق در زمان‌های مختلف وارد پلاسما می‌شوند. با تولید اعداد تصادفی یکنواخت بین صفر و یک، زمان انتقال از یک بخش به بخش دیگر یا t_i از رابطه (۷) به دست می‌آید [۹، ۱۰]:

$$t_i = \frac{-\ln(\xi)}{\lambda} \quad 0 \leq \xi \leq 1 \quad (7)$$

با انتخاب عدد تصادفی ξ بین صفر و یک، t_i محاسبه می‌شود. اگر t_i از بازه زمانی dt بزرگ‌تر باشد ذرات از پلاسما یا بخش مورد نظر خارج می‌شوند وگرنه در همان بخش باقی می‌مانند. نسبت تعداد ذرات خارج شده (N_{exited}) به اولیه (N_{initial}) در تمام بخش‌ها محاسبه می‌شود. نسبت $N_{\text{exited}}/N_{\text{initial}}$ کسری از ماده کنتراست است که در یک بازه زمانی از بخش مورد نظر مانند پلاسما خارج می‌شود. بر اساس معادلات (۱) و (۲) تغییرات مغناطش در مویرگ در یک بازه زمانی، با محاسبه این کسر در هر مرحله و غلظت بافت به صورت معادله (۸) محاسبه می‌شود:



شکل ۳- تصاویر یک مقطع مغز موش تهیه شده در بیمارستان هنری فورد آمریکا

مقدار کنتراست در تومور ابتدا غلظت کمی دارد و با گذشت زمان مقدار آن زیاد می‌شود. سپس با ورود خون تازه به بافت، ماده کنتراست به تدریج از آن خارج می‌شود. از روی این تصاویر منحنی تغییرات غلظت ماده کنتراست برای هر پیکسل ناحیه مغز استخراج و برای محاسبه تصویر نفوذپذیری بافت استفاده شده است. همزمان با تهیه تصاویر مقدار تابع ورودی سرخرگی^{۱۸} (AIF) در سرخرگ اصلی موش اندازه‌گیری شده است. از این تابع که متناسب با تغییرات زمان استراحت طولی در مویرگ است به عنوان T_{1c} در معادلات (۱) به کار رفته و نمودارهای تغییرات بردارهای مغناطیس شدگی با استفاده از روش شبیه‌سازی مونت کارلو به دست آمده است. زمان‌های مؤثر در هر بخش در مدل‌های دو بخشی و سه بخشی از این منحنی‌ها محاسبه شده است.

۳- نتایج

۳-۱- ارزیابی نتایج شبیه‌سازی مونت کارلو به

وسیله روش حل تحلیلی برای تابع ورودی ضربه‌ای

برای ارزیابی شبیه‌سازی مونت کارلو، ابتدا تابع تغییرات ماده کنتراست در مویرگ به شکل ضربه‌ای در نظر گرفته شده و

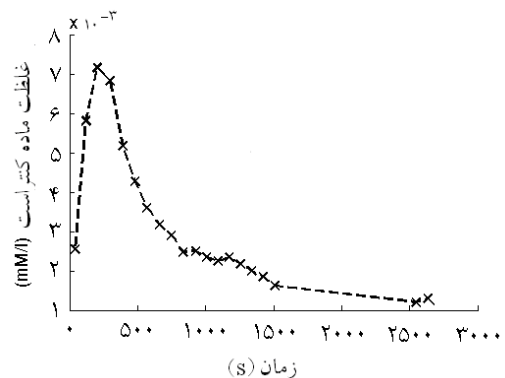
سپس $N_{\text{exited}}/N_{\text{initial}}$ مربوط به هر بخش به دست می‌آید و بردارهای مغناطیس شدگی در داخل مویرگ، بافت و فضای میان بافتی در بازه i ام زمان محاسبه می‌شود. وقتی زمان به حد مطلوب رسید برنامه به پایان می‌رسد. با استفاده از منحنی تغییرات مغناطیس در قسمت‌های مختلف بافت، زمان مؤثر در هر بخش از این رابطه به دست می‌آید [۱۴]:

$$T_{\text{eff}} = \sum_i \frac{1}{2M_0} (M_0 - M(i)) \quad (11)$$

به منظور ارزیابی روش آماری ارائه شده، این الگوریتم برای به دست آوردن منحنی‌های مغناطیس و زمان استراحت مؤثر به ازای ورودی ضربه و گاما اجرا و نتایج T_{eff} به دست آمده است.

۲-۲- روش تهیه تصاویر

۳۵ روز پس از کاشت تومور در مغز موش ابتدا تصاویر MRI، T_1 در بیمارستان هنری فورد^{۱۷} آمریکا تهیه شده و سپس با تزریق ماده کنتراست تصاویر دینامیکی از لایه‌های مختلف مغز موش تهیه شده‌اند. تغییرات ماده کنتراست برحسب زمان در سرخرگ موش و زمان‌های تصویربرداری در شکل ۲ نشان داده شده است. همچنین نمونه‌ای از این تصاویر برای یک مقطع مغز موش در شکل ۳ نشان داده شده است. در تصاویر ناحیه تومور تیره‌تر از بافت سالم است. با استفاده از این تصاویر، منحنی تغییرات مغناطیس در هر قسمت از بافت از جمله درون سرخرگ استخراج و برای محاسبه پارامترهای بافت استفاده شده است. تغییرات روشنایی در تصاویر متناسب با مقدار غلظت ماده کنتراست در بافت است.



شکل ۲- تغییرات ماده کنتراست در سرخرگ موش و زمان‌های تصویربرداری

¹⁷ Henry Ford Hospital

¹⁸ Arterial Input Function

۲-۳- ارزیابی شبیه‌سازی با روش‌های عددی و

ورودی تابع گاما

در این بخش ارزیابی نتایج شبیه‌سازی به‌وسیله روش‌های عددی برای تابع ورودی گاما، ارائه می‌شوند. در این حالت با فرض T_{1c} به صورت تابع گاما حل معادلات (۱) و (۲) به روش تحلیلی پیچیده است و بنابراین از روش‌های عددی و شبیه‌سازی استفاده شده است. تمام بخش‌های پلاسما، بافت و فضای درون سلولی دارای مقدار ماده کنتراست اولیه صفر هستند. ماده کنتراست به شکل گاما، وارد ناحیه پلاسما شده و سپس به تدریج وارد بافت و فضای درون سلولی می‌شود. بردار مغناطش پلاسما به تدریج از صفر شروع شده و به یک مقدار حداکثر می‌رسد و با تغییر زمان به‌طور نمایی کم می‌شود. علت کاهش نمایی، کم شدن ماده کنتراست در پلاسما و نفوذ آن به نواحی بافت و دفع آن بر اثر گردش خون است. معادلات منحنی‌های تغییر بردار مغناطیسی برحسب زمان برای تابع ورودی گاما و به‌وسیله روش‌های عددی و مونت‌کارلو به دست آمده‌اند. در هر روش زمان استراحت طولی مؤثر به وسیله رابطه (۱۱) برای هر بخش محاسبه شده و تفاوت این روش‌ها نسبت به هم به دست آمده است. در جدول ۳، T_{1eff} محاسبه شده از رابطه (۱۱) نشان داده شده و مقدار تفاوت‌های نسبی این روش‌ها نسبت به هم در جدول ۴ نمایش داده شده است. مقایسه جداول نشان می‌دهد نتایج حاصل از روش‌های آماری و عددی نسبتاً یکسان هستند و تفاوت آنها بین ۰/۰۱۶٪ تا ۸/۸۶۶٪ است در نتیجه با دقتی بالا می‌توان به نتایج به دست آمده اطمینان داشت. همچنین مقایسه جداول ۱ و ۳ نشان می‌دهد نوع تابع و تغییرات زمانی تابع ورودی بر منحنی مغناطش و زمان استراحت طولی مؤثر اثر دارد. این نتایج نشان می‌دهد استفاده از شبیه‌سازی برای داده‌های به دست آمده از تصاویر مناسب است. در این جداول عددهای ۲ و ۳ نشانگر تعداد بخش‌ها و حروف R ، M و H بیانگر روش‌های هیون، رونگه-کوتا و مونت کارلو است.

نتایج تغییرات بردار مغناطیس‌شدگی برحسب زمان در پلاسما، بافت و فضای درون سلولی برای مدل دو و سه بخشی به وسیله دو روش حل مستقیم معادلات با استفاده از دستورات نرم افزار MATLAB و شبیه‌سازی مونت کارلو به دست آمد. نتایج تغییرات بردار مغناطیش برحسب زمان برای کلیه بخش‌ها در مدل‌های دو و سه بخشی با استفاده از حل تحلیلی و شبیه‌سازی با یکدیگر مقایسه شده است. در ادامه زمان استراحت طولی مؤثر با استفاده از رابطه (۱۱) محاسبه و تفاوت‌های آنها نسبت به هم برای هر بخش محاسبه و نتایج در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهند که روش حل تحلیلی و شبیه‌سازی آماری با تقریب حدود ۰/۰۵۲۶٪-۰/۳۷٪ نتایج نسبتاً یکسانی دارند.

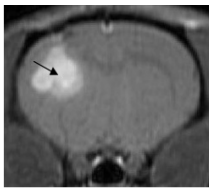
جدول ۱- T_{1eff} هر بخش در مدل‌های دو بخشی و سه بخشی به روش‌های حل تحلیلی و مونت کارلو با تابع ورودی ضربه

بخش روش	فضای درون سلولی	فضای میان‌بافتی	درون مویرگ
تحلیلی (دو بخشی)		۱۷/۲۱۲۴	۲۱/۳۴۲۳
تحلیلی (سه بخشی)	۲۱/۳۷۷۹	۲۱/۲۲۳۰	۲۱/۴۲۷۴
مونت کارلو (دو بخشی)		۲۰/۸۶۹۶	۲۱/۱۲۹۸
مونت کارلو (سه بخشی)	۲۰/۷۳۱۸	۲۰/۱۴۹۷	۲۰/۸۷۰۵

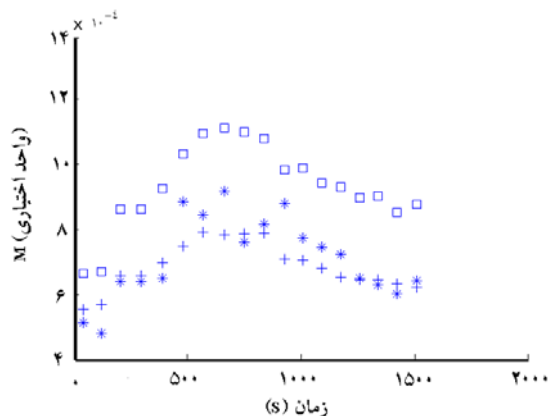
جدول ۲- تفاوت مقدار پارامتر T_{1eff} در دو روش تحلیلی و مونت کارلو در محاسبه بردار مغناطش برای مدل‌های دو بخشی و سه بخشی (مقادیر برحسب درصد هستند).

بخش تعداد بخش‌ها	فضای درون سلولی	فضای میان‌بافتی	درون مویرگ
دو بخشی		۰/۰۵۲۶	۰/۱۴
سه بخشی	۰/۳۷	۰/۲۱	۰/۳۷

برای بررسی آسیب بافت ابتدا قسمت‌هایی از مغز موش که شامل نواحی سالم، آسیب دیده و مرز آسیب بودند از روی تصویر T_1 موش مورد نظر در شکل ۴ انتخاب شدند. در این تصویر ناحیه آسیب یا تومور با پیکان مشخص شده و پررنگ‌تر از سایر نواحیست. با استفاده از این نواحی انتخابی از روی تصاویر دینامیکی MRI شکل ۳، منحنی‌های تغییرات مغناطش برحسب زمان استخراج و زمان استراحت طولی مؤثر آنها محاسبه شد. در شکل ۵ نمودار تغییرات بردار مغناطش در بافت‌های سالم و ناسالم نسبت به زمان در نواحی انتخاب شده نشان داده شده است. به علت نفوذپذیری زیاد ماده کنتراست در بافت‌های ناسالم، مقدار تمرکز ماده کنتراست و قطبیدگی پروتون‌های آب نسبت به بافت سالم بیشتر است؛ در نتیجه منحنی تغییرات مغناطش بافت‌های ناسالم با زمان، قله بزرگ‌تری نسبت به بافت سالم دارند. زمان استراحت طولی مؤثر در بافت‌های ناسالم نسبت به بافت سالم، به دلیل تمرکز زیاد ماده کنتراست و قطبیدگی بسیار زیاد مولکول‌های آب در این بافت‌ها زیاد است.



شکل ۴- تصویر T_1 موش مورد نظر (ناحیه آسیب یا تومور با پیکان مشخص شده)



شکل ۵- تغییرات بردار مغناطش در بافت‌های سالم (+) و مرز ناحیه آسیب (x) و بافت ناسالم (□) نسبت به زمان

جدول ۳- T_{1eff} محاسبه شده برای هر بخش در روش‌های عددی هیون و رونگه- کوتا و شبیه‌سازی مونت کارلو (دو بخشی و سه بخشی)

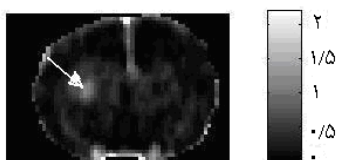
بخش / روش	فضای درون سلولی	فضای میان بافتی	مویرگ
H (۲)		۱۸/۹۵	۱۶/۴۸۶۶
HR (۳)	۴۴/۸۶۹۱	۴۰/۹۶۸۴	۴۰/۸۲۵۲
R (۲)		۱۹/۶۸۴۸	۱۶/۸۷۱۸
R (۳)	۴۵/۲۶۴۷	۴۴/۶۸۴۸	۴۱/۴۹۳۴
M (۲)		۱۷/۹۶۳۰	۱۶/۵۱۰۷
HM (۳)	۴۴/۲۷۰۷	۴۲/۸۹۱۱	۳۹/۷۹۶۶

جدول ۴- تفاوت نسبی محاسبات T_{1eff} برای مویرگ، فضای میان بافتی و درون سلولی (مقادیر برحسب درصد هستند).

بخش / روش	درون سلولی	بافت	مویرگ
HR (۲)		۰/۴۰	۰/۲۶
HR (۳)	۵/۲۴۸	۶/۴۰۴	۸/۸۶۶
HM (۲)		۰/۰۰۷۱۴	۰/۰۱۶۱
RM (۳)	۰/۴۰	۰/۶۶	۰/۶۹
RM (۲)		۰/۲۶	۰/۲۴
RM (۳)	۱/۸۶	۰/۹۹	۴/۴

۳-۳- استخراج اطلاعات تصاویر و تعیین زمان استراحت طولی مؤثر

نشان داده شد که روش مونت کارلو می‌تواند نتایج مناسب‌تری نسبت به روش‌های دیگر ارائه دهد زیرا در این روش امکان استفاده مستقیم از داده‌ها وجود دارد. در روش عددی برای استفاده از داده‌های تصاویر به تابعی به عنوان ورودی معادلات (۱) و (۲) نیاز است؛ در نتیجه باید از برازش منحنی به داده‌های تصاویر استفاده شود ولی در شبیه‌سازی با توجه به روابط (۸) تا (۱۰) می‌توان از داده‌های تصاویر به‌طور مستقیم استفاده کرد و مقادیر $M_i(t)$ ، $M_c(t)$ و $M_{cell}(t)$ را به‌دست آورد. در ادامه چگونگی استخراج اطلاعات تصاویر و نحوه به‌دست آوردن ثابت‌های انتقال بیان می‌شود.



شکل ۶- تصویر K_{ec} ساخته شده از نتایج به دست آمده.

۴- بحث

در این مقاله با استفاده از مدل دو و سه بخشی بافت شامل فضای داخل و خارج رگی ثابت‌های انتقال بافت محاسبه شده است. در محاسبه ثابت‌های انتقال بافت علاوه بر تغییرات بردار مغناطش ناشی از ماده کنتراست، تغییرات مغناطش مولکول‌های آب نیز مؤثر است و این امر بر زمان‌های استراحت طولی و عرضی اثر دارد [۳، ۵]. در این مطالعه، اثر تغییرات ماده کنتراست در اولین عبور در نظر گرفته شده است. در مطالعات پیشین، T_{1C} در معادلات مغناطش ثابت در نظر گرفته شده و معادلات برای حالت گذر دائمی حل شده است. T_{1C} در حدود $0.33s^{-1}$ است ولی کائو و لی [۱۴، ۱۵] از حل معادلات مغناطش در بافت در حالت تعادل، مقدار این ثابت انتقال را در بافت‌های مختلف در حد $1/2-0.33s^{-1}$ به دست آورده‌اند. استرینگر^{۱۹} با در نظر گرفتن اثر وزیکول‌ها به عنوان بخش چهارم، معادلات را برای حالت تعادل حل کرده و مقدار ثابت انتقال وزیکول‌ها را در حد $1-0.5$ به دست آورده است [۱۲]. در این بررسی‌ها اثر تغییرات ماده کنتراست در گذر اولیه با گردش خون و دفع آن در نظر گرفته نشده است و مقدار T_{1C} در معادلات ثابت فرض شده است. شایان یادآور است که مقدار T_{1C} در گذر اولیه متناسب با مقدار ماده کنتراست است؛ با گردش خون در بدن به حداکثر میزان خود می‌رسد و با دفع از کلیه‌ها به صورت نمایی کم می‌شود و در نتیجه تغییراتی به شکل تابع گاما دارد. این تغییرات به گذر اولیه معروف است که در آن پرفیوژن یا تزریق بیشترین حد مقدار خود را دارد و مواد بیشترین مقدار نفوذ به داخل بافت را دارند.

برای بررسی گذر اولیه و محاسبه ثابت انتقال آن لازم است معادلات مغناطش با در نظر گرفتن این تابع حل شوند. بدین منظور از روش‌های عددی استفاده شد. ولی با توجه به

۴-۳- به دست آوردن ثابت‌های انتقال بافت

برای به دست آوردن ثابت‌های انتقال بافت با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو در مدل دو و سه بخشی به ازای بازه‌های مختلف ثابت‌های انتقال در معادلات (۱) و (۲)، دسته منحنی‌هایی به دست آمد و زمان استراحت طولی مؤثر آنها نیز محاسبه شد. با مقایسه زمان استراحت طولی بافت سالم، آسیب دیده و مرز آسیب با زمان‌های استراحت به دست آمده، ثابت‌های انتقال مربوط به بافت مورد نظر به دست آمد. این نتایج در جدول ۵ نشان داده شده است. در این جدول K_{ec} ثابت انتقال از مویرگ به فضای خارج رگ و k_{ec} ثابت انتقال از خارج مویرگ به داخل آن است. مقادیر ثابت‌های انتقال مربوط به بافت‌های ناسالم نسبت به بافت سالم در جدول بزرگ‌تر است که با واقعیت مطابقت دارد؛ زیرا ثابت‌های انتقال بزرگ باعث افزایش نفوذپذیری و در نتیجه افزایش تمرکز ماده کنتراست و مغناطش در بافت می‌شود. مقادیر ثابت انتقال می‌تواند برای هر پیکسل محاسبه شود و از کنار هم گذاشتن آنها تصویر مربوط به آن ساخته شود. شکل ۶ تصویر ساخته شده برای K_{ec} را نشان می‌دهد. با مقایسه این تصویر و شکل ۴ مشاهده می‌شود ناحیه تومور که در شکل‌های ۴ و ۶ با پیکان مشخص شده است بیشترین K_{ec} را دارد و روشن‌تر از سایر نقاط است در حالی که بافت سالم کمترین K_{ec} را دارد و در شکل تیره‌تر دیده می‌شود. این تصاویر مقدار شدت آسیب و مکان آسیب را برای پزشک مشخص می‌کنند.

جدول ۵- ثابت‌های انتقال به دست آمده برای

مدل‌های دو و سه بخشی

بافت سالم	بافت مرزی تومور	بافت ناحیه تومور		
۲۰/۹۹۱۸	۳۱/۴۴۶۴	۳۳/۳۹۱۴	$T_{1eff}(s-1)$	
۰/۵۶	۱/۵۵	۱/۸۵۶	$K_{ec}(s^{-1})$	دو بخشی
۰/۷	۰/۸	۰/۸	$K_{ec}(s^{-1})$	
۰/۸	۰/۸	۰/۸	$K_{ic}(s^{-1})$	سه بخشی
۱/۳	۱/۷	۲/۰۵	$K_{ci}(s^{-1})$	
۰/۶	۰/۶	۰/۶	$K_{i-cell}(s^{-1})$	
۰/۲	۰/۲	۰/۱	$K_{cell-li}(s^{-1})$	

¹⁹ Strijkers

گرفتن اثر وزیکول‌ها در مدل استرینگر و اثر گذر اولیه در شبیه‌سازی است که در مدل لی و کائو در نظر گرفته نشده است [۱۵، ۱۸].

۵- نتیجه‌گیری

هدف این مقاله به دست آوردن ثابت‌های انتقال بافت به منظور شناسایی مقدار آسیب آن است. برای محاسبه آسیب بافت از تغییرات بردار مغناطش برحسب زمان و محاسبه T_{1eff} استفاده شده است. با مقایسه زمان استراحت طولی مؤثر با دسته منحنی‌های به دست آمده از حل معادلات، ثابت‌های انتقال بافت محاسبه شده است. این ثابت‌های انتقال که مقدار آسیب را مشخص می‌کنند؛ می‌توانند برای کمک به پزشک در تشخیص و درمان استفاده شوند. محاسبه ثابت‌های انتقال نیاز به بررسی مدل ریاضی و استفاده از روش‌های عددی و آماری دارد. روش‌های عددی برای بررسی این معادلات مناسب هستند ولی برای استفاده از آنها به برازش منحنی و به دست آوردن تابع AIF نیاز است. با توجه به پدیده انتشار آب و مواد در بافت، روش شبیه‌سازی آماری یکی دیگر از روش‌های مناسب است.

در این مقاله نشان داده شد که روش آماری شبیه‌سازی مونت کارلو نتایج مناسبی برای بررسی بردار مغناطش در مقایسه با سایر روش‌ها دارد و اگر نیاز به استفاده مستقیم از داده‌های تصاویر باشد، این شبیه‌سازی نتایج را با تقریب کمتر و در نتیجه دقیق‌تر ارائه می‌دهد. در این روش اضافه شدن پارامترهای بافت و زیاد شدن تعداد بخش‌ها به حل معادلات پیچیده منجر نمی‌شود و فقط باید تابع و مقدار احتمال حرکت ذرات آب را بررسی کرد. محاسبات پیچیده در این شبیه‌سازی وجود ندارد و کار با آن برای کاربر آسان است و نیاز به معلومات پیشرفته ریاضی ندارد. هم‌چنین اثر تأخیر در منحنی مغناطش بافت در بررسی سگته و تشخیص تله‌های بافتی مانند بافت مرده، در این روش قابل بررسی است.

مراجع

- [1] Østergaard L., Weisskoff R.M., Chesler D.A., Gyldensted C., Rosen B.R., High resolution measurement of cerebral blood flow using

اینکه در این روش نیاز به برازش منحنیست، از روش آماری و شبیه‌سازی استفاده شد. معادلات مغناطش به شکل نقطه‌ای برای بازه زمانی بسیار کوچک نوشته شدند و با ورود ماده کتراست به بافت مورد نظر، مقدار مغناطش در هر زمان محاسبه و از روی منحنی تغییرات آن T_{1eff} در هر بخش به دست آمد. با مقایسه T_{1eff} تصاویر و دسته منحنی‌های به دست آمده از شبیه‌سازی، مقادیر ثابت انتقال قسمت‌های مختلف بافت به دست آمد.

جدول ۵ نشان می‌دهد که ثابت مقدار انتقال متوسط از مویرگ به فضای خارج مویرگی برای بافت سالم در مدل دو بخشی $0.056s^{-1}$ ، برای بافت مرزی تومور $1.055s^{-1}$ و بافت تومور $1.1856s^{-1}$ است؛ یعنی هرچه آسیب بافت بیشتر باشد، مقدار ثابت انتقال از مویرگ به فضای خارج مویرگی بیشتر خواهد بود. علت این امر افزایش نفوذپذیری و خراب شدن دیواره رگ‌های مغزی است که مسبب نفوذ ماده کتراست و هم‌چنین تغییرات در پدیده نفوذ محدود شده بافت است. در مدل سه بخشی مقادیر ثابت انتقال از مویرگ به فضای میان بافتی در بافت سالم، بافت مرزی تومور و داخل تومور به ترتیب $1.13s^{-1}$ ، $1.07s^{-1}$ و $2.05s^{-1}$ هستند که نشان دهنده آسیب بافت بدنه مویرگ و افزایش نفوذپذیری آن است.

مقادیر ثابت انتقال از بافت به فضای داخل مویرگ تغییر زیادی ندارد، به طوری که برای مدل دو بخشی در بافت سالم $0.07s^{-1}$ و در بافت مرزی تومور و ناحیه تومور $0.18s^{-1}$ است. در مدل سه بخشی ثابت انتقال فضای میان بافتی به داخل سلولی برای تمام نواحی سالم و مرزی و تومور $0.06s^{-1}$ و برعکس آن بین $0.11s^{-1}$ - 0.2 است. در واقعیت هم چنین است زیرا به علت جهت‌گیری جریان میان بافتی و بالارفتن آن به علت تخریب دیواره، امکان برگشت مواد به داخل مویرگ در این ناحیه کمتر شده و تجمع مواد در ناحیه تومور وجود دارد ولی بعد از مدتی به علت وارد شدن خون تازه به مویرگ و دفع مواد از کلیه‌ها، غلظت مواد در بافت تومور به تدریج کم می‌شود.

مقدار پارامترهای به دست آمده از شبیه‌سازی و نتایج ارائه شده به وسیله کائو و لی و استرینگر اختلافات کمی دارند. این تفاوت‌ها در مدل‌های مختلف ناشی از در نظر

- extravascular concentration, *International Journal of Scientific Research (IJSR)*, 2006; 16: 217-221.
- [10] Tofts P. S., Brix G., Buckley D. L., Evelhoch J. L., Henderson E., Knopp M. V., Larsson H. B. W., Lee T. Y., Mayr N. A., Parker G J M, Port R. E., Taylor J., Weisskoff R. M., Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols, *J. Magn. Reson. Imaging*, 1999; 10: 223-232.
- [11] Fournier R.L., *Basic transport phenomena in biomedical engineering*, Taylor and Francis, London, 1998.
- [12] Strijkers G. J., Hak S., Kok M. B., Springer Jr. Ch. S., Nicolay K., A Three-compartment T1 relaxation model for intracellular paramagnetic contrast Agents, *Magn. Reson. Imaging*, 2009; 61: 1049-1058.
- [13] Einstein A., *Investigation on the theory of the Brownian movement*; Dover, New York, 1926.
- [14] Moran G.R. and Prato F.S., Modeling tissue contrast agent concentration: A solution to the tissue homogeneity model using a simulated arterial input function, *Magn. Reson. Med*, 2001; 45: 42-45.
- [15] Zhao L., Sukstanskii A.L., Kroenke D., Song J., Piwnica-Worms D., Ackerman J.J.H., Neil J.J., Intracellular Water Specific MR of Microbead-Adherent Cells: HeLa Cell Intracellular Water Diffusion, *Magn. Reson. Med*, 2008; 59: 48-79.
- [16] McCommis K. S., Zhang H., Herrero P., Gropler R.J., Zheng J., Feasibility study of myocardial perfusion and oxygenation by non-contrast MRI: comparison with PET study in a canine model, *Magn. Reson. Imaging*, 2008; 26: 11-19.
- [۱۷] مجذوبی غلامعلی، روش‌های عددی کاربردی در مهندسی علوم، انتشارات دانشگاه بوعلی سینا، ۱۳۸۴.
- [18] Xu H., Xie J.-X., Li X., Yang Zh.-H., Zheng Zh.-Zh., Wang B., and Wang Zh., Perfusion-weighted MRI in evaluating the intranodular hemodynamic characteristics of dysplastic nodules and hepatocellular carcinomas in an experimental rat model, *J Magn Reson Imaging*, 2008; 27: 102-109.
- intravascular tracer bolus passages. I. Mathematical approach and statistical analysis, *Magn Reson Med*, 1996; 36: 715-725.
- [2] Lee M. C., Cha S., Chang S. M., Nelson S. J., Dynamic susceptibility contrast perfusion imaging of radiation effects in normal-appearing brain tissue: Changes in the first-pass and recirculation phases, *J Magn Reson Imaging*, 2005; 21: 683-693.
- [3] Cao Y., Brown S. L., Knight R. A., Fenstermacher J. D., Ewing J.R., Effect of intravascular-to-extravascular water exchange on the determination of blood-to-tissue transfer constant by magnetic resonance imaging, *Magn. Reson. Med*, 2005; 53 (2): 282-293.
- [4] Averill M. L., *Simulation modeling and analysis*; Mc Graw-Hill 1991.
- [5] Li X., Rooney W. D., and Springer Ch. S., A unified MRI pharmacokinetic theory: intravascular and extracellular contrast reagents, *Magn. Reson. Med*, 2005; 54 (6): 1351-1359.
- [6] Xu H., Xie J.-X., Li X., Yang Z .H., Zheng Z.-Z., Wang B., and Wang Z.; Perfusion-Weighted MRI in evaluating the intranodular hemodynamic characteristics of dysplastic nodules and hepatocellular carcinomas in an experimental rat model, *J Magn. Reson. Imaging*, 2008; 59: 102-109.
- [7] Zhao L., Sukstanskii A. L., Kroenke D., Song J., Piwnica-Worms D., Ackerman J.J.H., Neil J.J., Intracellular Water Specific MR of Microbead-Adherent Cells: HeLa Cell Intracellular Water Diffusion, *Magn. Reson. Med.*, 2008; 59: 79-84.
- [۸] یاحقی عفت، سلطانیان زاده حمید، شهریار مجید، فتورایی ناصر، تخمین نفوذپذیری از روی تصاویر تشدید مغناطیسی با استفاده از شبیه‌سازی عبور ماده کنتراست از سد خونی- مغزی آسیب دیده، نشریه علمی و پژوهشی امیرکبیر ۱۳۸۴؛ تابستان و پائیز: ۴۷-۵۶.
- [9] Yahaghi E, Soltanian-Zadeh H, Senior Member, IEEE, Shahriarei M, Fatouraei N; Leakage from blood brain barrier: Effect of injection profile on plasma and