DOI: 10.22041/ijbme.2010.13297

*Iranian Journal of Biomedical Engineering 4 (2010) 209-218*

# Modeling and Simulation of PpIX Photobleaching Mechanism to Determine Its Concentration within the Target Tissue in Photodynamic Therapy

**N. Naghavi [1*], A. Sazgarnia[2], M.H. Miranbaygi[3]**

[1] Assistant Professor, Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

[2] Associate Professor, Medical Physics Research Center, Bu-Ali Research Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, Sazgarniaa@mums.ac.ir

[3] Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical & Computer Engineering, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran, miranbmh@modares.ac.ir

## Abstract

**Today, the idea of photodynamic therapy (PDT) is considered as one of the fundamental basis of the new cancer treatment methods. One of the important issues in the application of this therapy is choosing the optimal dosimetry method. At best, PDT dosimetry should be done based on estimation of the accumulated singlet oxygen dose within the target tissue and comparison with the threshold value to ensure the efficacy of the treatment. In order to estimate the accumulated singlet oxygen level within the tissue, the most appropriate method is modeling the process of treatment. In this context, it is necessary to obtain enough information about the drug concentration within the target tissue, the amount of light absorbed by the drug, the amount of oxygen into the tissue, and the interactions between them that produce singlet oxygen. In this study modeling and simulation of the photobleaching has been investigated, considering the importance of the level of drug concentration in the target tissue which would be decreased by photobleaching. Simulation was done with Matlab software. A Comparison of simulation results with those of experimental methods showed that in the state of non-uniform drug distribution, simulation follows experimental results at the initial phase of rapid decline of drug concentration.**

**Key words:** **Modeling, Photodynamic therapy, Photobleaching, Dosimetry, Protoporphyrin IX.**

* **Corresponding author**
**Address:** *Nadia Naghavi, Department of Electrical Engineering, Faculty of Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran*
**Tel:** *+98 511 8763302*
**Fax:** *+98 511 8436432*
**E-mail:** *naghavi@ieee.org*

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

DOI: 10.22041/ijbme.2010.13297



# مدلسازی و شبیه‌سازی سازوکار فتوبلیچینگ PpIX به منظور تعیین غلظت دارو درون بافت هدف در فتودینامیک‌تراپی

نادیا نقوی[۱*]، آمنه سازگارنیا[۲]، محمد حسین میران بیگی[۳]

[۱] استادیار، گروه برق، دانشکده مهندسی، دانشگاه فردوسی، مشهد

[۲] دانشیار، گروه فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد Sazgarniaa@mums.ac.ir

[۳] دانشیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران miranbmh@modares.ac.ir

## چکیده

امروزه ایده درمان فوتودینامیک (PDT)، یکی از پایه‌های اساسی روش‌های نوین درمان سرطان به‌شمار می‌آید. موضوع حائز اهمیت در کاربرد این روش درمانی، دوزیمتری بهینه است. در حالت بهینه، بهتر است دوزیمتری PDT بر اساس تخمین دوز تجمع یافته اکسیژن یگانه درون بافت و مقایسه آن با مقدار آستانه باشد تا از نتیجه درمان اطمینان حاصل شود. مدلسازی فرایند درمان مناسب‌ترین روش برای تخمین دوز تجمع یافته اکسیژن یگانه درون بافت است. بنابراین لازم است اطلاعات کافی در مورد غلظت دارو درون بافت هدف، میزان نور جذب شده به‌وسیله دارو، میزان اکسیژن درون بافت هدف و برهمکنش بین آنها (منجر به تولید اکسیژن یگانه) به‌دست آید. با توجه به اهمیت تعیین مقدار دارو درون بافت هدف و توجه به این امر که به دلیل فتوبلیچینگ، کاهش قابل ملاحظه‌ای در غلظت دارو ضمن درمان رخ می‌دهد، در این تحقیق به مدلسازی و شبیه‌سازی اثر فتوبلیچینگ پرداخته شده است. شبیه‌سازی در فضای MATLAB انجام شده است. مقایسه نتایج شبیه‌سازی با نتایج تجربی نشان می‌دهد که در حالت اعمال توزیع‌پذیری غیریکنواخت دارو، شبیه‌سازی در فاز اولیه افت سریع غلظت دارو، به‌خوبی از نتایج تجربی پیروی می‌کند.

**کلیدواژگان:** مدلسازی، فتودینامیک‌تراپی، فتوبلیچینگ، دوزیمتری، پروتوپورفیرین IX.

*عهده‌دار مکاتبات

**نشانی:** مشهد، دانشگاه فردوسی، دانشکده مهندسی، گروه برق

**تلفن:** ۰۵۱۱-۸۷۶۳۳۰۲، **دورنگار:** ۰۵۱۱-۸۴۳۶۴۳۲، **پیام نگار:** naghavi@ieee.org

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

## ۱- مقدمه

فتودینامیک تراپی[1] (PDT) روشی برای درمان انواع مختلف سرطان‌ها و برخی بیماری‌های غیرسرطانی است که سه رکن اصلی آن عبارت‌اند از: نور، اکسیژن و واکنشگر نوری[2]. PDT معمولاً برای درمان سرطان‌های پوست، ریه، مثانه، معده، رحم یا قسمت‌هایی از بدن کاربرد دارد که امکان تابش نور به آنها به شکل مستقیم و یا غیرمستقیم از طریق فیبر نوری میسر است. واکنشگر نوری نیز با توجه به نوع آن ممکن است به شکل موضعی، خوراکی یا به شکل تزریق داخل وریدی استعمال شود [۱-۴]. اصولاً ایجاد مسمومیت در سلول‌های تومور از طریق PDT، به قابلیت فرایند شیمیایی در تولید اکسیژن یگانه[3] ($^1O_2$) در محل تومور بستگی دارد [۲-۴].

واکنشگر نوری پس از تابش نور درمان با طول موج مناسب، در یکی از باندهای جذب ترکیب شیمیایی از حالت پایه به سطح انرژی بالاتری برانگیخته می‌شود. واکنشگر نوری حالت برانگیخته از طریق سازوکار نوع II واکنش انجام می‌دهد؛ به این شکل که مولکول پس از وارون‌سازی اسپین[4] به حالت سه تایی[5] رفته و در این حالت با مولکول اکسیژنی که در سطح پایه قرار دارد ($^3O_2$) از طریق انتقال انرژی رزونانس[6] واکنش می‌دهد. حاصل این واکنش تولید اکسیژن یگانه است. بسیار فعال بوده و از طریق سازوکارهای مستقیم و غیرمستقیم مواد سمی تولید می‌کند. اگرچه سازوکارهای عمل هنوز به‌طور کامل تعریف نشده‌اند اما نتیجه نهایی ایجاد اختلال در عملکرد سلول‌های تومور از راه‌های مختلفی از جمله اپوپتوز[7]، نکروز[8]، آسیب بـه عروق تومور یـا ترکیبی از این مـوارد است [۵، ۶]. از زمانی‌که تحقیقات در زمینه PDT به سمت تولید بهترین نتیجه گرایش پیدا کرده است، مطالعات بسیاری درباره یافتن روش‌های اندازه‌گیری و کنترل دوز نور، دوز دارو و میزان اکسیژن انجام شده است. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که پاسخ تومور به درمان، به این پارامترها بسیار وابسته است [۷، ۸].

اگرچه امروزه ایده درمان فوتودینامیک یکی از پایه‌های اساسی درمان نوین سرطان به شمار می‌آید و PDT در حوزه درمان تومورها قابلیت‌های خوبی از خود نشان داده است، اما روند پذیرش آن به‌عنوان مسیر اصلی درمان تومور سرعت مطلوبی نداشته است. این امر تا حدودی نتیجه ضعف در حوزه دوزیمتری PDT است [۶، ۹]. دوزیمتری دقیق برای اطمینان از نتیجه درمان ضروریست. در حال حاضر محققان بر این موضوع اتفاق نظر دارند که اثر درمانی PDT نتیجه تولید اکسیژن یگانه تحت شرایط فعال‌سازی واکنشگر نوری به‌وسیله نوردرمانی است [۸-۱۰]. بنابراین هدف PDT تولید دوز کافی از اکسیژن یگانه به منظور مرگ سلولی یا کنترل رشد سلول‌های بدخیم درون تومور ضمن حفظ سلامت بافت‌های سالم اطراف تومور است. پروتکل‌های بالینی استاندارد برای PDT به جای تکیه بر محاسبه یا اندازه‌گیری دوز اکسیژن یگانه، بر اساس مصرف مقدار از پیش تعیین شده‌ای برای دارو و نور هستند [۱۱]. این‌گونه روش‌های دوزیمتری، تفاوت در میزان جذب دارو به‌وسیله تومور، میزان اکسیژن و خواص نوری بافت برای بیماران مختلف را در نظر نمی‌گیرند و در نتیجه همین عوامل ممکن است موجب شوند که تولید اکسیژن یگانه حین درمان برای رسیدن به پاسخ مطلوب کافی نباشد. بنابراین در بهترین حالت، بهتر است دوزیمتری PDT بر اساس دوز تجمع یافته اکسیژن یگانه درون بافت باشد تا از نتیجه درمان اطمینان حاصل شود. در این راستا، به منظور محاسبه دوز اکسیژن یگانه، لازم است اطلاعات کافی در مورد غلظت دارو درون بافت هدف، میزان نور جذب شده به‌وسیله دارو، میزان اکسیژن درون بافت هدف، و برهمکنش بین آنها که موجب تولید اکسیژن یگانه می‌شود؛ به‌دست آید. تحقیقات انجام شده بر روی حیوانات نشان می‌دهد که به‌رغم استفاده از یک پروتکل بالینی معین که بر اساس دوز داروی مصرفی و دوز نور تابشی است؛ دامنه پاسخ به درمان بسیار گسترده است به‌طوری‌که هم شامل پاسخ درمانی کامل و هم هیچ‌گونه پاسخ درمانی است [۱۲، ۱۳]. نتایج تحقیقات انجام شده در حوزه دوزیمتری PDT بر اساس مشاهدات و تجربیات بالینی بسیار محدود است و ارزیابی و مقایسه بر پایه آنها ناقص خواهد بود. از سوی دیگر با توجه به اهمیت مدلسازی و

[1] **P**hoto**d**ynamic **T**herapy
[2] Photosensitizer
[3] Singlet Oxygen
[4] Espin
[5] Triplet state
[6] Resonance Energy
[7] Apoptosis
[8] Necrosis

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

نقش ارزنده آن در زمینه دوزیمتری، در دو دهه گذشته مدلسازی در حوزه PDT بسیار مورد توجه محققان این حوزه بوده است [۱۴-۱۹]. مدل‌هایی که تاکنون به منظور دوزیمتری PDT ارائه شده‌اند بر اساس دوز آستانه اکسیژن یگانه هستند [۲۰-۲۲]. منظور از دوز آستانه، حداقل مقدار $^1O_2$ است که مسمومیت سلولی ایجاد کرده و موجب تخریب سلول به شکل نکروز یا اپوپتوز می‌شود. چنانچه میزان تولید $^1O_2$ کمتر از حد آستانه باشد به سلول امکان بقا داده می‌شود. محدودیت اصلی مدل‌های ارائه شده، ثابت بودن خواص اپتیکی بافت در طول درمان و همچنین ثابت فرض کردن پارامترهایی چون مقدار اکسیژن و مقدار دارو درون بافت هدف است. مسئله حائز اهمیت دیگری که کمتر در مدلسازی دوزیمتری PDT لحاظ شده است، بحث فتوبلیچینگ[9] دارو حین تابش نور طی درمان است. مولکول‌های $^1O_2$ تولید شده می‌توانند با مولکول‌های دارو که در حالت پایه قرار دارند واکنش داده و مولکول‌های دارو را به شکل غیرقابل بازگشتی از چرخه درمان خارج کنند. به این فرایند کاهش مولکول‌های دارو به‌وسیله $^1O_2$ فتوبلیچینگ گفته می‌شود [۲۲، ۲۳]. تحقیقات انجام شده در زمینه اندازه‌گیری غلظت دارو حین درمان با داروهای مختلفی از جمله فتوفرین[10]، پروتوپورفیرین IX[11] (PpIX) القا شده در اثر استفاده از آمینولاویولینیک اسید[12] (ALA) و mTHPC[13] نشان می‌دهد که به دلیل فتوبلیچینگ، کاهش قابل ملاحظه‌ای در غلظت دارو ضمن درمان رخ می‌دهد [۲۰-۲۲]. در صورتی‌که مولکول دارو به‌وسیله فتوبلیچینگ مصرف نشود، هر مولکول می‌تواند بارها برانگیخته شده و مولکول‌های $^1O_2$بسیاری تولید کند. بنابراین فتوبلیچینگ نقشی منفی در میزان بازدهی درمان ایفا می‌کند. از سوی دیگر، بررسی فتوبلیچینگ دارو حاوی اطلاعاتی درباره قابلیت تولید $^1O_2$ در بـافت هدف است. در واقع نرخ فتوبلیچینگ شاخصی برای میزان $^1O_2$ تولید شده در بافت هدف به‌شمار می‌رود [۲۲]. بنابراین بررسی فتوبلیچینگ دارو می‌تواند روشی جایگزین برای تعیین پاسخ بیولوژیک در مورد پروتکل‌های درمانی از پیش تعیین شده باشد. با توجه به اهمیت فتوبلیچینگ در زمینه دوزیمتری PDT، در این تحقیق فرایند فتوبلیچینگ PpIX مدلسازی و سپس در فضای MATLAB شبیه‌سازی شده است. برای اعتبارسنجی مدل نیز به نتایج تجربی شنگ[14] و همکاران که به‌صورت درون‌تنی[15] بر روی مدل حیوانی انجام شده [۲۳]، استناد شده است.

## ۲- مواد و روش‌ها

### ۲-۱- معرفی داروی آمینولاویولینیک اسید

در بین واکنشگرهای نوری مختلف، ALA یکی از داروهای پرکاربرد در زمینه PDT است. در واقع ALA خود یک واکنشگر نوری نیست اما به تولید حساس کننده نوری PpIX در سلول‌های بافت هدف منجر می‌شود [۲۴-۲۷]. کاربرد ALA برای درمان BCC[16] و AK[17] تأئید شده است. همچنین در آزمایش‌های بالینی، در درمان سرطان‌های مختلف پوستی و شرایط خوش‌خیم پوستی از پسوریازیس[18] گرفته تا زگیل‌های ویروسی[19] مؤثر بوده است [۲۸]. در حال حاضر نیز مجموعه وسیعی از سایر کاربردها در مرحله آزمایش‌های بالینی است که در این زمینه می‌توان به درمان سرطان پروستات، بیماری‌های پوستی، تومورهای مغزی و سرطان روده اشاره کرد [۴]. به همین منظور در این تحقیق تأکید بر کاربرد PpIX-ALA است.

### ۲-۲- روش کار

#### ۲-۲-۱- روش مدلسازی

با توجه به اینکه در فرایندهای فتوشیمیایی PDT، اکسیژن مولکولی ($^3O_2$) مصرف می‌شود، بنابراین مقدار آن درون بافت و در طول درمان کاملاً متغیّر بوده و آنالیز دینامیک انتقال و مصرف $^3O_2$ درون تومور همراه با فرایندهای فتوشیمیایی و فتوفیزیکی نور، اکسیژن و دارو ضروری است. برای این منظور، مسئله انتقال اکسیژن تا رسیدن به بافت هدف، مسئله مصرف متابولیک و مصرف ناشی از واکنش فتوشیمیایی $^3O_2$ در راستای درمان، و همچنین تعیین مقدار $^1O_2$ تولید شده در بافت هدف، به‌وسیله معادلات دوبعدی

[9] Photobleaching
[10] Photofrin
[11] **P**roto**p**orphyrin **IX**
[12] **A**mino**l**evulinic **a**cid
[13] **M**eso-**t**etra **h**ydroxy**p**henyl **c**hlorine
[14] Sheng
[15] in vivo
[16] **B**asal **c**ell **c**arcinoma
[17] Actinic Keratosis
[18] Psoriasis
[19] Viral warts

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

مدلسازی شده است. همچنین با توجه به پیچیدگی‌های بافت بیولوژیک، مسئله توزیع‌پذیری دارو درون بافت هدف نیز یکی از عوامل اثرگذار در نتیجه مدلسازی است. در این تحقیق مسئله توزیع‌پذیری دارو درون بافت هدف مد نظر قرار گرفته و نتایج حاصل از اعمال توزیع‌پذیری یکنواخت و غیریکنواخت با هم و همچنین با نتایج تجربی مقایسه شده‌اند.

در مدلسازی سازوکار انتقال اکسیژن، معادله دیفرانسیل دوبعدی و متغیّر با زمان توصیف کننده انتقال اکسیژن درون مویرگ عبارت است از [۲۹، ۳۰]:

$$(1+S)\frac{\partial C_{cap}}{\partial t}=D_{cap}\left[\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}(r\frac{\partial C_{cap}}{\partial r})+\frac{\partial^2 C_{cap}}{\partial z^2}\right] -V(1+S)\frac{\partial C_{cap}}{\partial z} \quad , \quad 0\le r\le R_c \qquad (۱)$$

در این رابطه

$$S=C_{sat}\,n\,C_{50}^{n}\ \frac{C_{cap}^{n-1}}{(C_{50}^{n}\ +\ C_{cap}^{n})^2}$$

$D_{cap}$ ثابت دیفیوژن $O_2^3$ درون مویرگ، $R_c$ شعاع مویرگ، V سرعت متوسط جریان خون، $C_{cap}$ مقدار اکسیژن درون مویرگ، n ضریب هیل[20]، $C_{sat}$ بیشترین مقدار اشباع شده $O_2^3$ که با هموگلوبین باند شده است، $C_{50}$ مقدار $O_2^3$ محلول درون مویرگ که به $SO_2$=٪۵۰ منجر می‌شود و r و z به ترتیب بیانگر مختصات در راستای شعاع رگ و در راستای جریان خون هستند.

با در نظر گرفتن جریان همرفتی، نقش سلول‌های خونی و مصرف اکسیژن (Γ)، معادله انتشار اکسیژن به درون بافت همراه با مصرف آن از رابطه زیر به‌دست می‌آید [۲۹، ۳۰]:

$$\frac{\partial C_{tiss}}{\partial t}=D_{tiss}\,(\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}(r\frac{\partial C_{tiss}}{\partial r})) +D_{tiss}\ \frac{\partial^2 C_{tiss}}{\partial z^2}\ -\Gamma \quad , \quad R_C\le r\le R_t \qquad (۲)$$

در این رابطه، $C_{tiss}$ مقدار اکسیژن درون بافت، $D_{tiss}$ ثابت دیفیوژن $O_2^3$ برای بافت و $R_t$ نصف فاصله بین دو مویرگ مجاور هم است.

معادله‌های (۱) و (۲) یک سری روابط کلی برای انتقال- مصرف اکسیژن درون سیستم استوانه‌ای مویرگ- بافت هستند. اما پس از شروع PDT فرایندهای فتوفیزیکی و فتوشیمیایی القا شده توسط درمان، شروع به مصرف اکسیژن می‌کنند و بنابراین Γ باید اثر مصرف فتوشیمیایی اکسیژن را نیز دربرگیرد. در این صورت Γ در معادله (۲) که معرف میزان مصرف اکسیژن است مجموع مصرف متابولیک $\Gamma_{met}$ و مصرف ناشی از PDT است. برای توصیف $\Gamma_{met}$ از سینتیک مایکلیز- منتن[21] استفاده شده است [۳۱]:

$$\Gamma_{met}\ (r,z,t)=\Gamma_{met}^{\max}\ \frac{C_{tiss}(r,z,t)}{C_{tiss}\ (r,z,t)+K_{50}} \qquad (۳)$$

در این رابطه، $\Gamma_{met}^{\max}$ بیشترین سرعت مصرف متابولیک $O_2^3$ در آغاز است و $K_{50}$ برابر است با مقدار $O_2^3$ در شرایطی که $\Gamma_{met}$ نصف حداکثر مقدار خود را دارد.

سازوکار بلیچینگ ناشی از واکنش $O_2^1$ با داروست. با توجه به بلیچینگ واکنشگر نوری که با چنین سازوکاری انجام شده باشد، تغییر مقدار واکنشگر نوری کـه در حالت پایه قرار دارد $[S_0]$، بـه شکل معادله (۴) بیان می‌شود [۲۲]:

$$\frac{d[S_0]}{dt}=-K_{os}\ ([S_0](0)+\delta)[^1O_2] \qquad (۴)$$

در این رابطه، $[S_0](0)$ مقدار واکنشگر نوری است که قبل از شروع تابش در حالت پایه قرار دارد. δ مقدار واکنشگر نوری مشخصه‌ای است که در آن مقدار و کمتر از آن بلیچینگ مستقل از مقدار واکنشگر نوری است. $K_{os}$ نرخ برهمکنش $O_2^1$ با واکنشگر نوری است که در حالت پایه قرار دارد.

نکته قابل توجه در رابطه (۴) وجود پارامتر δ است. این پارامتر به دلیل لحاظ نمودن طول عمر کوتاه و کم بودن فاصله انتشار $O_2^1$ در محیط بیولوژیک در نظر گرفته شده است. در واقع، $O_2^1$ در محل مولکول دارویی کـه مولد آن بوده تولیـد می‌شود و با توجه به کم بودن فاصله انتشار آن، به احتمال زیاد به جای واکنش با مولکول‌های دارو که در همسایگی قرار دارند، با مولکول مولد خود واکنش می‌دهد. حال اگر تعداد مولکول‌های دارو به اندازه کافی کم باشد، تنها مولکولی که $O_2^1$ می‌تواند بـا آن واکنش دهد همان مولکول مولدش خواهد بود و در این حالت نرخ بلیچینگ فقط وابسته به نرخ تولید $O_2^1$ است [۳۲، ۳۳]. بنابراین $\Gamma_{PDT}$ با در نظر گرفتن بلیچینگ برابر است با:

[20] Hill coefficient

[21] Michaelis – Menten kinetics

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

$$\Gamma_{PDT}(r,z,t)=\Gamma_0\left(\frac{C_{tiss}(r,z,t)}{C_{tiss}(r,z,t)+K_p/K_{ot}}\right)\times (1-\zeta)\exp\{-\frac{K_{os}}{K_{oa}[A]}\int\Gamma_{PDT}(r,z,t)\,dt\} \quad (۵)$$

$$\zeta=\frac{\delta k_{os}}{[S_0](0)K_{oa}(A)}\times \int\Gamma_{PDT}(r,z,t)\exp\{\frac{K_{os}}{K_{oa}[A]}\int\Gamma_{PDT}(r,z,t)dt\}\,dt \quad (۶)$$

در این روابط $\Gamma_o=\beta_{PDT}\Psi$ در واقع $\Gamma_o$ بیشترین سرعت اولیه مصرف فتوشیمیایی اکسیژن قبل از بلیچینگ است؛ $K_p$: نرخ برگشت واکنشگر نوری در حالت سه‌تایی به حالت پایه ($T_1\rightarrow S_0$) است؛ $K_{ot}$: نرخ انتقال انرژی از واکنشگر نوری در حالت سه تایی به $^3O_2$ است؛ $K_{oa}$: نرخ بر همکنش $^1O_2$ با مواد بیولوژیکی [A] است؛ $\beta_{PDT}$: ثابت تناسب بین $\Gamma_o$ و چگالی توان تابشی $\Psi$ است که [۳۳]:

$$\beta_{PDT}=S_\Delta\phi_t[S_0](0)\frac{\sigma_{so}}{h\nu}\left(\frac{K_{oa}[A]}{K_d+K_{oa}[A]}\right) \quad (۷)$$

$K_d$ نرخ تبدیل $^1O_2$ به $^3O_2$ است. $S_\Delta$ کسری از برهمکنش حساس کننده نوری حالت سه‌تایی با $^3O_2$ که $^1O_2$ تولید می‌کند. $\phi_t$ بازده سه‌تایی حساس کننده نوری؛ $\sigma_{so}$ سطح مقطع جذب $S_o$؛ v فرکانس نور تابشی و h ثابت پلانک[22] است.

با در نظر گرفتن توزیع غیریکنواخت دارو، غلظت اولیه حساس کننده نوری که در حالت پایه قرار دارد $[S_0](0)$، تابعی از فاصله شعاعی از دیواره رگ شده و $[S_0]$ به شکل معادله (۸) بیان می‌شود:

$$[S_0](r)=[S_0](R_c,0)\times F(r_d) \quad (۸)$$

$[S_0](R_c,0)$ غلظت اولیه دارو در دیواره مویرگ است.

برای مقایسه نتایج در حالتی که توزیع اولیه غیریکنواخت فرض شده با حالتی که فرض یکنواخت بودن در نظر گرفته شده، در انجام محاسبات با فرض توزیع اولیه یکنواخت دارو، $F(r_d)$ را به‌صورت ثابت در نظر گرفته و $[S_0](0)$، غلظت اولیه دارو در سراسر ناحیه بافت می‌شود.

### ۲-۲-۲- روش‌های حل عددی معادلات به‌دست آمده

حل معادلات (۱) و (۲) شکل ساده‌ای ندارد اما می‌توان آنها را به روش عددی کرنک- نیکلسون[23] حل نمود. این روش دقت مرتبه دو در هر دو حوزه زمان و مکان و پایداری بدون شرط دارد. برای این منظور لازم است مختصات مکانی درون رگ و بافت اطراف آن به صورت گسسته در هر دو راستای شعاعی و محوری مدل شود. بنابراین از روش تفاضل محدود[24] استفاده شده است. پس از دستیابی بـه معادلات تفـاضل محدود برای کل سیستم، می‌توان بـا توجه بـه فرایندهای بازگشتی، امکان همگرا شدن روش حل به سمت حد خطایی تعیین شده را فراهم نمود. همچنین، از روش گوس- سایدل[25] برای فرایندهای بازگشتی نقطه‌ای استفاده شده است. بازگشت به‌صورت نقطه به نقطه انجام می‌شود، وقتی که مقدار جدیدی موجود باشد فوراً به جای مقدار قبلی در همان نقطه مش جایگزین می‌شود و برای محاسبه نقطه بعدی مش در چرخه بازگشتی مشابهی به‌کار برده می‌شود. معادلات سیستم با روش گوس- سایدل برای ناحیه مویرگی عبارت‌اند از:

$$^{(n+1)}C_j^i=\left(\frac{2}{h_1^2}+\frac{2}{k^2}\right)^{-1}\begin{bmatrix}\left(\frac{1}{2h_1\bar{r}_j}+\frac{1}{h_1^2}\right)^{(n)}C_{j+1}^i+\left(\frac{1}{h_1^2}-\frac{1}{2h_1\bar{r}_j}\right)^{(n+1)}\bar{C}_{j-1}^i\\+\left(\frac{1}{k^2}+\frac{E_j^i}{2k}\right)^{(n+1)}\bar{C}_j^{i-1}+\left(\frac{1}{k^2}-\frac{E_j^i}{2k}\right)^{(n)}\bar{C}_j^{i+1}\end{bmatrix} \quad (۹)$$

و برای مرز بافت - مویرگ:

$$^{(n+1)}\bar{C}_J^i=\frac{1}{1+w}\,^{(n+1)}\bar{C}_{J-1}^i+\frac{w}{1+w}\,^{(n)}\bar{C}_{J+1}^i \quad (۱۰)$$

و برای ناحیه بافت:

$$^{(n+1)}\bar{C}_j^i=\left(\frac{2}{h_2^2}+\frac{2}{k^2}\right)^{-1}\begin{bmatrix}\left(\frac{1}{2h_2\bar{r}_j}+\frac{1}{h_2^2}\right)^{(n)}\bar{C}_{j+1}^i\\+\left(\frac{1}{h_2^2}-\frac{1}{2h_2\bar{r}_j}\right)^{(n+1)}\bar{C}_{j-1}^i\\+\frac{1}{k^2}\left(^{(n)}\bar{C}_j^{i+1}+^{(n+1)}\bar{C}_j^{i-1}\right)\\-\frac{D_{cap}}{D_{tiss}}\bar{\Gamma}_{met}^{\max}\frac{^{(n)}\bar{C}_j^i}{^{(n)}\bar{C}_j^i+\bar{k}_{50}}\end{bmatrix} \quad (۱۱)$$

$^{(n+1)}\bar{C}_j^i$ و $^{(n)}\bar{C}_j^i$ مقادیر $\bar{C}_j^i$ در گام (n+1)ام و (n)ام هستند. فرایند بازگشتی ادامه می‌یابد تا زمانی‌که اختلاف در مقدار $^3O_2$ در هر نقطه شبکه بین دو مرحله متوالی بیشتر از $10^{-5}\mu M$ نباشد.

با توجه به روابط مدل و مقادیر اتخاذ شده برای پـارامترها (جدول ۱ و ۲)، شبیه‌سازی فرایند درمان PDT با استفاده از نرم افزار MATLAB R2008b انجام شده است.

[22] Planck constant [23] Crank-Nicholson [24] Finite Difference [25] Gauss-Seidel

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

جدول ۱- پارامترهای فتوفیزیکی مدل

| | |
|---|---|
| $\delta$ ،[۲۲] | ۳۳μM |
| $k_p / k_{ot}$ ،[۳۲] | ۱۱/۹μM |
| $k_{os} / k_{oa}[A]$ ،[۳۲] | ۹۰$M^{-1}$ |
| $\beta_{PDT}$ | ۴/۹۴۸ $\mu M\, s^{-1}\, mW^{-1} cm^{2}$ |
| $\psi$ | ۲۵$mW\, cm^{-2}$ |

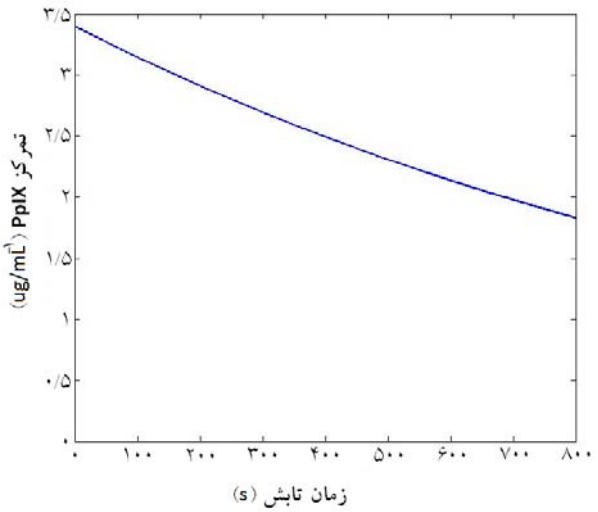
جدول ۲: پارامترهای فیزیولوژیکی مدل

| | |
|---|---|
| $R_c$ ،[۳۳] | ۵/۵ μM |
| $2R_t$ ،[۳۳] | ۱۳۰ μM |
| L ،[۳۳] | ۳۵۰ μM |
| n ،[۳۱] | ۲/۴۶ |
| $C_{5.}$ ،[۹] | ۳۵ μM |
| $C_a$ ،[۳۳] | ۷۴ μM |
| $\Gamma_{met}^{max}$ ،[۹] | ۱۱μ $M\, s^{-1}$ |
| $D_{cap}$ ،۳۳] | ۱۲۴۰μ $m^2 s^{-1}$ |
| $D_{tiss}$ ،[۳۳] | ۱۷۵۰ μ $m^2 s^{-1}$ |
| $C_{sat}$ ،[۳۳] | ۸۷۲۲ μM |
| V ،[۳۴] | ۳۰۰ μ $m\, s^{-1}$ |
| $k_{5.}$ ،[۹] | ۰/۵ μM |

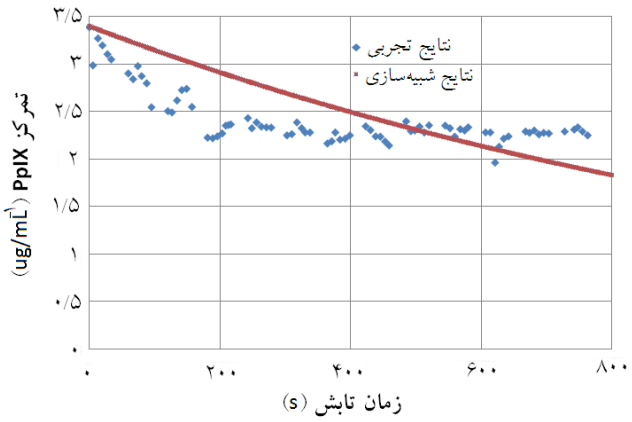
در شبیه‌سازی انجام شده، ابعاد شبکه با توجه به مقادیری که لاجرلوند[۲۶] [۳۴] در مورد مدلی مشابه برای بیان انتقال اکسیژن در اعصاب محیطی خرگوش انتخاب کرده است، تعیین شده‌اند. در راستای شعاعی، فاصله ۰/۰۸۳μm درون مویرگ و فاصله ۰/۳۳μm در ناحیه بافت برای هر دو نقطه متوالی در نظر گرفته شده است. در هر دو ناحیه مویرگ و بـافت، در راستـای محوری فـاصله هر دو نقطـه متوالی ۲/۱۲۵μm قرار داده شده است.

## ۳- نتایج

همان‌طور که مطرح شد، با توجه به اهمیت فتوبلیچینگ در زمینه دوزیمتری PDT، در این تحقیق اثر فرایند فتوبلیچینگ بر تغییر غلظت دارو حین درمان مدلسازی و سپس با استفاده از نرم افزار MATLAB شبیه‌سازی شده است. در شکل ۱ نتیجه حاصل از شبیه‌سازی تغییرات غلظت PpIX درون بافت هدف در نتیجه فتوبلیچینگ نشان داده شده است. شرایط در نظرگرفته شده برای درمان در این شبیه‌سازی به این صورت بوده است که ALA با دوز ۵۰mg/Kg به‌صورت داخل صفاقی به مدل حیوانی تزریق شده است و ۲ ساعت پس از تزریق ALA، زمانی که غلظت PpIX تجمع یافته درون تومور ۳/۴μg/mL بوده است لیزردرمانی با طول موج ۶۳۵nm و چگالی توان ۲۵mW/cm$^2$ به مدت ۸۰۰s تابش شده است. این شرایط مطابق با شرایط تحقیقات آزمایشگاهی شنگ و همکاران [۲۳] انتخاب شده است. بـه منظور بررسی صحت و دقت شبیه‌سازی ، نتیجه شبیه‌سازی با نتیجه تحقیقات تجربی شنگ در شکل ۲ مقایسه شده است. شبیه‌سازی انجام شده نشان می‌دهد که در مدت ۸۰۰s طول تابش به دلیل فتوبلیچینگ، غلظت PpIX از ۳/۴μg/mL به ۱/۸۳μg/mL افت کرده است (۴۶٪ افت).




شکل ۱- شبیه‌سازی اثر فتوبلیچینگ در کاهش غلظت PpIX ضمن درمان در شرایطی که غلظت اولیه PpIX در شروع درمان ۳/۴μg/mL، چگالی توان تابشی ۲۵mW/cm$^2$ و مدت زمان تابش ۸۰۰s بوده است.




شکل ۲- مقایسه نتایج شبیه‌سازی با نتایج آزمایشگاهی مرجع [۲۳]

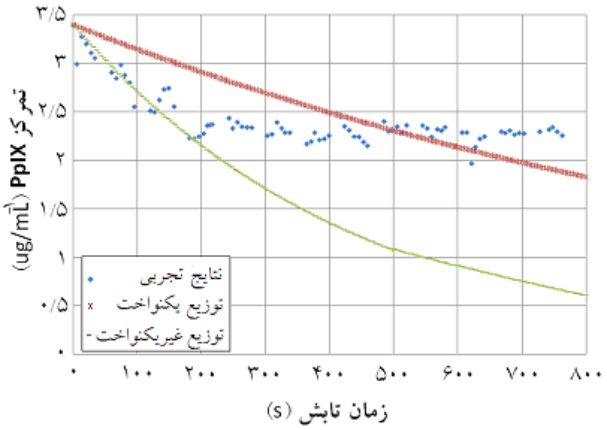
[26] Lagerlund

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

نتایج آزمایشگاهی حاکی از آن است که با اعمال همین شرایط درمانی در مدت ۸۰۰s طول تابش، غلظت PpIX از ۳/۴μg/mL به ۲/۲μg/mL افت کرده است یعنی ۳۵٪ افت داشته است. همان‌طور که مشخص است، شبیه‌سازی انجام شده روند کلی فتوبلیچینگ را دنبال می‌کند اما از دقت خوبی برخوردار نیست. در این مرحله، شبیه‌سازی بر اساس فرض توزیع یکنواخت PpIX درون تومور انجام شده است اما به دلیل ویژگی‌های زیستی بافت تومور، امکان توزیع یکنواخت دارو چندان میسر نیست. همان طور که در بخش مدلسازی توضیح داده شد، در مدل ارائه شده این امکان وجود دارد که با ضرب کردن تابع $F(r_d)$ در غلظت اولیه دارو، شرایط توزیع غیریکنواخت دارو به مدل اعمال شود. به منظور تعیین تابع $F(r_d)$، شرایط توزیع پذیری PpIX درون تومور ۲ ساعت پس از تزریق صفاقی ALA بر روی موش‌های نژاد بالب-سی[27] در پژوهشکده بوعلی بررسی شد. بر اساس نتایج حاصل از فلوئورسانس اسپکتروسکوپی[28] نهایتاً تابع $F(r_d)$ با رابطه‌ای نمایی به شکل رابطه (۱۲) تقریب زده شد:

$$F(rd)=۰/۸۳Exp(۰/۸۶ -۰/۱۶۳rd) -۰/۱۶۹ \qquad (۱۲)$$

در شکل ۳ نتایج شبیه‌سازی با فرض توزیع یکنواخت و غیریکنواخت PpIX با نتایج آزمایشگاهی مقایسه شده‌اند. همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، شبیه‌سازی با فرض توزیع غیریکنواخت PpIX، فاز اول فتوبلیچینگ را که شامل افت سریع مقدار PpIX است و در فاصله ۲۰۰s پس از تابش رخ می‌دهد به‌خوبی دنبال می‌کند.

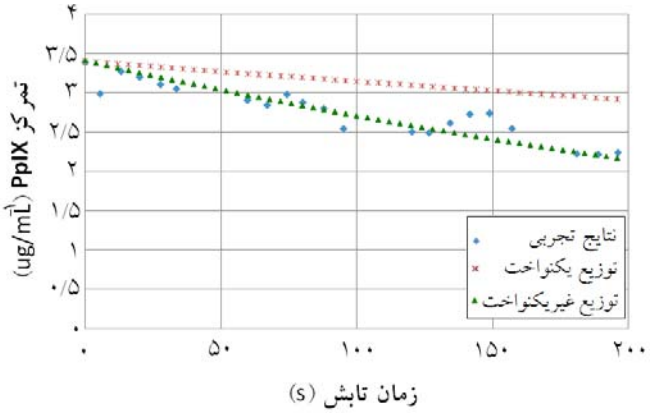



شکل ۳- مقایسه نتیجه شبیه‌سازی با فرض توزیع یکنواخت و غیریکنواخت PpIX با نتایج آزمایشگاهی مرجع [۲۳]

شنگ و همکاران در تحقیقات خود با بررسی ارتباط بین دوزیمتری انجام شده بر اساس فتوبلیچینگ PpIX با میزان موفقیت درمان به این نتیجه رسیدند که اگر به جای دوزیمتری بر اساس فتوبلیچینگ PpIX در کل بازه درمان، صرفاً بـازه زمانی که افت سریع اولیه رخ می‌دهد درنظر گرفته شود، همبستگی بین پاسخ درمان و نتیجه دوزیمتری انجام شده افزایش خواهد یافت [۲۳]. بنابراین در شکل ۴ نتایج شبیه‌سازی با فرض توزیع یکنواخت و غیریکنواخت PpIX با نتایج آزمایشگاهی در بـازه ۲۰۰s کـه افت سریع غلظت PpIX اتفـاق می‌افتد، مقـایسه شده‌اند. این نتایج در جدول ۳ نیز نشان داده شده‌اند. مقایسه نتایج شبیه‌سازی با نتایج آزمایشگاهی حاکی از آن است که میانگین خطا در حالت توزیع یکنواخت PpIX، ۰/۳۹ و در حالت توزیع غیریکنواخت PpIX، ۰/۱۰ است. همچنین میانگین درصد خطا در حالت توزیع یکنواخت ۱۵/۶۴٪ و در حالت توزیع غیریکنواخت ۳/۹۹٪ است. نتـایج به‌دست آمده دقت و صحت شبیه‌سازی انجام شده با فرض توزیع غیریکنواخت PpIX را در فاز اولیه افت سریع PpIX تأئید می‌کنند.

## ۴- بحث و نتیجه‌گیری

بـا توجه بـه نقش مولکول‌های دارو در انتقال انرژی به مولکول‌های اکسیژن و تولید اکسیژن یگانه، تعیین غلظت دارو درون بافت هدف در لحظه شروع تابش نور درمانی و نیز در طول مدت تابش از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.




شکل ۴- مقایسه نتیجه شبیه‌سازی با فرض توزیع یکنواخت و غیریکنواخت PpIX با نتایج آزمایشگاهی در بازه ۲۰۰s که افت سریع غلظت PpIX رخ می‌دهد.

[27] Balb/C

[28] Fluorescence spectroscopy

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

جدول ۳- مقایسه نتایج شبیه‌سازی برای دو حالت توزیع پذیری یکنواخت و غیریکنواخت PpIX درون بافت هدف با نتایج آزمایشگاهی در مدت ۲۰۰s تابش (غلظت PpIX بر حسب $\mu g\ ml^{-1}$ است)

| زمان | ۰ | ۲۰ | ۴۰ | ۶۰ | ۸۰ | ۱۰۰ | ۱۲۰ | ۱۴۰ | ۱۶۰ | ۱۸۰ | ۲۰۰ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| داده‌های اندازه‌گیری شده | ۳/۳۹ | ۳/۲۷ | ۳/۱۰ | ۲/۹۰ | ۲/۹۸ | ۲/۸۰ | ۲/۵۰ | ۲/۶۲ | ۲/۷۴ | ۲/۲۳ | ۲/۲۴ |
| شبیه‌سازی- توزیع یکنواخت | ۳/۴۰ | ۳/۳۶ | ۳/۳۲ | ۳/۲۴ | ۳/۲۰ | ۳/۱۷ | ۳/۰۹ | ۳/۰۶ | ۳/۰۳ | ۲/۹۵ | ۲/۹۱ |
| شبیه‌سازی- توزیع غیریکنواخت | ۳/۴۱ | ۳/۲۹ | ۳/۱۹ | ۲/۹۷ | ۲/۸۶ | ۲/۷۸ | ۲/۵۸ | ۲/۵۰ | ۲/۴۲ | ۲/۲۵ | ۲/۱۶ |

در این راستا، تعدادی از محققان [۳۵-۳۷] بر روی روش‌های مختلف اندازه‌گیری غلظت دارو تحقیقات گسترده‌ای انجام داده‌اند. از جمله مهم‌ترین روش‌های پیشنهاد شده برای این منظور می‌توان به اسپکتروسکوپی جذبی و فلوئورسانس اسپکتروسکوپی اشاره نمود [۳۶، ۳۷]. اما آنچه مسلم است، تمام این روش‌ها مبتنی بر اندازه‌گیری در طول مدت زمان انجام درمان هستند و بنابراین امکان پیش‌بینی روند تغییرات غلظت دارو پیش از تابش نور درمان را میسر نمی‌سازند. در صورتی‌که وجه تمایز و مزیت اصلی مدلسازی، فراهم آوردن امکان پیش‌بینی تغییرات غلظت دارو است. در حوزهٔ مدلسازی تغییرات غلظت دارو درون بافت هدف نیز دو مسئله حائز اهمیت‌اند: مسئله فتوبلیچینگ و مسئله مصرف اکسیژن مولکولی. مانگ[۲۹] [۱۹] در مدلی که برای این منظور ارائه داد، نقش فتوبلیچینگ را در پیش‌بینی روند تغییرات غلظت دارو لحاظ نموده است اما وی در مدل خود تأثیر فتوبلیچینگ را صرفاً به‌صورت تابعی نمایی از حاصل ضرب ثابت فتوبلیچینگ و چگالی توان تابشی در نظر گرفت. در صورتی‌که این مدل بدون درنظرگرفتن پارامترهایی نظیر توزیع توان تابشی درون بافت، بازده کوانتومی فلوئورسانس و تابع گریز فوتون‌ها نمی‌تواند مدل دقیقی باشد. در صورتی‌که در این تحقیق به مدلسازی و شبیه‌سازی تغییرات غلظت دارو درون بافت هدف با در نظرگرفتن اثر فتوبلیچینگ دارو و مصرف اکسیژن مولکولی، با هدف امکان ایجاد ارتباط‌های معنادار با اندازه‌گیری‌های تجربی پرداخته شده است. بر این اساس در این تحقیق مسئله انتقال اکسیژن تا رسیدن به بافت هدف، مسئله مصرف متابولیک و مصرف ناشی از واکنش فتوشیمیایی $^3O_2$ در راستای درمان، به‌وسیله معادلات دوبعدی مدلسازی شده است. همچنین نقطه قوت این مدل نسبت به مدل‌های قبلی، در نظر گرفتن مسئله توزیع اولیه غیریکنواخت دارو در بافت هدف است. در مدل‌هایی که تاکنون ارائه شده‌اند، به منظور ساده‌سازی، توزیع دارو درون بافت هدف یکنواخت فرض شده است. این فرض اگرچه موجب ساده‌سازی مدل می‌شود اما همان‌طور که در مقایسه نتایج شبیه‌سازی با نتایج تجربی نشان داده شد، مقداری خطا نیز تحمیل می‌کند. نتایج شبیه‌سازی ارائه شده در این تحقیق بیانگر آن است که مدل ارائه شده قابلیت ایجاد ارتباط‌های معنادار با اندازه‌گیری‌های تجربی فتوبلیچینگ را داراست.

## مراجع


[1] Marcus S.L., Photodynamic therapy of human cancer, Proceedings of the IEEE, 1992; 80 (6): 869-889.

[2] Ackroyd R., Kelty C., Brown N., and Reed M., The history of photodetection and photodynamic therapy, Photochem. Photobiol., 2001; 74: 656-669.

[3] Brown S.B., Brown E.A. and Walker I., The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment, Lancet Oncol., 2004; 5: 497-508.

[4] Mitton D., and Ackroyd R., A brief overview of photodynamic therapy in Europe, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2008; 5: 103-111.

[5] Dougherty T.J., Gomer C.J., and Jori G., Photodynamic therapy, Journal of the National Cancer Institute, 1998; 90(12): 889-905.

[6] Wilson B.C., Patterson M.S., The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy, Phys. Med. Biol., 2008; 53: R61–R109.

[7] Amelink A., van der Ploeg van den Heuvel A., de Wolf W.J., Robinson D.J., Sterenborg H.J.C.M., Monitoring PDT by means of superficial reflectance spectroscopy, J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 2005; 79: 243-251.

[8] Zhou X.D., Pogue B.W., Chen B., Demidenko E., Joshi R., Hoopes J., Hasan T., Pretreatment photosensitizer dosimetry reduces variation in tumor response, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2006; 64: 1211-1220.

[9] Liu B., Farrell T.J., and Patterson M.S., A dynamic model for ALA-PDT of skin: simulation of temporal and spatial distributions of ground-state oxygen, photosensitizer and singlet oxygen, Phys Med Biol, 2010; 55(19): 5913-5932.


[29] Mang

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org

[10] Kruijt B., de Bruijn H.S., van der Ploeg den Heuvel A., de Bruin R.W.F., Sterenborg H.J.C.M., Amelink A., and Robinson D.J., Monitoring ALA-induced PpIX photodynamic therapy in the rat esophagus using fluorescence and reflectance spectroscopy, Photochem. Photo biol., 2008; 84: 1515-1527.

[11] Zhu T.C., Finlay J.C., Hahn S.M., Determination of the distribution of light, optical properties, drug concentration, and tissue oxygenation in-vivo in human prostate during motexafin lutetium-mediated photodynamic therapy, J. Photochem. Photobiol., 2005; 79: 231-241.

[12] Robinson D.J., Bruijn H.S., van der Veen N., Stringer M.R., Brown S.B., Star W.M., Fluorescence photobleaching of ALA-induced protoporphyrin IX during photodynamic therapy of normal hairless mouse skin: the effect of light dose and irradiance and the resulting biological effect, Photochem. Photobiol. 1998; 67: 140–149.

[13] Peng Q., Warloe T., Berg K., Moan J., Kongshaug M., Giercksky K.E., Nesland J.M., 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy, clinical research and future challenges. Cancer, 1997; 79: 2282-2308.

[14] Wilson B.C., Patterson M.S., Lilge L., Implicit and explicit dosimetry in photodynamic therapy: a new paradigm, Lasers Med. Sci., 1997; 12: 182-199.

[15] Foster T.H., Gao L., Dosimetry in photodynamic therapy-oxygen and the critical importance of capillary density, Radiat. Res., 1992; 130: 379-383.

[16] Aalders M.C.G., van der Vange N., Star W.M., Sterenborg H.J.C.M., A mathematical evaluation of dose-dependent PpIX fluorescence kinetics in vivo, Photochemistry and Photobiology., 2001; 74(2): 311-317.

[17] Jacques S.L., The mathematics of PDT dosimetry for cancer treatment. http://omlc.ogi.edu/pdf/PDTmath/ index. html,1998.

[18] Svaasand L.O., Dosimetry model for photodynamic therapy with topically administered photosensitizers, Lasers in Surgery and Medicine., 1996; 18: 139-149.

[19] Mang T.S., Dosimetric concepts for PDT, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2008; 5(3); 217-223.

[20] Dysart J.S. and Patterson M.S., Characterization of Photofrin photobleaching for singlet oxygen dose estimation during photodynamic therapy of MLL cells in vitro, Phys. Med. Biol., 2005; 50: 2597–2616.

[21] Dysart J.S. and Patterson M.S., Photobleaching kinetics, photoproduct formation, and dose estimation during ALA induced PpIX PDT of MLL cells under well oxygenated and hypoxic conditions, Photochem. Photobiol. Sci., 2006; 5:73–81.

[22] Dysart J.S., Singh G., Patterson M.S., Calculation of singlet oxygen dose from photosensitizer fluorescence and photobleaching during mTHPC photodynamic therapy of MLL cells, Photochem. Photobiol., 2005; 81:196–205.

[23] Sheng C., Hoopes P.J., Hasan T., Pogue B.W., Photobleaching-based dosimetry predicts deposited dose in ALA-PpIX PDT of rodent esophagus, Photochemistry and Photobiology., 2007; 83: 738-748.

[24] Theodossiou T., MacRobert A.J., Comparison of the photodynamic effet of exogenous photoprotoporphyrin and protoporphyrin IX on PAM 212 murin keratinocytes, Photochem. Photobiol., 2002; 76: 530-537.

[25] Stringer M.R., Kelty C.J., Ackroyd R., Brown S.B., Light dosimetry measurements during ALA-PDT of Barrett's oesophagus, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2006; 3: 19-26.

[26] Juzenas P., Juzeniene A., Stakland S., Iani V., Moan J., Photosensitizing effect of protoporphyrin IX in pigmented melanoma of mice, Biochem. Biophys. Res. Cummun., 2002; 297(3): 468-72.

[27] Peng Q., Moan J., Warloe T., Nesland J.M., Rimington C., Distribution and photosensitizing efficiency of porphyrins induced by application of exogenous 5-aminolevulinic acid in mice bearing mammary carcinoma. Int. J. Cancer, 1992; 52: 433-443.

[28] Dolmans D.E., Fukumura D., Jain R.K., Photodynamic therapy for cancer, Nat. Rev. Cancer, 2003; 3:380-387.

[29] Reneau D.D., Bruley D.F., Knisely M.H., A digital simulation of transient oxygen transport in capillary-tissue systems (cerebral grey matter): development of a numerical method for solution of transport equations describing coupled convection-diffusion systems, AIChE J., 1969; 15: 916-925.

[30] Reneau D.D., Bruley D.F., Knisely M.H., A computer simulation for prediction of oxygen limitations in cerebral gray matter. JAAMI J., 1970; 4 (6): 211-223.

[31] Lagerlund T.D. and Low P.A., Axial diffusion and Michaelis-Menten kinetics in oxygen delivery in rat peripheral-nerve, Am. J. of Physiol., 1991; 260(2): R430-R440.

[32] Georgakoudi I., Nichols M.G., Foster T.H., The mechanism of photofrin photobleaching and its consequences for photodynamic Dosimetry, Photochem. Photobiol., 1997; 65: 135-144.

[33] Wang K.K.H., Mitra S., Foster T.H., Photodynamic dose does not correlate with lomg-term tumor response to mTHPC-PDT performed at several drug-light intervals, Med. Phys., 2008; 35(8): 3518-3526.

[34] Lagerlund T.D. and Low P.A., Mathematical-modeling of time-dependent oxygen-transport in rat peripheral-nerve. Comput. Biol. Med., 1993; 23: 29-47.

[35] Pandey S.K., Multi modality agents for tumor imaging (PET, fluorescence) and photodynamic therapy, A possible see and treat approach, Med.Chem., 2005; 48: 6286–6295.

[36] Wilson B.C., Weersink R.A., and Lilge L., Fluorescence in photodynamic therapy dosimetry, Handbook of Biomedical Fluorescence, Chapter15, New York, Basel, 2003.

[37] Farrell T.J., Patterson M.S., Hayward J.E., and Wilson B.C., A CCD and neural network based instrument for the non-invasive determination of tissue optical properties in-vivo, SPIE Proc., 1994; 2135:117–128.

© Copyright 2011 ISBME, http://www.ijbme.org