

تخمین نفوذپذیری با تصاویر تشدید مغناطیسی و روش شبیه سازی عبور ماده کنتراست از سد خونی-مغزی آسیب دیده

عفت یاحقیⁱ؛ دکتر حمید سلطانیان زادهⁱⁱ؛ دکتر مجید شهریارⁱⁱⁱ؛ دکتر ناصر فتورایی^v؛ دکتر اوینگ^{vi}

چکیده

در این مقاله از یک مدل آماری برای تخمین نفوذپذیری و آسیب مویرگ‌های مغزی استفاده شده است. در این مدل آماری عبور ذرات ماده کنتراست در داخل مویرگ، گذر از سد خونی-مغزی و فضای خارج مویرگی با ماهیت آماری در نظر گرفته و به وسیله‌ی روش مونت کارلو شبیه سازی شده است. نتایج این شبیه سازی با استفاده از داده های ورودی سرخرگی واقعی برای نفوذپذیری های مختلف محاسبه شده است. با مقایسه نتایج شبیه سازی و منحنی‌های استخراجی از تصاویر واقعی مغز موش، مقدار نفوذپذیری بافت‌های مختلف مغز تخمین زده شده است. نفوذپذیری از روش تحلیلی نیز محاسبه و با نتایج شبیه سازی مونت کارلو مقایسه شده است. نتایج نشان می‌دهد که این دو روش دارای خطاهایی هستند که باعث عدم یکسانی مقدار نفوذپذیری تخمین زده شده توسط این روش‌ها می‌شود. مزیت مهم روش پیشنهادی بر پایه شبیه سازی مونت کارلو استفاده مستقیم از داده های واقعی و عدم نیاز به برازش منحنی است که دقت بالا و آسانی استفاده از این روش را به همراه دارد.

کلمات کلیدی:

سد خونی-مغزی، نفوذپذیری، تابع ورودی سرخرگی، ماده کنتراست و شبیه سازی مونت کارلو.

Estimation of Permeability using MRI and Simulation of Contrast agent Crossing from Abnormal Blood Brain Barrier

E. Yahaghi, H. Soltanian-Zadeh, M. Shahriari, N. Fatouree, J. Ewing

ABSTRACT

This work proposes a statistical approach for estimating blood brain barrier permeability. The statistical model simulates crossing of contrast agent according to permeability and lesions of blood brain barrier (BBB). It considers crossing of contrast agent through the capillary and BBB as intrinsically statistical processes and simulates it by Monte Carlo method. We extract real arterial input function (AIF) from magnetic resonance images (MRI) and consider it as input to the model. We then derive the concentration of contrast agent as a function of time in the extravascular space for abnormal capillary and different permeabilities. Next, the real data is extracted from each pixel of rat brain. The curves of simulated and the real data of rat brain are compared and permeability map of rat brain is obtained. The results of analytical method are compared to Monte Carlo simulation results. Because of error, permeabilities estimated by the two methods are different. The advantages and error source of each method are explained. The main advantage of Monte Carlo simulation is its use of real data directly. It does not need curve fitting to real data, therefore, it is accurate and easy to use.

ⁱ دانشجوی دکتری دانشکده فیزیک و علوم هسته‌ای، دانشگاه صنعتی امیر کبیر - گروه فیزیک، دانشگاه بین المللی امام خمینی

ⁱⁱⁱ استاد گروه برق و کامپیوتر دانشکده فنی، دانشگاه تهران

^{iv} استادیار گروه علوم و فنون هسته‌ای، دانشکده علوم، دانشگاه شهید بهشتی

^v استادیار دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر

^{vi} رئیس بخش رادیولوژی بیمارستان هنری فورد، میشیگان، آمریکا آدرس: دانشکده فیزیک و علوم هسته‌ای، دانشگاه صنعتی امیر کبیر

شماره تلفن: ۴۴۴۱۱۸۴ پست الکترونیکی: y7712917@aut.ac.ir

Keywords:

Blood Brain Barrier (BBB), Permeability, Arterial input function, Contrast agent, Monte Carlo Method.

اندازه‌گیری نفوذپذیری آن وجود دارد: مدل چند بخشی و مدل همگن بافت. در مدل چند بخشی بافت یا عضو مورد بررسی به مجموعه ای از بخش‌های قابل مشاهده تقسیم می‌شود. این بخش‌ها به وسیله غشا و یا ترکیب خاص مانند ترکیبات شیمیایی مشخص و فرض می‌شود بخش‌ها همگن هستند. این بخش‌ها با یکدیگر و محیط اطرافشان در ارتباط و مواد بین آنها در تبادل هستند. تبادل مواد از قانون بقای جرم پیروی می‌کند [۱]. مدل همگن بافت بسط یافته مدل چند بخشی است. در این مدل علاوه بر تغییرات زمانی، تغییرات مکانی هم بررسی می‌شود.

در بعضی از مدل‌ها با محاسبه پارامترهای خلاصه شده از منحنی‌های به دست آمده و یا با استفاده از روش دی کالوشن تابع ورودی سرخرگی^۲ (AIF) و تابع مربوط به تغییرات شدت روشنایی پیکسل‌های مغزی، نفوذپذیری بافت محاسبه می‌شود [۱۲]-[۱۴].

هر بافت از یک سرخرگ اصلی تغذیه می‌شود که حامل مواد غذایی و سایر مواد داخل خون، از جمله ماده کنتراست است. ماده کنتراست از داخل این سرخرگ به مویرگ‌ها و داخل بافت می‌رود. مقدار غلظت ماده کنتراست در سرخرگ ورودی بافت و خون تابعی از زمان است و شبیه تابع گاما است. این تابع به ورودی سرخرگی معروف است. این تابع در داخل سرخرگ ورودی بافت اندازه‌گیری و به عنوان ورودی معادلات مدل‌های تعریف شده استفاده می‌شود.

برای حل مشکلاتی نظیر تقریب AIF با معادلات ریاضی و اضافه کردن اجزای جدید به معادلات غلظت ماده کنتراست در بافت، در کار قبلی یک مدل جدید آماری معرفی کردیم [۱۵] که ترکیبی از مدل بافت همگن و مدل اصلاح شده Patlak بوده است. در این مدل فضای داخل و خارج مویرگ به قسمت‌های کوچکی تقسیم شده است. نرات براساس تابع ورودی مویرگی واقعی به این شبکه وارد می‌شوند و بر طبق مقادیر احتمال محاسبه شده براساس نفوذپذیری و شار خون در شبکه حرکت می‌کنند. با ثبت محل و زمان نره در هر مرحله غلظت ماده کنتراست در داخل مویرگ برحسب مکان و زمان و در خارج مویرگ برحسب زمان به دست می‌آید. نتایج این مدل آماری برای مویرگ مغزی سالم و آسیب دیده با آسیب یکنواخت و غیر یکنواخت به دست آمده است. برای بررسی اعتبار مدل، معادلات همگن بافت با ورودی تابع گاما حل و نتایج حاصل با نتایج به دست آمده از روش مونت کارلو مقایسه شده است. در اینجا ابتدا با در نظر گرفتن AIF به عنوان ورودی،

۱- مقدمه

بسیاری از بیماری‌های مغز و اعصاب با تغییرات بیولوژیکی بافت‌ها همراه هستند. یکی از پارامترهای مهمی که این تغییرات را نشان می‌دهد، تغییر در نفوذپذیری یا گذردهی بافت است. تغییرات در نفوذپذیری بافت های مغزی بر اثر آسیب سلول‌های پوششی^۱ یا یاخته‌های پوششی درون رگ‌ها، بوجود می‌آید. سلول‌های پوششی موجود در دیواره‌ی مویرگ‌های مغز، سد خونی - مغزی را به وجود می‌آورد و از عبور بسیاری از مولکول‌ها و داروها به داخل سلول‌های عصبی مغز جلوگیری می‌کنند. در اثر آسیب دیدگی این سلول‌ها، اتصالات محکم آنها از بین می‌رود و مواد غیر مجاز داخل سلول‌های عصبی مغز می‌شوند [۱].

اندازه‌گیری مقدار نفوذپذیری بافت‌های مغزی تاریخچه ۴۰ ساله دارد. در پروژه‌های تحقیقاتی از مواد کنتراست^۲ مانند Gd-DTPA و مواد رادیواکتیو برای تشخیص آسیب‌های مغزی در سطح وسیعی استفاده می‌کنند. هدف از این پژوهش‌ها تعیین مقدار افزایش سیگنال در سد خونی - مغزی آسیب دیده برحسب زمان و نسبت دادن یک کمیت به نحوه تغییرات آن است [۲]-[۴] روش تصویر برداری تشدید مغناطیسی یا MRI از بهترین روش‌ها برای تشخیص آسیب‌های مغزی است. این روش به علت توانایی بالا در تمایز بافت‌ها، غیر تهاجمی و قابل تکرار بودن در تشخیص آسیب سد خونی - مغزی استفاده می‌شود [۲]-[۴] مواد کنتراست برای زیاد کردن قدرت تفکیک استفاده می‌شوند. با استفاده از این مواد بافت‌های سالم و آسیب دیده تمایز بیشتری پیدا می‌کنند.

در بافت سالم مغز نفوذپذیری نسبت به ماده کنتراست وجود ندارد و ماده کنتراست فقط در مویرگ حرکت می‌کند. در صورت وجود آسیب، ماده کنتراست به فضای خارج مویرگی نفوذ و روشنایی تصویر MRI تغییر می‌کند. با تطبیق مقدار و چگونگی تغییر روشنایی تصویر با مدل‌های تعریف شده، مقدار و حجم آسیب در بافت مشخص می‌شود. مدل‌های مختلفی برای بیان تغییرات سیگنال MRI ارائه شده است. برای محاسبه نوع و درصد آسیب، از تصاویر MRI که با استفاده از مواد کنتراست در بازه‌های زمانی معین تهیه شده، اطلاعات یک جزء حجم یا voxel استخراج می‌شود و با تطبیق اطلاعات با مدل‌های موجود بافت، مشخصات بافت آسیب دیده به دست می‌آید [۶]-[۱۰].

به طور کلی دو مدل برای بررسی آسیب‌های مغزی و

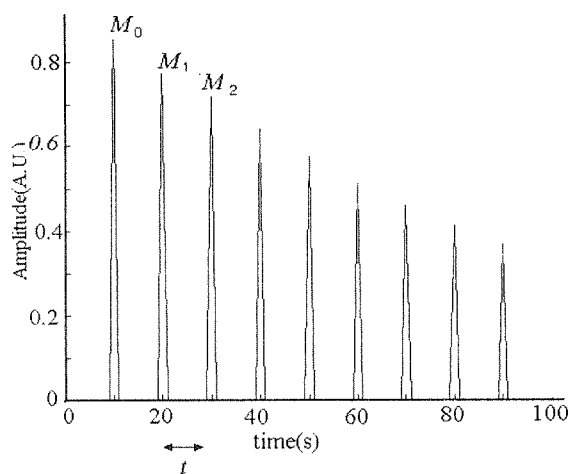
$$a_{iv} \frac{\partial C_{iv}(x,t)}{\partial t} = -F \frac{\partial C_{iv}(x,t)}{\partial x} - \frac{PS}{L} [C_{iv}(x,t) - \frac{C_{ev}(t)}{\lambda}] \quad (1)$$

$$a_{ev} L \frac{\partial C_{ev}(t)}{\partial t} = \frac{PS}{L} \int_0^L [C_{iv}(x,t) - \frac{C_{ev}(t)}{\lambda}] dx$$

در این روابط x و t مکان و زمان، $C_{iv}(x,t)$ غلظت ماده‌ی کنتراست در فضای داخل مویرگی، $C_{ev}(t)$ غلظت ماده‌ی کنتراست در فضای خارج مویرگی، L طول مویرگ برحسب cm ، F فلوی خون برحسب $ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$ ، a_{iv} و a_{ev} سطح جانبی داخل و خارج مویرگ برحسب $cm^2 \cdot g^{-1}$ و PS نفوذپذیری سطح برحسب $ml \cdot min^{-1} \cdot g^{-1}$ است. با حل این معادلات برای مویرگ قلب با ورودی تابع گاما به عنوان AIF و با روش عددی معکوس لاپلاس، منحنی پخش ماده‌ی کنتراست برحسب زمان و مکان برای خارج و داخل مویرگ به دست آمده است [۶].

۲-۲- روش تکرار Look و Locker

این روش برای اندازه‌گیری زمان استراحت طولی یا T_1 بافت با استفاده از جذب و پخش شدگی سیگنال است به طوری که بدون نیاز به رسیدن بردار مغناطیس شدگی به حالت تعادل می‌توان T_1 را به دست آورد. اساس این روش ثبت سیگنال‌های MRI در فواصل زمانی کم از بافت است (شکل (۲)). M بردار مغناطیس شدگی و t زمان بین دو تصویر برداری متوالی است. در مواردی که مقدار T_1 بزرگ و زمان تصویر برداری کوچک است، استفاده از این روش مفید است.



شکل (۲): پالس‌های قطاری که در روش تکرار Look و Locker

در شکل (۲) تغییرات سیگنال در فواصل زمانی t نشان داده شده است. در این حالت رابطه بین بردارهای مغناطیس شدگی در فواصل زمانی به این ترتیب است:

$$M_n^+ = M_n^- (1 - X) \quad 0 \leq X \leq 2 \quad (2)$$

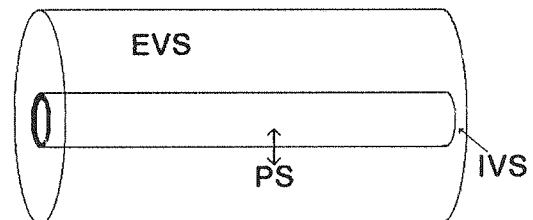
که در آن M_n^+ و M_n^- بردار مغناطیس شدگی قبل و بعد از

منحنی‌های غلظت ماده‌ی کنتراست نفوذی به فضای خارج مویرگی برحسب زمان با نفوذپذیری‌های مختلف محاسبه شده است. سپس با استخراج اطلاعات ناحیه‌ی آسیب از روی تصاویر واقعی و تطبیق این دو منحنی مقدار نفوذپذیری برای تصاویر مغز موش به دست آمده است. به همین ترتیب از روش تحلیلی نیز نفوذپذیری محاسبه و با نتایج روش شبیه سازی مقایسه شده است. تصاویر استفاده شده از نوع T1-map بوده و با روش Look و Locker [۱۶] تهیه شده‌اند.

۲- مدل و روش‌ها

۲-۱- مدل همگن بافت

مدل همگن بافت، مویرگ را به دو ناحیه همگن داخل مویرگی^۱ و خارج مویرگی^۲ تقسیم بندی می‌کند. این دو ناحیه بوسیله سد خونی- مغزی از هم جدا می‌شوند (شکل (۱)) [۱۵]- [۱۷].



شکل (۱): مدل بافت همگن، PS نفوذپذیری سطح، EVS فضای خارج مویرگ و IVS فضای داخل مویرگ است.

با تزریق ماده‌ی کنتراست به بدن مقداری از آن متناسب با نفوذپذیری بافت به فضای خارج مویرگی می‌رود. مقدار ماده‌ی کنتراست در داخل و خارج مویرگ به مقدار نفوذپذیری سد خونی- مغزی بستگی دارد. در سد خونی- مغزی سالم نفوذپذیری نسبت به ماده‌ی کنتراست وجود ندارد و ماده‌ی کنتراست فقط در مویرگ حرکت می‌کند. در صورت وجود آسیب، نفوذپذیری سد خونی- مغزی تغییر و ماده‌ی کنتراست به فضای خارج مویرگی نفوذ می‌کند. وجود ماده‌ی کنتراست و تغییرات آن باعث تغییر سیگنال MRI در ناحیه مورد نظر می‌شود. از این تغییرات سیگنال برای تخمین حجم و مقدار نفوذپذیری استفاده می‌شود.

در این مدل با کوچک در نظر گرفتن ابعاد مویرگ، تغییرات غلظت شعاعی را ناچیز در نظر می‌گیرند. در ناحیه خارج مویرگی غلظت یکنواخت فرض می‌شود. در این ناحیه مخلوط شدن سریع صورت می‌گیرد و مقدار ماده‌ی کنتراست تابعی از مکان نیست. بنابر قانون بقای جرم، معادلات پخش ماده‌ی کنتراست در داخل و خارج مویرگ به این صورت است:

عبور پالس هستند و X کسر اشباع شدگی بر اثر اعمال پالس است. اگر $X=2$ باشد معادل اعمال یک پالس ۱۸۰ درجه است. با فرض اینکه بردار M نمایی تغییر می‌کند، داریم:

عبور پالس هستند و X کسر اشباع شدگی بر اثر اعمال پالس است. اگر $X=2$ باشد معادل اعمال یک پالس ۱۸۰ درجه است. با فرض اینکه بردار M نمایی تغییر می‌کند، داریم:

$$M_{n+1}^- = M_{eq}^- (1 - e^{-t/T_1}) + M_n^+ e^{-t/T_1} \quad (3)$$

$$= M_{eq}^- (1 - e^{-t/T_1}) + M_n^- (1 - X) e^{-t/T_1}$$

در اینجا M_{eq}^+ بردار تعادلی است که می‌تواند معادل دانسیته پروتون‌ها M_0 در نظر گرفته شود. در این روش با نوشتن روابط برای بردارهای مغناطیسی در فواصل زمانی معین رابطه زیر به دست می‌آید:

$$e^{-t/T_1} = 1 - (1 - e^s) \frac{M_\infty}{M_0} \left[1 - \frac{(1 - e^s e^{t/T_1}) e^{-t/T_1}}{1 - e^s} \right] \quad (4)$$

در این رابطه $e^s = (1 - X) e^{-t/T_1}$ و M_∞ و M_0 بردارهای مغناطیسی در اولین و آخرین اندازه‌گیری، t فواصل بین اندازه‌گیری‌ها و T زمان خاموش بودن تشدید یا زمان انتظار برای گرفتن اطلاعات بعدی است. X متناسب با زاویه کوچکی در خواندن اطلاعات در روش گرادیان اکو است. در این روش با توجه به (۴) مقدار T_1 محاسبه می‌شود.

۳-۲- محاسبه خطای آماری

برای ارزیابی روش شبیه‌سازی مونت کارلو خطای آماری آن محاسبه می‌شود. برای محاسبه‌ی خطا ابتدا متوسط ذرات عبوری از هر قسمت چنین به دست می‌آید:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=0}^{n-1} f_i x_i}{n} \quad (5)$$

در اینجا x_i مقدار احتمال حرکت ذره از هر قسمت، f_i فراوانی ذره و n تعداد کل حرکات و یا ذرات است. انحراف معیار به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n f_i (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}} \quad (6)$$

اجزای این رابطه بعد از (۵) توضیح داده شده است.

درصد خطای نسبی عبارت است از:

$$\bar{S} = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100 \quad (7)$$

۳-۳- الگوریتم پیاده‌سازی مدل همگن بافت

۳-۱- شبیه‌سازی مونت کارلو

در این روش برای پیاده‌سازی، ترکیبی از مدل بافت همگن و طرح اصلاح شده Patlak در نظر گرفته شده‌است. توضیحات این مدل چند بخشی به طور مفصل در مراجع است [۱۵] - [۱۸] روش وجود دارد. در این مدل بخش خارج مویرگی و داخل

$$P(t+\Delta t) = P(t) + r(\Delta t) \quad (8)$$

در اینجا $P(t)$ مکان ذره در زمان t و $r(\Delta t)$ بردار جابه‌جایی تصادفی در جهت اختیاری است. ذرات برطبق تابع AIF به مویرگ وارد می‌شوند. مقدار احتمال حرکت ذره با توجه به معادلات همگن بافت به این ترتیب است:

$$Prc = \frac{F}{\frac{PS \times \Delta x}{L} + F} \quad (9-a)$$

$$\frac{L}{PS \times \Delta x} \quad (9-b)$$

$$Poc = \frac{L}{\frac{PS \times \Delta x}{L} + F} \quad (9-c)$$

$$Pic = \frac{L}{\frac{PS \times \Delta x}{L} + F} = Poc$$

در اینجا Prc احتمال حرکت ذره‌ی ماده‌ی کنتراست در داخل مویرگ، Poc احتمال خروج ذره از مویرگ و Pic احتمال ورود ذره به داخل مویرگ است. سایر پارامترها بعد از (۱) توضیح داده شده‌اند. احتمال حرکت ذرات در جهت مخالف جریان خون صفر است؛ ذرات می‌توانند در داخل مویرگ به جلو حرکت کنند و یا از دیواره مویرگ به فضای خارج مویرگی راه پیدا کنند. در هر لحظه با تولید یک عدد تصادفی بین صفر و یک جهت حرکت برای ذره مشخص می‌شود. در معادلات فوق اعداد تصادفی تولیدی بین صفر و Prc و احتمال حرکت در داخل مویرگ، بین Prc و $Prc+Poc$ احتمال خروج از مویرگ و بین $Prc+Poc$ و Prc ، احتمال ورود به مویرگ است. حدود پارامترهای بافت‌های مغزی که برای شبیه‌سازی استفاده شده‌اند در جدول (۱) آورده شده‌است.

زمان حرکت ذره در داخل مویرگ از هر بخش به بخش بعدی با توجه به سرعت متوسط خون در مویرگ و تقسیم بندی طول مویرگ به n قسمت به دست می‌آید. مدت زمانی که ذره طول مویرگ را طی می‌کند برابر است با:

$$t = L/v \quad (10)$$

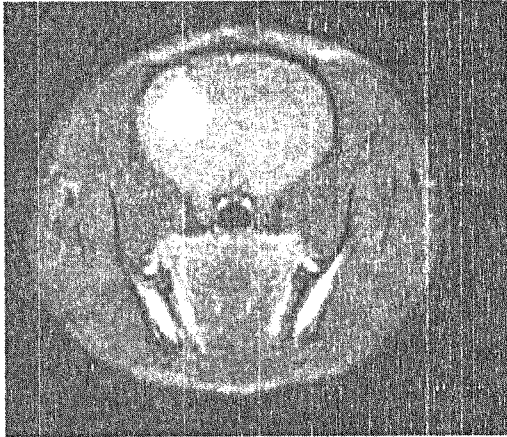
که در آن L طول مویرگ و v سرعت خون در مویرگ است. اگر طول به n قسمت تقسیم شود، زمان عبور از هر قسمت به

قسمت بعدی برابر است با:

$$t_n = L/nv \quad (11)$$

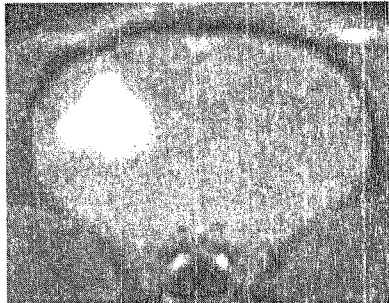
ترتیب زیر بوده است:

ابتدا در مغز موش تومور U87 کاشته شده است. وزن موش در حدود ۲۴۰g بوده و کاشت تومور در ۲/۵ سانتی متری



جدول (۱): حدود پارامترهای بافت های مغزی که در شبیه سازی استفاده شده اند.

توصیف	واحد	مقدار	متغیر
شار	$ml.min^{-1}.g^{-1}$	۱[۱۹]	F
نفوذپذیری سطح	$ml.min^{-1}.g^{-1}$..۱	PS
حجم داخل رگی	-	۱۰٪[۷]	V_{iv}
حجم خارج رگی	-	۹۰٪[۷]	V_{ev}
طول مویرگ	μm	۶۱[۲۱]	L
سرعت خون	cm/s	۰/۰۵	v



شکل (۳): تصویر T1 تهیه شده از مغز موش، در تصویر اول کل تصویر مقطع سر نشان داده شده و در تصویر دوم مغز موش با بزرگنمایی نشان داده شده است. تومور دارای روشنایی بیشتری نسبت به سایر قسمت های مغز است.

از پشت و ۲ سانتی متری از چپ با تزریق ۵ میکرو لیتر شامل 5×10^5 سلول در حدود تزریق ۵ دقیقه در عمق سه میلی متری انجام شده است. ۳۵ روز بعد از رشد تومور تصاویر تهیه شده است. تصاویر T_1 قبل و بعد از تزریق ماده ی کنتراست Gd-17 با $T_E=20ms$ و $T_R=500ms$ در ۲۵ لایه با ضخامت ۱mm تهیه شده است. نمونه ای از این تصاویر در شکل (۲) نشان داده شده است. ناحیه تومور روشن تر از بافت های اطراف است و روی شکل مشخص است.

در ادامه از لایه های مختلف مغز موش با روش Look و Locker تصاویر پایه تهیه شده است. بعد ماده ی کنتراست تزریق و ۱۸ سری تصویر از لایه های مغز در فواصل زمانی تقریبی ۱/۵ دقیقه تهیه شده است. این تصاویر از نوع T_1 هستند و در هر مقطع زمانی از هر لایه سه تصویر تهیه شده است. با انجام محاسبات بر روی تصاویر هر لایه بر اساس (۴) مقادیر دانسیته پروتون یا بردار مغناطیسی اولیه M_0 ، T_1 و X برای هر

برای $v=0.35 m/s$ ، $L=0.61 mm$ و $n=120$ مقدار t_n برابر $0.001 ms$ است. در فضای خارج مویرگی به علت پدیده ی

دیفیوژن این زمان برای مولکول های آب چنین است [۲۰]:

$$t = L_D^2 / 2(ADC) \quad (12)$$

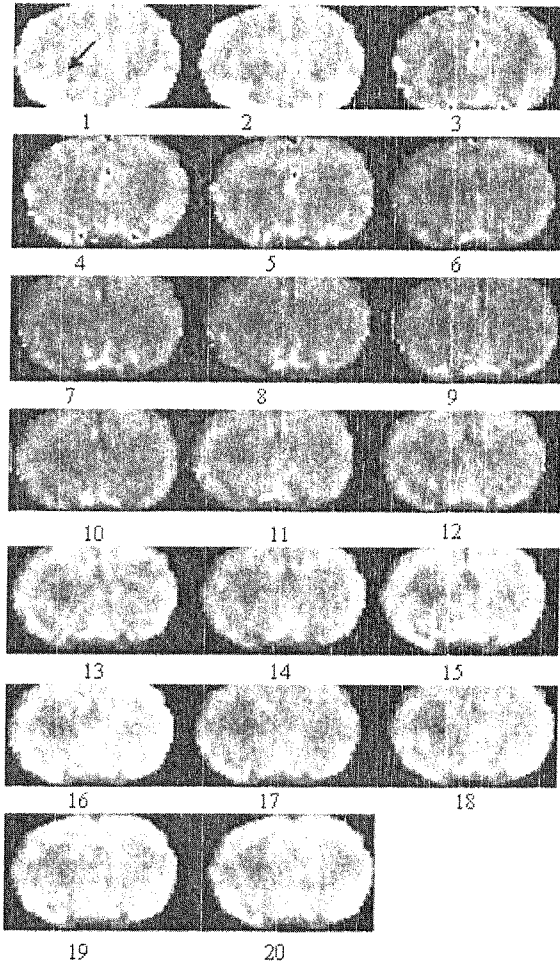
که در آن L_D متوسط گام تصادفی در طول مسافت و ADC ضریب انتشار آشکار است. برای قشر خاکستری مغز مقدار آن $L_D=9 \mu m$ و $0.8 \times 10^{-5} cm^2/s$ است. زمان متوسط حرکت ذره در هر گام حدود $50 ms$ است.

ذرات با تبعیت از تابع AIF وارد مویرگ می شوند. با ورود ذره در زمان مشخص به مویرگ موقعیت مکانی و زمانی آن ثبت می شود. مقادیر احتمالات برای حرکت ذره با توجه به (۹) و پارامترهای بافت در جدول (۱) محاسبه می شود. با تولید اعداد تصادفی حرکت ذره در قسمت های مختلف دنبال می شود تا از فضای مورد مطالعه (شبکه) خارج شود و یا زمان دنبال کردن ذره به حد مورد نظر برسد. در این حالت زمان و مکان ذره (از نظر موقعیت داخل مویرگ و یا خارج مویرگ) ثبت می شود. تعداد کل ذرات ورودی $6/1 \times 10^7$ در نظر گرفته شده است که متناسب با جمع داده های تابع ورودی AIF واقعی در زمان های مختلف است. برای اجرای الگوریتم فوق برنامه هایی با نرم افزار MATLAB نوشته شده است.

۳-۲- طرز تهیه تصاویر

این تصاویر با کاشت تومور در مغز موش و تصویر برداری MRI توسط دکتر Ewing و همکارانش در بیمارستان هنری فور، میشیگان، آمریکا تهیه شده است و مراحل تهیه آنها به

کنتراست در فضای خارج رگی به ازای نفوذپذیری‌های مختلف به دست آمده‌است. با مقایسه‌ی منحنی‌های حاصل از شبیه



شکل (۴): تصاویر تهیه شده با روش Look و Locker، تصویر ۱ و ۲ قبل از تزریق ماده‌ی کنتراست Gd-17 به دست آمده‌اند و بعد از تزریق ۱۸ سری تصویر از لایه‌های تومور بطور تقریبی در هر ۱/۵ دقیقه به دست آمده‌است. بعد از تزریق ناحیه تومور (فلش روی شکل) مشخص‌تر شده‌است.

سازی و منحنی واقعی نزدیکترین منحنی شبیه سازی انتخاب شده و نفوذپذیری آن به بافت آسیب دیده نسبت داده شده و با کنار هم گذاشتن اطلاعات، تصویر نفوذپذیری به دو روش به دست آمده‌است. در ادامه این مراحل توضیح داده شده‌است:

• برای استخراج اطلاعات از تصاویر شکل (۴) ابتدا ناحیه‌ی مغز موش از تصاویر جدا شده‌است.

• تابع ورودی سرخرگی از ناحیه جلوی مغز انتخاب شده و با متوسط گیری از اطلاعات، تابع AIF واقعی به دست آمده‌است.

• با در نظر گرفتن این تابع به عنوان ورودی مدل منحنی‌های غلظت برحسب زمان برای نفوذپذیری‌های مختلف در بازه $0.1 \text{ min}^{-1} \text{ Lit}^{-1} \text{ g}^{-1}$ تا $1 \text{ min}^{-1} \text{ Lit}^{-1} \text{ g}^{-1}$ محاسبه شده‌است.

پیکسل تصویر به دست آمده‌است. با توجه به مقادیر T_1 به دست آمده برای هر پیکسل در یک مقطع زمانی، تصویر T_1 map ساخته شده‌است. با معکوس کردن تصاویر T_1 map تصاویر R_1 map به دست آمده که متناسب با مقدار ماده‌ی کنتراست در زمان‌های مختلف هستند. از کم کردن این تصاویر از تصویر پایه ΔR_1 ها به دست می‌آیند. این تصاویر ΔR_1 متناسب با تغییرات غلظت ماده‌ی کنتراست در بافت‌های مغزی هستند. در شکل (۴) برای یک مقطع مغز موش این تصاویر نشان داده شده‌است. در این شکل ناحیه تومور تیره تر از بافت سالم است. تصاویر ۱ و ۲ قبل از تزریق و تصاویر ۳ تا ۲۰ بعد از زمان تزریق هستند. تصاویر بتدریج تیره و بعد روشن می‌شوند. این تغییرات روشنایی مقدار غلظت ماده‌ی کنتراست در بافت را نشان می‌دهد. مقدار ماده‌ی کنتراست در تومور ابتدا غلظت کمی دارد و با گذشت زمان مقدار آن در تومور زیاد و سپس با ورود خون تازه به بافت بتدریج از آن خارج می‌شود. از روی این تصاویر منحنی تغییرات غلظت ماده‌ی کنتراست برای هر پیکسل ناحیه مغز استخراج و برای محاسبه تصویر نفوذپذیری استفاده شده‌است.

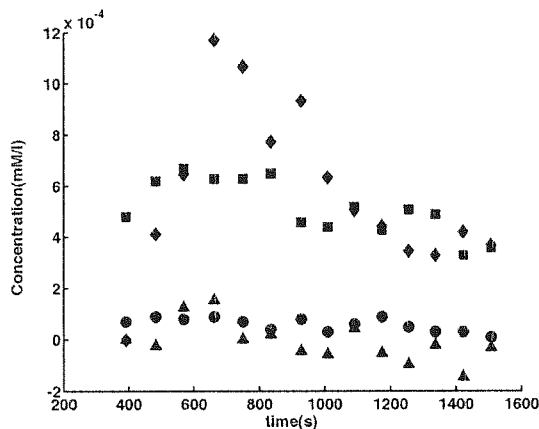
۴- نتایج

در کار قبلی یک مدل شبیه سازی آماری براساس مدل همگن بافت و مدل اصلاح شده Patlak ارائه شده بود [۱۵]. در این مدل حرکت ذرات ماده‌ی کنتراست در مویرگ و بافت دارای خاصیت آماری در نظر گرفته و با روش مونت کارلو شبیه سازی شده‌است. در اینجا از این مدل آماری برای محاسبه نفوذپذیری تصاویر واقعی استفاده و تصاویر نفوذپذیری برای دو مدل آماری و تحلیلی محاسبه شده‌اند. تابع AIF واقعی به عنوان ورودی مدل شبیه‌سازی و منحنی برازش شده به عنوان ورودی روش تحلیلی در نظر گرفته شده‌است. خروجی دو مدل برای نفوذپذیری‌های مختلف به دست آمده است و از مقایسه خروجی‌های مدل‌ها و داده‌های تصاویر واقعی، نفوذپذیری هر پیکسل مغز موش به دست آمده‌است. در ادامه توضیحات بیشتری در این مورد داده شده‌است.

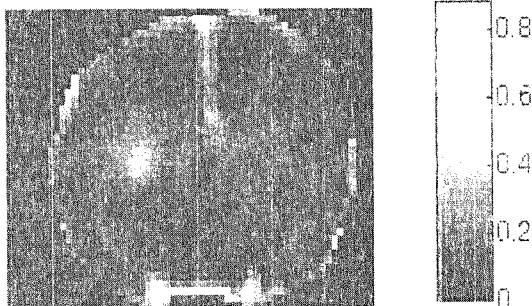
۴-۱- محاسبه‌ی نفوذپذیری تصاویر واقعی با استفاده از

مدل آماری و تحلیلی

برای به دست آوردن نفوذپذیری از روی تصاویر موجود که با استفاده از روش تکرار Look-Locker از سر موش تهیه شده است، داده‌های تومور، بافت سالم و سرخرگ جلوی سر موش استخراج شده‌است. با در نظر گرفتن AIF به دست آمده از تصاویر به عنوان ورودی مدل، منحنی تغییرات غلظت ماده‌ی



شکل (۶): نمونه های از منحنی ها شبیه سازی شده و به دست آمده از تصاویر واقعی: برای نفوذپذیری $0.102 \text{ mLit.min}^{-1}.g^{-1}$ (داده های واقعی با مثلث و نتایج شبیه سازی با دایره توپر نشان داده شده) و $0.127 \text{ mLit.min}^{-1}.g^{-1}$ (داده های واقعی با لوزی و نتایج شبیه سازی با مربع توپر نشان داده شده است).



شکل (۷): تصویر نفوذپذیری مغز موش و درجه بندی آن (روش شبیه سازی مونت کارلو).

تابع برازش شده منحنی درجه ۴ باینومیال با ضرایب زیر است:

$$p1 = -1/514 \times 10^{-14}$$

$$p2 = 5/891 \times 10^{-11}$$

$$p3 = -8/0.42 \times 10^{-8}$$

$$p4 = 4/351 \times 10^{-5}$$

$$p5 = -0.04717$$

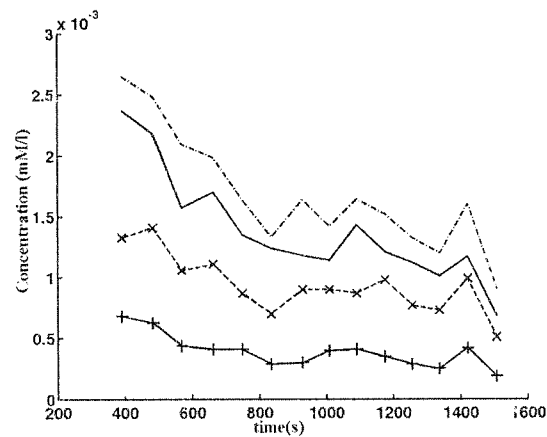
خطای نسبی متوسط تابع برازش شده نسبت به داده های AIF واقعی ۱۰/۶٪ است. این تصویر در شکل (۸) نشان داده شده است. خطای این روش بیشتر ناشی از خطای برازش منحنی است. با در نظر گرفتن این منحنی به عنوان ورودی (۱) منحنی های ماده ی کنتراست در فضای خارج مویرگی برحسب زمان به دست آمده است. با مقایسه ی مقادیر واقعی و محاسبه شده از روش تحلیلی تصویر نفوذپذیری به دست آمده است (شکل (۹)). در این شکل نفوذ پذیری ناحیه تومور بین

نمونه های این منحنی ها در شکل (۵) نشان داده شده است. برای مقایسه تابع AIF استخراجی از تصاویر نیز در شکل آورده شده است.

• منحنی های حاصل از مدل آماری و منحنی های به دست آمده از تصاویر شکل (۴) برای هر پیکسل مقایسه شده و نزدیکترین منحنی به خروجی های مدل آماری انتخاب شده و نفوذپذیری منحنی انتخابی به پیکسل مورد نظر نسبت داده شده است. نمونه ی منحنی در شکل (۶) نشان داده شده است. منحنی های به دست آمده از تصاویر نویز زیادی دارند و برای پیدا کردن منحنی شبیه سازی نزدیک به آنها معیار کمترین خطای نسبی نقاط دو منحنی بوده است.

با کنار هم گذاشتن اطلاعات نفوذپذیری پیکسل ها تصویر نفوذپذیری ساخته شده است (شکل (۷)). در شکل ناحیه ی تومور نفوذپذیری بیشتری نسبت به سایر نواحی مغز دارد و روشن تر است. نفوذپذیری تومور $0.17-0.47 \text{ mLit.min}^{-1}.g^{-1}$ و نفوذپذیری بافت سالم $0.13-0.11 \text{ mLit.min}^{-1}.g^{-1}$ است. برای منحنی های شبیه سازی درصد خطای آماری ۶٪ است که با استفاده از (۵) تا (۷) محاسبه شده است. نوبه زیاد در تصاویر واقعی وجود دارد که در شکل (۶) نشان داده شده است.

به طور مشابه تصویر نفوذپذیری مغز موش با استفاده از روش تحلیلی نیز به دست آمده است. با این تفاوت که ابتدا منحنی برازش شده به داده های واقعی محاسبه شده و به عنوان ورودی AIF در نظر گرفته شده است. تابع واقعی و برازش شده در شکل (۸) نشان داده شده اند.



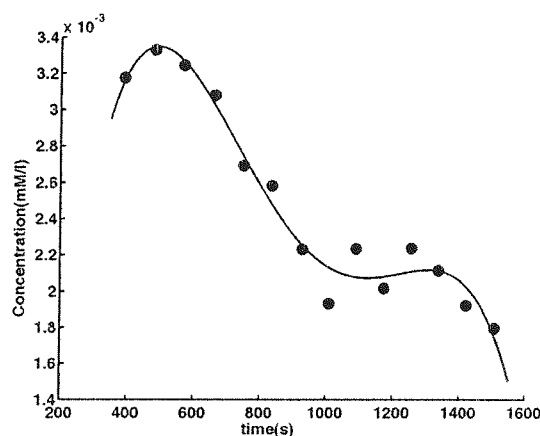
شکل (۵): نمونه های از منحنی ها شبیه سازی شده برای نفوذپذیری: منحنی ها خروجی مدل آماری با نفوذپذیری های $0.13 \text{ mLit.min}^{-1}.g^{-1}$ (خط پیوسته و +)، $0.05 \text{ mLit.min}^{-1}.g^{-1}$ (خط شکسته و X) و $0.09 \text{ mLit.min}^{-1}.g^{-1}$ (خط پیوسته) را نشان می دهند. برای مقایسه تابع AIF (خط شکسته) استخراجی از تصاویر نیز در شکل آورده شده است.

بردارهای نویزی نیز محاسبه شده است. سپس با مقایسه بردارهای خروجی بدون نویز و نویزی، ماتریس نفوذپذیری برای دو روش به دست آمده است. شکل (a-10) ماتریس نفوذپذیری اولیه، شکل (b-10) ماتریس نویزی نفوذپذیری برای روش تحلیلی و شکل (c-10) ماتریس نویزی نفوذپذیری برای شبیه سازی را نشان می دهند. ورودی نویزی باعث تغییر بعضی از عناصر نفوذپذیری اولیه می شود. با مقایسه ماتریس های نویزی و ماتریس نفوذپذیری اولیه مقدار خطای دو مدل محاسبه شد. این خطا برای مدل تحلیلی ۵۲٪ و برای شبیه سازی ۵۵٪ است. مقایسه خطاهای به دست آمده نشان می دهد نویزپذیری روش مونت کارلو به علت خطای آماری نسبت به روش تحلیلی بیشتر است ولی اگر خطای برازش منحنی در داده های واقعی در نظر گرفته شود، روش مونت کارلو در کل خطای کمتری دارد.

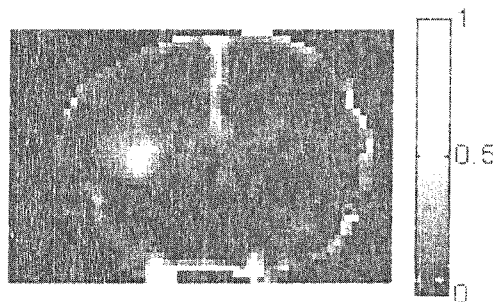
۵- بحث و نتیجه گیری

در این مقاله مدل آماری که قبلا برای عبور ماده ی کنتراست از سد خونی-مغزی ارائه شده بود، برای محاسبه نفوذپذیری مغز موش استفاده شده است. در این مدل آماری احتمال حرکت ذرات با استفاده از ضرایب مدل همگن بافت به دست آمده و چگونگی پخش ماده ی کنتراست برای فضای داخل مویرگی برحسب زمان و مکان و برای فضای خارج مویرگی برحسب زمان بررسی شده است [۱۵]. برای ارزیابی مدل آماری پخش ماده ی کنتراست در داخل و خارج مویرگ با روش تحلیلی [۶] نیز بررسی و نتایج دو روش مقایسه شده اند. در ادامه از خروجی های مدل های آماری و تحلیلی که برای نفوذپذیری های مختلف به دست آمده است برای محاسبه ی نفوذپذیری تصاویر واقعی استفاده شده است. برای به دست آوردن تصویر نفوذپذیری مغز موش، منحنی های خروجی مدل ها با منحنی های استخراج شده از تصاویر واقعی برای هر پیکسل مقایسه شده اند [۸]. سپس مقدار نفوذپذیری نزدیکترین منحنی خروجی مدل به منحنی به دست آمده از تصاویر واقعی، به پیکسل مورد نظر نسبت داده شده است. تصویر نفوذپذیری با کنار هم گذاشتن اطلاعات این پیکسل ها به دست آمده است

نتایج روش شبیه سازی مونت کارلو و روش تحلیلی نشان می دهند که هر دو روش می توانند برای کمی کردن مقدار نفوذپذیری بافت استفاده شوند. هر روش مزایا و معایبی دارد. مقایسه دو شکل (۷) و شکل (۹) نشان می دهد نتایج دو روش هم تفاوت دارند. علت این اختلافات در خطاهای دو روش است. کم کردن خطاها در نزدیک کردن نتایج تخمین نفوذپذیری موثر



شکل (۸): منحنی تحلیلی برازش شده به تابع AIF واقعی. منحنی درجه ۴ (خط پیوسته) بر داده های واقعی به دست آمده از تصاویر (دایره های توپر) برازش شده است.



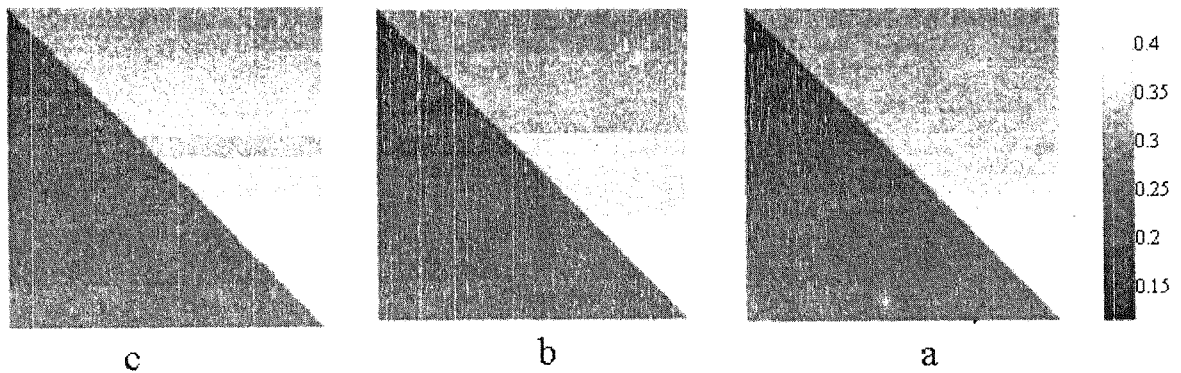
شکل (۹): تصویر نفوذپذیری مغز موش و درجه بندی آن (روش تحلیلی).

شکل (۹): تصویر نفوذپذیری مغز موش و درجه بندی آن (روش تحلیلی).
 $0.79-0.179 \text{ mLit} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ و بافت سالم $0.15 \text{ mLit} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ است. برای کم کردن خطای برازش منحنی، طرح تقسیم داده ها به چند قسمت و برازش منحنی جداگانه به هر قسمت پیاده شد، ولی ساخت تابع ورودی به این روش به علت شکستگی تابع و تفاوت زیاد با داده های واقعی در ناحیه جدا شدن داده ها، خطای قابل ملاحظه ای به وجود آورد.

۴-۲- مقایسه ی نویز روش تحلیلی و آماری

برای ارزیابی مدل ها از نظر نویزپذیری ابتدا یک ماتریس نفوذپذیری با ابعاد 100×100 با مقادیر بین $-0.18 \text{ mLit} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ تا 0.15 ساخته شده است. با توجه به عناصر این ماتریس مقدار بردارهای خروجی برای دو روش تحلیلی و شبیه سازی برای نفوذپذیری های مختلف محاسبه شده است. در این حالت ورودی برای هر دو مدل تحلیلی و شبیه سازی، تابع گاما در نظر گرفته شده است.

با اعمال نویز ۱۰٪ به ورودی گاما، برای دو مدل مقدار



شکل (۱۰): a- تصویر نفوذپذیری ساخته شده b- تصویر ساخته شده به روش تحلیلی با ورودی نویزی c- تصویر ساخته شده به روش شبیه سازی با ورودی نویزی

روش مونت کارلو به روش تحلیلی عبارتند از: در این روش تحلیلی، مخلوط نشدن سریع در فضای خارج مویرگی در نظر گرفته نشده است [۲۳] ولی می‌تواند در روش مونت کارلو در نظر گرفته شود و فقط داشتن طرحی درست از چگونگی حرکت ذرات و عواملی که باعث این حرکات و تغییر جهت ها هستند، برای تعریف مقادیر احتمالات مورد نیاز است. در شبیه سازی مونت کارلو می‌توان پارامترهایی که در تغییرات بافت سهم هستند و در نظر گرفتن آنها باعث پیچیدگی معادلات تحلیلی می‌شوند [۸]- [۹] روش را به عنوان یک احتمال در نظر گرفت و نتایج را به دست آورد. استفاده از این مدل برای کاربر آسان تر است زیرا نیاز به داشتن اطلاعات در مورد برازش منحنی و... نیست و به طور مستقیم از داده‌ها استفاده می‌شود.

به طور خلاصه دو روش تحلیلی و روش مونت کارلو می‌توانند در محاسبه‌ی نفوذپذیری بافت استفاده شوند. هر دو روش دارای خطاست. با کم کردن خطاها، هر روش تخمین دقیق‌تری از نفوذپذیری بافت دارد. نویز تصاویر باعث ایجاد خطا در دو روش می‌شود، بنابر این استفاده از روش‌هایی که نویز تصویری کمتری داشته باشند نتایج دقیق‌تر و نزدیکتری برای محاسبه‌ی نفوذپذیری می‌دهند. استفاده از روش مونت کارلو برای کاربر ساده‌تر است زیرا در این روش برازش منحنی نیاز نیست و از داده‌های واقعی مستقیم استفاده می‌شود.

۶- مراجع

- [۱] اسنل ر، نورواناتومی بالینی، مترجم دکتر عباس اسماعیلی، انتشارات مانی، ویرایش چهارم، ۱۳۷۳.
- [۲] Atlas SW; MRI of the brain and spine. Lippincott-Raven Publisher, INC, 1997.
- [۳] Larsson H., Stubgaard M., Frederiksen J., Jensen M., Henriksen O., Paulson O., "Quantitative of

است. مزیت مهم روش شبیه سازی مونت کارلو استفاده مستقیم از داده‌های واقعی به عنوان ورودی مویرگ است. خطاهای عمده در این روش نویز تصویر و خطای آماری است [۱۵]. نویز تصاویر که مستقل از هر دو روش است با بهبود روش‌های تصویر برداری تا حدی کم می‌شود. خطای آماری که از مهمترین موارد ایجاد خطاست با انتخاب مناسب تعداد ذرات این خطا کم می‌شود و به حد قابل قبول می‌رسد. برای منحنی‌های شبیه سازی موجود درصد خطا ۶٪ است. با زیاد شدن تعداد ذرات ورودی خطای آماری کم می‌شود ولی زمان اجرای برنامه بالا می‌رود. این زمان با کامپیوتر پنتیوم ۴ و دارای سرعت CPU ۱/۷ گیگا هرتز و برنامه MATLAB حدود ۱۰ دقیقه برای ۵۰۰۰۰۰ ذره یا ورودی در یک مقطع زمانی است (برای چند ورودی زمان خیلی بالاتر است). اما با توجه به این که این نتایج به صورت الگوهای آماده برای استفاده‌های بعدی محاسبه می‌شوند، بالا بودن زمان اجرای برنامه مشکلی ایجاد نمی‌کند.

در روش تحلیلی علت نویز عدم برازش کامل تابع تحلیلی به داده‌های واقعی است که باعث عدم تطبیق نتایج تحلیلی با داده‌های واقعی می‌شود. در اینجا خطای برازش در حدود ۱۰٪ است (شکل ۸)). استفاده از روش تحلیلی به علت نیاز به اعمال محاسباتی برای برازش منحنی به داده‌های واقعی AIF برای کاربر مشکل‌تر است. از مزایای این روش زمان کم اجرای برنامه است. برای روش تحلیلی زمان اجرای برنامه حدود ۳ دقیقه برای هر ورودی است که نسبت به زمان روش شبیه سازی خیلی کمتر است. در روش تحلیلی اضافه کردن هر پارامتر جدید باعث پیچیدگی در حل معادلات می‌شود. اثر تبادل آب^۱ که در محاسبات باعث پیچیدگی می‌شود با این مدل قابل بررسی است [۲۱] - [۲۲].

علاوه بر استفاده‌ی مستقیم از داده‌های واقعی، مزایای دیگر

Experimental comparison and preliminary results", Magnetic Resonance in Medicine, vol. 36, p.p. 726-736, 1996.

- یاحقى ع، موافقى ا، سلطانیان زاده ح، شهریارى م، فتورایى ن. [۱۵]
 و گیتی م؛ شبیه سازی عبور ماده‌ی کنتراست از سد خونی-
 مغزی آسیب دیده با روش‌های آماری، کنفرانس مهندسی
 پزشکی، دانشگاه صنعتی امیر کبیر تهران، ایران، ۲۰۰۲.
 Look DC., locker DR., "Time saving in [۱۶]
 measurement Of NMR and EPR relaxation time",
 The Review of Scientific Instrument, p.p. 250-252,
 1969.
 Johnson JA., Wilson TA., "A model for capillary [۱۷]
 exchange", Am J. Physiology, vol. 210, p.p. 1299-
 1303, 1966.
 Patlak CS., Blasberg RG., Fenstermacher JD., [۱۸]
 "Graphical evaluation of blood to brain transfer
 constants from multiple time uptake data", *Journal
 of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, vol. 3,
 p.p. 1-7, 1983.
 Ewing JR., Knight RA., Nagaraja TN., Yee TS., [۱۹]
 Nagesh V., Whitton PA., Li L., Fenstermacher
 JD., Patlak plots of Gd-DTPA MRI data yield
 blood-brain transfer constants concordant with
 those of ¹⁴C-sucrose in areas of blood-brain
 opening; *Magnetic Resonance in Medicine*; vol. 2,
 p.p. 283-292, 2003
 Bihan DL., *Diffusion and perfusion magnetic [۲۰]
 resonance imaging: Applications to functional
 MRI*, Raven Press, 1995.
 Cao Y, Brow S L n, Knight R A, Fenstermacher J [۲۱]
 D and Ewing J R., "Effect of Intravascular-to-
 Extravascular Water Exchange on the
 Determination of Blood-to-Tissue Transfer
 Constant by Magnetic Resonance Imaging",
Magnetic Resonance in Medicine, vol. 53, p.p.
 282-293, 2005.
 Zhou R., Pickup S., Yankeelov E T., Springer Jr. [۲۲]
 CS., and Glickson JD., "Simultaneous
 Measurement of Arterial Input Function and
 Tumor Pharmacokinetics in Mice by Dynamic
 Contrast Enhanced Imaging: Effects of
 Transcytolemmal Water Exchange", *Magnetic
 Resonance in Medicine*, vol. 52, p.p. 248-257,
 2004.
 Landis CS.; "Equilibrium Transcytolemmal water- [۲۳]
 exchange kinetics in skeletal muscle invivo",
Magnetic Resonance in Medicine, vol. 42, p.p.
 467-478, 1999.

*blood brain barrier defect by magnetic resonance
 imaging and Gadolinium- DTPA in patients with
 multiple sclerosis and brain tumors*", *Magnetic
 Resonance in Medicine*, vol. 16, p.p.117-131,
 1990.

- Tofts PS., Kermode A., "Measurement of blood [۴]
 Brain barrier permeability and leakage space
 using dynamic MR imaging 1. fundamental
 concepts", *Magnetic Resonance in Medicine*, vol.
 17, p.p. 357-367, 1991.
 Schwarzbauer C., "Quantitative magnetic [۵]
 resonance imaging of capillary water permeability
 and regional blood volume with an intravascular
 MR contrast agent", *Magnetic Resonance in
 Medicine*, vol. 37, p.p.236-242, 1997.
 Moran GR., Prato FS.; "Modeling tissue contrast [۶]
 agent concentration: a solution to the tissue
 homogeneity model using a simulated arterial
 input function", *Magnetic Resonance in Medicine*,
 vol. 45, p.p. 42-45, 2001.
 Judd RM., Reeder SB., May-Newman K.; "Effects [۷]
 of water exchange on the measurement of
 myocardial perfusion using paramagnetic contrast
 agents", *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 41,
 p.p. 334-342, 1991.
 Lawrence ST., Lee KS. TY., "An adiabatic [۸]
 approximation to the tissue homogeneity model for
 water in the brain: I. Theoretical derivation",
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism;
 vol. 18, p.p. 1365-1377, 1998.
 Lawrence ST., Lee KS. TY., "An adiabatic [۹]
 approximation to the tissue homogeneity model for
 water in the brain: II. Experimental derivation",
Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism;
 vol. 18, p.p. 1365-1377, 1998.
 Ewing JR., "Single coil arterial spin tagging for [۱۰]
 estimating cerebral blood flow as viewed from the
 capillary: Relative contributions of intra and
 extravascular signal", *Magnetic Resonance in
 Medicine*; vol. 46, p.p.465-475, 2001.
 Fournier RL., *Basic transport phenomena in [۱۱]
 biomedical engineering*, Edward Brothers,
 Lillington, NC, 1998.
 Perthen JE., Calamante F., Gadian D. and Connelly [۱۲]
 A., "Is quantification of bolus tracking MRI
 reliable without deconvolution", *Magnetic
 Resonance in Medicine*, vol. 7, v p.p. 61-67, 2002.
 Ostegaard L., Sorensen AG. , Kwong KK., [۱۳]
 Weisskoff KM., Gyldensted C., Rosen BR., "High
 resolution measurement of cerebral blood flow
 using intravascular tracer bolus passage. Part I:
 Mathematical approach and statistical analysis",
Magnetic Resonance in Medicine, vol. 36, p.p.
 715-725, 1996.
 Ostegaard L., Sorensen AG. , Kwong KK., [۱۴]
 Weisskoff KM., Gyldensted C., Rosen BR., "High
 resolution measurement of Cerebral blood flow
 using intravascular tracer bolus passage. Part II:

زیرنویس ها

- ^۱Endothelial
^۲Contrast agent
^۳Arterial Input Function
^۴Intravascular
^۵Extravascular
^۶Water exchange