



حل همزمان جریان درون‌بافتی در تومور و جریان خون در شبکه مویرگی بازسازی شده ناشی از تومور

مصطفی سفیدگر¹، حسین بزم آرا¹، مجید بازارگان²، سید مجتبی موسوی نائینیان²، مجید سلطانی³*

1- دانشجوی دکتری، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

2- دانشیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

3- استادیار، دانشکده مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

* تهران، صندوق پستی 19395-1999، msoltani@jhu.edu

چکیده

امروزه مدل‌سازی تومورها و نتایج شبیه‌سازی آنها برای پیش‌بینی چگونگی انتقال دارو به سلول از طریق مویرگ‌ها و بافت‌ها به کار می‌رود. این مدل‌سازی شامل بررسی جریان میان‌بافتی (جریان پخش و جابه‌جایی در ماتریس فراسلولی) و جریان عبوری از مویرگ‌ها، ایجاد شده توسط تومور است. در این مقاله مدل جامعی از جریان در بافت توموری و نرمال در برگرنده آن با در نظر گرفتن مقیاس‌های مختلف، (جریان جابه‌جایی خون در مویرگ‌ها به عنوان کوچک‌ترین مقیاس تا جریان سیال میان‌بافتی) ارائه شده است. در این مقاله برای اولین بار به کمک مدل ریاضی، شبکه مویرگی ناشی از تومور با دو رگ والد در اطراف آن تولید شده است. در ادامه، با در نظر گرفتن خواص رئولوژی ناپیوسته خون در مویرگ‌ها و تطابق‌پذیری قطر مویرگ‌ها به عوامل جریانی و متابولیکی، جریان خون در شبکه مویرگی، مدل‌سازی شده است. این جریان همزمان با جریان میان‌بافتی که از طریق جریان عبور از دیواره مویرگ به هم متصل شده‌اند، حل شده است. نتایج، فشار میان‌بافتی بالا در ناحیه توموری و همچنین شبکه مویرگی نامتناسب را که از عوامل اختلال در دارورسانی به تومورها هستند پیش‌بینی کرده است.

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 06 دی 1392

پذیرش: 18 فروردین 1393

ارائه در سایت: 30 شهریور 1393

کلید واژگان:

تومور

شبکه مویرگی بازسازی شده

جریان میان‌بافتی

جریان خون درون مویرگی

A simultaneously solution of interstitial fluid flow in tumor tissue and blood flow in remodeled microvascular network induced by tumor

Mostafa Sefidgar, Hossein Bazmara, Majid Bazargan, Seyed Mojtaba Mousavi Naeenian, Madjid Soltani*

Department of Mechanical Engineering, K. N. T. university of technology, Tehran, Iran

* P.O.B. 19395-1999, Tehran, Iran, msoltan3@jhu.edu

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 27 December 2013
Accepted 07 April 2014
Available Online 21 September 2014

Keywords:

Tumor
Remodeled Capillary Network
Interstitial Fluid Flow
Blood Flow Through Capillaries

ABSTRACT

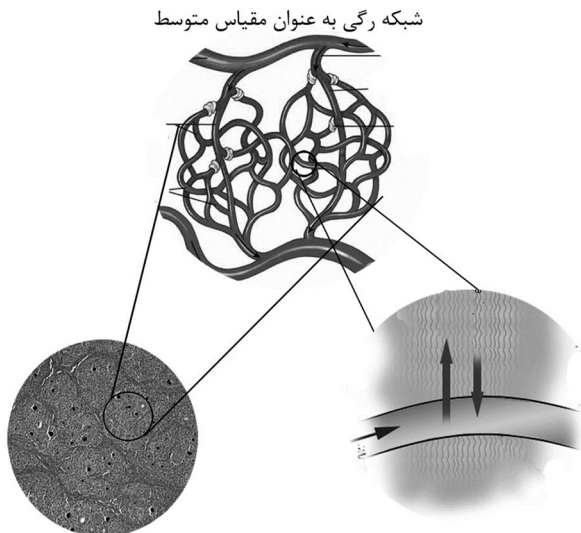
Nowadays, solid tumor modeling and simulation results are used to predict how therapeutic drugs are transported to tumor cells by blood flow through capillaries and fluid flow in tissues. This model involves processes such as fluid diffusion, convective transport in extracellular matrix, and extravasation from blood vessels. In this paper, a complete model of interstitial fluid flow in tumor and normal tissue is presented with considering multi scale of solution such as blood flow through a capillary (as the smallest scale) to interstitial flow (as the biggest scale). The advanced mathematical model is used to generate a capillary network induce by tumor with two parent vessel around the tumor for the first time. In the following, the blood flow is modeled through the network with considering the non-continuous behavior of blood rheology and adaptability of capillary diameter to hemodynamics and metabolic stimuli. This flow is simultaneously simulated with interstitial flow which is coupled to blood flow through capillary with extravascular flow. The results predict elevated interstitial pressure in tumor region and heterogeneous capillary network which are introduced as barriers to drug delivery.

1- مقدمه

گسترش سرطان و پدیده‌های مرتبط با آن است. در این زمینه تلاش‌های زیادی برای مدل‌سازی سرطان و وقایع مرتبط با آن صورت گرفته است. با توجه به نقش کلیدی جریان خون در اطراف تومورهای سرطانی برای تغذیه و رشد آن، تحقیقات قابل توجهی پیرامون ساخته شدن رگ‌های جدید در اطراف تومور و جریان خون در آنها انجام شده است. این تحقیقات با تمرکز بر فرایند ساخته شدن مویرگ‌های جدید یا نورگ سازی¹ و جریان خون در

مدل‌سازی سیستم‌های زیستی با استفاده از ابزار ریاضی، مدتی است به عنوان ابزاری کمکی در خدمت علم پزشکی و پیشرفت آن در آمده است. استفاده از این مدل‌ها و ابزارهای متنوع مدل‌سازی، در صورتی که دقت مناسب در فرایند مدل‌سازی و حل داشته باشد، می‌تواند با ارائه جزئیات بسیار از میدان حل، تصویری دقیق از وقایع مرتبط با پدیده‌های زیستی را ارائه کند. یکی از مواردی که در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده، بحث رشد و

1- Angiogenesis



شکل 1 شماتیک مقیاس‌های مختلف شبیه‌سازی رشد تومور

مدل‌سازی جریان در شبکه مویرگی ناشی از تومور از سوی استفانیو و همکاران [11] بررسی شد. آنها از مدل‌های ریاضی پیوسته و گسسته رگ‌زایی، ارائه شده توسط چپلین و اندرسون [12]، برای تولید شبکه مویرگی استفاده کردند. مدل پیوسته از معادلات دیفرانسیلی که بر اساس معادلات پیوستگی و سینتیک شیمیایی است استفاده می‌کند [12]. روش گسسته رگ‌زایی از مجموعه معادلات مشابه معادلات پیوسته ولی با بیان متفاوتی از ضرایب به عنوان احتمالات حرکت استفاده می‌کند [12]. این روش قادر به مدل‌سازی رشد و حرکت سلول‌های اندوتلیال است. استفانیو و همکاران [11] جریان نیوتنی را در یک شبکه مویرگی صلب دو و سه بعدی به منظور بررسی بازدهی درمان‌های شیمیایی، شبیه‌سازی کردند. وو و همکاران [13] مدل عددی را که ترکیبی از جریان درون مویرگی، جریان عبوری از رگ و جریان میان‌بافتی بود در شبکه رگی سه بعدی ارائه نمودند. دو رفتار خاص که در شبکه های مویرگی قابل توجه است یعنی رفتار غیرنیوتنی خون و همچنین تغییرات قطر مویرگ نسبت به اثراتی مانند تنش برشی در مطالعات فوق مورد بررسی قرار نگرفته است.

خون، سیالی پیچیده است و مطالعات جریان خون در رگ‌هایی با اندازه‌های مختلف نشان داد که خون رفتاری غیرنیوتنی و با دیواره‌های رگ، حتی در رگ‌های بزرگ، فعل و انفعال دارد. اندازه کوچک مویرگ‌ها نسبت به گلبول‌های قرمز خون، منجر به ایجاد جریان خون ناپیوسته می‌شود. رفتار ناپیوسته خون ناشی از تغییرات ویسکوزیته با هماتوکریت^{5,4} و قطر رگ، و تقسیم غیرمتعادل هماتوکریت بین انشعابات مویرگی است. یکی دیگر از رفتارهای در خور توجه شبکه مویرگی، این است که مویرگ‌ها، قطرشان را بر اساس سیگنال‌های دریافتی از محرک‌های جریان خونی مانند تنش برشی دیواره و فشار، و محرک‌های متابولیک تطبیق می‌دهند. رفتار ناپیوسته خون در مویرگ‌ها و انطباق ساختاری سیستم رگی در مدل‌هایی که شامل شبکه مویرگی بوده در مطالعات مختلفی مد نظر قرار گرفته است.

اوون و همکاران [14] مدل چندمقیاسی از رشد تومور را که انطباق رگ، جریان خون، اکسیژن و جابه‌جایی فاکتور رشد در مقیاس بافتی را به دینامیک سلولی و ریزسولوی سلول‌های سرطانی و نرمال ارتباط می‌داد ارائه

شبکه مویرگی حاصل، در پی بررسی و ابداع روش‌هایی هستند تا از طریق آن‌ها بتوان با جلوگیری از تشکیل این شبکه مویرگی، رشد تومور را مهار کرد. همچنین رسانش دارویی به تومور از مباحث بسیار مهمی است که بررسی و مدل‌سازی آن نیز نیازمند مدل مناسبی از شبکه مویرگی اطراف تومور است.

شناخت هر چه بهتر مراحل تشکیل تومور در راستای ارتقای روش‌های درمانی موثر اهمیت فراوانی دارد [1]. برای این منظور، امروزه، از مدل‌سازی و شبیه‌سازی تومور برای پیش‌بینی نحوه حرکت داروها به سلول‌های توموری از طریق رگ‌ها و بافت، استفاده می‌شود. این ابزار امکان شناخت روش‌های مؤثر برای درمان‌های ضدسرطانی را فراهم می‌کند [2,3].

می‌توان رشد تومور را با دو فاز مختلف شرح داد: 1. فاز بدون رگ 2. فاز با رگ. فاز اول براساس فرایند پخش اکسیژن و مواد غذایی، از رگ‌های نزدیک صورت می‌گیرد که معمولاً تا رسیدن اندازه تومور به چند میلی‌متر رخ می‌دهد [4]. تومور برای رشد بیشتر نیاز به سیستم توزیع خون، برای دستیابی به اکسیژن و مواد غذایی بیشتر، دارد؛ لذا تومور با تحریک رگ‌های اطراف خود باعث ایجاد شبکه رگی جدیدی در اطراف خود برای رسیدن به این هدف می‌شود که این، فاز دوم فرض می‌شود.

لازم به ذکر است که هر دو مرحله مذکور، از منظر مدل‌سازی، پیچیده و دشوارند؛ زیرا در گستره وسیعی از مقیاس‌های زمانی و مکانی رخ می‌دهند. این طبیعت چند مقیاسی تشکیل تومور منجر به مسائل ریاضی می‌شود که حل‌های پیچیده‌ای دارند. مدل‌سازی‌های چند مقیاسی که در شکل 1 نشان داده شده است عبارتند از:

1. جابه‌جایی و پخش جریان سیال در بافت‌های نرمال و توموری به عنوان بزرگ‌ترین مقیاس؛
2. توزیع جریان خون در شبکه‌ای که به وسیله رگ‌سازی القاء-توموری¹ ایجاد شده به عنوان مقیاس متوسط؛
3. جریان خون در مویرگ‌ها به عنوان کوچک‌ترین مقیاس.

از روش‌های متداول مدل‌سازی جریان سیال در بافت های توموری، در نظر گرفتن بافت توموری به عنوان یک محیط متخلخل است و میدان جریان با فرض توزیع یکنواخت چشمه و چاه در این محیط حل می‌شود. بر پایه این فرضیه، جین و همکاران [5-7] مدل کروی از توموری را مطالعه و بررسی کردند. در پژوهش آنها مشخص شد که مقدار فشار میان‌بافتی² در تومور تقریباً یکنواخت بوده و مقدار آن بیشتر از فشار بافت های اطراف تومور است. در مدل پیشنهادی نئی و همکاران [8]، از یک رگ که توسط ماده‌ای با فشار یکنواخت محاط شده در شبیه‌سازی تومور استفاده شده است. این شبیه‌سازی به بررسی اثرات نفوذپذیری و تطابق‌پذیری رگ بر روی فشار میان‌بافتی پرداخته است. سلطانی و همکاران [9] مدل ریاضی جریان میان‌بافتی را (که از روش عددی حجم محدود پایه-المانی³ استفاده می‌کند) به منظور مدل‌سازی معادله پیوستگی و مومنتم در تومورهای کروی توسعه دادند. آنها دو پارامتر جدید را معرفی کردند: 1. قطر تومور بحرانی 2. قطر بافت مرده بحرانی. آنها همچنین مدل‌شان را بر روی هندسه‌های مختلفی از تومور به منظور مطالعه تأثیر شکل و اندازه تومور بر رسانش دارو اعمال کردند [10].

در مطالعات فوق، اثرات وجود شبکه مویرگی در اطراف تومور مورد بررسی نشده است. و به جای آن اثر شبکه مویرگی با فشار درون مویرگی ثابتی که به صورت یکنواخت در داخل بافت توزیع شده جایگزین شده است.

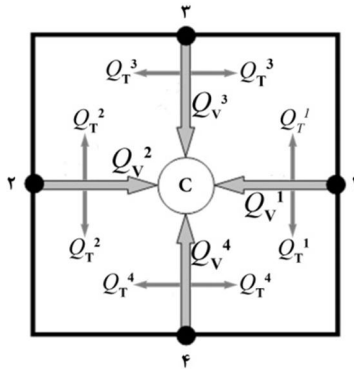
4- Hematocrit

5- به نسبت درصد گلبول‌های قرمز در خون، هماتوکریت یا خون‌بهر گفته می‌شود.

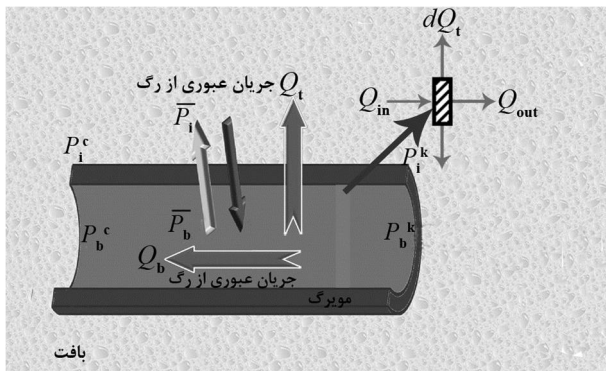
1- Tumor-Induced

2- Interstitial Pressure

3- Numerical Element-Based Finite Volume Method



شکل 2 توزیع طیفی احتمال حرکت سلولها در جهات مختلف



شکل 3 جریان عبوری از مویرگ

توزیع جریان خون در شبکه مویرگی، با محاسبه بالانس جریان (پیوستگی) در هر گره از شبکه به دست می‌آید. از مجموع معادلات بالانس، دستگاه معادلات خطی وابسته به فشار به دست می‌آید که امکان محاسبه فشار و جریان را فراهم می‌کند. معادله‌ای که بیان‌کننده مقدار نرخ جریان در نقطه اتصال‌ی مانند C (شکل 2) در شبکه است به صورت معادله (1) نوشته می‌شود.

$$\sum_{k=1}^N Q_c^k \beta_k = 0 \quad (1)$$

اندیس k نشان دهنده گره‌های مجاور و N تعداد گره‌های مجاور است. مقدار β_k صفر یا 1 است و بیان‌کننده وجود یا نبود ارتباط بین نقطه C با نقطه مجاورش k است. Q_c^k نرخ جریان خالص برای هر مویرگ است. این جریان شامل جریان عبوری از مویرگ و جریان عبوری از دیواره هر مویرگ است. همان‌طور که در شکل 3 نشان داده شده، با اعمال قانون پایداری جرم در هر المان از رگ معادله (2) بدست می‌آید:

$$dQ_c^k = dQ_{b,c}^k - dQ_{t,c}^k \quad (2)$$

$Q_{b,c}^k$ جریان خون عبوری از هر مویرگ و $Q_{t,c}^k$ جریان عبوری یا تراوایی از دیواره رگ است که از این به بعد به اختصار جریان تراوایی گفته می‌شود.

نرخ جریان تراوایی به وسیله «قانون استارلینگ¹» که بیان‌کننده نقش فشارهای هیدرواستاتیک و اسمزی در عبور جریان از غشاء مویرگ است محاسبه می‌شود. قانون استارلینگ به صورت معادله (3) است [23]:

$$Q_{t,c}^k = \pi DL L_p (P_b - P_i - \sigma_s (\pi_b - \pi_i)) \quad (3)$$

P_i فشار میان بافتی، P_b فشار خون، π_b فشار اسمزی پلاسما، π_i فشار اسمزی جریان میان بافتی، L_p رسانش (هدایت) هیدرولیکی دیوار مجرا، σ_s ضریب انعکاس اسمزی متوسط برای پروتئین پلاسما، D قطر مویرگ و L طول مویرگ است.

کردند. آنها در جدیدترین مطالعاتشان [15]، مدل چندمقیاسی را به فضای سه بعدی توسعه دادند. استفانیو و همکاران [16]، شبکه قابل تطبیقی را در ارتباط با رگ‌زایی ناشی از تومور مدل کرده و اثرات رفتار غیرنیوتنی خون را نیز در نظر گرفتند. چپلین و همکاران [17] اصلاحات متعددی بر مدل ارائه شده در [16] معرفی کردند. آنها با مطالعه جریان غیرنیوتنی خون در یک شبکه دینامیک تطبیقی‌پذیر، مدل ریاضی که به طور همزمان رشد رگ‌ها را با جریان خون در مویرگ‌ها ترکیب می‌کند ارائه کردند. ارتباط بین جریان درون مویرگی با جریان میان بافتی به دلیل نفوذپذیری بالای مویرگ‌ها در ناحیه توموری بسیار قابل توجه است، این موضوع در مطالعات فوق به منظور ساده‌سازی در نظر گرفته نشده است.

سلطانی و همکاران [18] اثرات جریان خون در شبکه مویرگی ناشی از تومور را بر روی جریان میان بافتی، مدل‌سازی کردند. در مدل ارائه شده جریان میان بافتی به جریان تراوایی از دیواره رگ به جریان درون رگی مرتبط شده است و اثراتی مانند بازسازی شبکه توسط عوامل جریانی و متابولیکی نیز در نظر گرفته شده است. سفیدگر و همکاران [19] به مطالعه آماری اثرات تطابق پذیری مویرگ‌ها بر جریان میان بافتی پرداختند.

در مقاله حاضر، مدل ارائه شده در تحقیق پیشین گروه [18-20] تکمیل‌تر و مدل‌سازی با در نظر گرفتن دو رگ اصلی در اطراف تومور انجام شده است. این مقاله، مدل جریان خون غیرپیوسته عبوری از شبکه مویرگی که قطر رگ‌های آن در اثر دریافت سیگنال از عوامل جریانی و متابولیکی تغییر می‌کند را مطالعه کرده است. جریان درون مویرگی به وسیله شار عبوری از دیواره مویرگ‌ها با جریان درون بافتی متصل می‌شود. در ابتدا، معادلات حاکم رگ‌زایی به منظور ایجاد شبکه مویرگی در درون بافت اعمال شده است. روش گسسته که ابتدا از سوی اندرسون و چپلین [12] عرضه شد و به دست بزم‌آرا و همکاران [21] اصلاح شده به منظور تولید شبکه در بافت‌های نرمال و توموری استفاده و سپس معادلات جریان خون عبوری از شبکه مویرگی و جریان سیال در درون بافت ارائه شده است. در ادامه اثرات میزان فشار جریان خون در اطراف تومور در جریان میان بافتی و شکل شبکه ایجاد، بررسی شده است.

2- مدل ریاضی تولید شبکه مویرگی ناشی از تومور

مدل نورگ‌سازی استفاده شده در این پژوهش، مدل اصلاح شده بزم‌آرا و همکاران [21] است که بر روی مدل ارائه شده از سوی اندرسون و چپلین [12] انجام شده است. این مدل از روشی که مبتنی بر روش ریاضی گام تصادفی است استفاده کرده و تعبیری گسسته از معادلات پیوسته حاکم بر نورگ‌سازی عرضه می‌کند. جزئیات روش و الگوریتم حل در مقاله بزم‌آرا و همکاران [21] و سلطانی و همکاران [22] آورده شده است.

3- شبیه‌سازی جریان در شبکه‌های مویرگی

بررسی جریان در شبکه‌های مویرگی به طور کلی مشابه آنالیز جریان در شبکه‌های فیزیکی دیگر است، هر چند برخی تفاوت اساسی وجود دارد. این تفاوت‌ها ناشی از جریان عبوری از دیواره مویرگ، تغییر قطر مویرگ‌ها، رفتار غیرپیوسته جریان خون در مویرگ‌ها و رفتار متخلخل ماده اطراف رگ‌هاست. در این بخش، معادلات حاکم بر شبکه مویرگی و بافت اطراف آن ارائه می‌شود. سپس مدل‌های ریاضی بیان‌کننده رفتار غیرپیوسته خون و تطابق پذیری رگ (تغییر قطر رگ در مواجهه با عوامل جریانی و متابولیکی) معرفی می‌شود.

1- Starling's law

S/V مساحت سطح بر واحد حجم بافت است. سایر ترم‌های معادله (11) پیش از این معرفی شده است.

با در نظر گرفتن شبکه مویرگی می‌توان و ترکیب معادله (10) با معادله دارسی (9) با فرض ثابت بودن κ معادله (12) بدست می‌آید:

$$-\nabla^2 P_i = \begin{cases} \frac{L_p S}{\kappa V} (\bar{P}_b - \bar{P}_i - \sigma_s (\pi_b - \pi_i)) & \text{بودن رگ} \\ 0 & \text{نبودن رگ} \end{cases} \quad (12)$$

معادله (12) با در نظر گرفتن شرایط مرزیمناسب منجر به یافتن P_i در بافت‌ها می‌شود. معادلات (1) و (12) که برای مقادیر P_b و P_i استفاده شده‌اند، به دلیل وجود رابطه استارلینگ در هر دو به هم وابسته هستند. بنابراین حل این دو معادله مستقل از هم نیست. فرایند حل به این ترتیب است که با فرض مقدار اولیه‌ای برای P_i ، مقدار P_b به دست می‌آید و سپس مقدار P_i با نتایج جدید به دست آمده برای P_b محاسبه می‌شود و این روند تا رسیدن به همگرایی در مقادیر P_i و P_b ادامه می‌یابد. روش حل همزمان فشار درون مویرگی و فشار میان بافتی و الگوریتم مرتبط در بخش 4 شرح داده می‌شود.

3-1- ویسکوزیته خون در مویرگ‌ها

همان‌طور که اشاره شد، قانون پوازی برای جریان نیوتنی کاربرد دارد؛ اما خون خواص غیرنیوتنی قابل توجهی در اعداد رینولدز پایین دارد. ویسکوزیته خون در مویرگ‌ها وابسته به قطر رگ و هماتوکریت است. به منظور دست‌یابی به ساده‌سازی‌های قانون پوازی و استفاده از آن در جریان مویرگ‌ها، ویسکوزیته مؤثر یا ظاهری خون بر اساس معادله (7) به صورت رابطه (13) بیان می‌شود [18]:

$$\mu_{app} = \frac{\pi \Delta P D^4}{128 L Q_b} \quad (13)$$

پریس و همکاران [28,27] معادله ویسکوزیته نسبی را به صورت رابطه (14) ارائه کرده‌اند:

$$\mu_{rel} = \left[1 + (\mu_{45} - 1) \frac{(1-H)^C}{(1-0.45)^C} \left(\frac{D}{D-1.1} \right)^2 \right] \left(\frac{D}{D-1.1} \right)^2 \quad (14)$$

μ_{45} مقدار ویسکوزیته نسبی خون برای هماتوکریت ثابت 0/45 است (معادله (15)) [28,27]:

$$\mu_{45} = 6e^{-0.085D} + 3.2 - 2.44 \cdot e^{-0.06D^{0.645}} \quad (15)$$

که C بیان‌کننده شکل وابستگی ویسکوزیته به هماتوکریت است [28,27]. طبق رابطه (16) داریم:

$$C = (0.8 + e^{-0.075D}) \left(-1 + \frac{1}{1+10^{-11}D^{12}} \right) + \frac{1}{1+10^{-11}D^{12}} \quad (16)$$

و مقدار ویسکوزیته ظاهری نیز به صورت رابطه (17) محاسبه می‌شود:

$$\mu_{app} = \mu_{plasma} \cdot \mu_{rel} \quad (17)$$

در بخش‌های بعدی توزیع هماتوکریت در شبکه مویرگی و تغییرات قطر مویرگ‌ها که از پارامترهای تاثیرگذار در ویسکوزیته سیال هستند، بررسی خواهند شد.

3-2- جدایی فاز در شاخه‌های مویرگی

مقدار هماتوکریت، اهمیت زیادی در شبیه‌سازی جریان خون در شبکه مویرگی دارد. فونگ [23] یک رابطه تجربی برای بیان قاعده توزیع هماتوکریت برای شکل 4، پیشنهاد کرد. در این معادلات فرض شده است که $U_2 \geq U_3$. [23]. طبق رابطه (18) داریم:

با جایگذاری معادله (3) در معادله (2)، معادله (4) که به صورت دیفرانسیلی است به دست می‌آید:

$$dQ_c^k = dQ_{b,c}^k - \pi DL_p (P_b - P_i - \sigma_s (\pi_b - \pi_i)) dL \quad (4)$$

به منظور ساده‌تر شدن معادله فوق مقدار متوسط P_b و P_i در طول هر المان در نظر گرفته می‌شود که با توجه به کوچک بودن المان‌ها می‌تواند فرض درستی باشد. با انتگرال گرفتن از دو طرف معادله (4)، معادله (5) بدست می‌آید:

$$\int dQ_c^k = \int dQ_{b,c}^k - \int \pi DL_p (\bar{P}_b - \bar{P}_i - \sigma_s (\pi_b - \pi_i)) dL \quad (5)$$

و در نتیجه طبق رابطه (6):

$$Q_c^k = Q_{b,c}^k - \pi DL_p L (\bar{P}_b - \bar{P}_i - \sigma_s (\pi_b - \pi_i)) \quad (6)$$

\bar{P}_b فشار متوسط خون در هر المان است که با $P_b^c + P_b^k / 2$ محاسبه می‌شود و \bar{P}_i فشار متوسط میان بافتی است که با $P_i^c + P_i^k / 2$ محاسبه می‌شود. مقدار عدد رینولدز در مویرگ‌ها کمتر از 1 است. برای اعداد رینولدز پایین، جریان پوازی¹ را می‌توان اعمال نمود. بررسی تئوری آزمایشات پوازی منجر به معادله (7) شد [24]:

$$Q_{b,c}^k = \frac{\pi \Delta P_b D^4}{128 L \mu} \quad (7)$$

ΔP_b برابر $P_b^c - P_b^k$ و P_b^c و P_b^k متناظر با فشار در دو طرف یک مجراست. با جایگذاری معادله (7) در معادله (6)، معادله (8) بدست می‌آید:

$$Q_c^k = \frac{\pi \Delta P_b D^4}{128 L \mu} - \pi DL_p L (\bar{P}_b - \bar{P}_i - \sigma_s (\pi_b - \pi_i)) \quad (8)$$

با قرار دادن معادله (8) در معادله (1) و با فرض معلوم بودن تمام پارامترها به جز P_b می‌توان مقدار P_b را برای هر گره از شبکه به دست آورد.

همان‌طور که از معادله (3) مشخص است، محاسبه جریان تراوایی هم وابسته به فشار درون رگی و هم وابسته به فشار میان بافتی است. مقدار فشار درون رگی با روندی که اشاره شد قابل محاسبه است و مقدار فشار میان بافتی برای بافت‌های اطراف مویرگ‌ها به کمک حل معادلات حاکم بر جریان سیال در داخل یک ماده متخلخل به دست می‌آید. بافت‌ها چه نرمال و چه توموری، رفتاری مشابه به یک ماده متخلخل دارند. از مدل‌های جریان متخلخل که در مسائل بیولوژیکی بسیار از آن استفاده می‌شود [26,25] مدل دارسی است. طبق رابطه (9) داریم:

$$V_i = -\kappa \nabla P_i \quad (9)$$

P_i فشار میان بافتی، κ رسانش هیدرولیکی میان بافتی و V_i سرعت سیال میان بافتی است.

معادله پیوستگی برای یک سیال غیرقابل تراکم با وجود چشمه و چاه به صورت معادله (10) است [19,9]:

$$\nabla \cdot V_i = \phi \quad (10)$$

ϕ برابر نرخ جریان سیال بر واحد حجم از رگ‌های خون به فضای میان بافتی و برعکس است.

عبارت مربوط به چشمه جریان که همان جریان تراوایی است، همان‌طور که اشاره شد از طریق قانون استارلینگ به صورت معادله (11) قابل محاسبه است.

$$\phi_b = \frac{L_p S}{V} (\bar{P}_b - \bar{P}_i - \sigma_s (\pi_b - \pi_i)) \quad (11)$$

1- Poiseuille flow

مشاهدات تجربی [30] نشان داد که هنگامی که تنش برش افزایش می‌یابد قطر رگ نیز بزرگ‌تر می‌شود. محرک تنش برشی صورت رابطه (21) بیان می‌شود [30]:

$$S_{wss} = \log_{10}(\tau_w + \tau_{ref}) \quad (21)$$

τ_w مقدار واقعی تنش برش دیواره و τ_{ref} مقدار ثابت کوچکی است به منظور جلوگیری از رفتار تکین، تابع لگاریتم در مقادیر کوچک τ_w است.

3-3-2- فشار میان بافتی

پریس و همکاران، نشان دادند که علاوه بر تنش برشی، فشار درون رگی نیز در کنترل تطابق پذیری مویرگ‌ها اثرگذار است [34]. ایشان برای در نظر گرفتن محرک فشار درون رگی، رابطه (22) را پیشنهاد کردند [34]:

$$S_p = -\log_{10} \tau_e \quad (22)$$

که τ_e تنش برشی دیوار ناشی از فشار درون رگی P_b است و از رابطه (23) بدست می‌آید [34]:

$$\tau_e = 10 - 8.6 \cdot \exp \left[-5000 \cdot \left[\log_{10} (\log_{10} P_b) \right]^{5.4} \right] \quad (23)$$

3-3-3- محرک متابولیک

نیازهای متابولیک بافت می‌تواند بر روی قطر مویرگ‌ها اثر بگذارد و آن را کنترل کند. پریس و همکاران [35] محرکی را که وابسته به شار حجمی گلبول قرمز خون عبوری از رگ ($Q_b H$) است، به صورت رابطه (24) پیشنهاد کردند:

$$S_m = \log_{10} \left(\frac{Q_{ref}}{Q_b H} + 1 \right) \quad (24)$$

که در آن Q_{ref} بزرگ‌ترین مقدار Q_b در شبکه می‌باشد.

3-3-4- محرک تطابق پذیری مویرگ‌ها

محرک کلی برای تطابق پذیری قطر به وسیله معادله (25) بیان می‌شود [29]:

$$S_{tot} = S_{wss} + k_p S_p + k_m S_m - k_s \quad (25)$$

که در آن k_p و k_m ضرایب حساسیت مربوط به پارامترهای S_p و S_m هستند [35,29].

همچنین k_s نشان‌دهنده تمایل کاهش قطر رگ در نبود عوامل تحریک‌کننده است. در نهایت با جایگذاری معادلات (21)، (22) و (24) در معادله مدل ریاضی، تطابق پذیری رگ به صورت معادله (26) بدست می‌آید:

$$\Delta D = \left[\log_{10}(\tau_w + \tau_{ref}) - k_p \log_{10} \tau_e + k_m \log_{10} \left(\frac{Q_{ref}}{Q_b H} + 1 \right) - k_s \right] D \Delta t \quad (26)$$

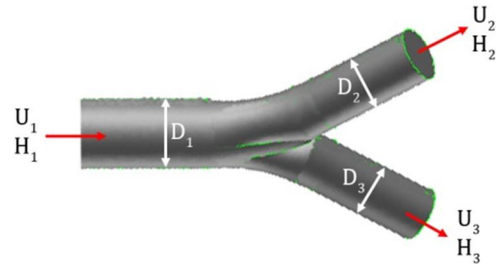
4- الگوریتم مدل سازی

جریان خون درون مویرگی و جریان سیال میان بافتی منجر به مجموع معادلات غیرخطی می‌شود. به این منظور روش عددی تکراری برای حل این معادلات به کار رفته است. الگوریتم استفاده شده در این روش در شکل 5 نشان داده شده است.

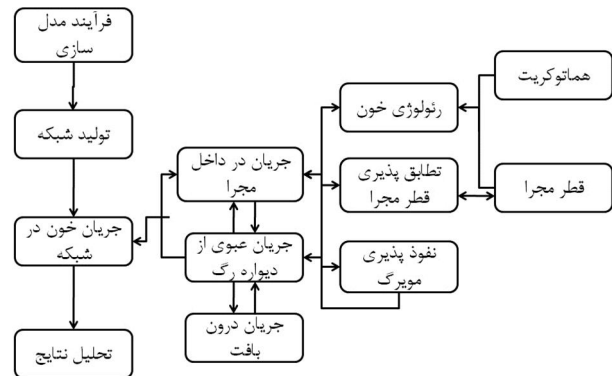
5- جزئیات شبیه سازی

1-5- میدان حل

میدان دو بعدی نشان داده شده در شکل 6 برای مطالعات شبیه سازی عددی در نظر گرفته شده و تومور در وسط میدان و دو رگ والد در دو طرف میدان قرار داده شده است.



شکل 4 شماتیک جریان در یک دو شاخه



شکل 5 الگوریتم حل همزمان جریان سیال میان بافتی و جریان خون عبوری از شبکه مویرگی

$$H_1 = H_2 + H_3$$

$$\begin{cases} \frac{U_2}{U_3} \geq U_{cr} : H_2 = H_1 \\ \frac{U_2}{U_3} \leq U_{cr} : \frac{H_2}{H_3} = \zeta \frac{U_2}{U_3} \end{cases} \quad (18)$$

که پارامتری است که بیان کننده توزیع نامتقارن هماتوکریت در شاخه‌هاست و U_{cr} مقدار سرعت بحرانی است که در سرعت‌های نسبی بالاتر از آن، تمام هماتوکریت وارد شاخه سریع‌تر می‌شود.

3-3- تطابق پذیری قطر مویرگ‌ها (غیر صلب بودن دیواره مویرگ)

مویرگ‌ها قادرند به طور پیوسته قطرشان را در پاسخ به نیازهای اصلی بافت‌هایی که در آن قرار دارند، تغییر دهند [29]. هر مویرگ به طور محلی به محرک‌های فیزیکی و بیوشیمی پاسخ می‌دهد. این محرک‌ها که ناشی از اثرات جریان مانند تنش برشی دیواره یا اثرات شیمیایی مانند محرک‌های متابولیک هستند می‌توانند ساختار شکل شبکه مویرگی را بازسازی کنند. برای هر مجرا در شبکه مویرگی تغییرات قطر (ΔD) متناسب با مقدار محرک‌ها و قطر اولیه و گام زمانی (Δt) فرض شده است [29]. طبق رابطه (19) داریم:

$$\Delta D = S_{tot} \cdot D \cdot \Delta t \quad (19)$$

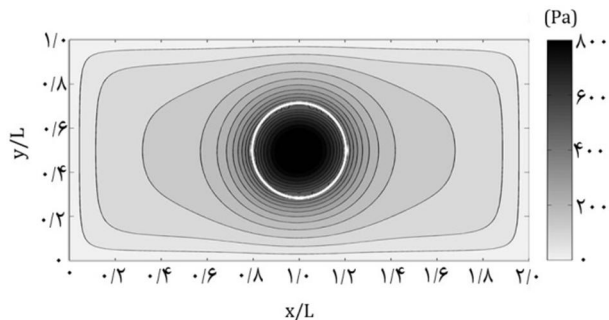
که در آن S_{tot} شامل اثرات محرک‌های تنش برشی روی دیواره (S_{wss})، فشار درون رگی (S_p) و مکانیزم متابولیک وابسته به هماتوکریت خون (S_m) است. هر کدام از این موارد در ادامه به طور مختصر شرح داده شده است.

1-3-3- تنش برشی دیوار

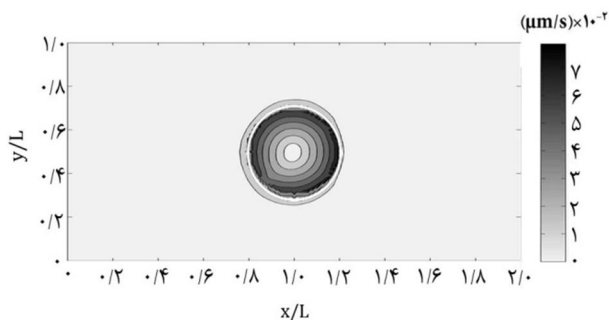
مقدار تنش برشی در یک مجرا از معادله (20) بدست می‌آید:

$$\tau_w = \frac{32 Q \mu}{\pi D^3} \quad (20)$$

بر اساس معادله (20) به منظور برقراری قانون مورای [30] یعنی تناسب جریان با توان مرتبه سه قطر، مقدار تنش برشی باید تقریباً ثابت باشد [31-33].



شکل 7 خطوط هم فشار میان بافتی در مدل سازی بدون شبکه مویرگی



شکل 8 توزیع سرعت میان بافتی در مدل سازی به روش بدون شبکه مویرگی

جدول 2 مقادیر پارامترهای استفاده شده در جریان میان بافتی، استخراج شده از

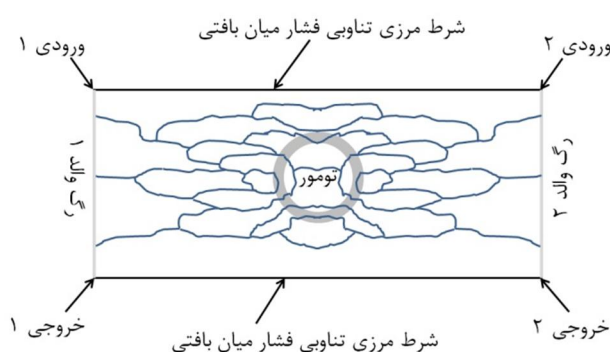
مرجع [9]		
پارامتر	بافت نرمال	بافت توموری
L_p (m/Pa.s)	$12 \cdot 10 \times 2/7$	$12 \cdot 10 \times 21/0$
K (m ² /Pa.s)	$15 \cdot 10 \times 6/41$	$15 \cdot 10 \times 31/05$
S/V (m ⁻¹)	7000	20000
π_B (Pa)	2660	2660
π_I (Pa)	1330	1995
σ	0/91	0/82

6- نتایج

مدل سازی جریان میان بافتی در این تحقیق به دو صورت انجام گرفته است. ابتدا جریان میان بافتی برای حالتی که شبکه مویرگی وجود ندارد حل شده است. در این مدل فرض می شود که کل میدان چشمه و چاه جرمی دارد. شکل 7 خطوط هم فشار میان بافتی را نشان می دهد. همان طور که ملاحظه می شود فشار در مرکز تومور، مقدار حداکثری است. حداکثر فشار در حدود 820 Pa است.

پارامتر دیگری که در جریان میان بافتی و رسانش دارو اثرگذار است، سرعت میان بافتی است. شکل 8 مقدار سرعت میان بافتی را برای مدل سازی بدون شبکه نشان می دهد. همان طور که در شکل نیز مشخص است مقدار سرعت در مرکز تومور صفر است که این موضوع ناشی از یکنواخت بودن فشار میان بافتی در این ناحیه و نبود گرادیان فشار است. حداکثر سرعت نیز بر روی مرز خارجی تومور رخ می دهد. جهت سرعت بر روی این مرز به سمت خارج از مرکز است.

به منظور مدل سازی جریان میان بافتی همزمان با جریان میان بافتی، شبکه ای مویرگی با روش نورگ سازی گسسته، تولید شده است. شکل 9 شبکه تولید شده با در نظر گرفتن دو رگ والد را نشان می دهد. شبکه تولید شده از نظر کیفی به تصاویر نتایج تجربی به دست آمده از آزمایش های انجام شده بر روی تومورهای موجودات زنده مشابهت دارد [39,38].



شکل 6 شماتیک میدان در نظر گرفته شده در شبیه سازی

جدول 1 مقادیر پارامترهای استفاده شده در معادلات تطابق پذیری و جدایی فاز

پارامتر	مقدار	مرجع
τ_{ref} (Pa)	0/103	[29]
Q_{ref} (mm ³ /s)	$3 \cdot 10 \times 4/87$	محاسبه شده بر اساس شرایط شبکه
k_p (1/s)	0/1	[16]
k_m (1/s)	0/07	[16]
k_s (1/s)	0/35	[16]
U_{cr}	2/5	[37]
ζ	0/5	[37]
μ_{plasma} (Pa.s)	$3 \cdot 10 \times 1/2$	-

2-2-5- شرایط مرزی و شرایط اولیه

1-2-2-5- جریان شبکه مویرگی

مقدار فشار درون مویرگی در ورودی های جریان به رگ های والد (شکل 6) برابر با 3325 Pa و در خروجی های برابر با 1330 Pa است. این مقادیر بر اساس شرایط فیزیولوژیکی شبکه های مویرگی [36] به دست آمده است.

2-2-2-5- جریان میان بافتی

شرایط مرزی برای حل معادله فوق (که در شکل 6 نشان داده شده) به این صورت است که شرایط مرزی بدون شار برای سمت راست میدان حل و بالا و پایین میدان در نظر گرفته شده است (رابطه (27)):

$$\nabla P_i = 0 \quad (27)$$

و برای سمت چپ میدان مقدار فشار برابر با فشار بافت نرمال (در اینجا صفر) در نظر گرفته شده است. شرط پیوستگی نیز در مرز مشترک بین بافت نرمال و توموری (برابری سرعت و فشار در دو سوی مرز) در نظر گرفته شده که به صورت رابطه (28) است [9]:

$$\begin{aligned} -\kappa_t \nabla P_i|_t &= -\kappa_n \nabla P_i|_n \\ P_i|_t &= P_i|_n \end{aligned} \quad (28)$$

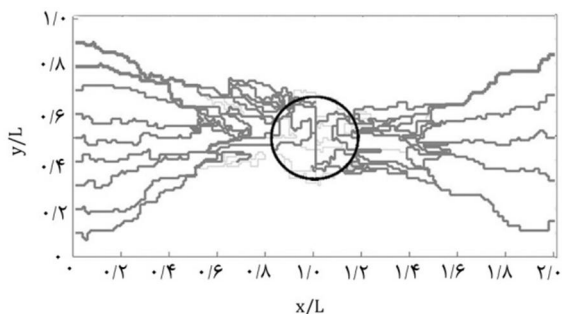
3-3-5- پارامترهای معادلات

1-3-3-5- تطابق پذیری و جدایی فاز

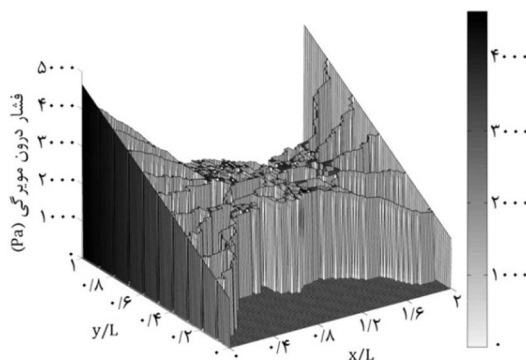
پارامترهای مورد استفاده در معادلات (18) و (26) در جدول 1 لیست شده است.

2-3-3-5- پارامترهای مدل جریان میان بافتی

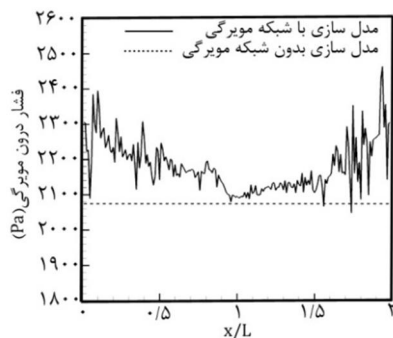
مقادیر مربوط به پارامترهای جریان میان بافتی مرتبط با بافت های توموری و نرمال از مقاله سلطانی و همکاران [9] استخراج شده و در جدول 2 فهرست شده است.



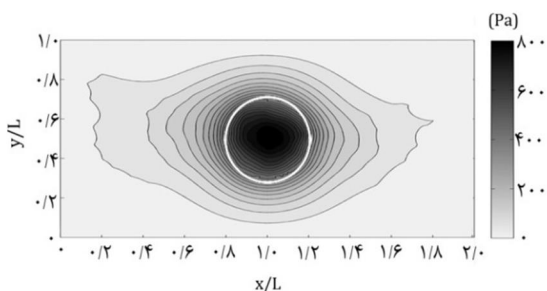
شکل 11 توزیع جریان در یک شبکه مویرگی بازسازی شده. خطوط روشن خطوطی هستند که به دلیل دریافت کم جریان، در طول فرایند محاسبه حذف شده‌اند



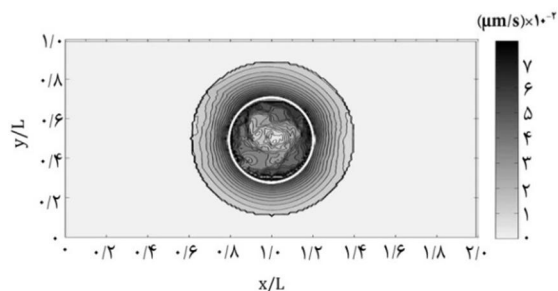
شکل 12 توزیع فشار درون مویرگی در شبکه مویرگی مورد بررسی شده



شکل 13 مقایسه فشار متوسط در طول میدان حل



شکل 14 خطوط هم فشار میان بافتی در مدل سازی با شبکه مویرگی ناشی از تومور



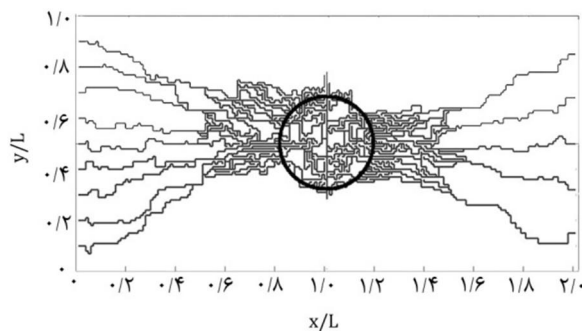
شکل 15 توزیع سرعت میان بافتی در مدل سازی با در نظر گرفتن شبکه مویرگی

شبکه تولید شده شاخه‌هایی دارد که در هیچ مدار بسته‌ای قرار نمی‌گیرند. این شاخه‌ها که به دلیل ماهیت مدل ریاضی مسأله، ایجاد می‌شوند از نظر فیزیکی کاربردی ندارند و برای ادامه حل باید این شاخه‌ها حذف یا اصطلاحاً هرس شوند. شکل 10 شبکه هرس شده را نشان می‌دهد. خطوط روشن، شبکه باقی مانده بعد از هرس را نشان می‌دهد.

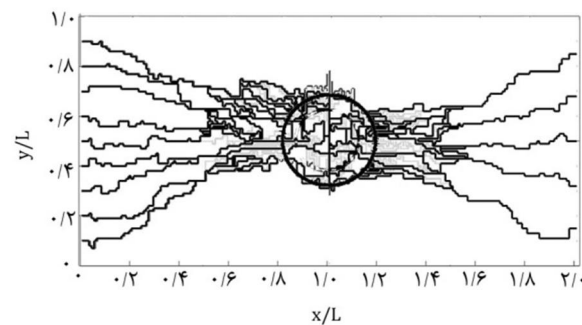
مدل سازی جریان خون در شبکه مویرگی با در نظر گرفتن خواص غیرپیوسته جریان خون و تطابق پذیری مویرگ‌ها در شکل 11 نشان داده شده است. در نمایش این شکل از روش هرس کردن دیگری هم استفاده شده که در آن هرگاه مجرای جریانی کمتر از 1 درصد جریان حداکثری شبکه دریافت کند، حذف می‌شود. این موضوع به طور فیزیکی هم مشاهده شده است که رگ‌هایی که جریان کمی از آنها عبور می‌کند مضمحل¹ می‌شوند. خطوط تیره نشان دهنده مسیرهای جریان خون در شبکه است.

میدان فشار میان‌رگی در این روش در شکل 12 نشان داده شده است. توزیع فشار نشان می‌دهد که فرض توزیع یکنواخت فشار در داخل میدان به دلیل اثرات مویرگی مناسب نیست. برای مقایسه بهتر مقدار میانگین فشار در راستای عرضی در هر مقطع طولی از میدان حل با روش بدون شبکه در شکل 13 نشان داده شده است. نوسانات زیاد فشار میان بافتی حاکی از آن است که فرض ثابت بودن فشار صحیح نیست.

خطوط هم فشار سیال میان بافتی برای مدل سازی با شبکه مویرگی در شکل 14 نشان داده شده است. حداکثر فشار برای این روش نیز در ناحیه توموری است. مقدار حداکثری فشار در این مدل سازی در حدود 800 Pa است. خطوط منظم هم فشار که در روش بدون شبکه مشاهده شد، در این حالت دیده نمی‌شود. خطوط هم سرعت سیال میان بافتی در شکل 15 نشان داده شده است. اگرچه مقدار سرعت در این روش نیز در مرکز تومور، نزدیک به صفر است؛ ولی خطوط هم سرعت در این مدل، الگوی مشخصی به‌ویژه در ناحیه توموری، مانند مدل سازی بدون شبکه ندارند.



شکل 9 شبکه تولید توسط روش رگ‌زایی گسسته



شکل 10 شبکه مویرگی بعد از عمل هرس. خطوط تیره، شبکه باقی مانده از هرس است و خطوط روشن تر خطوطی هستند که حذف شده‌اند

7- بحث و نتیجه‌گیری

به منظور پیش‌بینی دقیق‌تر شیمی درمانی، باید بررسی جریان میان‌بافتی و درون‌رگی، به صورت هرچه کامل‌تر و واقعی‌تر انجام شود. در این مقاله کار قبلی گروه [18] با در نظر گرفتن میدان حل با دو رگ والد و اثرات رگ‌های لنف که به واقعیت نزدیک‌تر است، تکمیل شده است. مدل‌سازی با حل همزمان جریان میان‌بافتی و درون‌مویرگی و ارتباط آنها با هم انجام شده است. به منظور بررسی دقت مدل مورد نظر، مدل ایده‌آلی که در آن جریان میان‌بافتی بدون در نظر گرفتن شبکه مویرگی حل می‌شود نیز لحاظ شده است.

نتایج مدل ایده‌آل (شکل 7) نشان داد که مقدار فشار میان‌بافتی در مرکز تومور، در حداکثر مقدارش است. در بافت‌های توموری، مویرگ‌ها تراواتر هستند و همین امر باعث افزایش جریان عبوری از مویرگ‌ها بر اساس رابطه استارلینگ می‌شود. با توجه به نبود سیستم لنف در ناحیه توموری، مقدار بالای جریان تراوایی، موجب افزایش فشار در این ناحیه می‌شود. این موضوع در نتایج تجربی آرفین و همکاران [40] و هوپر و همکاران [41] نیز مشاهده شده است.

نتایج سرعت سیال میان‌بافتی برای مدل‌سازی ایده‌آل (شکل 8) مطابق پیش‌بینی‌های جین و همکاران [7] در ناحیه توموری دارای مقدار صفر و در روی مرز بیرونی تومور دارای حداکثر مقدار است. این توزیع سرعت، با توجه به وابستگی سرعت به گرادیان فشار بر اساس مدل دارسی و نبود گرادیان فشار در داخل تومور و تغییرات شدید آن بر روی مرز تومور قابل پیش‌بینی است. جریان درون‌مویرگی (شکل 11) با در نظر گرفتن اثرات جریان، مانند تنش برشی و اثرات متابولیکی، مانند اکسیژن تولید شده و فرایند اضمحلال مویرگ‌ها بر اثر عدم دریافت جریان نیز دیده شده است. نتایج به‌دست آمده، مجراهای خون نامنظمیکه در اطراف تومورها به صورت تجربی [43،42] مشاهده شده را به‌خوبی نشان می‌دهد. توزیع فشار میان‌بافتی (شکل 14) در مدل‌سازی با شبکه مویرگی نیز همانند مدل ایده‌آل حداکثر فشار را در مرکز تومور پیش‌بینی کرده است. مقدار حداکثر فشار نیز با نتایج کارهای تجربی هین و همکاران [43] که فشار میان‌بافتی را در بررسی چندین تومور مختلف بین 750 تا 1120 پاسکال تخمین زده است هم‌خوانی دارد. شکل منظم خطوط هم‌فشاری که در مدل ایده‌آل دیده می‌شود در این حالت قابل مشاهده نیست. علت این موضوع این است که برخلاف مدل ایده‌آل که در آن چشمه‌های جریان توزیع یکنواختی دارند، در این حالت توزیع نامتقارنی از چشمه‌های جریان به دلیل وابستگی به بودن یا نبودن مویرگ و همچنین مقدار فشار درون‌مویرگی وجود دارد. این شکل از خطوط در گزارش‌های اخیر که از سویچوهان و همکاران [44] و آرفین و همکاران [40] - که بر روی مدل‌های به‌دست آمده از ام آر ای انجام گرفته - نیز دیده می‌شود.

توزیع غیریکنواخت سرعت میان‌بافتی (شکل 15) در مدل‌سازی با شبکه از نتایج جالب توجه است. هر چند مقدار سرعت به‌دست آمده در این روش با مقدار تجربی مشاهده شده از سوی [45] برابر نیست؛ ولی هم‌مرتب بودن سرعت‌های به‌دست آمده و همچنین توزیع غیریکنواخت در ناحیه توموری، می‌تواند نشان‌دهنده دقت خوب مدل‌سازی با شبکه مویرگی باشد.

با توجه به نتایج به‌دست آمده، مشاهده می‌شود که با وجود اینکه مدل‌سازی ایده‌آل (که در بسیاری از مطالعات از آن استفاده شده) می‌تواند پیش‌بینی‌های خوبی داشته باشد؛ اما اشکالاتی در زمینه پیش‌بینی توزیع سرعت و خطوط هم‌فشار در سیال میان‌بافتی دارد. نتایج مدل ریاضی توسعه‌یافته‌ای که به کمک آن جریان میان‌بافتی در بافت توموری و نرمال با

در نظر گرفتن شبکه مویرگی ناشی از تومور مدل شده است، تطابق بسیار خوبی با نتایج تجربی و مدل‌سازی‌های ریاضی دیگر داشت. از مزایای این روش این است که می‌توان از آن در مدل‌سازی‌های میدان‌های استخراج شده از تصاویر واقعی و بررسی رسانش دارو به تومورها استفاده کرد.

8- مراجع

- [1] A. Vaughan, P. Anderson, P. Dykes, C. Chapman, and A. Bradwell, Limitations to the killing of tumours using radiolabelled antibodies, *British Journal Radiology*, Vol. 60, pp. 567-578, 1987.
- [2] R. K. Jain, Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors., *Advanced drug delivery reviews*, Vol. 46, No. 1-3, pp. 149-68, Mar. 2001.
- [3] C. Pozrikidis, Numerical simulation of blood and interstitial flow through a solid tumor., *Journal of mathematical biology*, Vol. 60, No. 1, pp. 75-94, Jan. 2010.
- [4] J. Folkman, Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications, *New England Journal of Medicine*, Vol. 258, pp. 1182-1186, 1971.
- [5] L. T. Baxter and R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors. (I) role of interstitial pressure and convection, *Microvascular research*, Vol. 37, pp. 77-104, 1989.
- [6] L. T. Baxter and R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors. (II) role of heterogeneous perfusion and lymphatics, *Microvascular research*, Vol. 40, pp. 246-263, 1990.
- [7] R. K. Jain, R. T. Tong, and L. L. Munn, Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model., *Cancer research*, Vol. 67, No. 6, pp. 2729-2735, Mar. 2007.
- [8] P. a. Netti, S. Roberge, Y. Boucher, L. T. Baxter, and R. K. Jain, Effect of transvascular fluid exchange on pressure-flow relationship in tumors: a proposed mechanism for tumor blood flow heterogeneity., *Microvascular Research*, Vol. 52, No. 1, pp. 27-46, Jul. 1996.
- [9] M. Soltani and P. Chen, Numerical Modeling of Fluid Flow in Solid Tumors, *PLoS ONE*, Vol. 6, No. 6, pp. 1-15, Jan. 2011.
- [10] M. Soltani and P. Chen, Effect of tumor shape and size on drug delivery to solid tumors, *Journal of biological engineering*, Vol. 6, No. 4, p. 4, Apr. 2012.
- [11] A. Stéphanou, S. Mcdougall, and R. Anderson, Mathematical modelling of flow in 2D and 3D vascular networks: Applications to anti-angiogenic and chemotherapeutic drug strategies, *Mathematical and Computer Modelling*, Vol. 41, No. 10, pp. 1137-1156, May 2005.
- [12] A. R. Anderson and M. A. Chaplain, Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis., *Bulletin of mathematical biology*, Vol. 60, No. 5, pp. 857-899, Sep. 1998.
- [13] J. Wu, Q. Long, S. Xu, A. R. Padhani, and Y. Jiang, Simulation of 3D solid tumour angiogenesis including arteriole, capillary and venule, *Angiogenesis*, Vol. 5, No. 4, pp. 1-23, 2008.
- [14] M. R. Owen, T. Alarcón, P. K. Maini, and H. M. Byrne, Angiogenesis and vascular remodelling in normal and cancerous tissues., *Journal of Mathematical Biology*, Vol. 58, No. 4-5, pp. 689-721, Apr. 2009.
- [15] H. Perfahl, H. M. Byrne, T. Chen, V. Estrella, T. Alarcón, A. Lapin, R. a. Gatenby, R. J. Gillies, M. C. Lloyd, P. K. Maini, M. Reuss, and M. R. Owen, Multiscale modelling of vascular tumour growth in 3D: the roles of domain size and boundary conditions., *PLoS ONE*, Vol. 6, No. 4, p. e14790, Jan. 2011.
- [16] A. S. Stephanou, S. R. R. Mcdougall, A. R. A. Anderson, and M. A. J. Chaplain, Mathematical modelling of the influence of blood rheological properties upon adaptive tumour-induced angiogenesis, *Mathematical and Computer Modelling*, Vol. 44, No. 1-2, pp. 96-123, Jul. 2006.
- [17] M. A. J. Chaplain, S. R. McDougall, and A. R. Anderson, Blood Flow and Tumour-Induced Angiogenesis: Dynamically Adapting Vascular Networks, in *Modeling Tumor Vasculature*, T. L. Jackson, Ed. New York, NY: Springer, 2012, pp. 167-212.
- [18] M. Soltani and P. Chen, Numerical Modeling of Interstitial Fluid Flow Coupled with Blood Flow through a Remodeled Solid Tumor Microvascular Network., *PLoS ONE*, Vol. 8, No. 6, p. e67025, Jan. 2013.
- [19] M. Sefidgar, K. Raahemifar, H. Bazmara, M. Mousavi, M. Bazargan, and A. Elkamel, Interstitial Flow in Cancerous Tissue: Effect of Considering Remodeled Capillary Network, *Journal of Tissue Science & Engineering*, Vol. 4, No. 3, pp. 1-8, 2014.
- [20] M. Sefidgar, K. Raahemifar, H. Bazmara, M. Bazargan, S. M. Mousavi, and M. Soltani, Effect of remodeled tumor-induced capillary network on interstitial flow in cancerous tissue, in *2nd Middle East Conference on Biomedical Engineering*, 2014, pp. 212-215.

- [35] A. R. Pries, T. W. Secomb, and P. Gaehtgens, Structural adaptation and stability of microvascular networks: theory and simulations, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 275, pp. 349–360, 1998.
- [36] S. R. McDougall, A. R. A. Anderson, and M. A. J. Chaplain, Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: clinical implications and therapeutic targeting strategies., *Journal of theoretical biology*, Vol. 241, No. 3, pp. 564–589, Aug. 2006.
- [37] T. Alarcón, H. Byrne, and P. Maini, A cellular automaton model for tumour growth in an inhomogeneous environment, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 225, pp. 257–274, 2003.
- [38] M. Gimbrone, R. Cotran, S. Leapman, and J. Folkman, Tumor growth and neovascularization: An experimental model using the rabbit cornea, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 52, pp. 413–427, 1974.
- [39] V. Muthukkaruppan, L. Kubai, and R. Auerbach, Tumor-induced neovascularization in the mouse eye, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 65, pp. 699–705, 1982.
- [40] D. Y. Arifin, L. Y. Lee, and C.-H. Wang, Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 58, pp. 1274–1325, 2006.
- [41] P. E. Huber, M. Bischof, S. Heiland, P. Peschke, R. Saffrich, H. Gro, K. E. Lipson, and A. Abdollahi, Trimodal Cancer Treatment: Beneficial Effects of Combined Antiangiogenesis, Radiation, and Chemotherapy, *Cancer Research*, Vol. 65, No. 9, pp. 3643–3655, 2005.
- [42] P. Carmeliet and R. Jain, Angiogenesis in cancer and other diseases, *NATURE*, Vol. 407, pp. 249–257, 2000.
- [43] M. Heine, B. Freund, P. Nielsen, C. Jung, R. Reimer, H. Hohenberg, U. Zangemeister-Wittke, H.-J. Wester, G. H. Lüers, and U. Schumacher, High interstitial fluid pressure is associated with low tumour penetration of diagnostic monoclonal antibodies applied for molecular imaging purposes., *PLoS ONE*, Vol. 7, No. 5, p. e36258, Jan. 2012.
- [44] V. P. Chauhan, T. Stylianopoulos, J. D. Martin, O. Chen, W. S. Kamoun, M. G. Bawendi, D. Fukumura, and R. K. Jain, Normalization of tumour blood vessels improves the delivery of nanomedicines in a size-dependent manner, *Nature nanotechnology*, Vol. 7, No. 6, pp. 383–388, 2012.
- [45] T. Hompland, C. Ellingsen, and E. K. Rofstad, Preclinical evaluation of Gd-DTPA and gadomelitol as contrast agents in DCE-MRI of cervical carcinoma interstitial fluid pressure., *BMC cancer*, Vol. 12, pp. 2–10, Jan. 2012.
- [21] H. Bazmara, M. Sefidgar, M. Bazargan, and M. Soltani, Generation microvascular network induced by tumor for blood flow delivery to tumor tissue, in *21st Annual International Conference on Mechanical Engineering*, 2013, pp. 1–6, (In Persian).
- [22] M. Soltani and P. Chen, Effect of Matrix Density and Matrix Degrading Enzymes in Continuous and Discrete Mathematical Models of Angiogenesis, *Journal of Computational Science*, Vol. submitted, 2013.
- [23] E. Salathe and K. An, mathematical analysis of fluid movement across capillary walls, *Microvascular research*, Vol. 11, pp. 1–23, 1976.
- [24] S. P. P. Suter and R. Skalak, The History of Poiseuille's Law, *Annual Review of Fluid Mechanics*, Vol. 25, pp. 1–19, 1993.
- [25] M. Nazari, A. R. Salehi, and M. Khaksar, Analytical and numerical calculation of flow permeability in a porous medium with square cross section, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 12, No. 1, pp. 21–32 (In Persian).
- [26] M. Nazari, E. S. Nejad, and M. H. Kayhani, Heat and mass transfer in a porous enclosure in the presence of biochemical heat source, *Modares Mechanical Engineering*, vol. 12, no. 2, pp. 144–152 (In Persian).
- [27] A. R. Pries, D. Neuhaus, and P. Gaehtgens, Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit., *American Journal of Physiology*, Vol. 263, pp. 1770–1778, Dec. 1992.
- [28] A. R. Pries, T. W. Secomb, and P. Gaehtgens, Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature., *Cardiovascular research*, Vol. 32, No. 4, pp. 654–67, Oct. 1996.
- [29] A. R. Pries, B. Reglin, and T. W. Secomb, Structural adaptation of microvascular networks: functional roles of adaptive responses, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 281, pp. 1015–1025, 2001.
- [30] A. R. Pries and T. W. Secomb, Modeling structural adaptation of microcirculation, *Microcirculation*, Vol. 15, No. 8, pp. 753–764, Nov. 2008.
- [31] H. J. Meuer, Erythrocyte velocity and total blood flow in the extraembryonic circulation of early chick embryos determined by digital video technique, *Microvascular Research*, Vol. 44, pp. 286–294, 1992.
- [32] Y. Zhou, G. S. Kassab, and S. Molloi, On the design of the coronary arterial tree: a generalization of Murray's law, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 44, pp. 2929–2945, 1999.
- [33] Kamiya, Ando, Shibata, and Masuda, Roles of fluid shear stress in physiological regulation of vascular structure and function, *Biorheology*, Vol. 25, pp. 271–278, 1988.
- [34] A. R. Pries, B. Reglin, and T. W. Secomb, Structural Adaptation of Vascular Networks: Role of the Pressure Response, *Journal of American Heart Association*, Vol. 38, No. 6, pp. 1476–1479, Dec. 2001.