ماهنامه علمى پژوهشى

مهندسی مکانیک مدرس



mme.modares.ac.ir

حل همزمان جریان درونبافتی در تومور و جریان خون در شبکهٔ مویر گی بازسازی شده ناشی از تومور

مصطفى سفيدگر¹، حسين بزم آرا¹، مجيد بازارگان²، سيد مجتبى موسوى نائينيان²، مجيد سلطانى³،

1- دانشجوى دكترى، مهندسي مكانيك، دانشگاه صنعتى خواجه نصيرالدين طوسي، تهران

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

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

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

چکیدہ	اطلاعات مقاله
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 میان بافتی (جریان پخش و جابه جایی 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 برگیرنده آن با در نظر گرفتن مقیاسهای مختلف، (جریان جابه جایی خون در میر گروانه دنان کردک ترین مقاله سال بر بال مان بال مان از می از مان در سال بی در نظر گرفتن مقیاسهای مختلف،	مقاله پژوهشی کامل دریافت: 06 دی 1392 پذیرش: 18 فروردین 1393 ارائه در سایت: 30 شهریور 1393
سون هر مویر کند به صوف هر چه مرین میشون عبری می میری مین مین مین مین مین مین مین مین مین می	<i>کلید واژگان:</i> تومور شبکهٔ مویرگی بازسازی شده جریان میانیافتی 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	Abstract	
Original Research Paper Received 27 December 2013 Accepted 07 April 2014 Available Online 21 September 2014	Nowadays, solid tumor modeling and simulation results are used to predict how therapeutidrugs 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 i	
Keywords: Tumor Remodeled Capillary Network Interstitial Fluid Flow Blood Flow Through Capillaries	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.	

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

1- مقدمه

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 ارائهٔ 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

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

M. Sefidgar, H. Bazmara, M. Bazargan, S.M. Mousavi Naeenian, M. Soltani, A simultaneously solution of interstitial fluid flow in tumor tissue and blood flow in remodeled microvascular network induced by tumor, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 14, No. 9, pp. 1-9, 2014 (In Persian)

¹⁻ Angiogenesis

Please cite this article using:

شبکهٔ مویرگی حاصل، در پی بررسی و ابداع روشهایی هستند تا از طریق آنها بتوان با جلوگیری از تشکیل این شبکهٔ 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 شبکهٔ 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 نحوهٔ حرکت داروها به سلولهای توموری از طریق رگها و بافت، استفاده میشود. این ابزار امکان شناخت روشهای مؤثر برای درمان های ضدسرطانی را فراهم می کند [3،2].

می توان رشد تومور را با دو فاز مختلف شرح داد: 1. فاز بدون رگ 2. فاز با رگ.

فاز اول براساس فرایند پخش اکسیژن و موادغذایی، از رگهای نزدیک صورت می گیرد که معمولاً تا رسیدن اندازهٔ 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 شبکهٔ رگی جدیدی در اطراف خود برای رسیدن به این هدف می شود که این، فاز دوم فرض می شود.

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

1. جابهجایی و پخش جریان سیال در بافتهای نرمال و توموری به عنوان بزرگترين مقياس؛

2. توزيع جريان خون در شبكهاي كه به وسيله رگسازي القاء-توموري' ايجاد شده به عنوان مقياس 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 توزيع يكنواخت چشمه و چاه در اين محيط حل مىشود. بر پايهٔ اين 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 نتی 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 میان بافتی پرداخته است.سلطانی و همکاران [9] مدل ریاضی جریان میان بافتی را (که از روش عددی حجم محدود پایه-المانی³ استفاده میکند) به منظور مدلسازی معادلهٔ پیوستگی و مومنتم در تومورهای کروی توسعه دادند. آنها دو پارامتر جدید را معرفی کردند: 1. قطر تومور بحرانی 2. قطر بافت مردهٔ بحرانی. آنها همچنین مدلشان را بر روی هندسههای مختلفی از تومور به منظور مطالعهٔ تأثير شكل و اندازهٔ تومور بر رسانش دارو اعمال كردند [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.



مویرگ به عنوان کوچکترین مقیاس بافت به عنوان بزرگترین مقیاس **شکل 1** شماتیک مقیاس های مختلف شبیه سازی رشد تومور

مدلسازی جریان در شبکهٔ مویرگی ناشی از تومور از سوی استفانیو و همکاران [11] بررسی شد. آنها از مدلهای ریاضی پیوسته و گسسته ر گزایی، 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 می کند [12]. این روش قادر به مدل سازی رشد و حرکت سلول های اندوتلیال است. استفانیو و همکاران [11] جریان نیوتنی را در یک شبکهٔ مویرگی صلب دو و سه بعدی به منظور بررسی بازدهی درمانهای شیمیایی، شبیه سازی کردند. وو و همکاران [13] مدل عددی را که ترکیبی از جریان درونمویرگی، جریان عبوری از رگ و جریان میانبافتی بود در شبکهٔ 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 گلبول های قرمز خون، منجر به ایجاد جریان خون ناپیوسته می شود. رفتار ناپیوستهٔ خون ناشی از تغییرات ویسکوزیته با هماتوکریت⁵⁴و قطر رگ، و تقسیم غیرمتعادل هماتوکریت بین انشعابات مویر گی است. یکی دیگر از رفتارهای در خور توجه شبکهٔ 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 مدل هایی که شامل شبکهٔ 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 ریزسلولی سلولهای سرطانی و نرمال ارتباط میداد ارائه

DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.9.4.9]

⁻ Tumor-Induced 2- Interstitial Pressure

³⁻ Numerical Element-Based Finite Volume Method

⁴⁻ Hematocrit

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

کردند. آنها در جدیدترین مطالعاتشان [15]، مدل چندمقیاسی را به فضای سه بعدی توسعه دادند. استفانیو و همکاران [16]، شبکهٔ 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]را معرفی کردند. آنها با مطالعهٔ جریان غیرنیوتنی خون در یک شبکه دینامیک تطبیق پذیر، مدل ریاضی که به طور همزمان رشد رگها را با جریان خون در مویرگها ترکیب می کند ارائه کردند. ارتباط بین جریان درون مویرگی با جریان میان بافتی به دلیل نفوذپذیری بالای مویرگ ها در ناحیه توموری بسیار قابل توجه است، این موضوع در مطالعات فوق به منظور ساده-سازی 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 میانبافتی به جریان تراوایی از دیوارهٔ رگ به جریان دورن 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 مویرگ ها بر جریان میان بافتی پرداختند.

در مقالهٔ حاضر، مدل ارائه شده در تحقیق پیشین گروه [18–20] تکمیل تر و مدلسازی با در نظر گرفتن دو رگ اصلی در اطراف تومور انجام شده است. این مقاله، مدل جریان خون غیرپیوسته عبوری از شبکهٔ 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 دورن بافتی متصل می شود. در ابتدا، معادلات حاکم رگزایی به منظور ایجاد شبکهٔ مویرگی در درون بافت اعمال شده است. روش گسسته که ابتدا از سوی اندرسون و چپلین [12] عرضه شد و بهدست 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 میانبافتی و شکل شبکهٔ ایجاد، بررسی شده است.

2- مدل ریاضی تولید شبکه مویر گی ناشی از تومور

مدل نور گسازی استفاده شده در این یژوهش، مدل اصلاح شده بزمآرا و همکاران [21] است که برروی 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 می کند. جزئیات روش و الگوریتم حل در مقاله بزم آرا و همكاران [21] و سلطاني و همكاران [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 مادهٔ اطراف رگهاست. در این بخش، معادلات حاکم بر شبکهٔ مویرگی و بافت اطراف آن ارائه مى شود. سپس مدل هاى رياضى بيان كننده، رفتار غير پيوسته خون و تطابق پذیری رگ (تغییر قطر رگ در مواجه با عوامل جریانی و متابولیکی) معرفی میشود.



فشار میان بافتی، P_b فشار خون، π_b فشار اسمزی پلاسما، π_i فشار P_i $\sigma_{
m s}$ ، اسمزی جریان میان بافتی، $L_{
m p}$ رسانش (هدایت) هیدرولیکی دیوار مجرا $\sigma_{
m s}$ ضریب انعکاس اسمزی متوسط برای پروتئین پلاسما، D قطرمویرگ و L طول مویر گ است.

$Q_T^{\ l}$ Q_T^2 $O_{..}^{2}$

شكل 2 توزيع طيفى احتمال حركت سلولها در جهات مختلف



شکل 3 جریان عبوری از مویرگ

توزيع جريان خون در شبكه مويرگي، با محاسبه بالانس جريان (پيوستگي) در هر گره از شبکه بهدست میآید. از مجموع معادلات بالانس، دستگاه معادلات خطى وابسته به فشار بهدست مى آيد كه امكان محاسبة فشار و جریان را فراهم میکند. معادلهای که بیان کنندهٔ مقدار نرخ جریان در نقطهٔ اتصالی مانند C (شکل 2) در شبکه است به صورت معادله (1) نوشته می شود.

$$\sum_{k=1}^{n} \boldsymbol{\Omega}_{c}^{k} \boldsymbol{\beta}_{k} = \mathbf{0}$$
(1)

اندیس k نشان دهنده گرههای مجاور و N تعداد گرههای مجاور است. مقدار ، صفر یا 1 است و بیان کنندهٔ وجود یا نبود ارتباط بین نقطه C با نقطه، β_k 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:

(2)

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

 $\boldsymbol{Q}_{i,c}^{k} = \pi \boldsymbol{D} \boldsymbol{L} \boldsymbol{L}_{p} \left(\boldsymbol{P}_{p} - \boldsymbol{P}_{i} - \boldsymbol{\sigma}_{s} \left(\boldsymbol{\pi}_{p} - \boldsymbol{\pi}_{i} \right) \right)$

نرخ جریان تراوایی به وسیلهٔ «قانون استارلینگ¹» که بیانکنندهٔ نقش فشارهای هیدرواستاتیک و اسمزی در عبور جریان از غشاء مویرگ است

DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.9.4.9

¹⁻ Starling's law

با جایگذاری معادله (3) در معادله (2)، معادله (4) که بهصورت دیفرانسیلی است به دست می آید:

$$d\boldsymbol{Q}_{\boldsymbol{c}}^{\boldsymbol{k}} = d\boldsymbol{Q}_{\boldsymbol{b},\boldsymbol{c}}^{\boldsymbol{k}} - \pi \boldsymbol{D} \boldsymbol{L}_{\boldsymbol{P}} \left(\boldsymbol{P}_{\boldsymbol{b}} - \boldsymbol{P}_{\boldsymbol{i}} - \boldsymbol{\sigma}_{\boldsymbol{s}} \left(\boldsymbol{\pi}_{\boldsymbol{b}} - \boldsymbol{\pi}_{\boldsymbol{i}} \right) \right) d\boldsymbol{L}$$
(4)

به منظور ساده تر شدن معادلهٔ فوق مقدار متوسط Pb و Pi 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:

$$\int d\mathbf{Q}_{s}^{k} = \int d\mathbf{Q}_{b,c}^{k} - \int \pi D L_{p} \left(\overline{\mathbf{P}_{b}} - \overline{\mathbf{P}_{i}} - \sigma_{s} \left(\pi_{b} - \pi_{i} \right) \right) dL$$
(5)
e critic transformed and the critical set of the set of

$$\boldsymbol{Q}_{\boldsymbol{a}}^{\boldsymbol{k}} = \boldsymbol{Q}_{\boldsymbol{b},\boldsymbol{c}}^{\boldsymbol{k}} - \pi \boldsymbol{D} \boldsymbol{L}_{\boldsymbol{p}} \boldsymbol{L} \left(\overline{\boldsymbol{P}_{\boldsymbol{b}}} - \overline{\boldsymbol{P}_{\boldsymbol{i}}} - \boldsymbol{\sigma}_{\boldsymbol{s}} \left(\boldsymbol{\pi}_{\boldsymbol{b}} - \boldsymbol{\pi}_{\boldsymbol{i}} \right) \right)$$
(6)

فشار متوسط خون در هر المان است که با $P_b^c + P_b^k/2$ محاسبه می شود $\overline{P_b}$ و $\overline{P_i}$ فشار متوسط میان بافتی است که با $P_i^c + P_i^k/2$ محاسبه می شود. $\overline{P_i}$

مقدار عدد رینولدز در مویرگهاکمتر از 1 است. برای اعداد رینولدز پایین، جریان پوازی (را میتوان اعمال نمود. بررسی تئوری آزمایشات پوازی منجر به معادله (7) شد [24]:

$$\boldsymbol{Q}_{\boldsymbol{b},\boldsymbol{\rho}}^{\boldsymbol{k}} = \frac{\pi}{128} \frac{\Delta \boldsymbol{P}_{\boldsymbol{b}} \boldsymbol{D}^{4}}{\boldsymbol{L} \boldsymbol{\mu}} \tag{7}$$

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

$$\boldsymbol{Q}_{c}^{k} = \frac{\pi}{128} \frac{\Delta \boldsymbol{P}_{b} \boldsymbol{D}^{4}}{\boldsymbol{L} \boldsymbol{\mu}} - \pi \boldsymbol{D} \boldsymbol{L}_{p} \boldsymbol{L} \left(\overline{\boldsymbol{P}_{b}} - \overline{\boldsymbol{P}_{i}} - \boldsymbol{\sigma}_{s} \left(\boldsymbol{\pi}_{b} - \boldsymbol{\pi}_{i} \right) \right)$$
(8)

با قرار دادن معادله (8) در معادله (1) و با فرض معلوم بودن تمام پارامترها بهجز P_b می توان مقدار P_b را برای هر گره از شبکه بهدست آورد.

همان طور که از معادله (3) مشخص است، محاسبهٔ جریان تراوایی هم وابسته به فشار درونرگی 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 مادهٔ متخلخل به دست میآید. بافتها چه نرمال و چه توموری، رفتاری مشابه به یک ماده متخلخل دارند. از مدل های جریان متخلخل که در مسائل بيولوژيكى بسيار از آن استفاده مىشود [26،25] مدل دارسى است. طبق رابطه (9) داريم:

$$\boldsymbol{V}_{i} = -\kappa \nabla \boldsymbol{P}_{i} \tag{9}$$

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

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

$$\nabla \cdot \boldsymbol{V}_{i} = \phi \tag{10}$$

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

عبارت مربوط به چشمه جریان که همان جریان تروایی است، همان طور که اشاره شد از طریق قانون استارلینگ به صورت معادلهٔ (11) قابل محاسبه

$$\phi_{b} = \frac{L_{P}S}{V} \left(\overline{P_{b}} - \overline{P_{i}} - \sigma_{s} \left(\pi_{b} - \pi_{i} \right) \right)$$
(11)

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

با در نظر گرفتن شبکهٔ مویرگیمی توان و ترکیب معادله (10) با معادله دارسی (9) با فرض ثابت بودن معادله (12) بدست می آید:

$$-\nabla^{2}P_{i} = \begin{cases} \frac{L_{p}S}{\kappa V} \left(\overline{P_{b}} - \overline{P_{i}} - \sigma_{s} \left(\pi_{b} - \pi_{i}\right)\right) & \text{ign} \\ 0 & \text{ign} \end{cases}$$
(12)

معادله (12) با در نظر گرفتن شرایط مرزیمناسب منجر به یافتن *P* در بافتها می شود. معادلات (1) و (12) که برای مقادیر P_b و P_i استفاده شدهاند، به دلیل وجود رابطهٔ استارلینگ در هر دو بههم وابسته هستند. بنابراین حل این دو معادله مستقل از هم نیست. فرایند حل به این ترتیب است که با فرض مقدار اوليه اى براى P_i ، مقدار P_b به دست مى آيد و سپس مقدار P_i با نتايج جديد بهدست آمده برای P_b محاسبه می شود و این روند تا رسیدن به همگرایی در مقادير P_i و P_b ادامه مىيابد.روش حل همزمان فشار درونمويرگى و فشار میان بافتی و الگوریتم مرتبط در بخش 4 شرح داده می شود.

3-1- ويسكوزيتهٔ خون در مويرگها

همان طور 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) بيان مىشود [18]:

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

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

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

معادار ویسکوزیته نسبی خون برای هماتوکریت ثابت 0/45 است (معادله $\mu_{\scriptscriptstyle 45}$:[28.27] ((15)

$$\mu_{a5} = 6e^{-0.085D} + 3.2 - 2.44 \cdot e^{-0.06D^{0.645}}$$
(15)

که C بیان کننده شکل وابستگی ویسکوزیته به هماتوکریت است [28،27]. طبق رابطه (16) داريم:

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

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

$$\mu_{app} = \mu_{plasma} \cdot \mu_{rel} \tag{17}$$

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 شبکهٔ مويرگي دارد. فونگ [23] يک رابطهٔ تجربي براي بيان قاعدهٔ توزيع هماتوکریت برای شکل4، پیشنهاد کرد. در این معادلات فرض شده است که .[23] لبطه (18) داريم: U₂≥U3







$$H_{1} = H_{2} + H_{3}$$

$$\begin{cases}
\frac{U_{2}}{U_{3}} \ge U_{cr} : & H_{2} = H_{1} \\
\frac{U_{2}}{U_{3}} \le U_{cr} : & \frac{H_{2}}{H_{3}} = \zeta \frac{U_{2}}{U_{3}}
\end{cases}$$
(18)

ک پارامتری است که بیانکننده توزیع نامتقارن هماتوکریت در شاخههاست و *U*_c مقدار سرعت بحرانی است که در سرعتهای نسبی بالاتر از آن، تمام هماتوکریت وارد شاخه سریعتر میشود.

3-3- تطابق پذیری قطر مویر گھا (غیر صلب بودن دیوارہ مویر گ)

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 (Δn) متناسب با مقدار محرکها و قطر اولیه و گام زمانی (Δt) فرض شده است[29]. طبق رابطه (19) داریم:

$$D = S_{tot} \cdot D \cdot \Delta t \tag{19}$$

که در آن S_{tot} شامل اثرات محرکهای تنش برشی روی دیواره (S_{wss})، فشار درونرگی (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.

> 3-3-1- تنش برشی دیوار مقدار تنش برشی در یک مجرا از معادله (20) به دست میآید:

$$\tau_{w} = \frac{32Q\mu}{\pi D^{3}} \tag{20}$$

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].

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]:

$$S_{wss} = \log_{10} \left(\tau_w + \tau_{ref} \right)$$
 (21)
 τ_w مقدار واقعی تنش برش دیوارہ و τ_{ref} مقدار ثابت کوچکی است به منظور
جلوگیری از رفتار تکین، تابع لگاریتم در مقادیر کوچک w_w است.

3-3-2- فشار ميانبافتى

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

$$\boldsymbol{S}_{\boldsymbol{\rho}} = -\log_{10} \tau_{\boldsymbol{\rho}} \tag{22}$$

که $_{\sigma}\tau$ تنش برشی دیوار ناشی از فشاردرون رگی P_{b} است و از رابطه (23) بدست میآید [34]:

$$\tau_{e} = \mathbf{10} - \mathbf{8.6} \cdot \exp\left[-5000 \cdot \left[\log_{10}\left(\log_{10} P_{b}\right)\right]^{5.4}\right]$$
(23)

3-3-3- محرك متابوليك

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 (d_bH) است، به صورت رابطه (24) پیشنهاد کردند:

$$S_{m} = \log_{10} \left(\frac{Q_{ref}}{Q_{b}H} + 1 \right)$$
(24)

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

3-3-4- محرک تطابق پذیری مویرگھا

محرک کلی برای تطابق پذیری قطر به وسیله معادله (25) بیان می شود [29]:
$$S_{tot} = S_{wss} + k_p S_p + k_m S_m - k_s$$
 (25)

 S_m و S_p ه المترهاى S_p و K_m و K_p و S_p و S_p مربوط به پارامترهاى S_p و S_m ه المتند [35.29].

همچنین \mathbf{x}_{s} نشاندهندهٔ تمایل کاهش قطر رگ در نبود عوامل تحریک کننده است. در نهایت با جایگذاری معادلات (21)، (22) و (24) در معادلهٔ مدل ریاضی، تطابق پذیری رگ به صورت معادله (26) به دست می آید: $\Delta D =$

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

4- الگوريتم مدلسازي

جریان خون درونمویرگی و جریان سیال میانبافتی 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- جزئيات شبيهسازى

5-1- ميدان حل

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



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

مرجع	مقدار	پارامتر
[29]	0/103	$ au_{ m ref}$ (Pa)
محاسبه شده بر اساس شرایط شبکه	³ -10×4/87	Q _{ref} (mm ³ /s)
[16]	0/1	<i>k</i> _p (1/s)
[16]	0/07	<i>km</i> (1/s)
[16]	0/35	<i>ks</i> (1/s)
[37]	2/5	Ucr
[37]	0/5	ζ
-	³ .10×1/2	Unlasma (Pais)

5-2- شرايط مرزى و شرايط اوليه

5-2-1- جريان شبكة مويركي

مقدار فشار درون مویرگی در ورودی های جریان به رگهای والد (شکل 6) برابر با **3325**Pa و در خروجیهای برابر با **1330**Pa است. این مقادیر بر اساس شرایط فیزیولوژیکی شبکه های مویر گی [36] بهدست آمده است.

5-2-2- جريان ميان بافتى

(27)

شرایط مرزی برای حل معادلهٔ 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 یایین میدان در نظر گرفته شده است (رابطه (27)):

$$\nabla P_i = 0$$

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]:

$$-\kappa_{t} \nabla \boldsymbol{P}_{i}|_{t} = -\kappa_{n} \nabla \boldsymbol{P}_{i}|_{n}$$
$$\boldsymbol{P}_{i}|_{t} = \boldsymbol{P}_{i}|_{n}$$
(28)

5-3- پارامترهای معادلات

5-3-1- تطابق پذیری و جدایی فاز

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

5-3-5 پارامترهای مدل جریان میانبافتی

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



شکل 8 توزیع سرعت میان بافتی در مدلسازی به روش بدون شبکهٔ مویرگی

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

	مرجع [9]	
بافت تومورى	بافت نرمال	پارامتر
¹² .10×21/0	¹² .10×2/7	<i>Lp</i> (m/Pas)
¹⁵ .10×31/05	¹⁵ ·10×6/41	<i>K</i> (m²/Pa s)
20000	7000	<i>S/V</i> (m ⁻¹)
2660	2660	π_B (Pa)
1995	1330	π; (Pa)
0/82	0/91	σ

6- نتايج

(Pa)

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

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

به منظور مدلسازی جریان میانبافتی همزمان با جریان میانبافتی، شبکهای مویرگی با روش نورگسازی گسسته، تولید شده است. شکل 9 شبکهٔ تولید شده با در نظر گرفتن دو رگ والد را نشان میدهد. شبکهٔ تولید شده از نظر کیفی به تصاویر نتایج تجربی بهدست آمده از آزمایشهای انجام شده بر روی تومورهای موجودات زنده مشابهت دارد [39،38].

DOR: 20.1001.1.10275940.1393.14.9.4.9

شبکهٔ تولید شده شاخههایی داردکه در هیچ مدار بستهای قرار نمی گیرند. این شاخههاکه به دلیل ماهیت مدل ریاضی مسأله، ایجاد می شوند از نظر فیزیکی کاربردی ندارند و برای ادامهٔ حل باید این شاخهها حذف یا اصطلاحاً هرس شوند. شکل 10 شبکهٔ هرس شده را نشان می دهد. خطوط روشن، شبکهٔ باقی مانده بعد از هرس را نشان می دهد.

مدلسازی جریان خون در شبکهٔ مویرگی با در نظرگرفتن خواص غیرپیوسته جریان خون و تطابقپذیری مویرگها در شکل 11 نشان داده شده است. در نمایش این شکل از روش هرس کردن دیگری هم استفاده شده که در آن هرگاه مجرایی 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 دهندهٔ 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، افتی برای مدل سازی با شبکهٔ مویرگی در شکل 14 نشان داده شده است. حداکثر فشار برای این روش نیز در ناحیهٔ توموری است. مقدار حداکثری فشار در این مدل سازی در حدود 800Pa است. خطوط منظم هم فشار که در روش بدون شبکه مشاهده شد، در این حالت دیده نمی شود. 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 به ویژه در ناحیهٔ توموری، مانند مدل سازی بدون شبکه ندارند.



x/L **شکل 10** شبکهٔ مویرگی بعد از عمل هرس. خطوط تیره، شبکهٔ باقیمانده از هرس است و خطوط روشنتر خطوطی هستند که حذف شدهاند

1- Collapse



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



شکل 12 توزیع فشار درونمویرگی در شبکهٔ مویرگی مورد بررسی شده





شکل 14 خطوط هم فشار میانبافتی درمدلسازی با شبکهٔ مویرگی ناشی از تومور



شکل 15 توزیع سرعت میان بافتی در مدلسازی با در نظر گرفتن شبکهٔ مویرگی

7- بحث و نتیجه گیری

به منظور پیش بینی دقیق تر شیمی درمانی، باید بررسی جریان میان بافتی و درون رگی، به صورت هرچه کامل تر و واقعی تر 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 نزدیک تر است، تکمیل شده است. مدل سازی با حل همزمان جریان میان بافتی و درون مویر گی و ارتباط آنها با هم انحام شده است. به منظور بررسی دقت مدل مورد نظر، مدل ایده آلی که در آن جریان میان بافتی بدون در نظر گرفتن شبکه مویر گی حل می شود 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 رابطهٔ استارلینگ میشود. با توجه به نبود سیستم لنف در ناحیهٔ توموری، مقدار بالای جریان تراوایی، موجب افزایش فشار در این ناحیه میشود. این موضوع در نتایج تجربی آرفین و همکاران [40] و هوبر و همکاران [41] نیز مشاهده شده است.

نتايج سرعت سيال ميان بافتي براي مدلسازي ايدهآل (شكل 8) مطابق ییشبینیهای جین و همکاران [7] در ناحیهٔ 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 برروی 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 شبکهٔ مویرگی نیز همانند مدل ایدهآل حداکثر فشار را در مرکز تومور پیش بینی کرده است. مقدار حداکثر فشار نیز با نتایج کارهای تجربی هین و همکاران [43]که فشار میانبافتی را در بررسی چندین تومور مختلف بين 750 تا 1120 پاسكال تخمين زده است همخواني دارد. شكل منظم خطوطِ همفشاری که در مدل ایدهآل دیده می شود 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 برروی مدلهای بهدست آمده از ام آر ای انجام گرفته- نیز دیده می شود.

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 هممرتبه بودن سرعتهای بهدست آمده و همچنین توزیع غیریکنواخت در ناحیهٔ توموری، می تواند نشاندهندهٔ دقت خوب مدلسازی با شبکهٔ مویر گی باشد.

با توجه به نتایج بهدست آمده، مشاهده می شود که با وجود اینکه مدل سازی ایده آل (که در بسیاری از مطالعات از آن استفاده شده) می تواند پیش بینی های خوبی داشته باشد؛ اما اشکالاتی در زمینهٔ پیش بینی توزیع سرعت و خطوط هم فشار در سیال میان بافتی دارد. نتایج مدل ریاضی توسعه یافته ای که به کمک آن جریان میان بافتی در بافت توموری و نرمال با

در نظر گرفتن شبکهٔ 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, O. 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 adaptative 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, M. Soltani, 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 microvascualr netwrok 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. Sutera 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 Philology*, 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.