

# **Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу**



**Назив студијског програма : Машинско инжењерство**

**Ниво студија : Основне академске**

**Модул : Примењена механика и аутоматско управљање**

**Предмет : Основи биоинжењеринга**

**Број индекса : 7/2011**

**Владимир Д. Симић**

## **Нумеричко моделирање дифузије у тумору**

**Завршни рад**

**Комисија за преглед и одбрану:**

1. Проф. Ненад Филиповић - ментор
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Датум одбране: \_\_\_\_\_

Оцена: \_\_\_\_\_

## Садржај

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Уводна разматрања .....                                                     | 2  |
| 2. Основи дифузионог и конвективног транспорта .....                           | 5  |
| 2.1 Основи дифузије .....                                                      | 5  |
| 2.2 Основи конвективног транспорта .....                                       | 10 |
| 2.2.1 Хаген- Поазојев закон.....                                               | 10 |
| 2.2.2 Дарсијев закон .....                                                     | 11 |
| 3. Моделирање применом МКЕ.....                                                | 13 |
| 3.1 Моделирање поља физичких величина применом МКЕ.....                        | 21 |
| 3.2 Моделирање конвективног транспорта применом МКЕ.....                       | 25 |
| 3.2.1 Моделирање конвективног транспорта у 1Д елементима применом МКЕ.....     | 25 |
| 3.2.2. Моделирање конвективног транспорта у 2Д/3Д континууму применом МКЕ..... | 26 |
| 3.3 Конвективно-дифузиони транспорт применом МКЕ .....                         | 26 |
| 4. Моделирање сложеног система тумора .....                                    | 28 |
| 4.1. Спрега 1Д и 3Д елемената.....                                             | 28 |
| 4.2 Примена нумеричког модела за моделирање капиларне мреже .....              | 30 |
| 4.3 Примена нумеричког модела на тумору миша .....                             | 36 |
| 4.3.1 Вокселизација.....                                                       | 41 |
| 4.2.2 Скелетизација .....                                                      | 44 |
| 5. Резултати.....                                                              | 51 |
| 6. Закључак .....                                                              | 54 |
| 7. Литература.....                                                             | 55 |

## **1. Уводна разматрања**

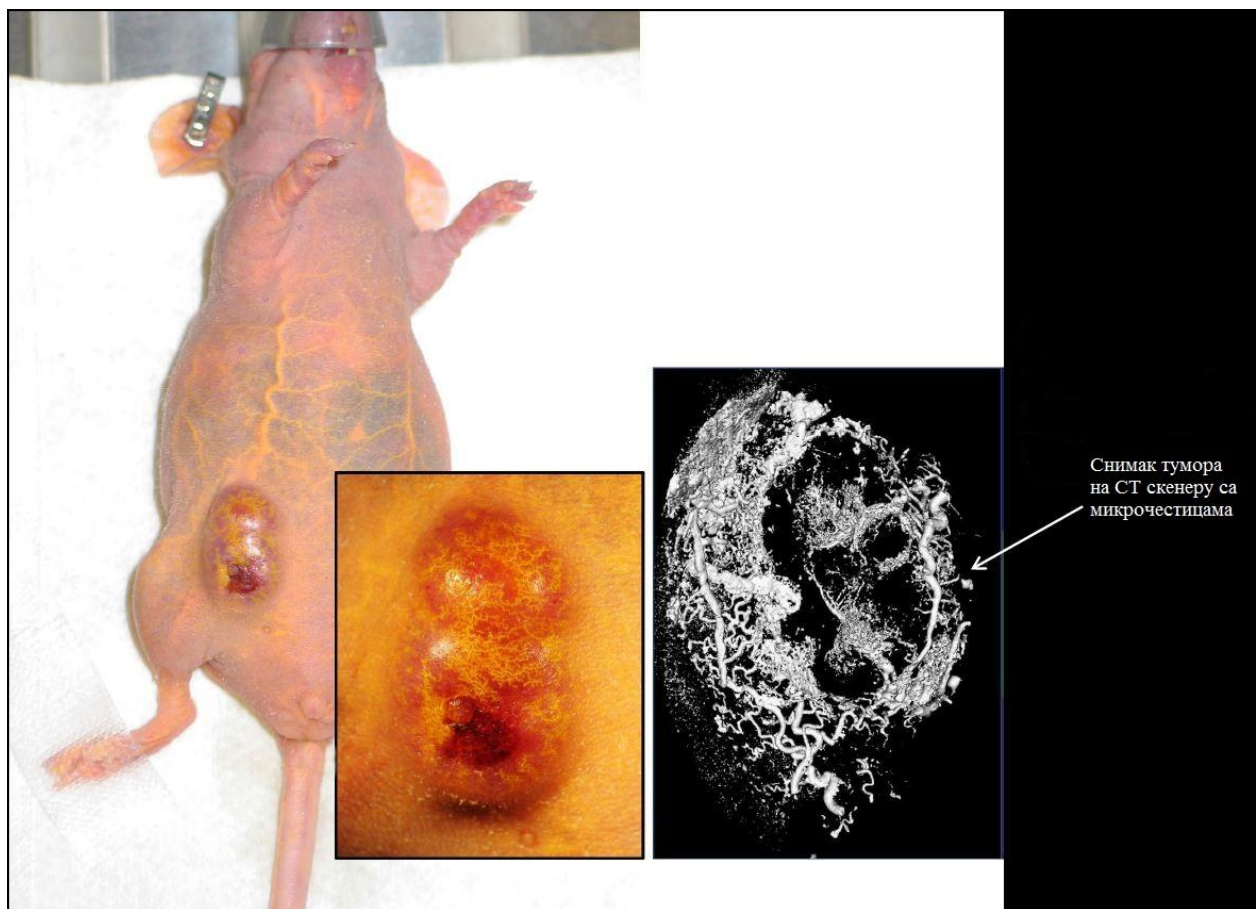
Модел тумора код животиња дају алтернативно значење како за одређивање узрока и третирање opakости тумора, тако и за представљање огромног потенцијала који је важан замедицину у области рака и малигних обољења. Софистицираност моделирања тумора код миша је порасла до те мере да истраживачи данас могу да опсервирају и манипулишу процесима сложених болести на начин који је практично немогућ код пацијената. Ипак, с обзиром на досадашња ограничења у дизајнирању модела и развоју технологије, и изненађујуће ниско искоришћење постојећих модела, тек сада се наслуђује пун потенцијал модела тумора код миша, и нови приступи који су потребни да се развију максимални нивои за пацијенте који имају неку врсту тумора.

Генетски модификовани модели мишева су значајно допринели упознавању и разумевању биологије тумора. Доказано је да су јако корисни за тестирање функције гена, идентификовање нових гена тумора и биомаркера тумора, добијање увида у молекуларне и ћелијске механизме, откривање зачећа тумора и вишестепених процеса туморогенезе као и добијања бољих клиничких модела на којима се могу тестирати нове терапеутске стратегије. Ипак, мишеви имају још увек значајна ограничења у поређењима моделима људског тумора, укључујући различитости у врстама и нетачну рекапитулацију људских тумора који се посматрају од самог почетка. Наредни изазови у оквиру моделирања тумора миша укључују генерисање клинички поузданих и релевантних модела мишева који рекапитулирају молекулске, ћелијске и геномичке фазе развоја тумора и рака код човека као и клинички одговор такође, јер је напредак у технологији тај који дозвољава ефикасност имидинга као и праћења високог крвног протока код мишева. [5]

Једна од такође распрострањених и данас честих болести је рак дојке код жена, који је један од најчесталијих типова рака који се развијају код жена. Превенција ове болести има један од највећих утицаја на очување здравља широм света. Локализован рак дојке има јако добре прогнозе за превенцију, где је стопа преживљавања петогодишњег лечења око 85 одсто. Ипак, стопа преживелих опада на само 23 одсто код жена са поодмаклом метастазом. До данас, студија о метастазама рака код жена је доста отежана недостатком поузданих модела метастаза. Ове метастазичне болести су одговорне за више од 80 одсто смрти узрокованих раком. То је комплексан процес који укључује више корака током којих се ћелија тумора развија из примарног положаја и проширује се тако да формира нове лезије у другим органима. Како би метастазирале, ћелије тумора морају да се деградирају и пређу у ванћелијску средину, уђу у крвоток, путују кроз крв или лимфне ћелије, изађу у организам у секундарни положај и оснују секундарни тумор. Идеални модел би приказивао цео процес метастазе, укључујући развој ћелије тумора и њено ширење из ортотропног положаја све до секундарног положаја. Најкоришћенији модел рака дојке који метастазира се заснива на убацивању ћелија тумора директно у крвоток кроз вену у репу или леву комору срца. Овај модел

отклања захтев да ћелије нападају крвоток и улазе у њега, тако да не може бити коришћен за проучавање читавог процеса метастазирања.[5]

У новије време је развијен нови систем за изучавање метастаза рака дојке који моделира читав процес метастазе. Коришћењем ортотропске инјекције људских ћелија рака дојке у развијену дојку лабораторијског имунодефицијентног миша, метастазе у удаљеним органима конзистентно се развијају без потребе за ресекцијом почетног тумора. Због тога, овај модел може бити коришћен за проучавање метастазичког процеса у својој целини. Овај модел се такође може користити за откривање промена у изражавању гена које се дешавају у метастазичким лезијама у поређењу са почетним тумором. Ове промене могу контролисати метастазички раст на удаљеним положајима и могу приказати потенцијалне терапеутске мете за спречавање метастазирања болести.[4]



Слика 1. Приказ тумора миша на фотографији и снимцима са компјутерске томографије (Rita Serda, 2013.)

Неинвазивна *in vivo* техника имицинга је развијана како би се откриле метастазе тумора дојке у експерименталним системима. Ћелијске линије и генетика мишева може бити пројектована како би се приказали луминосцентни и флуоресцентни маркери, дозвољавајући визуализацију раста примарног тумора и формирање метастазичких чворова у живим животињама током времена. Раст тумора и формирање метастаза могу бити лако праћене у композитним трансгенетичким животињама

спрезањем са ових мишева са моделима тумора дојке мишева. Прогресија тумора и актуелна метастаза ћелија тумора може бити откривена на живим примерима животиња мултифотонском микроскопијом, анализама магнетне резонанце и сличним компјутерским методама. Новије технологије укључујући интравиталну микроскопију, дају могућност квантитативног откривања индивидуалних ћелија тумора у живим животињама и документовања њихових померања, миграције и раста или понављања у означеним органима.[3]

Као што можемо видети из претходно наведеног, истраживања у области тумора и рака су предмет истраживања великог броја научника широм света. Постигнути резултати су веома значајни и велики, али и даље постоји велики број изазова када је у питању транспорт и моделирање ових сложеност система. Предмет овог рада је моделирање сложеност система тумора применом методе коначних елемената. У наставку ће бити описани транспортни механизми који су коришћени за моделирање дифузионог и конвентивног транспорта у тумору. Након тога ће бити описан нумерички модел тумора који је уз сагласност аутора проф. Милоша Којића преузет из његовог ауторског рада [11].

Затим ће бити описан комплетан поступак генерисања сложеност модела (Слика 1) почев од 3Д реконструкције на основу СТ снимака, па све до поступка скелетизације и генерисања 1Д капиларне мреже. На крају рада, биће приказани резултати рада и указани даљи циљеви који се темеље на основама овог рада.

Снимке са компјутерске томографије (СТ скенера), на основу којих је урађена 3Д реконструкција модела тумора, смо добили од др Рите Серде, чланице одељења за наномедицину Истраживачког института болнице *Methodist* у Хјустону, на чему смо јој веома захвални (Слика 1).

## 2. Основи дифузионог и конвективног транспорта

### 2.1 Основи дифузије

Дифузија представља транспорт материје под утицајем одговарајућих градијената из зоне више у зону ниже концентрације. То је кључни процес у многим техничким и биолошким проблемима где се транспорт масе одвија кроз порозне средине. Неки од примера дифузије у природи су: дифузија у процесу фотосинтезе код биљака, дифузија у процесу дисања код човека, инсеката и риба; као и посебан случај дифузије воде који се назива осмоза. Такође, дифузија је јако битан процес за одржавање људског организма у животу. Примери дифузије код човека су: дифузија у процесу варења хране, снабдевања кисеоника до очију као и дифузија у процесу транспорта орално унетих лекова до одговарајућих делова тела.

Дифузија је један од кључних процеса у биолошким системима и без ње живот организама не би био могућ. Она је веома битна за биљке јер се у току процеса фотосинтезе управо дифузијом биљкама допрема угљен-диоксид а из њих ослобађа кисеоник. Управо због тога биљке имају специјално прилагођену површину за размену гасова. Ваздух улази у стому тј. пору на површини из које се затим угљен-диоксид допрема у биљку. Из исте тачке се у природу дифузијом ослобађа кисеоник, што процес фотосинтезе чини круцијалним за опстанак живота на Земљи.

Сисари имају другачијивид специјално прилагођених површина за размену гасова кој е представљају посебан орган и називају се плућа. Плућа се састоје из огромног броја унутрашњих мехурова испуњених ваздухом који се називају алвеоле. Због разлике концентрације кисеоника, између плућа и атмосфере, у току дисања се у организм уноси свеж ваздух велике концентрације кисеоника. Путем крви се кисеоник преноси до свих ћелија у телу, док се угљен-диоксид из одговарајућих делова тела потискује назад у плућа. Све ово доводи до појаве великих градијената концентрације што убрзава дифузиони процес.

#### Инсектине

поседују крвни систем који биноси и респираторне гасове кроз њихово тело већ се размена гасова одвија преко отворана површина кој се назива одушаки или стигма. Размена гасова код риба се одвија преко шкрга. Рибе на уста уносе свежу количину воде обогаћену кисеоником, затим стварају притисак у устима услед ког се вода преноси у ждрело а затим и до шкрга. Дифузија је такође од велике важности за провођење нервних импулса.

Дифузија се одвија у целом људском телу и без ње, на пример, ћелије и ткива не би могли да добију основне животне састојке за преживљавање, очи би се осушиле, а многи лекови не би могли да се апсорбују у тело. Процес варења хране у стомаку је

само почетни корак у испоруци потребних састојака живим ћелијама, којима треба енергија да би од храњивих састојака направили нове живе ћелије. Најважнији систем за испоруку храњивих састојака до телесних ћелија је циркулаторни систем.

За лекове који се орално уносе као пилуле, мора се пронаћи пут да лек дође до циркулаторног система. Када пилула допре до абдомена, и обзиром да је она углавном временски разградива, обично је први процес који се одвија разградња капсуле и дифузија лека из капсуле у желудац. Након тога се лек из капсуле апсорбује умотачжелуцаидолазидокрвногциркулаторногсистема, асвесетоодвијапроцесомдифузије. За неке лекове капсула не обезбеђује довољно дуг процес дозирања (дозирање на дуже стазе) тако да се сав лек апсорбује и одлази у крвни систем веома брзо. У овим случајевима се као алтернативна варијанта дозирања користи трансдермални прилепак који је нашао велику примену последњих година. Алтернативна варијанта су и наночипови који садрже молекуле лека и они се најчешће примењују у лечењу малигних обољења и ћелија, јер је код тих врста ћелија потребно дугорочно лечење и постепено уништавање мутираних ћелија.[2]

### Основне једначине дифузије

Дифузија, у научном смислу, представља распршивање молекула произвољним кретањем из зоне више у зону ниже концентрације. Постоје два посебна случаја које ћемо узети у обзир а то су: дифузија разблажених супстанци и дифузија у концентрисаним растворима. У наредном делу биће дефинисана концентрација (масена, моларна, бројна, запреминска) као и једначине дифузије, Фиков закон и диференцијалне једначине дифузије.

Концентрација се дефинише као количина конститuenta подељена са укупном запремином мешавине. Постоје 4 типа математичког описа концентрације и то: масена, моларна, бројна и запреминска.

**Масена концентрација.** Масена концентрација  $c_{mj}$ , густина честице 'j'  $\rho_j$   $[kg / m^3]$ , и густина мешавине (укупна густина)  $\rho$  су дефинисани на следећи начин :

$$c_{mj} = \frac{\rho_j}{\rho}, \quad \rho_j = \frac{\Delta m_j}{\Delta V}, \quad \rho = \frac{\Delta m}{\Delta V} \quad (1)$$

где су:  $\Delta m_j$  и  $\Delta m$ , респективно, елементарне масе честице 'j' односно мешавине у оквиру елементарне запремине мешавине  $\Delta V$ .

**Моларна концентрација.** Моларна концентрација  $c_i$  је дефинисана као број (количина) конститuenta  $n_i$  подељена са укупном запремином раствора  $V$ :

$$c_i = \frac{n_i}{V} \quad (2)$$

Основна јединица за моларну концентрацију је  $\text{mol/m}^3$ . У научној примени се, међутим, много чешће користи јединица  $\text{mol/l}$ . Раствор концентрације  $1 \text{ mol/l}$  се веома често означава са "1 molar" (1 M).

### Бројна концентрација.

У неким наукама бројна концентрација се користи да се опише вредност концентрације из бројних објеката (као што су честице, молекули, итд.) у тродимензионалном физичком простору. Термин бројна концентрација се користи и да се опише једна величина, нарочито када се има за циљ да се упореди са другим концентрацијама. Бројна концентрација представља број одговарајућих конституената у јединичној запремини:

$$n = \frac{N}{V} \quad (3)$$

где је  $N$ : укупан број објеката у посматраној запремини  $V$ . Јединица за бројну концентрацију је  $\text{m}^{-3}$ , али је чешће коришћена јединица:  $\text{cm}^{-3}$ .

**Запреминска концентрација.** Запреминска концентрација је дефинисана као запремина конституента  $V_i$  подељена са запремином свих конституената у раствору  $V$ :

$$\phi_i = \frac{V_i}{V} \quad (4)$$

Јединица за запреминску концентрацију је  $\text{m}^3/\text{m}^3$ .

### Фиков закон

Немачки физиолог Адолф Фик је 1855. године први објавио његове широм света познате законе који опусују процес транспорта масе путем дифузије. Фиков рад је био инспирисан претходним експериментима које је обавио Томас Грахам. Фикови експерименти (који су темељени на основу Грахамових) баве се мерењем концентрација и флуксева соли које се транспортују између два резервоара који су повезани каналом у коме је вода. Треба нагласити да се цео Фиков рад односио на процесе дифузије у течностима, а данас налази примену у разумевању процеса дифузије у течностима, гасовима и чврстим телима. То је један од најпримењенијих математичких закона за дефинисање процеса дифузије. Једначине базиране на

Фиковом закону се најчешће користе у моделирању транспортних процеса у хранљивим материјама, неуронима, биополимерима.[2]

Први Фиков закон даје везу између флукса и концентрације, увођењем претпоставке да се масени флукс креће из зоне више у зону ниже концентрације, и то са величином која је пропорционална градијенту концентрације. У једнодимензионалној формулацији његов облик је:

$$q_{mj} = -D \frac{\partial c_j}{\partial x} \quad (5)$$

где је:  $q_{mj}$  - дифузиони флукс (у јединици:  $mol/m^2s$ ), који преставља количину супстанце која ће у току неког временског интервала проћи кроз одговарајућу површину;  $D$  - коефицијент дифузије ( $m^2/s$ );  $c$  - концентрација супстанце ( $mol/m^3$ );  $x$  - правац простирања молекула (правац дифузије). Коефицијент дифузије  $D$  најчешће зависи од температуре, вискозности, и величине молекула. У тродимензионалном простору Фиков закон има следећи облик:

$$q = -D \nabla c \quad (6)$$

где је:  $\nabla$  - градијент оператор.

Ако посматрамо само честицу 'j' која се налази у раствору Фиков закон за ту честицу гласи да масени флукс јединке 'j', означен са  $\mathbf{q}_{mj} [kg/m^2s]$ , делује у негативном правцу просторног градијента концентрације јединке,  $\nabla c_{mj}$ , и изражен је преко следеће математичке релације:

$$\mathbf{q}_{mj} = -\rho D_j \nabla c_{mj} \quad \text{без сабирања по } j \quad (7)$$

Ако уместо масене користимо запреминску концентрацију Фиков закон има следећи облик:

$$\mathbf{q}_{mj} = -\rho \bar{\rho}_j D_j \nabla (c_{vj} / \rho) \quad \text{без сабирања по } j \quad (8)$$

## Диференцијалне једначине дифузије

Диференцијалне једначине дифузије се ослањају на једначину баланса масе односно једначине континуитета елементарне запремине континуума  $dV$ , по јединици времена. Промене масе у елементарној запремини може бити изражена као:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{d\rho}{dt} dV = \frac{dQ}{dt} \quad (9)$$

где је  $\rho$  масена густина  $[kg/m^3]$  и  $dQ$  промена масе услед масених флуксева.

Претпоставимо да се на површинама материјалног делића налазе масени флуксеви као што је и приказано на слици 2. Укупна маса која пролази кроз површине елементарне запремине у одређеном временском интервалу је:

$$-\frac{dQ_s}{dt} = \left( q_x + \frac{\partial q_x}{\partial x} dx - q_x \right) dydz + \left( q_y + \frac{\partial q_y}{\partial y} dy - q_y \right) dx dz + \left( q_z + \frac{\partial q_z}{\partial z} dz - q_z \right) dx dy \quad (10)$$

уз претпоставку да је флукс позитиван уколико је у истом смеру као правац нормале на површину. Запремински флукс коначног елемента има облик:

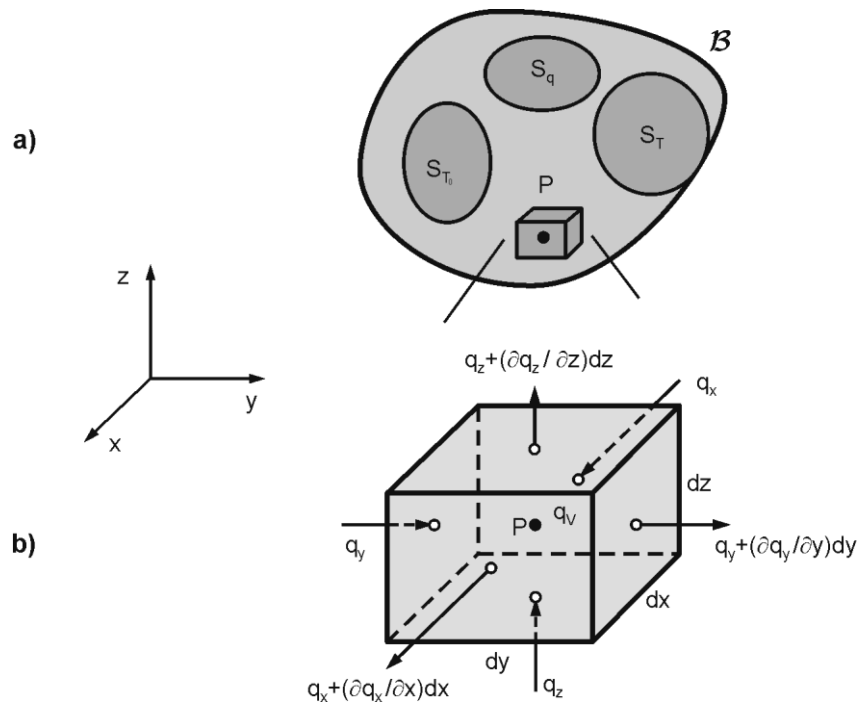
$$\frac{dQ_v}{dt} = q^v dx dy dz \quad (11)$$

Укупан масени флукс је дат једначином:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{dQ_s}{dt} + \frac{dQ_v}{dt} \quad (12)$$

На основу ове једначине, добија се једначина континуитета у коначној диференцијалној форми:

$$-\frac{\partial c_j}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D_j \frac{\partial c_j}{\partial x_i} \right) + c_j^v = 0 \quad (13)$$



Слика 2. Дифузија а) Домен (област) концентрације (тело  $\square$ ) са граничним условима на површинама:

$S_T$  - површина са задатом концентрацијом,  $S_{T0}$  - површина са задатом концентрацијом околине,  $S_q$  - задат масени флуks на површини; б)

Елементарна материјална запремина са масеним флуksом кроз површину извором флуksа

$$q_{mj} \left[ \text{kg} / \text{m}^3 \text{s} \right] \cdot [12]$$

## 2.2 Основи конвективног транспорта

### 2.2.1 Хаген- Поазојев закон

У механици флуида, *Hagen–Poiseuille*- ов закон или *Hagen–Poiseuille*- ова формула, је физички закон који описује опадање притиска у флуиду који протиче кроз дугу цилиндричну цев. Може бити успешно примењен за проток ваздуха у алвеолама плућа или за пролаз флуида кроз хиподермичку иглу.

Претпоставке ове формуле је да је флуид нестишљив и Њутнов; струјање је ламинарно кроз цев константног кружног попречног пресека која је значајно дужа од свог пречника, и нема убрзања флуида у цеви.

### Фундаменталне формуле за цев

Елемент који се посматра се базира на *Hagen–Poiseuille*- овој формули :

$$\Delta P = \frac{128 \mu L Q}{\pi D^4} \quad (14)$$

где је :  $\mu$  флуидна вискозност,  $L$  је дужина цеви,  $Q$  је запремински флуks- средња брзина кроз кружну цев,  $D$  је пречник цеви,  $\Delta P$  је пад притиска дуж цеви. Такође, ово може бити записано као :

$$Q = \frac{dV_{vol}}{dt} = -\frac{\pi D^4}{128\mu} \frac{dP}{dx} \quad (15)$$

при чему је

$$\frac{dV_{vol}}{dt} = \frac{D^2 \pi}{4} v \quad (16)$$

где је  $V_{vol}$  флуидна запремина, а  $v$  је средња брзина у попречном пресеку цеви. Отуда, средња брзина је :

$$v = -\frac{D^2}{32\mu} \frac{dP}{dx} \quad (17)$$

### 2.2.2 Дарсијев закон

Дарсијев закон је феноменолошки изведена конститутивна једначина која описује протицање флуида кроз порозни медијум. Закон је формулисан од стране Хенрија Дарсија на основу његових истраживања протицања воде кроз песковите површине.

Дарсијев закон на константној висини је једноставна пропорционална веза између тренутног нивоа пражњења кроз порозни медијум, вискозитета флуида и пада притиска на одређеној дистанци

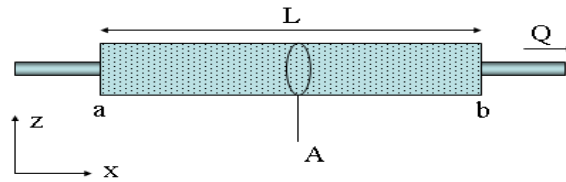
$$Q = \frac{-kA}{\eta} \frac{(p_b - p_a)}{L} \quad (18)$$

Тотално пражњење,  $Q$  (у јединицама запремина по времену, на пример  $m^3/s$ ) производу унутрашње пермеабилности медијума  $k$  ( $m^2$ ), површине попречног

пресека кроз који пролази флуид  $A$  (јединица  $m^2$ ) и тоталног пада притиска ( $p_b - p_a$ ) ( $Pa$ ), све подељено вискозношћу  $\eta$  ( $Pa \cdot s$ ) и растојања дуж којег притисак опада ( $L$ ). Негативни предзнак је показатељ да флуид протиче од вишег ка нижем притиску. Ако се обе стране једначине поделе површином добија се :

$$q = \frac{-k}{\eta} \Delta p \quad (19)$$

где је  $q$  флуks ( $m/s$ ) а  $\Delta p$  градијент вектора притиска ( $Pa/m$ ). Ова вредност флуksа, која се обично назива Дарсијевим флуksом, не представља брзину којом флуид путује кроз поре.



Слика 3. Приказ формуле Дарсијевог закона примењене на цилиндричној цеви

У овом раду је коришћен Дарсијев закон који је записан у следећем облику :

$$v_i = -k_i \frac{\partial p}{\partial x_i} \quad \text{без сумирања по } i \quad (20)$$

где су  $v_i$  компоненте брзина,  $k_i$  је Дарсијев коефицијент а  $p$  је притисак. Претпоставка је да медијум није деформабилан (на пример транспорт кроз ткиво), па једначина континуитета има следећи облик

$$v_{i,i} = k_x \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + k_y \frac{\partial^2 p}{\partial y^2} + k_z \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} = 0 \quad (21)$$

Детаљи о извођењу једначине континуитета на основу Дарсијевог закона су дати у референци [9], а аналогни су са извођењем једначине континуитета за дифузију (једначина 13).

### 3. Моделирање применом МКЕ

Метод коначних елемената (МКЕ) је доминантна метода за основно компјутерско моделирање у области инжењерства, па и у биоинжењерингу[12]. Први пут је уведен 1960. године као генерализација матричних метода структурне анализе. До данас, МКЕ је постао основни метод у области рачунске механике и осталим научним и инжењерским пољима. МКЕ методологија је првобитно примењена на моделирање линеарних проблема али је уследио значајан напредак па се МКЕ данас користи и у моделирању нелинеарних проблема код свих природних наука, укључујући биологију и медицину. Огроман напредак у развоју МКЕ је остварен захваљујући великом броју истраживања, развоју информатичке технологије, као и због практичне користи у индустријским и научним апликацијама. Велики број индустријских и научних софтверских пакета, базираних на МКЕ методологији, је развијен и нашао је место у свакодневной индустријској и научној примени. Последњих неколико година, МКЕ је постао веома примамљив за примену у области биоинжењеринга и медицине, као веома моћна методологија за компјутерско моделирање.[2]

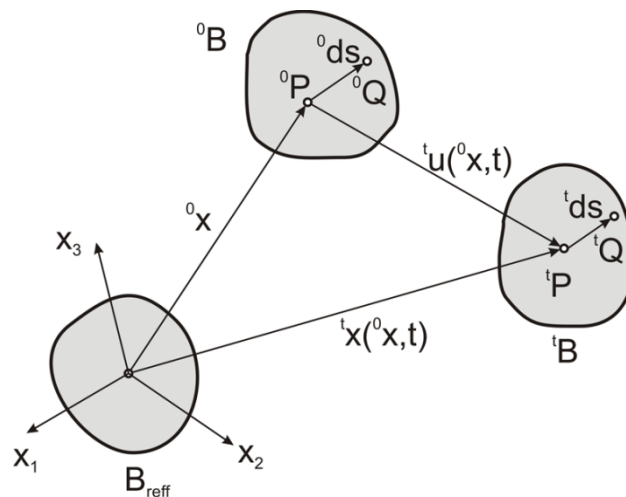
Пошто процес дифузије спада у област просторних величина, биће дат акценат и на поступак моделирања поља физичких величина применом МКЕ методе. У том делу ће бити описана Гелеркин процедура која служи за дефинисање поља физичких величина, а затим ће бити описана и генерализација Гелеркин процедуре на поље дифузије.

#### Основи механике непрекидних средина

Механика континуума, је део механике који изучава опште проблеме кретања и равнотеже континуално распоређеног скупа материјалних тачака, тј. континуума. Примери континуално распоређеног система материјалних тачака су чврста и крута тела, течности или гасови. Описивање континуума како се то чини у механици непрекидних средина представља поједностављено разматрање јер се не улази у молекуларни састав материје. Зато су и механичке величине, које се овде користе, континуалне функције положаја тачака. Ове функције су диференцијабилне у односу на координате, па су изводи уопште узев континуални.

Материјална тачка континуума представља бесконачно мали део непрекидно распоређене материје чији је положај одређен геометријском тачком простора. На сл. 3

положај материјалне тачке  $P$  је назначен у тренутку  $t=0$  и у тренутку  $t$ . Кретање и положај скупа континуално распоређених материјалних тачака у простору може бити илустровано померањем положаја деформабилног тела. Као што је и приказано на слици 3 положај тела  $B$  је дефинисан у односу на неко референтно тело  $B_{ref}$ . Положај посматраног тела  $B$  у почетном временом тренутку  $t=0$  је означен са  $B_0$ . Скуп свих вектора положаја  ${}^0\mathbf{x}$  чини почетну конфигурацију  $B_0$ . У временском тренутку  $t$  вектор положаја тачке  $P$  је означен са  ${}^t\mathbf{x}$ , док скуп свих вектора положаја даје конфигурацију тела  ${}^tB$ . Пошто тело услед кретања у току времена мења свој положај вектор положаја  ${}^t\mathbf{x}$  тачке  $P$  је функција времена, тј.  ${}^t\mathbf{x} = \mathbf{x}(t)$ .



Слика 4. Кретање материјалног тела у механици континуума и околина материјалне тачке.

Положај тела  $B$  у односу на референтно тело  $B_{ref}$ , у почетном временом тренутку  $t=0$  ( $B_0$ ) и у временском тренутку  $t$  ( ${}^tB$ ).[1]

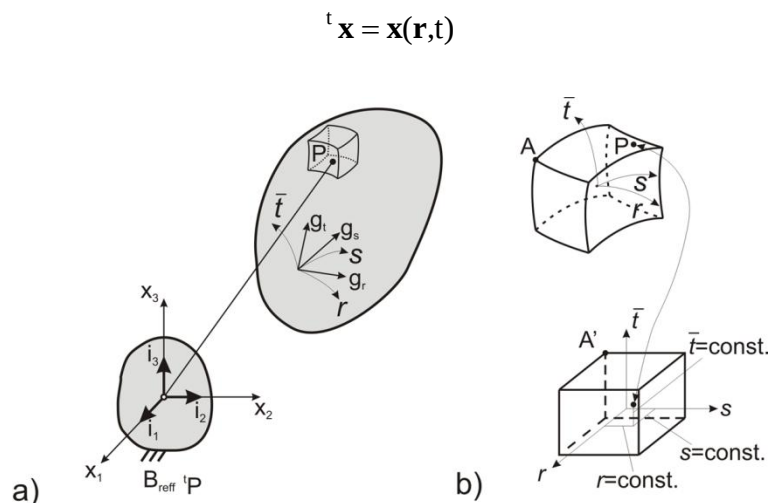
У области методе коначних елемената за описивање кретања материјалних тачака се користе криволинијски (материјални) координатни системи према [1]. Основна идеја коришћења материјалних система је увођење општег криволинијског система  $r, s, \bar{t}$  таквог да у току кретања свака материјална тачка задржава исту вредност координата:

$$r = \text{const.}$$

$$s = \text{const.}$$

$$\bar{t} = \text{const.}$$

Материјални координатни систем и његов опис је дат на слици 5. Кретање материјалне тачке, чије се координате мењају у току времена, се може описати векторском једначином облика



Слика 5. Описивање кретања континуума помоћу криволинијског координатног система: а) базни вектори  $\mathbf{g}_1, \mathbf{g}_2$  и  $\mathbf{g}_3$  тангентни на природне координатне линије  $r, s, \bar{t}$ ; б) Увођење више природних координатних система којима се описује кретање појединих делова домена – коначних елемената .[1]

где  $\mathbf{r}$  означава вектор положаја материјалне тачке у криволинијском координатном систему. При коришћењу материјалног координатног система битну улогу има Јакобијан трансформације  $\mathbf{J}$  који је одређен релацијама :

$$J_{ij} = \frac{\partial x_j}{\partial r_i} \quad (22)$$

где су  $r_1 = r, r_2 = s, r_3 = \bar{t}$ . Матрица Јакобијана има следећи облик:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial x_1}{\partial r_1} & \frac{\partial x_2}{\partial r_1} & \frac{\partial x_3}{\partial r_1} \\ \frac{\partial x_1}{\partial r_2} & \frac{\partial x_2}{\partial r_2} & \frac{\partial x_3}{\partial r_2} \\ \frac{\partial x_1}{\partial r_3} & \frac{\partial x_2}{\partial r_3} & \frac{\partial x_3}{\partial r_3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{g}_{11} & \mathbf{g}_{12} & \mathbf{g}_{13} \\ \mathbf{g}_{21} & \mathbf{g}_{22} & \mathbf{g}_{23} \\ \mathbf{g}_{31} & \mathbf{g}_{32} & \mathbf{g}_{33} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{g}_1^T \\ \mathbf{g}_2^T \\ \mathbf{g}_3^T \end{bmatrix} \quad (23)$$

где су  $\mathbf{g}_1, \mathbf{g}_2$  и  $\mathbf{g}_3$  базни вектори (слика 4.1.2a) тангентни на материјалне координанте. Да би постојала инверзна трансформација координата :

$$\delta \mathbf{r} = \mathbf{J}^{-1} \delta \mathbf{x} \quad (24)$$

мора бити задовољен услов да је детерминанта Јакобијана различита од нуле :

$$\det \mathbf{J} \neq 0 \quad (25)$$

Веома битан појам у механици континуума је околина материјалне тачке. Као што је шематски представљено на слици 5, околина материјалне тачке  $P$  је скуп материјалних тачака унутар запремине  $dV$  ограничене затвореном површином  $S$ .

### Основни принципи методе коначних елемената

Основна идеја МКЕ методе је да се било које поље физичких величина дискретизује у коначан број поддомена који се називају коначни елементи. Анализа система спрегнутих коначних елемената, добијених дискретизацијом континуума, омогућава нумеричку симулацију одзива континуума на задате побуде. Физичке величине које су обухваћене моделом добијају се у дискретном облику, тј. у тачкама које произилазе из ове дискретизације. Ове тачке зову се чворне тачке или једноставно чворови.

Поље концентрације настало услед утицаја флуксева у оквиру сваког коначног елемента је апроксимирано коришћењем скаларног поља  $c^e(r, s, t)$ . Апроксимиране вредности концентрације преко скаларне концентрације  $C^e$  (у наставку ће бити коришћена ознака  $C$ ) чворова коначног елемента као

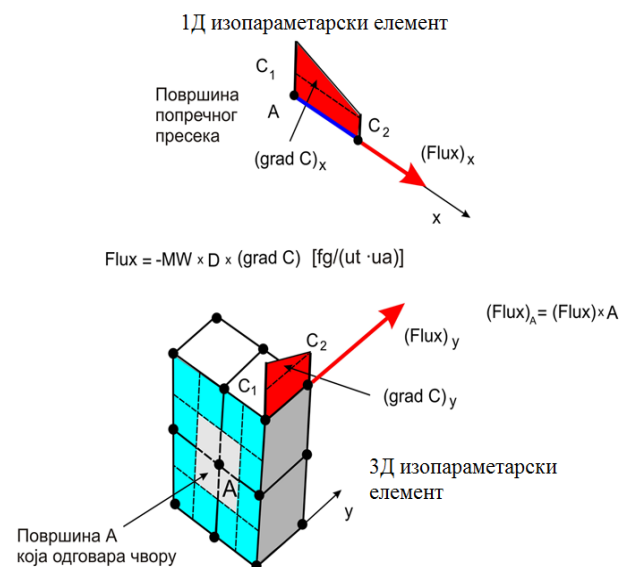
$$\mathbf{c} = \mathbf{N} \mathbf{C}, \quad c = \sum_{K=1}^N N_K C^K \equiv N_K C^K, \quad K = 1, 2, \dots, N \quad (26)$$

Правилним склапањем једначина равнотеже коначних елемената, добија се једначина равнотеже целокупног домена (тела) која има облик:

$$\mathbf{K}_{\text{sys}} \mathbf{C}_{\text{sys}} = \mathbf{Q}_{\text{sys}}^{\text{ext}}, \quad \text{или} \\ \left( K_{\text{sys}} \right)_{ij} \left( C_{\text{sys}} \right) = \left( Q_{\text{sys}} \right)^{\text{ext}}, \quad i, j = 1, 2, \dots, N_{\text{total}}, \quad (27)$$

У претходној једначини  $C_{sys}$  је скалар концентрације свих чворова у систему;  $K_{sys}$  дифузиона матрица целог система;  $Q_{sys}^{ext}$  је вектор спољашњих флукса; и  $N_{total}$  је укупан број степени слободе у систему. У даљем тексту ће ради распознавања бити коришћена велика слова за чворне вредности и векторе. Решавањем непознате вредности скалар концентрације  $C_{sys}$ , добијасе поље концентрација у оквиру сваког коначног елемента.

Овде презентована основна идеја МКЕ методологије је применљивана сложеније проблеме као што су динамички и нелинеарни проблеми код солида, као и основни проблеми поља физичких величина.



Слика 6. Детаљи који се односе на рачунање масеног флукса у 1Д и 3Д елементима

### Формулација изопараметарских коначних елемената

Овде ће бити описани само они типови изопараметарских коначних елемената који су коришћени за моделирање дифузионог домена у оквиру кога је и израђен модел тумора мозга миша. Пошто су за моделирање коришћени 1Д и 3Д елементи, биће описане основне релације и интерполационе функције ових изопараметарских елемената.

### 3D изопараметарски коначни елемент

Ова врста коначног елемента се користи за моделирање тродимензионалних тела општег облика (3Д континуума). Број чворова коначног елемента може бити различит али је уобичајено да се креће од 8 до 21. Овакав коначни елемент који има 6 површина које га ограничавају зваћемо основни. Међутим, од овог коначног елемента се могу формирати и други просторни облици као што су просторна призма, тетраедар или четворострана пирамида. Овакви елементи настали поклапањем неких од чворова основног елемента се зову дегенерисани 3Д елементи.

Интерполације геометрије и померања основног коначног елемента су дате једначинама:

$$\mathbf{x} = \begin{Bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} x \\ y \\ z \end{Bmatrix} = \mathbf{N}\mathbf{X} \quad (28)$$

$$\mathbf{c} = \begin{Bmatrix} c_1 \\ c_2 \\ c_3 \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} c_x \\ c_y \\ c_z \end{Bmatrix} = \mathbf{N}\mathbf{C} \quad (29)$$

где су :  $\mathbf{N}$ - интерполациона матрица

$$\mathbf{N} = \begin{bmatrix} N_1 & 0 & 0 & N_2 & 0 & 0 & \dots & N_N & 0 & 0 \\ 0 & N_1 & 0 & 0 & N_2 & 0 & \dots & 0 & N_N & 0 \\ 0 & 0 & N_1 & 0 & 0 & N_2 & \dots & 0 & 0 & N_N \end{bmatrix} \quad (30)$$

а  $\mathbf{X}$  и  $\mathbf{C}$  вектори координата чворова и концентрације чворова ,редом:

$$\mathbf{X}^T = [X_1^1 \ X_2^1 \ X_3^1 \ X_1^2 \ X_2^2 \ X_3^2 \ \dots \ X_1^N \ X_2^N \ X_3^N] \quad (31)$$

$$\mathbf{C}^T = [C_1^1 \ C_2^1 \ C_3^1 \ C_1^2 \ C_2^2 \ C_3^2 \ \dots \ C_1^N \ C_2^N \ C_3^N] \quad (32)$$

Једначине (31) и (32) се могу написати у облику

$$x_i = \sum_{k=1}^N N_k X_i^k \quad i = 1, 2, 3 \quad (33)$$

и

$$c_i = \sum_{k=1}^N N_k C_i^k \quad i=1, 2, 3 \quad (34)$$

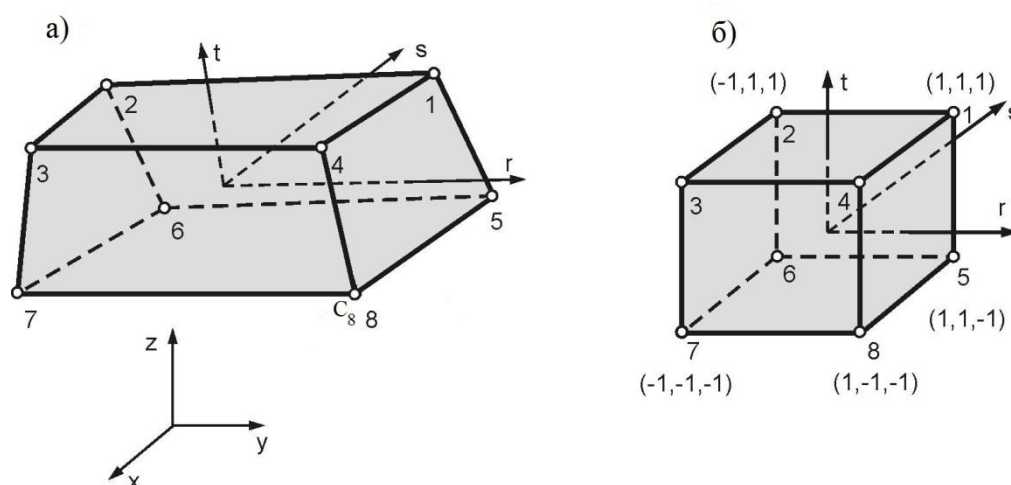
где  $i=1$  одговара оси  $x$ ,  $i=2$  - оси  $y$ , а  $i=3$  - оси  $z$ . У случају основног коначног елемента, који има 8 чворова, интерполационе функције су :

$$\begin{aligned} N_1 &= \frac{1}{8}(1+r)(1+s)(1+t) & N_5 &= \frac{1}{8}(1+r)(1+s)(1-t) \\ N_2 &= \frac{1}{8}(1-r)(1+s)(1+t) & N_6 &= \frac{1}{8}(1-r)(1+s)(1-t) \\ N_3 &= \frac{1}{8}(1-r)(1-s)(1+t) & N_7 &= \frac{1}{8}(1-r)(1-s)(1-t) \\ N_4 &= \frac{1}{8}(1+r)(1-s)(1+t) & N_8 &= \frac{1}{8}(1+r)(1-s)(1-t) \end{aligned} \quad (35)$$

односно

$$N_i(r,s,t) = \frac{1}{8}(1+rr_i)(1+ss_i)(1+tt_i) \quad i=1, 2, \dots, 8 \quad (36)$$

Функције  $N_i(r,s,t)$  су линеарне по  $r,s,t$  и зато се овај коначни елемент зове линеаран. Као што се може видети са слике 5 његове површи су равни у физичком простору. Овај коначни елемент се затим из простора  $x,y,z$  пресликава на коцку чије су координате чворова  $r_i, s_i, t_i$  једнаке  $\pm 1$  (слика 7в). У циљу очувања једнозначног пресликавања и десне оријентације природног система  $r,s,t$  неопходно је горе усвојени редослед у нумерисању чворова користити у практичној примени 3Д елемента.



в)

| ЧВОР | $r_i$ | $s_i$ | $t_i$ |
|------|-------|-------|-------|
| 1    | +1    | +1    | +1    |
| 2    | -1    | +1    | +1    |
| 3    | -1    | -1    | +1    |
| 4    | +1    | -1    | +1    |
| 5    | +1    | +1    | -1    |
| 6    | -1    | +1    | -1    |
| 7    | -1    | -1    | -1    |
| 8    | +1    | -1    | -1    |

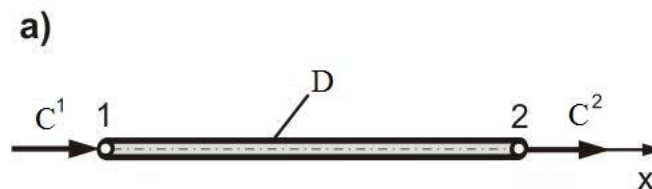
Слика 7. Осмочворни 3Д коначни елемент

а) Природни координатни систем  $r, s, t$ б) Декартов координатни систем  $x, y, z$ 

в) Вредности природних координата у чворовима коначног елемента

### 1Дизопараметарски коначни елемент

Једнодимензионални (линијски, 1Д) елемент представља проблем у коме се одређене законитости могу успоставити у правцу само једне линије.



Слика 8. 1Д изопараметарски коначни елемент : Концентрације у чворовима и дифузиони коефицијент

Код 1Д коначног елемента приказаног на слици 8 интерполационе функције  $h_1(r)$  и  $h_2(r)$  које одговарају чворовима 1 и 2 имају следећи облик

$$\begin{aligned} h_1 &= \frac{1}{2}(1-r) \\ h_2 &= \frac{1}{2}(1+r) \end{aligned} \quad (37)$$

Изводи интерполационих функција се и овде одређују коришћењем јакобијана. У случају 1Д елемента јакобијан има облик

$$J = \frac{dx}{dr} = \frac{L}{2} \quad (38)$$

док је инверзни Јакобијан:

$$\frac{dr}{dx} = J^{-1} = \frac{2}{L} \quad (39)$$

Изводи  $\partial h_1 / \partial r$  и  $\partial h_2 / \partial r$  одређују се директно диференцирањем полинома  $h_1$  и  $h_2$  датих у (4.3.31), па имамо

$$h_{1,r} = -\frac{1}{2}; \quad h_{2,r} = \frac{1}{2} \quad (40)$$

### 3.1 Моделирање поља физичких величина применом МКЕ

#### Основне претпоставке

У теоријском поглављу (дефиниција дифузије, основне претпоставке дифузије) представљене су основне једначине за дифузију. Једначина дифузије се заснива на физичким законима одржањамасе и линеарног момента, и има облик парцијалних диференцијалних једначина са изводима по времену и просторним јединицама.[2]

Велики број аналитичких метода је развијен у прошлости са циљем решавања ових основних једначина, и могу се наћи у књигама. Коришћењем ових метода, добијен је аналитички облик решења тако да су ове основне једначине задовољене у одговарајућем домену и за задате почетне и граничне услове. У највећем броју случаја, аналитичке функције зависне од времена и простора су такве да су основне једначине и гранични услови истовремено задовољени. Такође постоје, и користе се, приближна аналитичка решења у којима су функције представљене као серије у којима се елементи вишег реда могу занемарити. Основно ограничење аналитичких метода је то

да оне могу бити примењене само на специјалне и просте геометријске облике, са материјалним карактеристикама које не зависе од променљивих у једначинама или од других упрошћених услова. Стога оне не могу бити примењене на генералне проблеме, тј. нелинеарне комплексне проблеме.

Код моделирања проблема физичких поља коришћењем методе коначних елемената циљ је да се нађе решење које задовољава основну једначину у оквиру коначног елемента (поддомена) у тежинском смислу. Такође, физичко поље у оквиру сваког коначног елемента је коришћењем одговарајућих апроксимација представљено преко чворних величина, као и у случају солида где се померања тачке у оквиру коначног елемента добијају апроксимацијом померања у чворовима. Једначине равнотеже коначног елемента су најчешће изведене Гелеркинове методе која ће бити описана у наставку.

## Метода Гелеркина

У циљу увођења Гелеркин методе, разматрамо парцијалну диференцијалну једначину која одговара дифузији, а која је представљена у поглављу основи дифузије:

$$-c \frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \right) + f^V = 0 \quad (41)$$

где је  $\phi(x_i, t)$  променљива одговарајућег поља;  $c$  и  $D$  материјални коефицијенти, које генерално зависе од координата  $x_i$ , а и од  $\phi$ ; и  $f^V(x_i, t)$  је одговарајући извор.

Основна идеја тежинских метода је да се диференцијална једначина помножи одговарајућом функцијом која зависи од координата, и увођењем претпоставке да је једначина у тежинском смислу задовољена на целом домену

$$\int_V \psi(x_i) \left[ -c \frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \right) + f^V = 0 \right] dV \quad (42)$$

где је  $\psi(x_i)$  тежинска функција, а  $V$  посматрани домен. Претходна једначина представља одговарајућу *слабу форму* диференцијалне једначине.

У Гелеркин методи користимо домен  $V$  једног изопараметарског коначног елемента и интерполацијске функције  $N_K(r, s, t)$  као тежинске функције. Велико слово

К се користи да се означе величине које одговарају чворовима у циљу раздвајања од малих слова које означавају декартовом координатном систему  $X_i$ .

При формирању једначине равнотеже коначног елемента, основни корак да се трансформише запремински интеграл у форму која је пододбна за примену. Наиме, Гаусова теорема може бити примењена на други израз у запреминском интегралу да би се добио облик

$$\int_V N_K \frac{\partial}{\partial X_i} \left( D \frac{\partial \phi}{\partial X_i} \right) dV = \int_S N_K D \frac{\partial \phi}{\partial X_i} n_i dS - \int_V D N_{K,i} \phi_{,i} dV \quad (43)$$

где је  $S$  површина елемента. Израз  $D \phi_{,i} n_i$  представља флукс  $q_S$  величине  $\phi$  кроз површину елемента, па стога површински интеграл може бити написан у облику

$$F_K^S = \int_S N_K D \frac{\partial \phi}{\partial X_i} n_i dS = \int_S N_K q_S dS \quad (44)$$

где је  $F_K^S(t)$  површински флукс који одговара 'К'. За одређивање вредности поља у некој тачки коначног елемента користимо интерполацију:

$$\phi = N_K \Phi^K = N_1 \Phi^1 + N_2 \Phi^2 + \dots + N_N \Phi^N \quad (45)$$

где су  $\Phi^K$  чворне вредности променљиве поља  $\phi$ .

Заменом претходно добијених једначина за интерполацију, површински флукс и слабу форму диференцијалне једначине у једну, добијамо :

$$\begin{aligned} \mathbf{M} \dot{\Phi} + \mathbf{K} \Phi &= \mathbf{F}^S + \mathbf{F}^V, \text{ или} \\ M_{KJ} \dot{\Phi}^J + K_{KJ} \Phi^J &= F_K^S + F_K^V, \quad K, J = 1, 2, \dots, N \end{aligned} \quad (46)$$

Овде је  $\Phi$  вектор чворних вредности  $\Phi^K$ ,  $\dot{\Phi}$  је вектор првог извода по времену величине у чворовима. Систем једначина изнад представља једначину равнотеже коначног елемента.

Инкрементална форма за временску интеграцију овог система једначина има облик

$$\left( \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + \mathbf{K} \right)^{n+1} \Phi = {}^{n+1} \mathbf{F}^S + {}^{n+1} \mathbf{F}^V - \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M}^n \Phi \quad (47)$$

где је  $\Delta t$  дужина временског корака, а горњи леви индекси  $n$  и  $n+1$  означавају вредности на почетку и на крају  $n$ -тог корака. [1]

Када материјални параметри зависе од променљиве  $\phi$  или у случају када се домен знатно мења, мора се развити итеративна шема за решавање система. Према [14] решење пишемо у облику

$${}^{n+1}\Phi^{(i)} = {}^n\Phi + \Delta\Phi^{(1)} + \Delta\Phi^{(2)} + \dots + \Delta\Phi^{(i)} \quad (48)$$

што одговара итерацији 'i'. Инкрементално-итеративна једначина за временски корак  $n$  и итерацију  $i$  сада има облик

$${}^{n+1}\left(\frac{1}{\Delta t}\mathbf{M} + \mathbf{K}\right)^{(i-1)} \Delta\Phi^{(i)} = {}^{n+1}\mathbf{F}^S(i-1) + {}^{n+1}\mathbf{F}^V(i) - {}^{n+1}\mathbf{K}^{(i-1)} {}^{n+1}\Phi^{(i-1)} - \frac{1}{\Delta t} {}^{n+1}\mathbf{M}^{(i-1)} \left( {}^{n+1}\Phi^{(i-1)} - {}^n\Phi \right) \quad (49)$$

где се непознате матрице и вектори одређују према познатим вредностима из претходне итерације  ${}^{n+1}\Phi^{(i-1)}$ . Једначине елемента се повезују и решавају за одговарајући прираштај  $\Delta\Phi^{(i)}$ . Итеративни поступак се извршава све док се не задовољи критеријум конвергенције за  $\|\Delta\Phi^{(i)}\|$ .

### Нелинеарне једначине дифузије у МКЕ

Узимамо у обзир једначину континуитета дифузије

$$-\frac{\partial c_j}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left( D_j \frac{\partial c_j}{\partial x_i} \right) + c_j^V = 0 \quad (50)$$

конституента 'j', где је  $c_j$  запреминска концентрација конституента. На основу претходне једначине за дифузију применом методе Гелеркина изводи се једначина за коначни елемент, која се назива и једначином равнотеже:

$$\mathbf{M}_j \dot{\mathbf{C}}_j + \mathbf{K}_j^d \mathbf{C}_j = \mathbf{Q}_j^S + \mathbf{Q}_j^V \quad \text{без сумирања по } j \quad (51)$$

где  $\mathbf{C}_j$  представља вектор чворних концентрација конституента 'j'; вектор  $\mathbf{Q}_j^V$  је дефинисан на исти начин као и вектор  $\mathbf{F}^V$  као  $F_K^V = \int_{S^e} N_K f^V dS$ , где  $c_j^V$  треба бити коришћено уместо  $f^V$ . Матрица  $\mathbf{K}^d$  има облик

$$\left( K_j^d \right)_{II} = \int_V D_j N_{I,k} N_{J,k} dV = \int_V D_j \left( N_{I,1} N_{J,1} + N_{I,2} N_{J,2} + N_{I,3} N_{J,3} \right) dV \quad (52)$$

Уколико је површински флуks коначног елемента означен са  $(c_n)_j [kg/m^2s]$ , флуks у чвору коначног елемента  $\mathbf{Q}_j^S$  је

$$Q_{JI}^S = \int_S N_I (c_n)_J dS \quad (53)$$

Једначина равнотеже се затим пише за сваки од постојећих конституената. Стога, за сваки конституент се врши склапање једначине равнотеже а затим и интеграција једначина применом инкременталне форме за временску интеграцију. Када материјалне карактеристике зависе од концентрација или долази до знатне промене домена дифузије, користи се итеративна процедура.[1]

## 3.2 Моделирање конвективног транспорта применом МКЕ

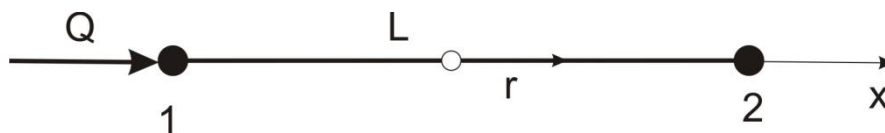
### 3.2.1 Моделирање конвективног транспорта у 1Д елементима применом МКЕ

Конвективни транспорт у 1Д елементима се одвија према Хаген-Поазојевом закону. Полазимо од једначине 15 која се може написати у диференцијалној форми:

$$Q = -k dp / dx \equiv -k p_{,x} \quad (54)$$

где је

$$k = \frac{\pi D^4}{128\mu} \quad (55)$$



Слика 9. Коначни елемент цеви. Позитивни проток је приказан на слици (усмерен на површину елемента)

Коришћењем методе Гелеркина једначина 54 се може трансформисати у МКЕ облик [11]:

$$K_{IJ} \Delta P^{J(i)} = Q_I^{ext} - K_{IJ} P^{J(i-1)} \quad (56)$$

при чему је

$$Q_I^{ext} = -\mathbf{n}_I \cdot \mathbf{Q} \quad (57)$$

где су  $\mathbf{n}$  и  $\mathbf{Q}$  су нормални на површину елемента и вектор флука.

### 3.2.2. Моделирање конвективног транспорта у 2Д/3Д континууму применом МКЕ

Конвективни транспорт у 2Д/3Д континууму се одвија према Дарсијевом закону. Диференцијални облик Дарсијевог закона за континуум се може написати као:

$$v_i = -k_i \frac{\partial p}{\partial x_i} \quad \text{без сумирања по } i \quad (58)$$

где су  $v_i$  компоненте брзина,  $k_i$  је Дарсијев коефицијент а  $p$  је притисак. Пошто је претпоставка да медијум није деформабилан (на пример транспорт кроз ткиво), користимо једначину континуитета (21)

$$v_{i,i} = k_x \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + k_y \frac{\partial^2 p}{\partial y^2} + k_z \frac{\partial^2 p}{\partial z^2} = 0 \quad (59)$$

на основу које се такође применом методе Гелеркина добија једначина равнотеже коначног елемента

$$\left( \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + \mathbf{K} \right) \Delta \mathbf{P}^{(i)} = \mathbf{Q}^s + \mathbf{Q}^v - \mathbf{K} \mathbf{P}^{(i-1)} - \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} (\mathbf{P}^{(i-1)} - {}^t \mathbf{P}) \quad (60)$$

где је  $\mathbf{P}$  притисак у чворовима,  $\mathbf{Q}^{\text{ext}}$  су спољашњи масени флукеви у чворовима, а  $\mathbf{K}$  је елемент транспортне матрице,

$$K_{IJ} = \int_V (k_x N_{I,x} N_{J,x} + k_y N_{I,y} N_{J,y} + k_z N_{I,z} N_{J,z}) dV \quad (61)$$

### 3.3 Конвективно-дифузиони транспорт применом МКЕ

Основна претпоставка спрегнутог конвективно-дифузионог транспорта је да на дифузиони транспорт у домену утиче и кретање флуида који носи део масе. Стога у једначини баланса масе (на основу Фиковог закона) постоји додатни конвективни члан па фундаментална једначина конвективно- дифузионог транспорта гласи

$$-\frac{\partial c}{\partial t} - \frac{\partial c}{\partial x} v + \frac{\partial}{\partial x} \left( D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + q = 0 \quad (62)$$

где је  $D$  дифузиони коефицијент, а  $q$  је услов извора, а вбрзина флуида која може бити приказана преко разлике притисака у чворовима као:

$$v = -\frac{k}{AL}(P_2 - P_1) = -\frac{D^2}{32\mu}(P_2 - P_1) = -k_v(P_2 - P_1) \quad (63)$$

док се за 2Д/3Д случајеве брзина рачуна према једначини 58. Стога ће једначина баланса масе за коначни елемент (једначина 51) имати следећи облик :

$$\left( \frac{1}{\Delta t} M_{IJ} + K_{IJ} + K_{IJ}^v \right) \Delta C^J = Q_I^{ext} + Q_I^v - \frac{1}{\Delta t} M_{IJ} (C^J - {}^t C^J) - (K_{IJ} + K_{IJ}^v) C^J \quad (64)$$

При чему је конвективна матрица дата као:

$$K_{IJ}^v = \int_V v_i N_I N_{J,i} dV \quad (65)$$

уз сумирање чланова по  $i$ .

## 4. Моделирање сложеног система тумора

Чврсти тумори се састоје од порозног унутрашњег ткива и неопластичне васкулатуре састављених од мреже капилара са јако пропустивљим зидовима. Крв тече кроз васкулатуру од тачке на улазnoj артерији до венске излазне тачке, и улази у тумор конвективном и дифузионом екстравазацијом (цурење кроз зид капилара) кроз пропустљиви зид капилара.[13]

Једна од дефиниција тумора је да је то абнормална маса ткива чији раст премашује и није координиран са нормалним ткивима, и наставља да расте у истом претераном маниру након престанка стимулације која ја изазвала промену. Постоје два основна типа тумора: **малигни** или канцерогени који могу да метастазирају и **бенигни** тумори који немају способност да уђу у друго ткиво или расту. Такође, бенигни тумори имају много мању стопу и брзину раста од малигних, или је уопште немају.

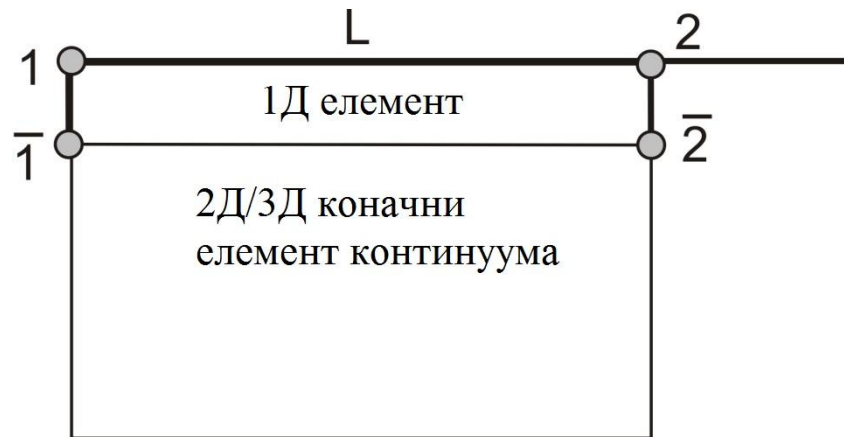
Успех анти-канцер терапија у третирању тумора и рака је лимитирана њиховом немогућношћу да досегну своју мету *in vivo* адекватном маниру и количини. Ако су анти-канцер лекови онемогућени да досегну све ћелије у тумору које су способне да се регенеришу и развијају, њихова ефективност је ограничена. У складу са тим, ефективност нове молекуларне медицине у третирању рака ће бити доведена у питање ако она не може да досегне све ћелије. [14]

Највећи значај придаје се транспорту наночестица где многи параметри израде морају бити додатно истражени да би се достигли оптимални услови за терапију. Садашњи модел је базиран на детерминистичком концепту. Ипак, процес транспорта лекова има донекле стохастички карактер и додатак за укључивањем стохастичности нуди реалистичнији модел овог сложеног процеса. Такође, модел укључује огроман систем једначина и укључивање ефикасних метода за решавање је неопходан како би компјутерски модели били изводљиви за практично коришћење.

### 4.1. Спрега 1Д и 3Д елемената

У наставку ће бити укратко описана метода спрезања 1Д и 2Д/3Д коначних елемената континуума која је коришћена протеклих година приликом моделирања сложеног система тумора, а на којој су радили научници из земље и иностранства.[9,11]\*

На почетку, разматра се веза 1Д елемента и континуума приказана на слици 10.



Слика 10. Спрегнути 1Д елемент и континуум

Претпостављамо да 1Д површина има порозност  $\phi$  а да окружујући континуум или ткиво (које може бити на пример мозак, мишићно ткиво и друга) има транспортне карактеристике дефинисане Дарсијевим коефицијентима  $k_{Dn}$  у смеру нормале на осу 1Д елемента. Континуум може бити сачињен било од 2Д или 3Д елемената као што је приказано на слици 10.

Веза између 1Д и 3Д елемената континуума је остварена преко мреже фиктивних елемената ( $1 - \bar{1}$  и  $2 - \bar{2}$ ). Фиктивни елементи могу да укључују следеће транспортне механизме и претпоставке:

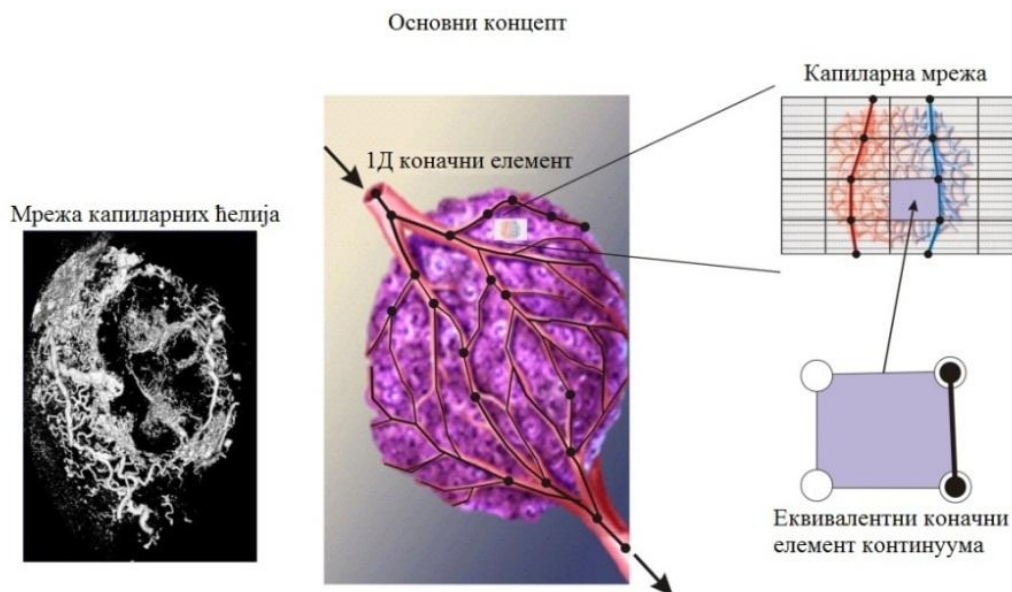
- Транспорт флуида
- Цурење
- Дифузију
- Пермеабилност или пропустљивост
- Присутност колагена у зидовима

Детаљи око ових формулација су дати у раду Milos Kojic, ауторски текст, *Pipe finiteelement and coupling with continuum transport equations according to Darcy's Law*, November 2013.

**\* Уз сагласност аутора за коришћење у овом дипломском раду, текст и једначине у поглављима 3.1, 3.2, 3.3, 4.1 су преузети из ауторског текста професора Милоша Којића, дописног члана САНУ : *Pipe finite element and coupling with continuum transport equations according to Darcy's Law*, November 2013.[11]**

## 4.2 Примена нумеричког модела за моделирање капиларне мреже

У оквиру моделирања сложеног система тумора, приступило се прво моделирању једноставније капиларне мреже која је приказана на слици 13. Коришћен је софтвер за цртање средишњих линија кроз артерије и вене на слици, након тога се добија фајл који је извезен из програма *CapillaryCenterLines*, а састоји из списка линија које се касније учитавају у програму CAD где се врши постављање пречника капиларне мреже. Задају се гранични услови за притисак, концентрацију и брзину и пушта се прорачун.

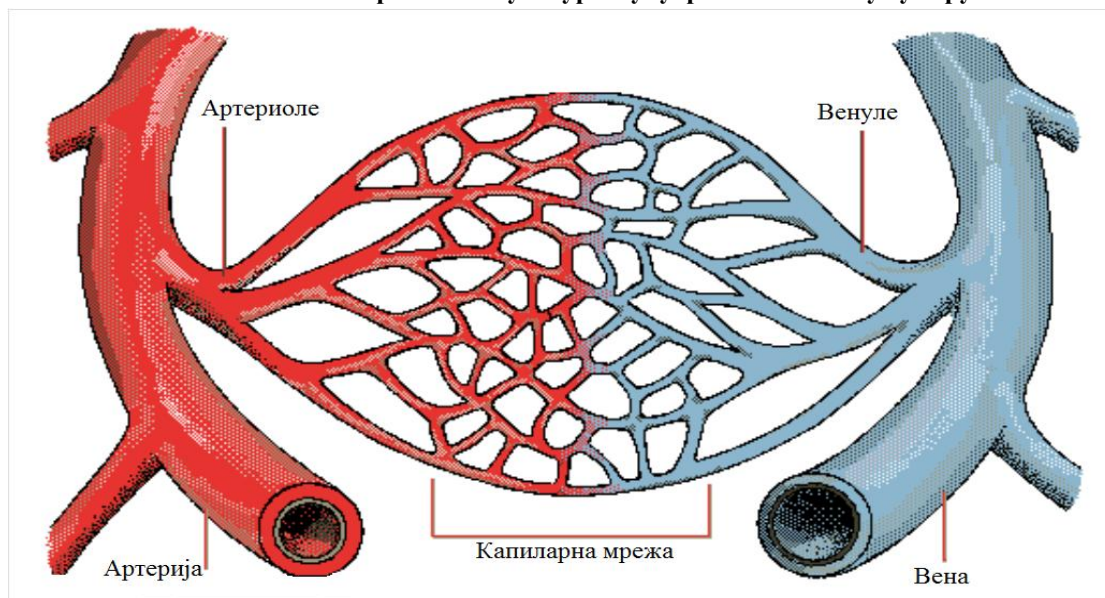


Слика 11. Компјутерски модел тумора (капиларна мрежа добијена имиџингом, већа ћелија моделирана 1Д коначним елементима, шема капиларне мреже и еквивалентног континуума)

Протеклих година, научници из целог света су проналазили и радили на новим методама третирања тумора. Најчешће су коришћене једначине на основу Дарсијевог транспорта кроз васкулатуру и унутрашње ткиво, као и дифузионо- конвективни транспорт.



Слика 12. Приказ васкулатуре и унутрашњег ткива у тумору



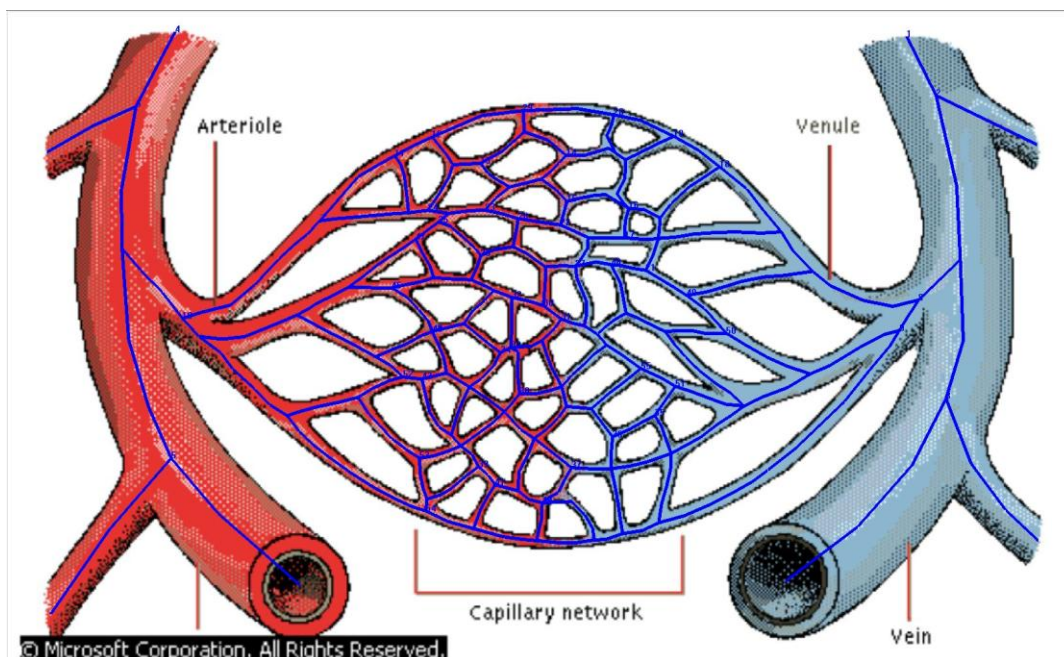
Слика 13. Приказ једноставне капиларне мреже са артеријским и венским делом

У циљу одређивања средишњих линија које пролазе кроз артерије и вене употребљен је програм Capillary Centerlines. Како би се проверило да ли је софтвер применљив и да ли се може користити за неке сложеније моделе и капиларне мреже, за почетак је узет један од једноставнијих модела који је приказан на слици 13.

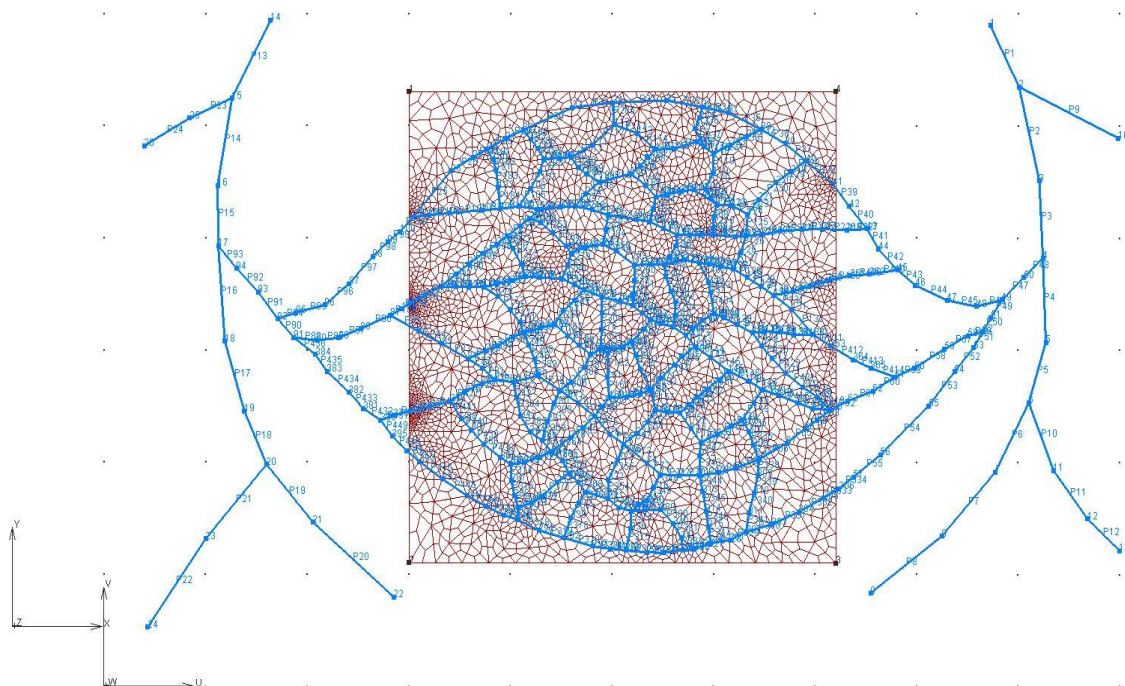
Једноставним кликом на средишњи део артерије или вене, као и капиларне мреже, формира се линија од почетка до завршетка крвног суда која представља део мреже која се остварује проласком линија кроз све крвне судове на слици. У самој апликацији се може подешавати пречник линије, а у сваком тренутку се може уредити број линија. Свака линија има свој број и у сваком тренутку се може избрисати

одређена линија, додати нова или сачувати постојећа. Поступак провлачења свих линија је приказан на слици испод.

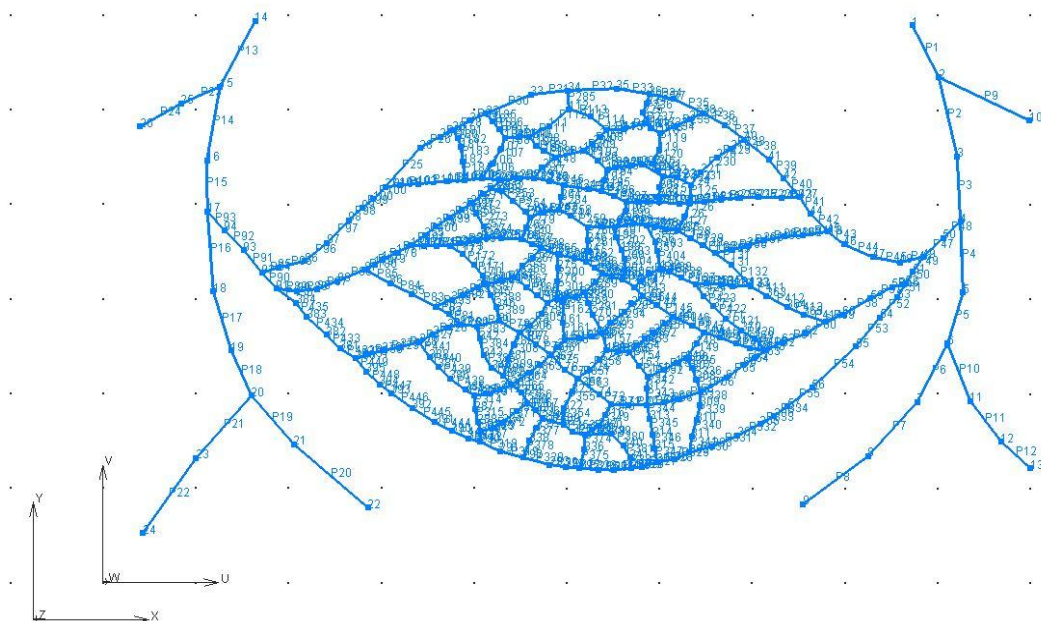
Након добијања читаве мреже, резултат се може извести у облику текстуалног фајла који се касније користи у програмском пакету CAD где се даље задају гранични услови на улазу артеријског и венског дела како би се добили резултати прорачуна притиска, брзине, концентрације.



Слика 14. Уређен модел у софтверу Capillary Centerlines

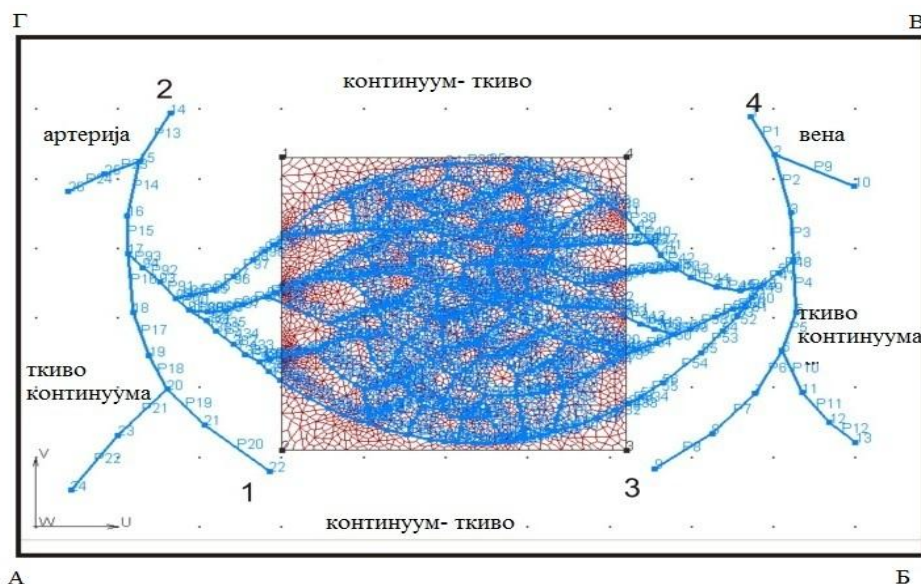


Слика 15. Изглед фајла у CAD програмском окружењу са континуумом



Слика 16. Изглед капиларне мреже моделиране преко 1Д елемената у САД програму

На овом моделу је урађена нумеричка анализа расподеле притисака и брзина и то према следећим претпоставкама:



Слика 17. Капиларни модел са ознакама граница и улазним обележјима

- Гранични услови – притисци у тачкама 1, 2, 3, 4 (или брзине у тачкама 2и 4). Притисак на граници АБВГ је мањи него у тачки 4, користе се почетне вредности. Концентрација је једнака нули на АБВГ граници.

- Користе се мрежа 1Д елемената и континуум унутар читавог региона АБВГ, рачуна се притисак и поље брзина. Притисци у венама су мањи него у артеријама, и притисци у тачкама 1 и 2 су већи него у тачкама 3 и 4, респективно.

У наставку су дати улазни подаци који су коришћени у нумеричком моделу:

Брзина у артеријама је око 100 micron/s.

Притисак : око 10 mmHg.

Порозност : 0.

а) дифузиони коефицијент за зид = дифузиони коефицијент на ткиву

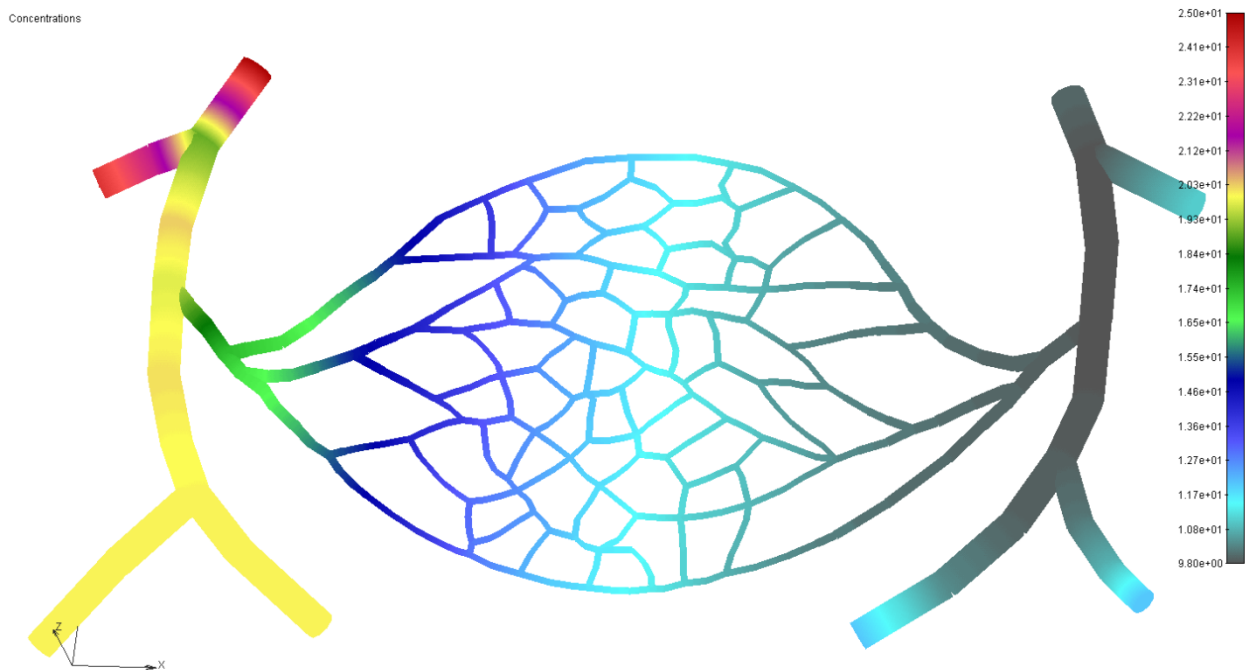
б) еквивалентни дифузиони коефицијент са колагенским рукавом

Коефицијент цурења за капиларе = 0.1 (=0 за друге крвне судове)

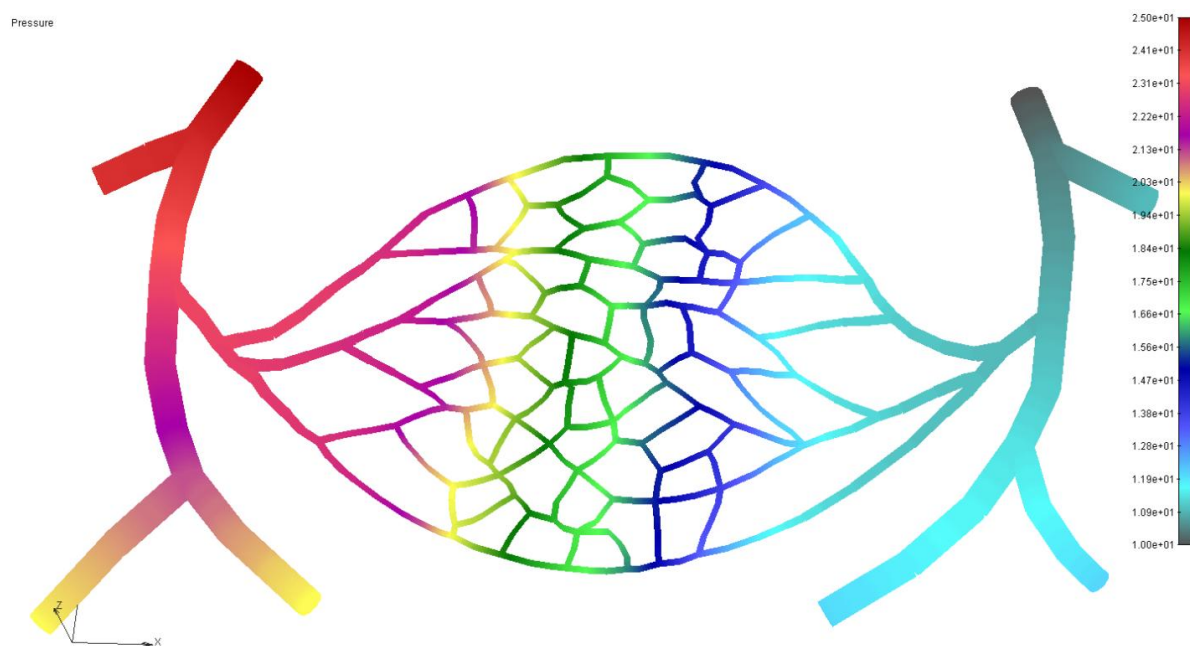
Користи се притисак у mmHg

Хидрауличка проводљивост (Дарсијев коефицијент за ткиво) :

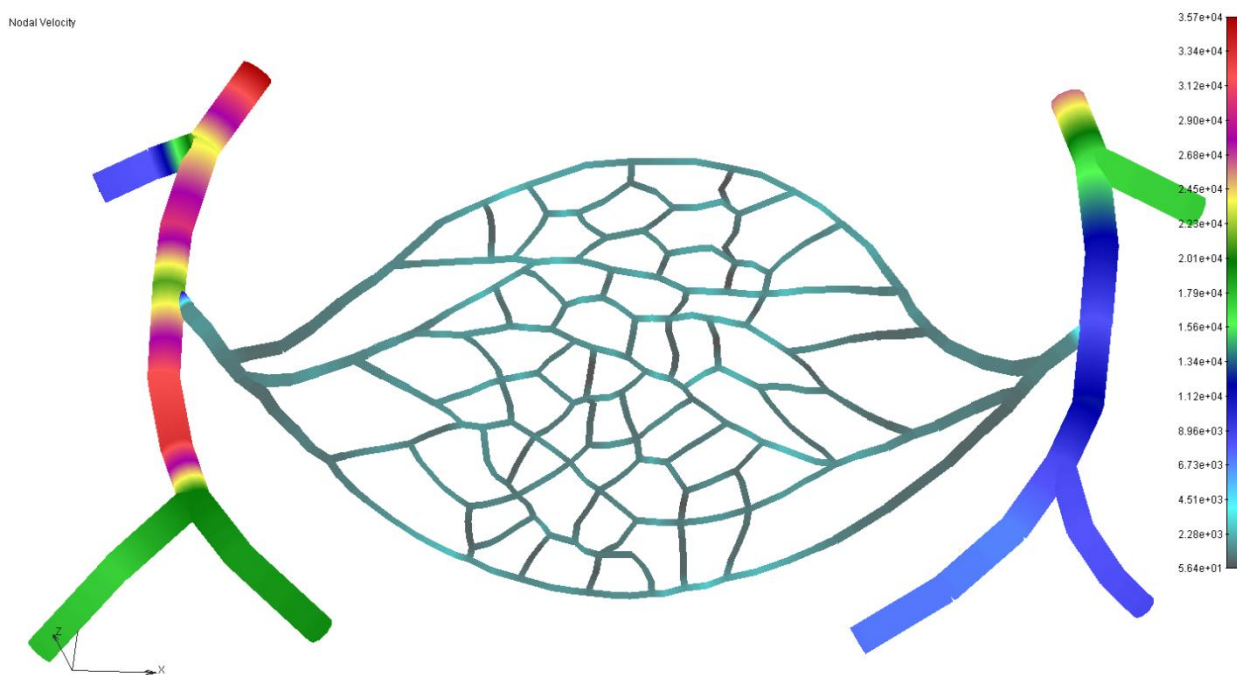
$$k_D = 3 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 / (\text{mmHg s}) = 3 \cdot 10^{-3} \text{ micron}^2 / (\text{mmHg s}) \quad (66)$$



Слика 18. Приказ расподеле концентрације у венском и артеријском делу једноставне капиларне мреже



Слика 19. Приказ расподеле притисака у венском и артеријском делу једноставне капиларне мреже

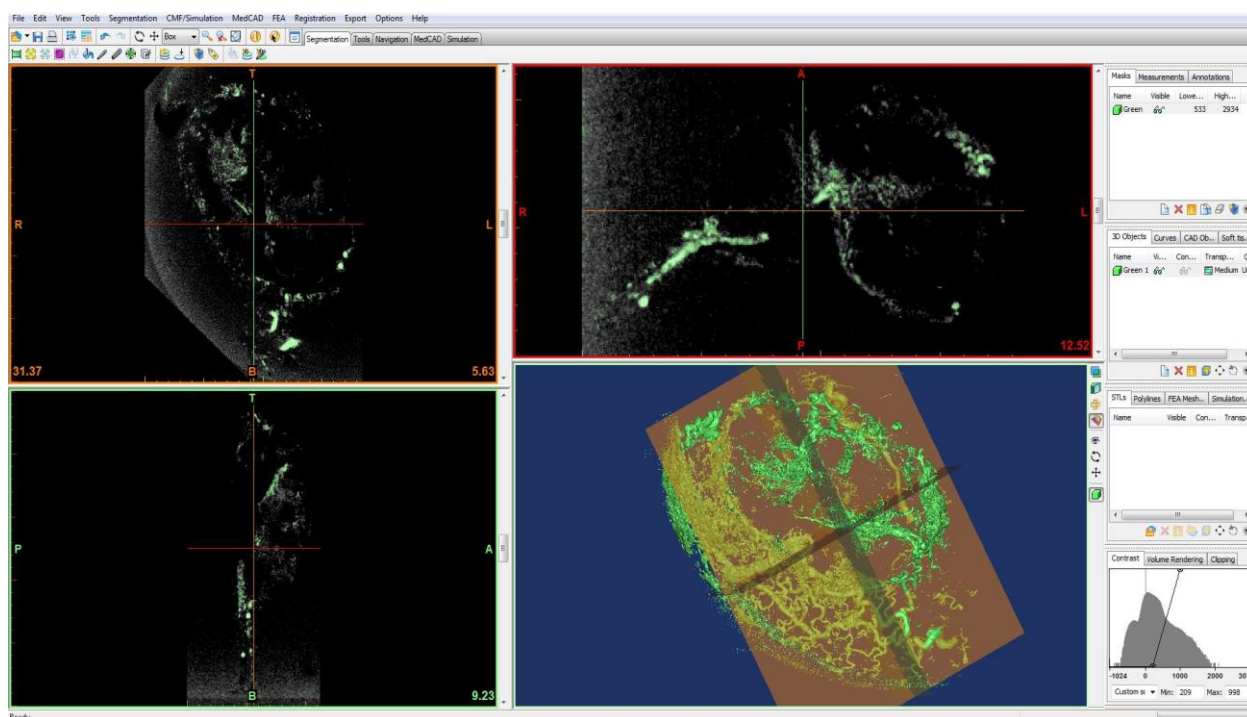


Слика 20. Приказ расподеле поља брзина у венском и артеријском делу једноставне капиларне мреже

Како се показало да је ова техника применљива за моделе једноставнијег типа, као што је ова капиларна мрежа, одлучено је да се овај метод примени и на сложенији модел какав је тумор миша.

### 4.3 Примена нумеричког модела на тумору миша

Снимци са СТ скенера који су добијени, учитавају се у програму *MaterialiseMimics* и добија се модел тумора приказан у три равни: аксијалној, сагиталној и короналној. Четврти део је одређен за приказ у 3Д облику, који представља одређену врсту маске која се формира од уређених снимака. Снимци се учитавају опцијом *Importimages* у оквиру картице *File*. Када се учитавање заврши, потребно је дефинисати у картици *Contrast* пожељну скалу и *Thresholding* тј. ниво видљивости делова на снимку.

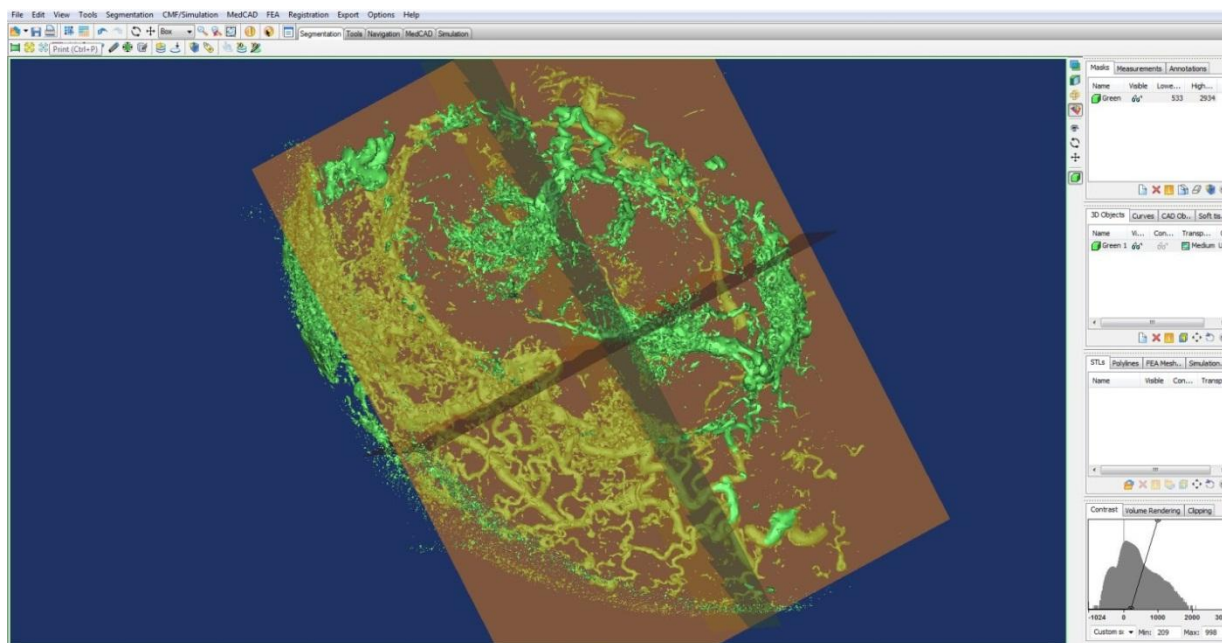


Слика 21. Учитан снимак са СТ скенера у програму *Materialise Mimics*

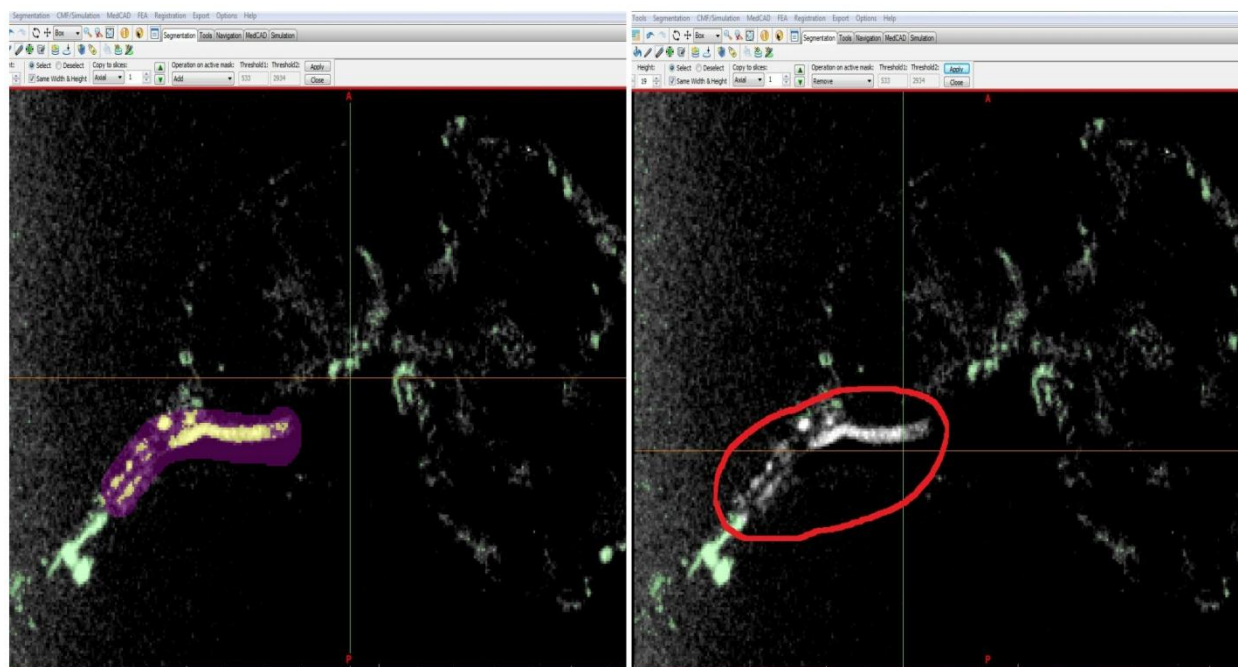
Након подешавања претходно наведених параметара, приступа се уређивању модела. Најпре треба одстранити нежељене делове модела. То се врши опцијама *EditMasks* и *Multiple Slice Edit*. За одређене ствари је кориснија опција *Multiple Slice Edit* јер се њоме може уређивати бесконачно много наредних делова (слајсева) маркирањем мишем жељених делова. Опција *EditMasks* се користи за уређивање појединачних снимака. Ове опције пружају кориснику могућност да одређени део обрише, доцрта или да појача видљивост одређених делова тј. *Threshold*.

Током уређивања је пожељно вршити калкулисање 3Д маске јер је модел јако сложен и детаљан. Једна од опција која доста олакшава рад у 3Д простору је *Toggle*

*Reference Planes* која приказује пресек све три равне које су на почетку описане. Скроловањем у неком од три поменута погледа помера се одређена раван и корисник тачно зна на ком месту у простору се тренутно налази, што олакшава рад током уређења модела, односно одређивања делова који су потребни.

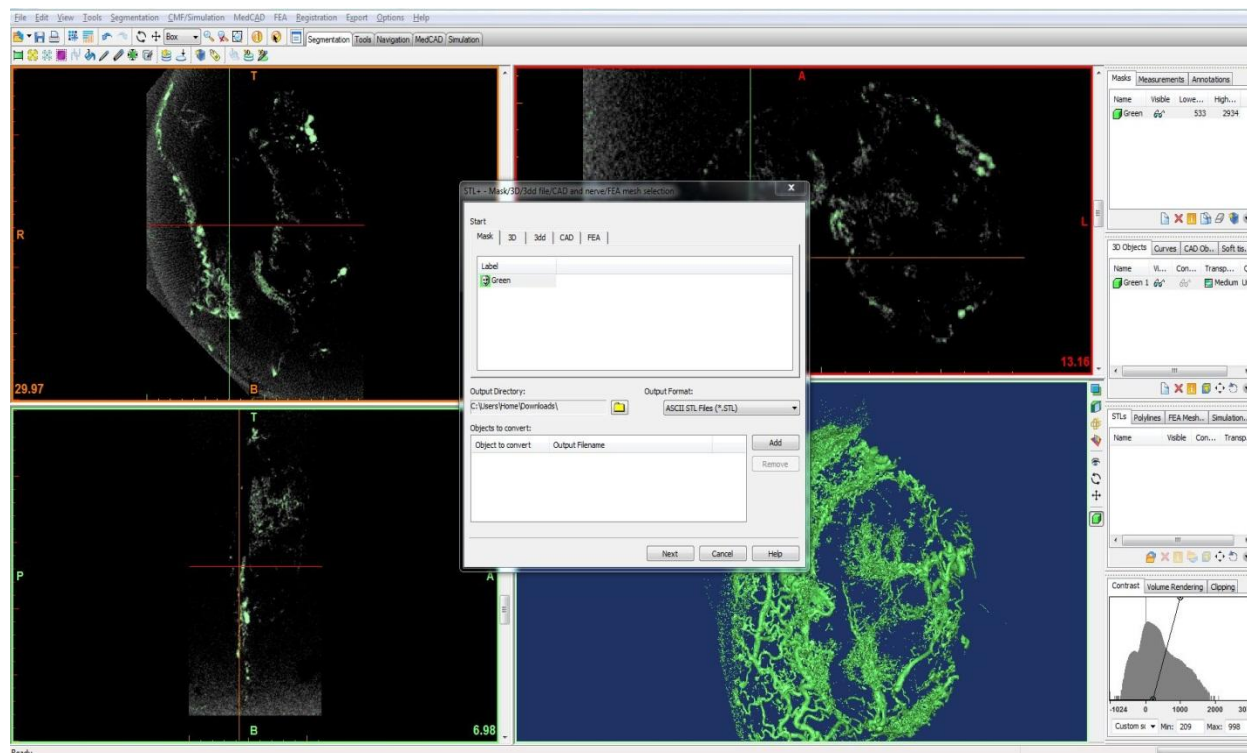


Слика 22. Изглед 3Д модела маске тумора са приказом опције *Toggle Reference Planes*



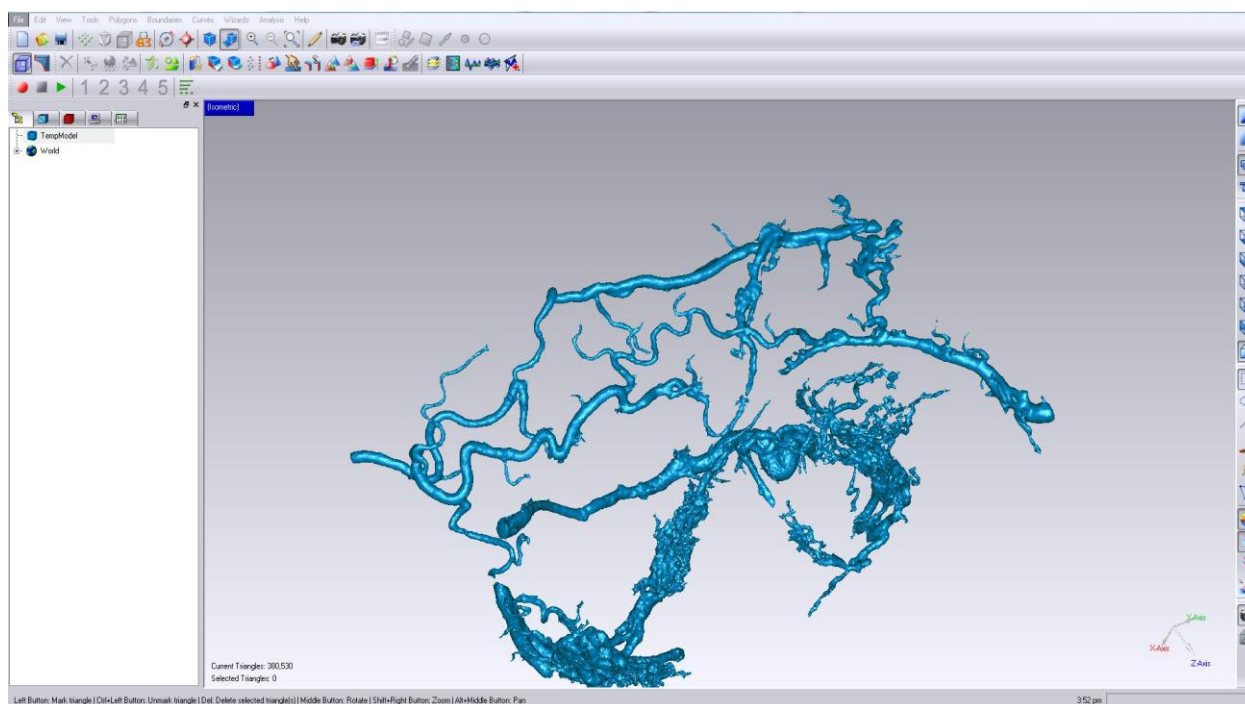
Слика 23. Примена опције *Multiple Slice Edit* (приказ пре и после коришћења)

Када се модел коначно уреди и обликује према плану, треба га извести у облику STL (*STereoLithography*) фајла како би се наставило са финијим уређивањем површина крвних судова и коначним обликовањем елемента. Експортовање фајла се врши командом *Export ASCII STL* где се одабира маска која ће бити експортована, именује се STL фајл и снима се на одређеном месту на рачунару.

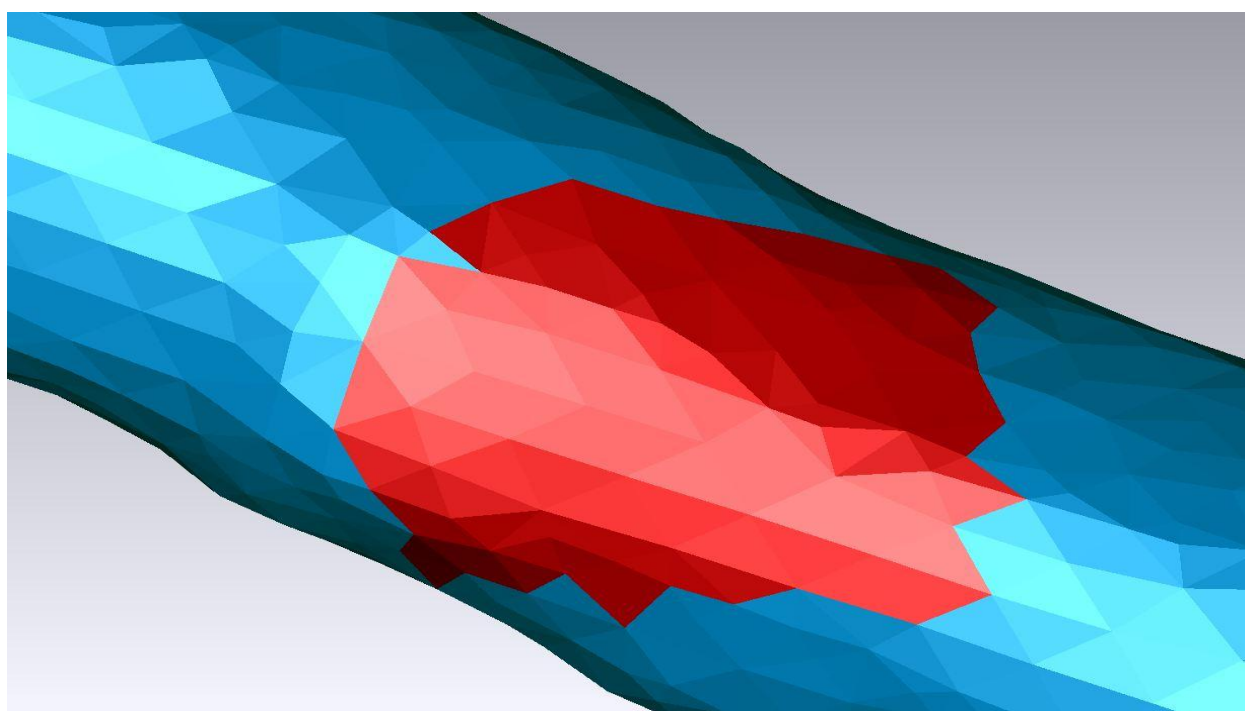


Слика 24. Експортовање фајла у STL формат

Даље уређивање модела се обавља у програму *Geomagic Studio* који се увози фајл у облику STL формата. Површина модела се формира у облику троуглова одређене величине и квалитета који се могу кориговати ради лакшег манипулисања моделом. Изглед модела тумора у *Geomagic Studio* приказан је на слици 25. Троуглови се означавају маркирањем одређеним врстама алата различитог облика (елипса, правоугаоник, линија, четкица, ласо итд). Такође, могуће су две опције означавања троуглова : на површини крвног суда или кроз читаву површину (*Select Visible/ Select Through*). Из поменутих разлога смањивања полигона и лакше манипулације, опцијом *Decimate Polygons* се врши редуковање процената троуглова на одређени проценат (обично 50 одсто).

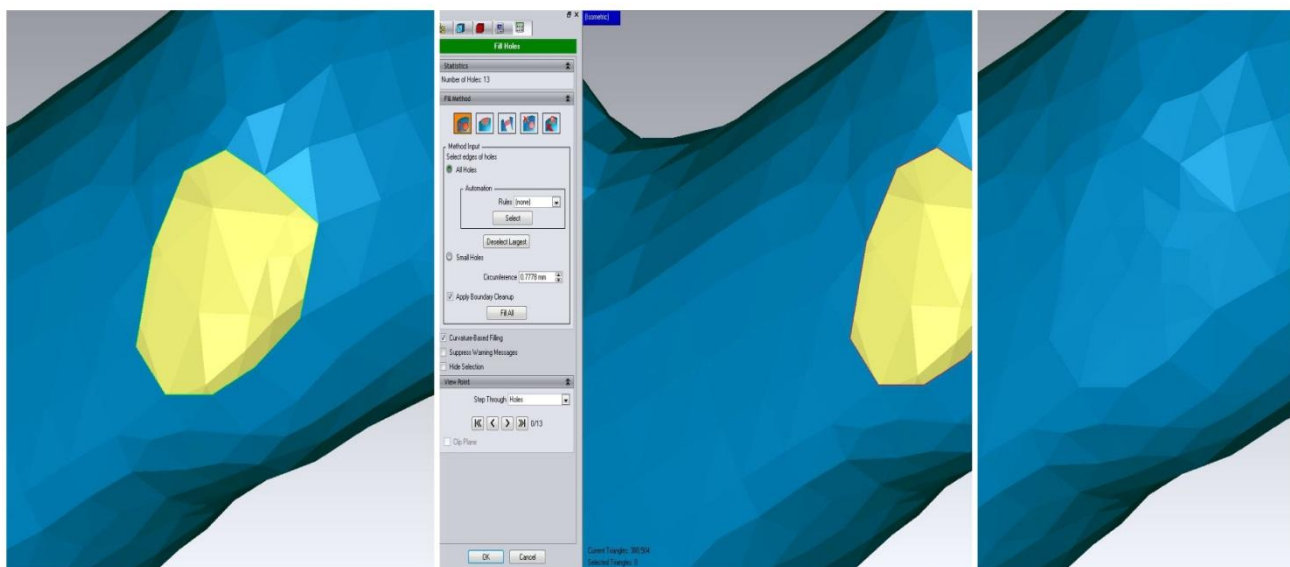


Слика 25.Изглед модела тумора у окружењу програма Geomagic Studio



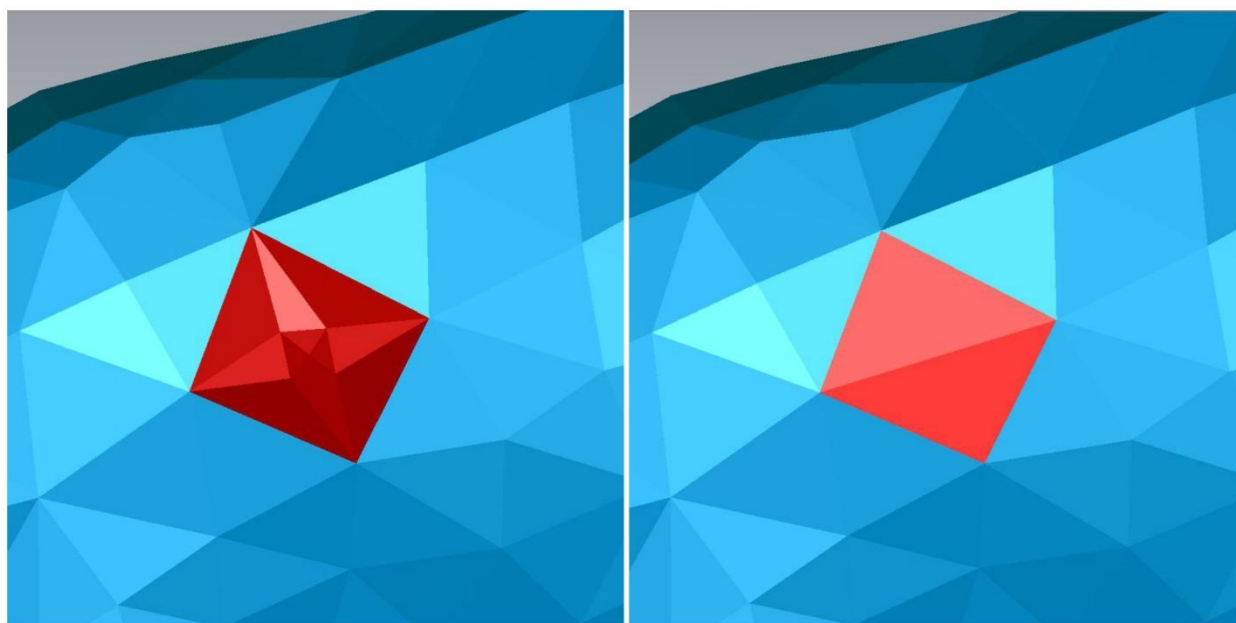
Слика 26.Означавање троуглова у програму

Опције које се користе за уређивање троуглова су : *Relax polygons*, *Sandpaper*, *Refine*, *Defeature*. Опција *Relax polygons* уређује облик и величину троуглова и смањује набораност површина. *Sandpaper* је опција за редуковање испупчења на површини крвног суда а *Refine* дели полигоне на субдिवизије. *Defeature* редукује број троуглова



Слика 27. Коришћење опције Fill Holes

тамо где је то потребно, односно где мањи број троуглова може да замени постојећи већи број. Један од корисних алата је и *Repair Intersections* који поправља регије у којима долази до преклапања троуглова или проласка једног троугла кроз други.



Слика 27. Изглед означених полигона пре и после коришћења опције Defeature

За попуњавање отвора или оштећених делова на површинама артерија, користи се опција *Fill Holes*. У оквиру ове опције може се попуњавати отвор, креирати мост односно спајати прекинуте артерије, очистити одређени региони троуглова или

транслирати за одређену координату. На слици 28 је приказано попуњавање једног од отвора на површини артерије.

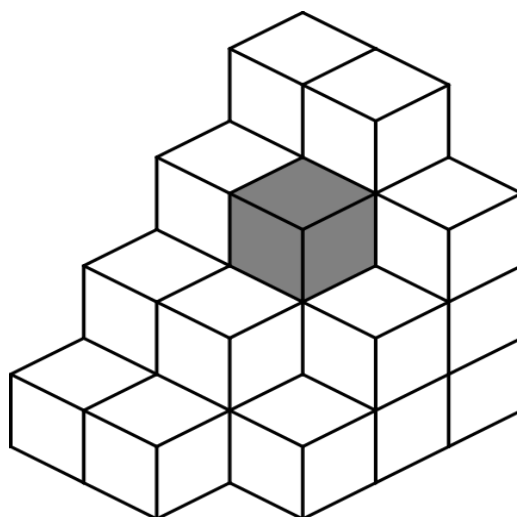
Постоји још пар опција које могу да користе у уређивању модела. Неке од њих су *Open Manifold* која врши одстрањивање свих делова модела који нису везани за исти, *Selection by Plane* одсеца део који је предвиђен да буде улаз у одређену артерију и чини га равним. Раздаљина између одређених позиција на моделу се може измерити опцијом *Measure Distance* која приказује удаљеност у милиметрима.

Када се модел коначно доведе у стање које је задовољавајуће, снима се у STL формату. Како би за овај модел пустили прорачун и учитали фајл у CAD програмском пакету, потребно је извршити скелетизацију и вокселизацију добијеног елемента. Ови поступци ће бити детаљније објашњени у наставку.

#### 4.3.1 Вокселизација

Неизбежан део у графичкој обради запреминских делова је синтеза објеката приказаних у облику воксела. Овај корак, који се назива вокселизација, представља уствари конвертовање геометријских објеката из њихових непрекидних геометријских приказа у низ воксела који најбоље апроксимирају континуални објекат.

Воксел представља један сегмент на регуларној мрежи неког објекта у тродимензионалном облику. Воксел се може дефинисати и као комбинација запремине и пиксела где је пиксел комбинација слике и елемента. Воксели сами по себи немају одређене координате у простору експлицитно енкодиране упоредо са својим вредностима. Уместо тога, позиција воксела се закључује на основу његовог релативног положаја у односу на друге вокселе.



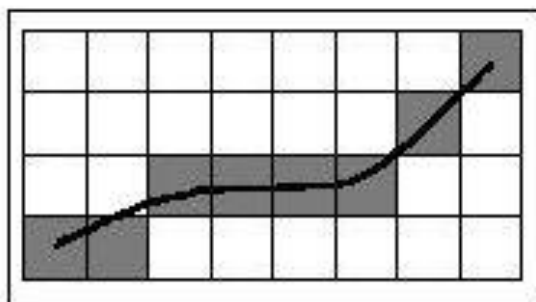
Слика 29. Приказ низа воксела на гомили где је један воксел затамњен

Како овај процес имитира процес конверзије скенирања који пикселизује (растеризује) 2Д геометријске објекте, такође се доводи у везу са 3Д конверзијом. Процес вокселизације не исцртава вокселе него само генерише базу података дискретне дигитализације континуалних објеката. Може се рећи да правилна вокселизација означава све вокселе који су део тела објекта. Иако је овај приступ у већини случајева доста прихватљив, објекти које генерише су обично превише груби и садрже више воксела него што је потребно. На пример, на слици 30 2Д крива пролази кроз повезане делове пиксела. Иако дискретна крива не покрива читаву непрекидну криву, повезана је и сажето и успешно одваја обе стране криве.[6]

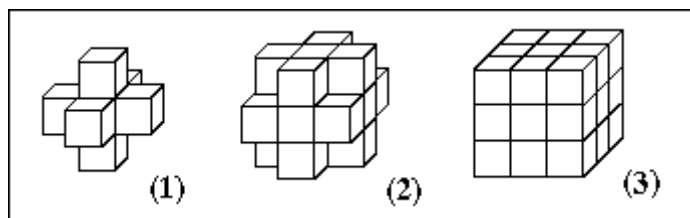
Једно практично значење одвајања је привидно када је вокселизован приказ исцртан изливањем одвојених зракова са равни цртежа на приказ. Продирање воксела из позадине (који симулирају дискретне трансверзалне зраке) кроз вокселизовану површину проузрокује стварање отвора на коначном моделу исцртане површине. Још један тип грешке може се десити када 3Д алгоритам који се шири по читавом моделу (*flooding algorithm*) је одређен да попуњава објекат или да мери његову запремину, површину или друге особине. У овом случају неодвојивост површина изазива цурење материјала кроз дискретну површ.

Нажалост, наставак 2Д дефиниције одвајања у трећу димензију и на површинама није директна јер вокселизоване површине не могу бити дефинисане као уређени делови воксела а ни воксели на површинама немају специфицирани број суседних воксела. Даље, постоје многи тополошки захтеви, као што су раздвајање обе

стране површине, што не може бити добро одређено коришћењем 2Д терминологије. Теорија која се носи са овим тополошким захтевима се зове 3Д дискретна топологија.



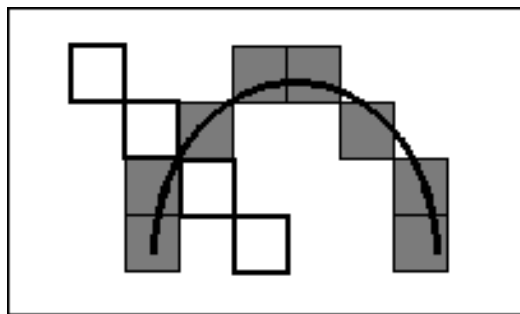
Слика 30. Приказ вокселизације



Слика 31. Три типа окруживања воксела у 3Д дискретном простору : 1) шест воксела који су шесточлано окружење вокселу у средини (који се не види), 2) осамнаест воксела који су осамнаесточлано окружење вокселу у средини, 3) двадесетшест воксела који су двадесетшесточлано окружење вокселу у центру

3Д дискретан простор је низ интегралне мреже тачака у 3Д Еуклидском простору дефинисан својим Декартовим координатама ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ). Воксел је мала јединична запремина центрирана на интегралној мрежи тачака. Вредност воксела је одређена вредностима  $\{0, 1\}$  : воксели којима је додељена вредност 1 се називају “црним” вокселима представљајући непровидне објекте, а они којима су додељене вредности 0 су “бели” воксели представљајући провидну позадину.

Слика 32 представља 2Д дискретни модел 8 повезаних елемената црне криве и део 8 повезаних белих пиксела (осмокомпонентни) који пролазе са једне на другу страну црних компоненти без пресецања и пролажења кроз исте. Овај феномен је дискретно неслагање са континуалним случајем где нема начина да се продре кроз затворену криву без пресецања. Како би се избегао такав случај, усвојена је конвенција за дефинисање супротних типова повезивања за беле и црне склопове.



Слика 32. Пример 2Д осмoeлементне криве која не одваја своје две стране. Бела осмoeлементна крива продире са једне стране на другу

### Алгоритми вокселизације

У прошлости, дигитализација солида се изводила просторним алгоритмима набрајања који уврштавају методе класификације тачке или ћелије било у неком исцрпном маниру или рекурзивном одсеку. Ипак, субдивизионалне технике за декомпозицију модела у троугаоне подпросторе су рачунарски неисплативи и као такви неподобни за средину или мреже високе резолуције. Уместо тога, објекти би требало да буду директно вокселизовани. Алгоритми вокселизације би требало да прате исту парадигму односно пример којом се служе алгоритми 2Д конверзије снимака ; требало би да буду инкрементални, тачни, да користе једноставну аритметику (целобројну пре свега) и да поседују комплексност која није већа од линеарне са бројем генерисаних воксела.

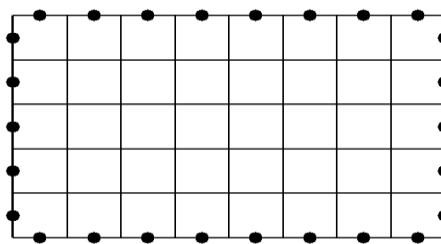
Лиература за 3Д конверзију снимака је јако мала. Алгоритми за вокселизацију су развијени за 3Д линије, 3Д кругове, и низ осталих површина и солида у шта спадају правоугаоници, полиедри и квадратни објекти. Ефикасни алгоритми који су развијени за вокселизацију полигона коришћењем механизма одлучивања базираног на целобројним вредностима уграђени су у алгоритме за попуњавање скенираних линија, за параметарске криве, површине и запремине.

#### 4.2.2 Скелетизација

Скелети, односно костури, и средишњи пресеци су од значајног интереса у многим апликацијама и сферама примене као што су приказивање објеката, визуализација протока, медицинска визуализација и компјутерска анимација. Скелетони дају једноставан и компактан приказ 2Д и 3Д облика који чувају многе од

тополошких и габаритних карактеристика оригинала. Скелет могу бити дефинисани на неколико начина. Једна од првих дефиниција је да су то средишња места највећих површина које садржи оригинални објекат. Ако су тачке скелета у колизији са њиховим удаљеностима до граница оригиналног објекта, скелет се може искористити да се тачно реконструише облик од кога потиче.[7]

Слекетизација има за циљ да извуче веран облик базиран на непрекидној линији који представља генералну форму објекта. Скелетизација се може изводити на три главна начина. Метода *морфолошког проређивања* итеративно љушти границу слој по слој, идентификујући тачке чије одстрањивање не ремети топологију објекта. *Геометријска метода* користи и рачуна Ворноове дијаграме (*Vornoi diagrams*) дискретних полилинија- као узимање узорка са линије граница. Ова метода даје тачно повезан скелет, али је одређено комплексна за имплементацију, изискује огромну дискретизацију граница и компјутерски је скупа.

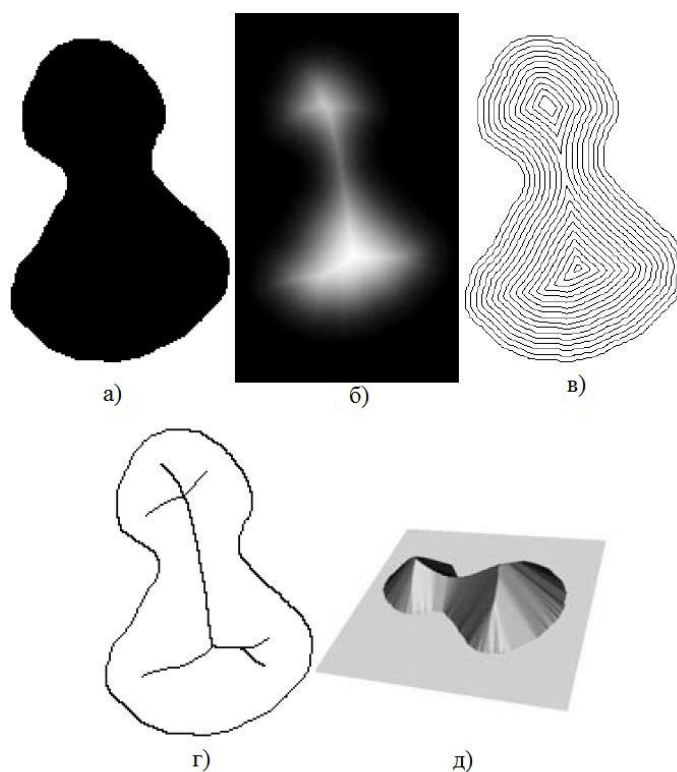


Слика 33. Приказ Ворноовог дијаграма

Трећа врста методе израчунава трансформацију удаљености граница објекта и то је такозвана DT (*distance transform*) метода. Скелетизација базирана на овој методи се врши у три корака :

- Оригинални (бинарни) снимак се конвертује у уобличене и неуобличене елементе. Уобличени елементи припадају границама објекта.
- Генерише се мапа удаљености где се види удаљеност сваког елемента од најближег елемента на добијеном облику.
- Криве односно лукови (локални екстремуми) се постављају као скелетне тачке.

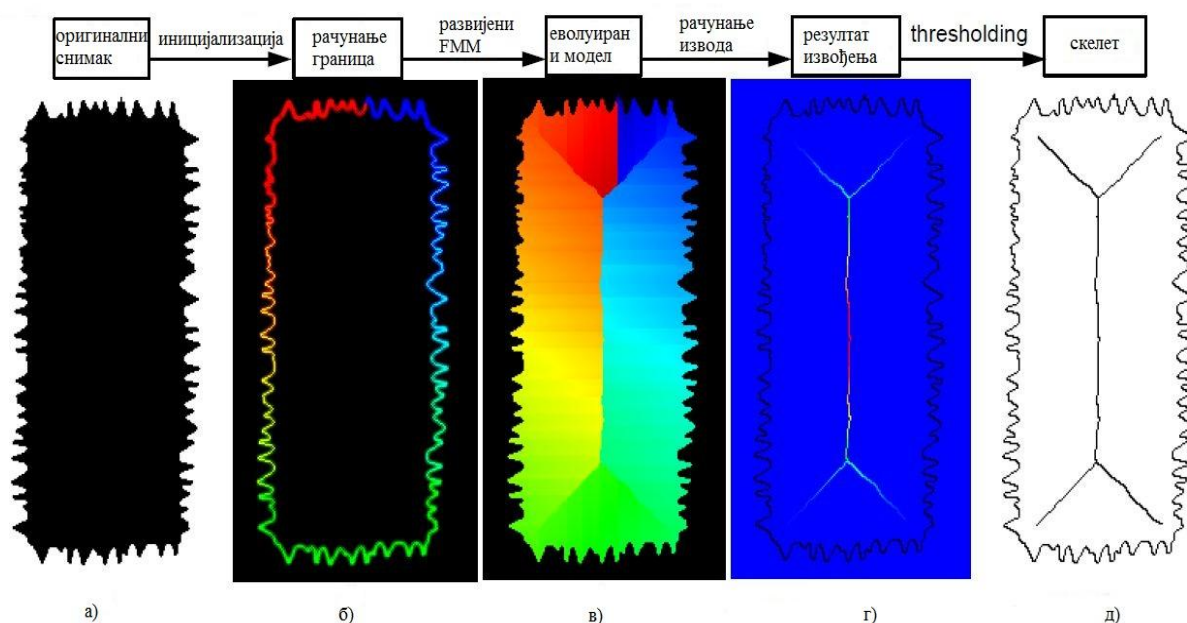
Мапа удаљености која резултира трансформацијом удаљености зависи од изабраних растојања.



Слика 34.Објекат (а), трансформација удаљености (DT) (б), развој граница (подешавање нивоа) (в), скелет (г), DT штампан модел (д)[4]

Трансформација удаљености може бити извршена у линеарном ( $O(n)$ ) времену у произвољним димензијама (где је  $n$  број елемената снимка(на пример пиксела или воксела)). Ова метода допуњава и геометријске захтеве (ако је калкулисани Еуклидски простор без грешке) али исправљивост топологије није загарантована.

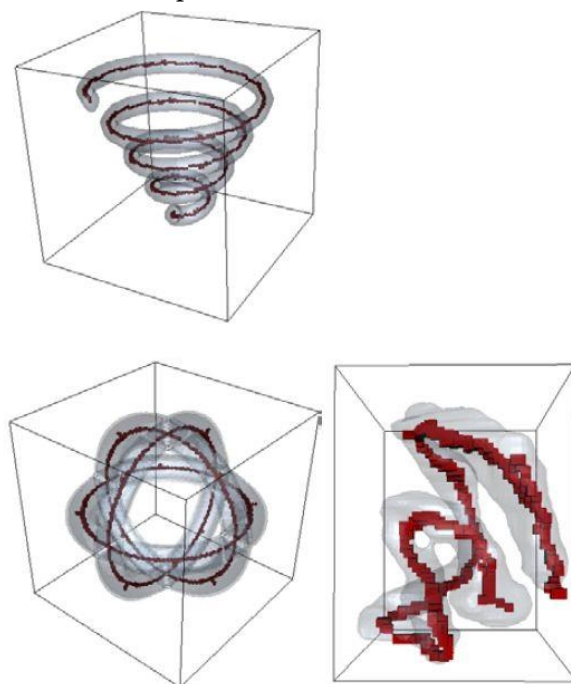
Једна од новијих метода која се тиче скелетизације јесте FMM метода (*Fast Marching Method*)или у преводу метода брзог кретања. Ова метода врши параметризацију локације границе сваког пиксела који проистиче из развитка границе. Резултујуће параметарско поље се онда обрађује тако да се контраст доведе до жељеног како би се добиле гране скелета креиране од стране граничних површина дате величине. Алгоритам који се користи за ову методу је директан за имплементацију, има мале издатке за меморију и кратко време извршења. Добијени скелети су веома слични онима који се добијају много комплекснијим алгоритмима.



Слика 35.Преглед алгоритма скелетизације [4]

Врло жељена надоградња постојећег алгоритма за скелетизацију би била примена и генерализација тога на 3Д случајеве. Генерализација развијеног FMM алгоритма на 3Д случај је истински тривијална. 2Д параметризација граница ипак не може директно да генерализује на 3Д. Ипак је развијен алгоритам и метода 2Д скелетизације за рачунање средишњих линија на 3Д приказу. Једноставо речено, средишње линије су криве (а не површине као прави 3Д скелети). Тачка припада средишњој линији ако постоји сфера, центрирана у овој тачки која додирује границу на супротним странама. Ова метода је јако битна за поједностављење објеката.

Метода израчунавања средишњих линија се састоји од неколико корака. Прво се разлаже 2Д скелет сваког аксијално- паралелног 2Д исечка 3Д запреминске базе података коришћењем већ објашњене 2Д скелетизације. Ово даје три дела 2Д скелета, или три запремине, које су у вези са сва три правца сечења, који се зову *X*, *Y*, *Z скелети*. Након тога, укрштају се све три запремине, воксел по воксел, и добијамо средишњу линију иницијалног 3Д објекта. Идеја која стоји иза овог приступа изнад је да воксели у пресеку припадају, локално, 2Д скелетима који су на поравнаним осама. Ово је упрошћење генералног случаја где је било потребно мерити растојање до границе дуж било које произвољне равни сечења- користе се три ортогонална круга уместо сфере.[4]



Слика 36. Неки од примера средишњих линија кроз 3Д објекте [4]

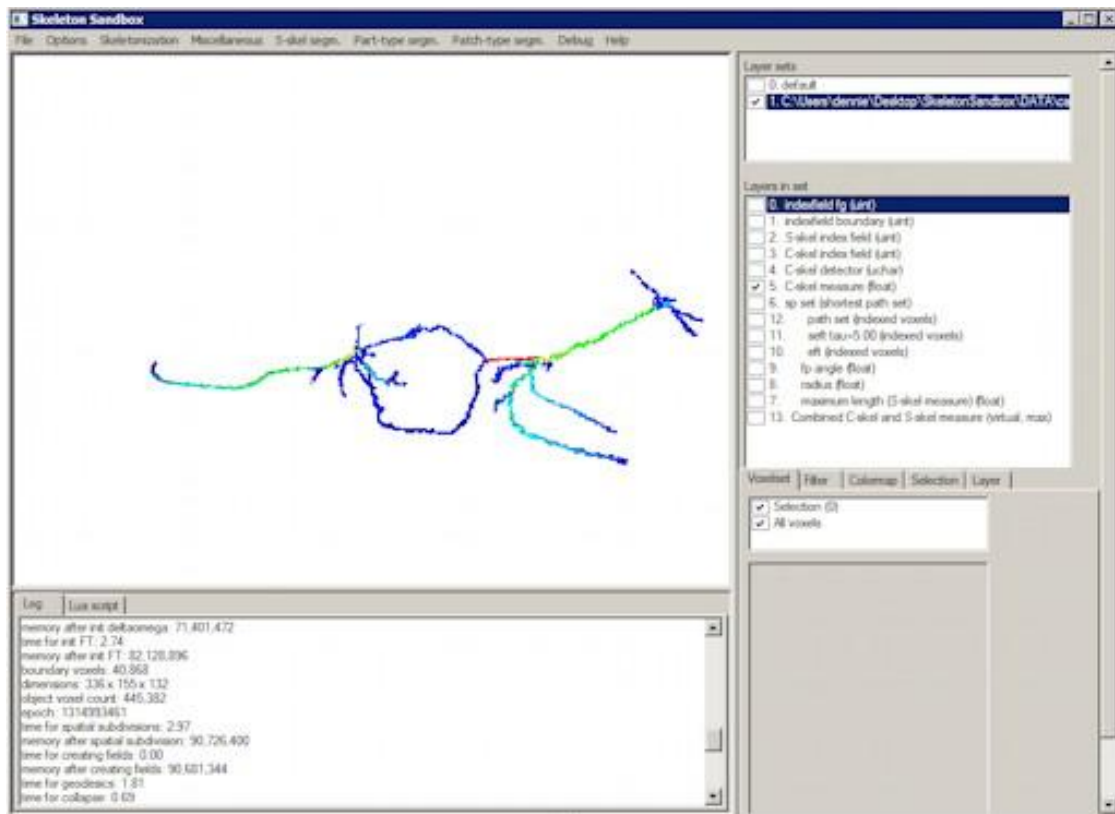
Један од софтвера који је коришћен за скелетизацију самог тумора је *SkeletonSandbox* развијен од стране Dennie Reines- а на Универзитету у Гронингену. Овај софтвер омогућава процесуирање објеката од воксела и интерактивну визуелизацију добијених резултата. *SkeletonSandbox* прихвата 3Д бинарне моделе воксела у структурираном VTK формату. Резултати рада (скелет и додатне израчунате метрике као на пример сегментацију) се чувају у облику 3Д VTK лабела. Такође, резултати се могу експортирати за високо квалитетно исцртавање у POV-Ray- у. Софтвер може да рачуна и приказује скелете у облику кривих, површина као и вршење сегментације одређених скелета тј. приказивање само одређених делова.

### Креирање запреминских облика

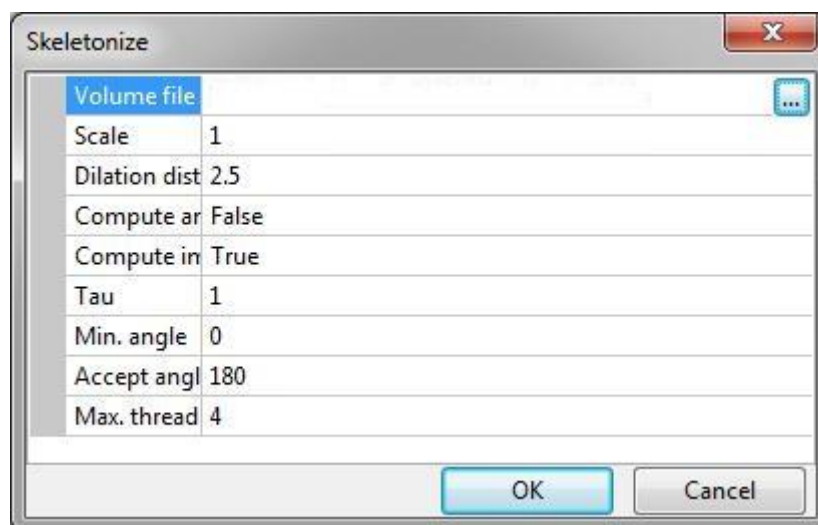
Најлакши начин за креирање VTK формата за *SkeletonSandbox* је коришћење команде *binvox2*. Дистрибуција се састоји из узорака мрежа у PLY и OBJ формату који се могу вокселизовати са *binvox2*. Вокселизација се врши тако што се користи следећа наредба у *command prompt*- у :

*binvox2 -d резолуција -t vtk улазни фајл*

где је улазни фајл онај који желимо да учитамо облику OBJ или PLY формата, а резолуција је величина воксела. Добре и препоручљиве вредности су од 200 до 400. Веће вредности узимају више меморије и времена. Ова наредба по завршетку креира улазни фајл у облику *vtk* формата који се касније може учитати у програму.[8]

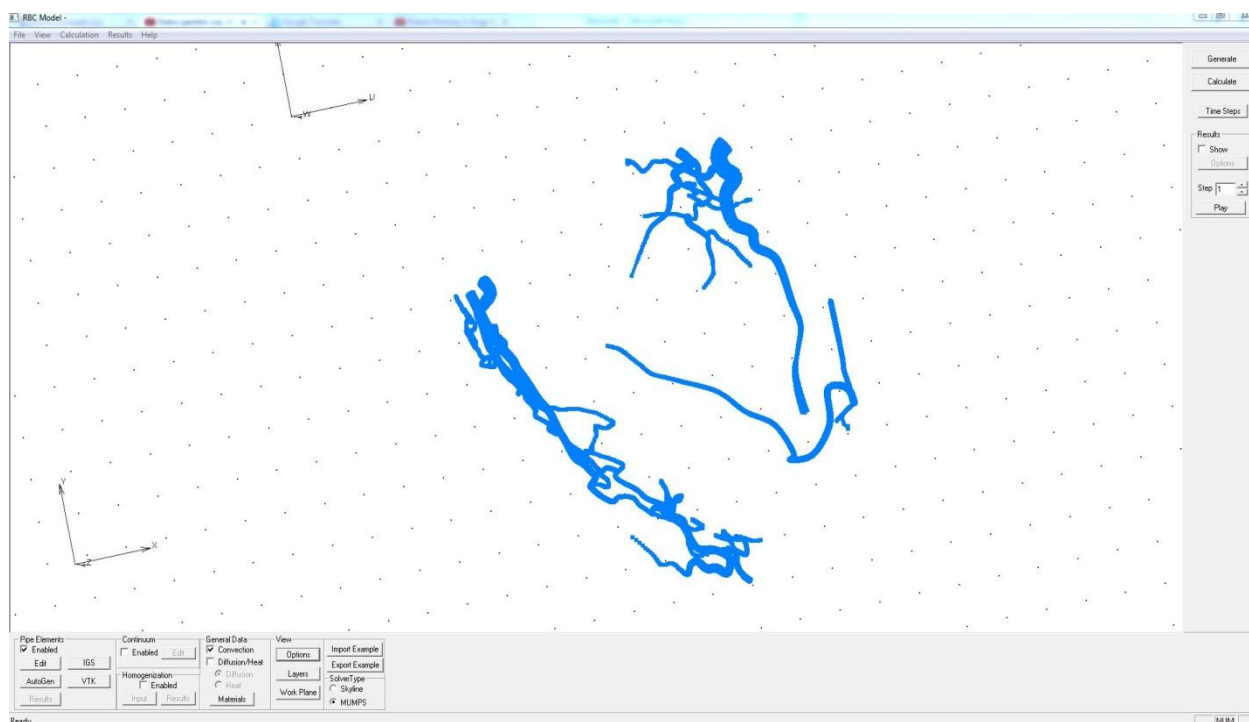


Слика 37. Окружење SkeltonSandbox софтвера[8]



Слика 38. Дијалог за подешавање параметара скелетизације [8]

Након експортовања VTK фајла врши се даље учитавање у CAD програмском пакету, како би се модел тестирао на притисак, смицајне напоне и остале потребне параметре.



Слика 39.Изглед модела тумора у графичком интерфејсу за приказ резултата (CAD)

Фајл се екпортује у облику списка одређених линијау текстуалном формату кроз које се касније провлаче централне линије као што је раније објашњено. Онда се врши постављање граничних услова за улазне параметре као што су притисак и концентрација.

## 5. Резултати

Након уређивања читавог модела, дошло се до првих резултата који су добијени задавањем улазног притиска и концентрације у одговарајућим чворовима модела. У даљем тексту биће приказани резултати расподеле притисака и концентрација у крвним судовима и околном ткиву тумора. Тумор је апроксимиран помоћу елипсоида који се моделира применом 3Д коначних елемената док се за капиларну мрежу користи 1Д елемент. У нумеричком моделу су коришћени следећи улазни подаци:

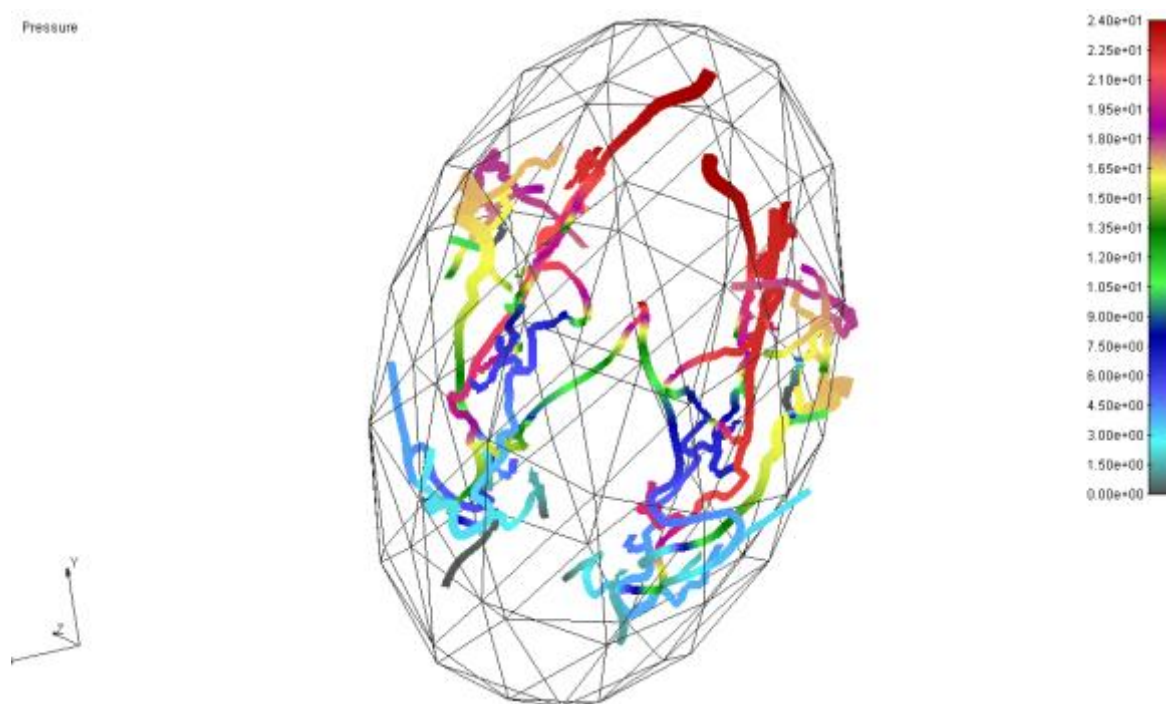
Димензије : 28x17 mm,  $D_{\max}= 800$ ,  $D_{\min}= 20$  micron

Улазни притисак :  $P_{\text{in}}= 24\text{mmHg}$

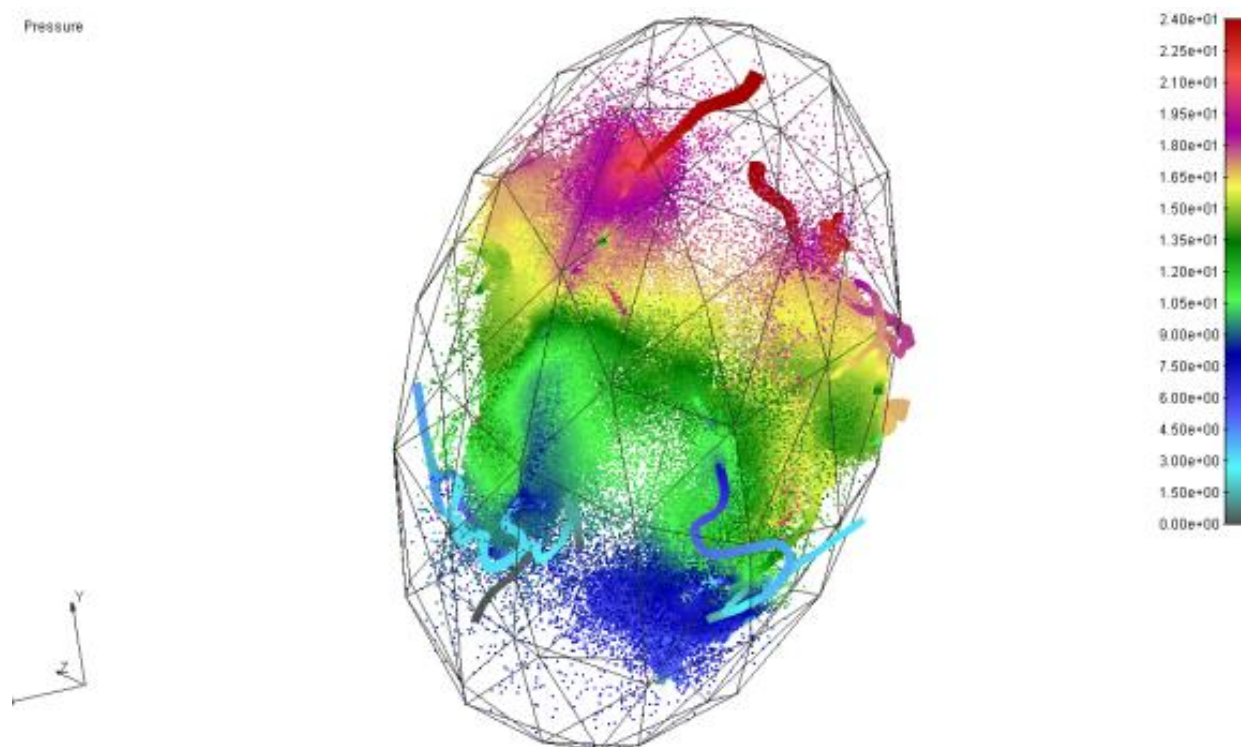
Изразни притисак :  $P_{\text{out}}=0$  mmHg

Улазна концентрација :  $C_{\text{in}}= 24\text{mM}$

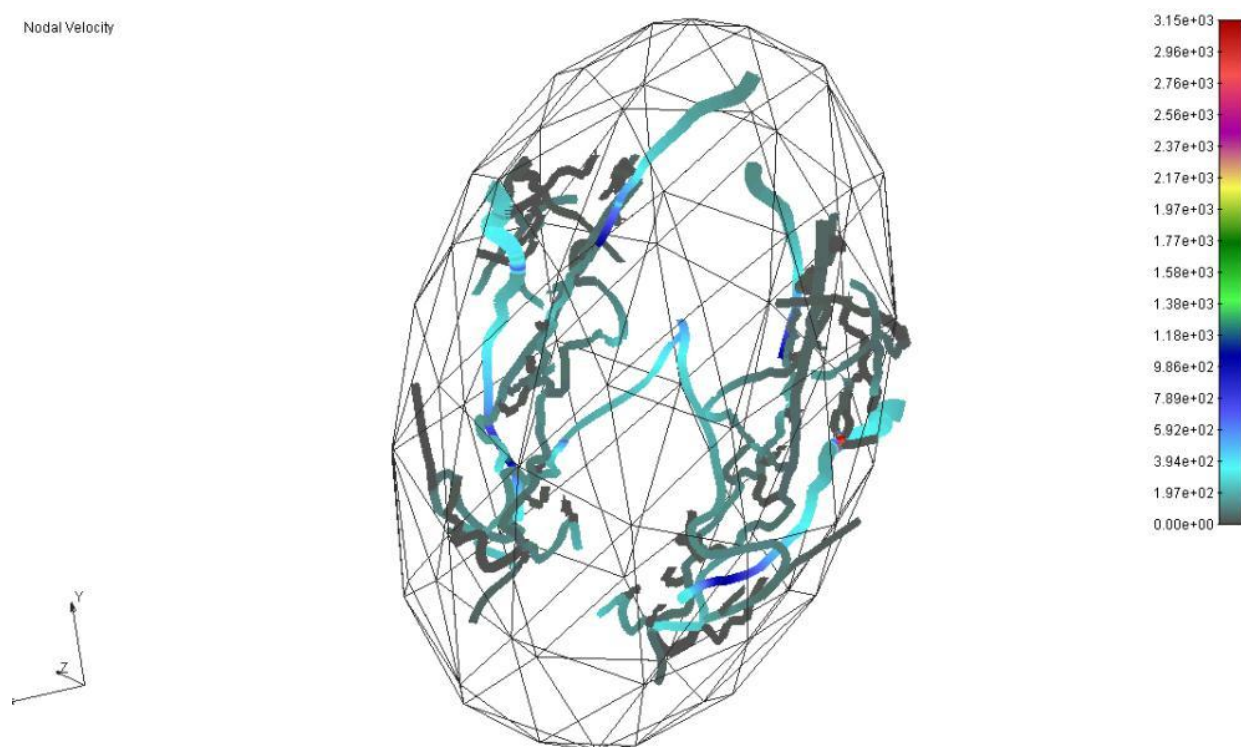
Изразна концентрација :  $C_{\text{out}}= 0$  mM



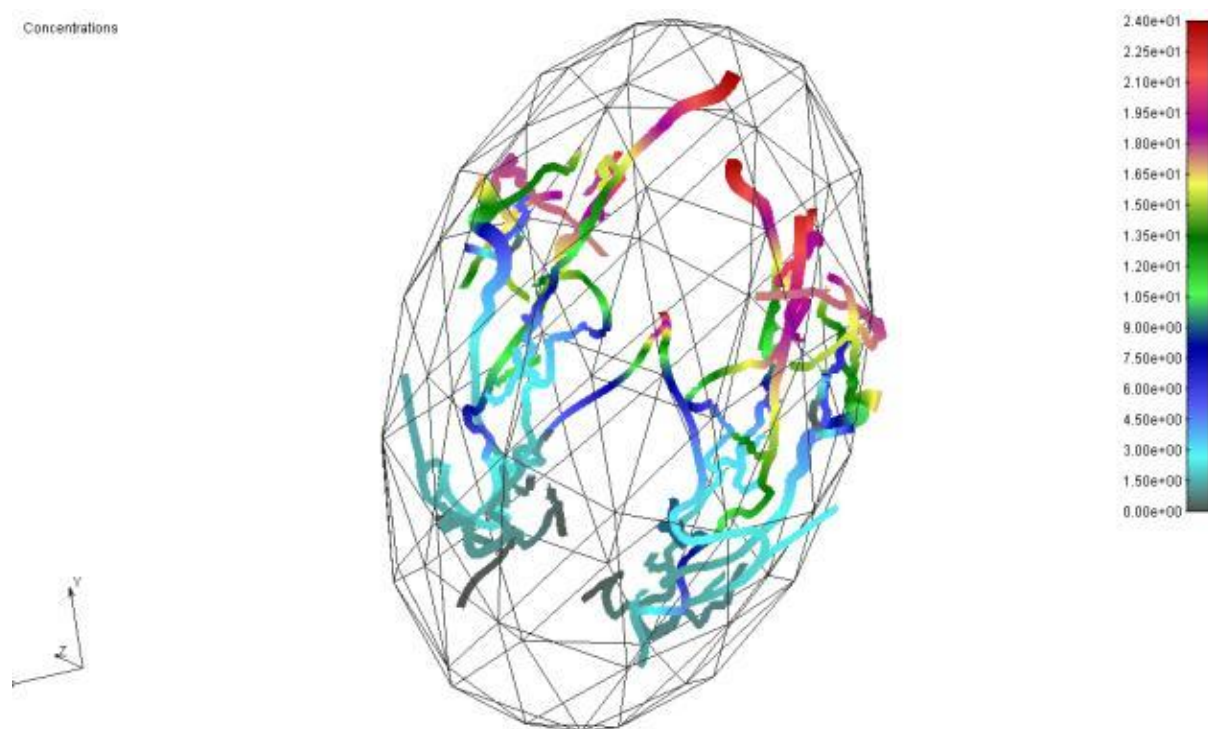
Слика 40.Расподела притиска у крвним судовима



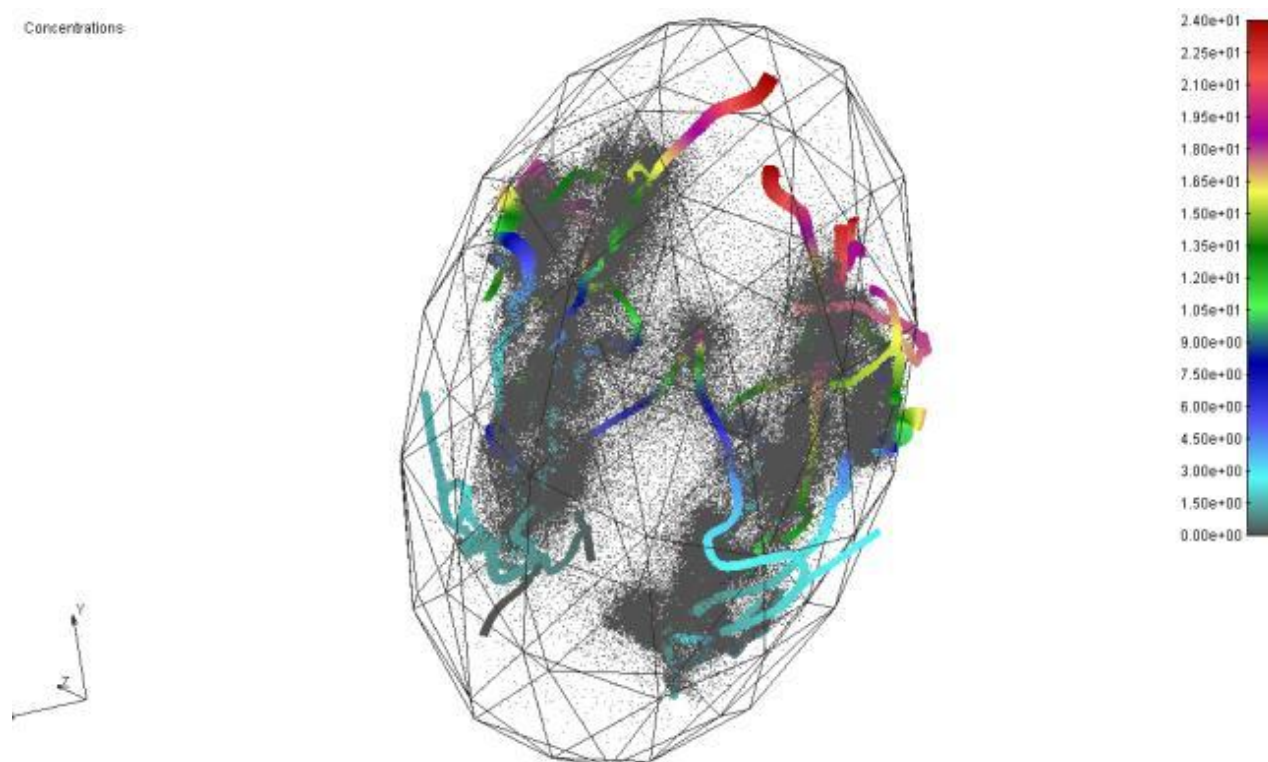
Слика 41.Расподела притиска у крвним судовима са ткивом



Слика 42.Брзина протицања крви у крвним судовима



Слика 43.Расподела концентрације лека у крвним судовима



Слика 44.Расподела концентрације лека у крвним судовима са ткивом

## **6. Закључак**

Моделирање сложеног система тумора је врло комплексан процес јер сам тумор у облику солида представља изузетно сложен аутономни систем за транспорт масе. Компјутерски модел транспорта лека у тумору је данас веома захтеван за одређивање оптималне терапије лечења тумора и рака. Крвни судови су доминантно распоређени на периферији тумора, са артериолама, венулама и капиларима и капиларном мрежом изнад унутрашњости тумора. Мрежа крвних судова је геометријски врлосложена и веома захтевна у погледу развоја адекватног компјутерског модела транспорта.

Такође, бројне биолошке баријере су присутне на путу молекула лекова од крвних судова до ћелија тумора. Током овог радасу приказани резултати прорачуна развијеног модела транспорта лека у тумору где су већи крвни судови тумора моделирани помоћу једноставних 1Д коначних елемената, док је капиларна мрежа заједно са ткивом замењена еквивалентним 3Д континуумом коначних елемената који се доводи у везу са конвективно- дифузионим транспортом кроз веће крвне судове (флуидни домен).

У овом раду су приказани резултати за развијене моделе коначних елемената који описују транспорт лека и флуида у тумору кроз васкуларне и интерстицијалне (унутрашње) домene, и на бројевима дужинских скала. Иако је мотивација за овај рад транспорт у тумору, овај приступ може одмах бити генерализован на здраво ткиво.

Укратко, допремање лека, транспорт и просторна дистрибуција у туморима су проузроковане дејством многих физичко- хемијских и биолошких фактора, од којих су неки динамичке особине које се мењају током времена и уследделовања лека. Боље разумевања ових фактора би могло водити до бројних развијенијих терапеутских стратегија које би дозволиле пасивне и/или активне методе откривања тумора.

Увођење нових терапеутских приступа, као што су макромолекулско сједињавање лекова, носиоци гена, протеина, антитела и генетски модификованих ћелија, које су обично релативно крупније и/или показују веће везивање за макромолекуле, повећава потребу за додатним истраживањима у овој области.

## 7. Литература

- [1] Милош Којић, Радован Славковић, Мирослав Живковић, Ненад Грујовић, *Метод коначних елемената I (Линеарна анализа)*, Универзитет у Крагујевцу Машински факултет, Крагујевац (1996.)
- [2] Миљан Милошевић, *Нумеричко моделирање дифузије у композитним медијумима (докторска дисертација)*, Универзитет у Крагујевцу Факултет инжењерских наука, Крагујевац (јун 2012.)
- [3] Elizabeth Irons, Katherine Drews- Elger, Toby M. Ward, Sonja Dean, Jennifer Clarke, Deborah Berry, Dorraya El Ashry, Marc Lippman, *A New Mouse Model for the Study of Human Breast Cancer Metastasis*, University of Kentucky College of Medicine, United States of America (2012.)
- [4] Alexandru Telea, Jarke J. van Wijk, *An Augmented Fast Marching Method for Computing Skeletons and Centerlines*, Department of Mathematics and Computer Science Eindhoven University of Technology, The Netherlands, (2002.)
- [5] Anna Fantozzi and Gerhard Christofori, *Mouse models of breast cancer metastasis*, Institute of Biochemistry and Genetics, Department of Clinical-Biological Sciences (DKBW), Center of Biomedicine, University of Basel, (2006.)
- [6] <http://labs.cs.sunysb.edu/labs/projects/volume/Papers/Voxel/>, август 2014.
- [7] <http://www.inf.u-szeged.hu/~palagyi/skel/skel.html>, август 2014.
- [8] <http://www.cs.rug.nl/svcg/Shapes/SkeletonSandbox>, август 2014.
- [9] M. Kojic, M. Milosevic, N. Kojic, M. Ferrari, A. Ziemys, *A feasible convective-diffusive FE model of entire tumor for drug transport, with use numerical homogenization and imaging data*, Comp. Meth. Appl. Mech. Engrg., 2013.
- [10] [http://en.wikipedia.org/wiki/Darcy's\\_law](http://en.wikipedia.org/wiki/Darcy's_law), август 2014.
- [11] Milos Kojic, ауторски текст, *Pipe finite element and coupling with continuum transport equations according to Darcy's Law*, November 2013.
- [12] Kojic M., Filipovic N., Stojanovic B., Kojic N., (2008). *Computer Modeling in Bioengineering: Theoretical background, examples and software*. 2008.: John Wiley & Sons.
- [13] C. Pozrikidis and D.a A. Farrow, *A Model of Fluid Flow in Solid Tumors*, Department of Mechanical and Aerospace Engineering, University of California, San Diego, La Jolla, CA, November 2002.
- [14] Rebecca J. Shipley, S. Jonathan Chapman. *Multiscale Modeling of Fluid and Drug Transport in Vascular Tumours*, Mathematical Institute, 24-29 St. Giles, Oxford OX1 3LB, UK, January 2010.

[15] [http://en.wikipedia.org/wiki/Darcy's\\_law](http://en.wikipedia.org/wiki/Darcy's_law), август 2014.