

Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу

Владимир Д. Симић

**Развој методологије и софтвера за
конвективно-дифузиони транспорт
лекова у тумору и органима
Мастер рад**

Крагујевац, 2016.

Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу



Назив студијског програма: Машинско инжењерство

Ниво студија: Мастер академске студије

Модул: Примењена механика и аутоматско управљање

Предмет: Рачунска динамика флуида

Број индекса: 340/2014

Владимир Д. Симић

**Развој методологије и софтвера за
конвективно-дифузиони транспорт
лекова у тумору и органима
Мастер рад**

Комисија за преглед и одбрану:

1. Проф. Ненад Филиповић - ментор
2. _____
3. _____

Датум одбране: 27.06.2016. год.

Оцена: _____

У оквиру овог мастер рада кандидат треба да

Опише развој одговарајуће методологије и пратећег софтвера за моделирање конвективно- дифузионог транспорта у одговарајућим моделима тумора и осталим органима. Такође, потребно је описати транспортне процесе који се моделирају у капиларној мрежи и ткиву презентованих модела. У оквиру рада кандидат треба и да опише поступак реконструкције и методе обраде слика, као и да опише процес моделирања сложеног система тумора и мозга миша.

Препоручена литература:

- [1] Милош Којић, Радован Славковић, Мирослав Живковић, Ненад Грујовић, *Метод коначних елемената I (Линеарна анализа)*, Универзитет у Крагујевцу Машински факултет, Крагујевац, 1996.
- [2] Ненад Филиповић, *Основи биоинжењеринга*, Факултет инжењерских наука у Крагујевцу, Крагујевац, 2012.
- [3] M. Kojic, M. Milosevic, N. Kojic, Z. Starosolski, K. Ghaghada, R. Serda, A. Annapragada, M. Ferrari, A. Ziemys, *A multi-scale FE model for convective-diffusive drug transport within tumor and large vascular networks*, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 2015, Volume 294, pp.100–122.

Крагујевац, датум :

27.06.2016. год.

Ментор :

др Ненад Филиповић, ред. професор

Резиме :

Транспорт масе у органима се одвија кроз мрежу крвних судова и окружујуће ткиво. Конвективно- дифузиони транспорт је врло сложен транспортни процес који обухвата неколико различитих нивоа, од нано- па све до макро- нивоа. Мрежа крвних судова је често веома испреплетана и неправилног облика што је у вези са величином и геометријом. Примарни циљ овог рада је на чврстим туморима који представљају јако комплексне аутономне системе у односу на транспорт масе. Овде је представљен модел транспорта у тумору где су веће ћелије тумора моделиране једноставним 1Д коначним елементима, а капиларни домен је представљена еквивалентним 3Д моделом континуума. Модел повезује конвективно- дифузиони транспорт кроз капиларе (флуидни домен) и ткиво (домен солида). Флуидни и солидни домен су повезани коришћењем 1Д фиктивних елемената. Модел тумора је такође применљив приликом транспорта кроз остале органе, као на пример мозак миша, који је овде приказан. У циљу генерисања наведених модела и пре и пост- процесирања истих, развијен је CAD Darcy софтвер који је описан у раду.

Кључне речи: коначни елемент цеви, спрезање флуида и солида, хомогенизација, модел тумора, модел мозга, CAD

Abstract :

Mass transport within an organ occurs through networks of blood vessels and surrounding tissue. This convective-diffusive transport is a very complex process which spans several different scales, from nano- up to macro-scale. The blood vessel network is usually very intricate and irregular with respect to size and geometry. The primary focus of this study is on solid tumors which are extremely complex autonomous systems with regard to mass transport. We introduce a multi-scale tumor transport model where larger tumor vessels are modeled by simple 1D finite elements, whereas the capillary bed is replaced by equivalent 3D continuum finite elements. The model couples convective-diffusive transport within capillaries (fluid domain) and tissue (solid domain). These fluid and solid domains are connected by fictitious 1D elements. The tumor model is also applicable to transport within organs, such as the mouse brain, which is presented here. In order to generate described models and pre and post-processing them, we have developed CAD Darcy software which is presented in this paper.

Keywords: pipe finite element, coupling fluid and solid, homogenization, tumor model, brain model, CAD

Садржај

1.	Уводна разматрања	6
1.1.	Карактеристике васкулатуре тумора	8
2.	Фундаменталне једначине транспорта.....	9
2.1.	Једначина дифузије	10
2.2.	Дифузиони флуks	11
2.2.1.	Фиков закон	11
2.2.2.	Конвективни флуks.....	12
2.2.3.	Промена укупне масе током времена	12
2.2.4.	Извор и понор.....	12
2.2.5.	Баланс масе у контролној запремини.....	12
2.2.6.	Конвективна вредност флуksа	13
2.2.7.	Дифузиона вредност флуksа	13
2.3.	Једначина баланса масе контролне запремине.....	14
2.3.1.	Нелинеарне једначине дифузије у МКЕ	15
2.4.	Фиктивни 1Д елементи за транспорт у крвним судовима и ткиву.....	16
2.5.	Нумеричка хомогенизација за израчунавање еквивалентних транспортних параметара капиларне мреже и ткива	18
2.5.1.	Поступак нумеричке хомогенизације	18
2.5.2.	Пример еквивалентних транспортних параметара као материјалних параметара	19
3.	Примена нумеричког модела на тумору и мозгу миша	22
3.1.	Модел тумора	22
3.2.	Модел мозга миша	27
4.	Софтвер за пре и пост - процесирање и анализу реконструисаних модела тумора и мозга (Darcy CAD)	29
4.1.	Генерисање мреже у CAD- у.....	31
4.2.	Дијалог Edit Pipe Segments	32
4.2.1.	Секција Segment Generator	33
4.2.2.	Секција Element List	35
4.2.3.	Секција Node List	36
4.2.4.	Секција Diameter From/ To.....	36
4.2.5.	Секција Groups	37
4.3.	Класе и динамички низови у CAD Darcy.....	37
4.3.1.	Класа CPipeDomain.....	37
4.3.2.	Класа CPipeElement	38
4.3.3.	Класа CPipeNode	39

4.3.4.	Класа CTissueDomain3D.....	39
4.3.5.	Класа CFluidFace.....	41
4.3.6.	Класа CElement3D.....	41
4.3.7.	Класа CNode3D	41
4.3.8.	Класа CPrescribed3D	42
5.	Резултати.....	43
5.1.	Модел мозга миша	43
5.2.	Модел тумора	55
	Закључак	58
	Литература.....	59

1. Уводна разматрања

Модел тумора код животиња дају алтернативно значење како за одређивање узрока и третирање опакости тумора, тако и за представљање огромног потенцијала који је важан за медицину 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 [5].

Чврсти тумори имају своју властиту аутономну грађу и функционалну организацију и понашају се као орган који је саставни део тела. У оквиру овог рада ћемо у обзир узети транспорт честица / молекула растворених у крви, и њихов транспорт кроз ткиво тумора. Васкулатура тумора се састоји од артеријског и венског система, укључујући велике крвне судове (артериоле и венуле) – пречника реда стотина микрометара, и капилара пречника мањих од неколико микрометара. Претпоставља се да се транспорт одвија од артеријске мреже ка ткиву, које је сачињено од ћелија и међу-ћелијског простора, и назад – од ткива ка венској мрежи. Постоје два спрегнута транспортна региона: флуидни домен који чини крв (под претпоставком да је флуид Њутнов) и домен ткива (солида). За ова два домена усвајамо да се транспорт молекула дешава посредством дифузије и конвекције, где се ткиво тумора сматра порозним медијумом. Представљени модел тумора је применљив на било коју велику капиларну мрежу, као на пример капиларна мрежа у оквиру мозга миша, која је такође представљена у раду.

У циљу формирања комплетног и репрезентативног математичког модела транспорта кроз тумор, морају бити испуњени бројни захтеви. Приликом моделирања протока крви (чак и кад је крв представљена као Њутнов флуид) морамо узети у обзир: деформабилност крвних судова, рачвање и простирање таласа који се стварају радом срца. Такође, геометрија крвних судова је веома хетерогена и генерално гледано, постоји веома велики број крвних судова, а уз то и имају сложено механичко понашање пошто су композитне, порозне, више-слојне структуре у облику љуске са пропустљивошћу која варира [4].

Транспорт у оквиру тумора има додатне сложености, као што су неправилно рачвање крвних судова и променљивост пречника и дужина судова. Имицинг методе су показале да је број судова веома велики (око милијарду) тако да реконструкција и моделирање сваког крвног суда није могуће. Такође, ткиво тумора је доста хетерогено и састоји се од зона значајно разноликих пропустљивости за транспорт флуида и честица.

Транспорт кроз ткиво тумора је предмет разних истраживања. Ткиво се може сматрати порозним медијумом који сачињавају ћелије дисперзивне у простору које су одвојене међусобно везивним празнинама, које омогућавају хранљивим материјама и лековима да допру до ћелија унутар ткива. Претпоставка је да је транспорт кроз екстраваскуларни простор вођен и конвекцијом и дифузијом.

Овај модел транспорта може бити примењен на велике васкулатурне системе. Модел је ефикасан пошто су за веће крвне судове коришћени 1Д коначни елементи а еквивалентни коначни елементи континуума за капиларну мрежу.

Предмет овог рада је моделирање сложеног система тумора и мозга миша применом методе коначних елемената. У наставку ће бити описани транспортни механизми који су

коришћени за моделирање дифузионог и конвентивног транспорта у тумору и мозгу. Након тога ће бити описан нумерички модел тумора, као и мозга, који је уз сагласност аутора проф. Милоша Којића преузет из његовог ауторског рада [3].

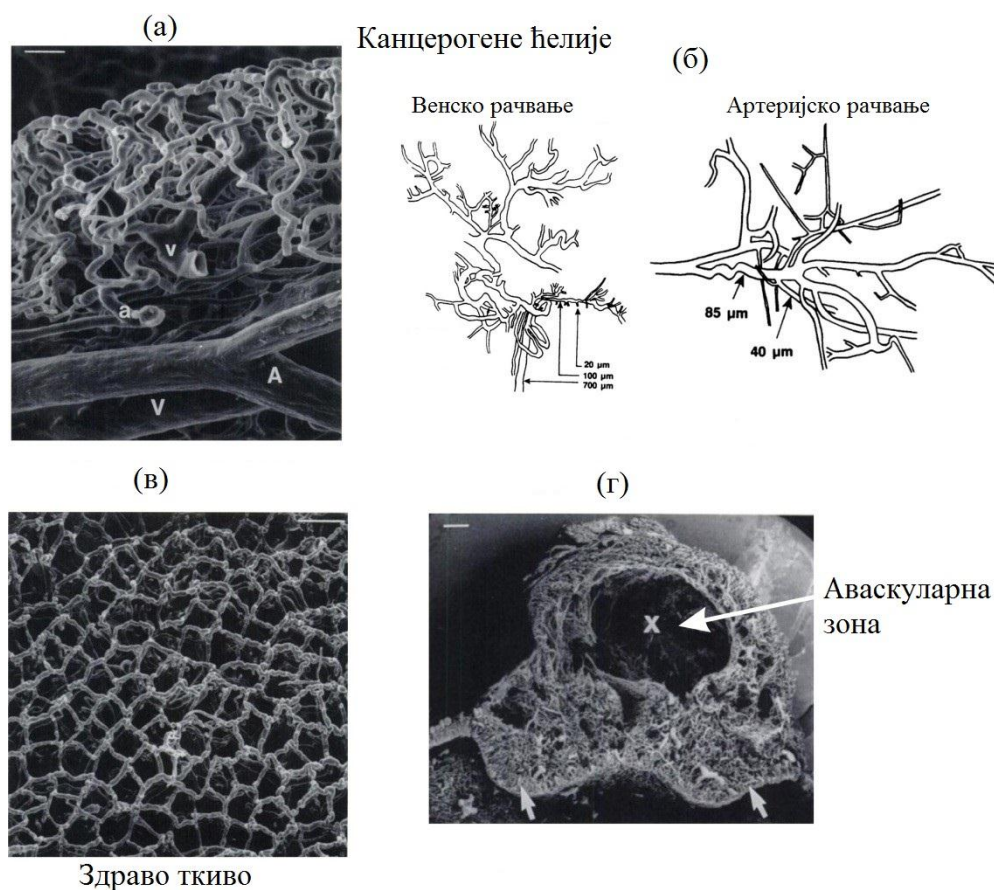
Затим ће бити описан комплетан поступак генерисања сложених модела почев од 3Д реконструкције на основу СТ снимака, па све до поступка генерисања 1Д капиларне мреже као и 3Д домена околног ткива. Такође, у оквиру рада биће представљени резултати рада на развоју софтвера за пре- и пост- процесирање – CAD Darcy, који је развијен у Истраживачко-развојном центру за биоинжењеринг. На крају рада, биће приказани резултати за оба модела 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, САД, на чему смо јој веома захвални [5]. Снимке на основу којих је урађена 3Д реконструкција модела мозга смо добили од др. Ананта Анапрагаде (Ananth Annapragada), члана одељења за наномедицину и биомедицински инжењеринг Универзитета у Хјустону, САД.

1.1. Карактеристике васкулатуре тумора

Чврсти тумор функционише као аутономни орган са својом сопственом васкулатуром и ткивом, и повезан је са телом преко улазних и излазних крвних судова (артерија и вена). Овде ће бити приказане неке основне карактеристике васкулатуре тумора.

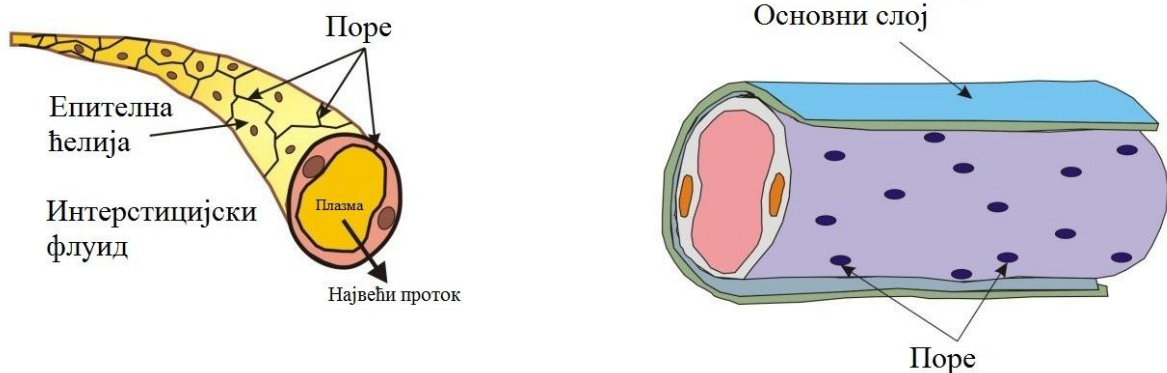
Геометријски, васкулатура тумора је врло неправилна у поређењу са обичним ткивом у телу, као што се може видети са слике 1. Морфологија васкулатуре тумора се интензивно истраживала, са експерименталним подацима о густини капиЛАРА у ткиву, дужинама и пречницима капиЛАРА. Дошло се до закључка да, поред геометријске сложености, капиЛАРИ унутар тумора имају различите дужине и пречнике, као и карактеристике зидова (кртост, цурење, пропустљивост и пречник). Такође, капиЛАРНЕ мреже су различите за различите врсте тумора, разликују се од пацијента до пацијента, и мењају се током периода пораста тумора. Користимо израз “капиЛАРНИ домен” (capillary bed) за домен који укључује капиЛАРЕ и ткиво као једну целину [4].



Слика 1. Геометрија капиЛАрног домена. (а); (б) Неправилна капиЛАрна мрежа канцерогеног ткива; (в) Здраво ткиво, уобичајеног облика капиЛАрне мреже; (г) Васкулатура тумора са капиЛАрима на спољашњем региону тумора и аваскуларна зона у средишту тумора [4]

2. Фундаменталне једначине транспорта

Геометријски, крвни суд је деформабилна цев кроз коју струји крв. Најмањи судови су капилари, чији се пречник креће у распону од неколико до десетине микрона, и просечне дужине од око 1 mm.



Слика 2. Шематски приказ капилара. Вишеслојна структура са отворима (порама), окружена ткивом састављеним од ћелија и међућелијског простора испуњеног флуидом [4]

Крв се састоји од флуида (плазме) у чијем склопу се налазе и ћелије које путују заједно кроз крвоток. Проток крви кроз капиларе је узрокован хематокритом (однос између запремине црвених крвних зрнаца и укупне запремине крви), али и поред тога може бити апроксимиран као проток Њутновог флуида одговарајуће вискозности. Расподела брзине дуж капилара има стохастички карактер, али коришћењем средњих вредности, дејство стохастике се обично занемарује. У случају радијално деформабилне и аксијално неистегљиве ћелије, може се написати једначина континуитета 1Д елемента [4]

$$\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{1}{r} \frac{\partial (rv_r)}{\partial r} = 0 \quad (1)$$

где су v_x и v_r аксијална и радијална компонента брзине, а x и r су аксијална и радијална координата, респективно. Коришћењем граничних услова у унутрашњости капиларног зида R : $v_x = 0$, $v_r = \partial R / \partial t$ ова једначина се трансформише у

$$\frac{\partial v}{\partial x} + 2 \frac{v}{R} \frac{\partial R}{\partial x} + \frac{2}{R} \frac{\partial R}{\partial t} = 0 \quad (2)$$

где је v средња вредност брзине. Следећа претпоставка, да је зид нестишљив и еластичан са вредношћу Јанговог модула E тако да се полупречник мења са променом притиска p (претпоставка је да је попречни пресек једнолик), нас доводи до следеће једначине:

$$\frac{\partial R}{\partial t} = k_E R^2 \frac{\partial p}{\partial t} \quad (3)$$

где је еластична константа k_E :

$$k_E = \frac{3}{4\delta_0 E} \quad (4)$$

Приликом извођења, занемарили смо утицај промене дебљине зида δ_0 . Једначина континуитета (2) може бити написана преко израза за флуks Q ($Q = R^2 \pi v$),

$$2R^3 \pi k_E \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0 \quad (5)$$

Једначина равнотеже линеарног импулса, 1Д Навије- Стоксова једначина, за цев попречног пресека R , је :

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} + v_r \frac{\partial v_x}{\partial r} + v_x \frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = \nu \left(\frac{\partial^2 v_x}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_x}{\partial r} + \frac{\partial^2 v_x}{\partial x^2} \right) \quad (6)$$

где је ν кинематска вискозност а ρ је густина флуида. Већ је показано да члан $\partial^2 v_x / \partial x^2$ може бити занемарен због претпоставке да су радијалне брзине знатно мање од аксијалних. Онда, након извођења аналогним претходним једначинама и употребом једначине континуитета (2), последњи израз добија облик :

$$\frac{\partial v}{\partial t} + 2 \frac{v}{R} \frac{\partial R}{\partial t} + 2\alpha \frac{v^2}{R} \frac{\partial R}{\partial x} + 2\alpha v \frac{\partial v}{\partial x} + v^2 \frac{\partial \alpha}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} - \frac{2\nu}{R} \left(\frac{\partial v_x}{\partial r} \right)_R = 0 \quad (7)$$

где је α бездимензиони енергетски параметар који се често користи код струјања флуида кроз цев. Извод $\left(\frac{\partial v_x}{\partial r} \right)_R$ зависи од профила брзине кроз цев и може бити изражен у облику :

$$v_x = \frac{\gamma + 2}{\gamma} \left[1 - \left(\frac{r}{R} \right)^\gamma \right] v \quad (8)$$

где је γ параметар који зависи од карактера струјања. У случају параболичног профила који се јавља у потпуно развијеном стационарном струјању овај параметар је $\gamma = 2$, док за велике артерије и пулзаторно струјање може се усвојити да је $\gamma = 9$. Када се одреди γ , параметар α се одређује из једначине 8 као $\alpha = (\gamma + 2) / (\gamma + 1)$; за параболични профил $\alpha = 4/3$. Коришћењем једначине (8), једначина (7) може бити записана у форми :

$$\rho \frac{\partial Q}{\partial t} + 2\alpha \rho \frac{Q}{A} \frac{\partial Q}{\partial x} + \frac{1}{R} \left[-2\alpha \rho \frac{Q}{A} \frac{\partial R}{\partial x} + \frac{2\mu(\gamma + 2)}{R} \right] Q + A \frac{\partial p}{\partial x} = 0 \quad (9)$$

где је A површина попречног пресека, а μ је вискозност флуида [6].

2.1. Једначина 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 [2].

Транспорт масе представља транспорт супстанце која се раствара (растворене супстанце) у растварачу. Супстанца која се транспортује може бити или растварач (део исте фазе као нпр. вода) или честица материје. Овде ће бити развијена једначина дифузије узимајући у обзир одржање масе у устаљеној контролној запремини. Закон о одржању масе може бити записан као :

$$Q_{ul} - Q_{izl} + Q_{izvora}^V - Q_{ponora}^V = \frac{dm}{dt} \quad (10)$$

где је : Q_{ul} - вредност улазног флука, Q_{izl} - вредност излазног флука, Q_{izvora}^V - извор, Q_{ponora}^V - понор, $\frac{dm}{dt}$ - промена укупне масе током времена. У даљем тексту ће бити коришћена правоугаона контролна запремина за одређивање једначине закона о одржању масе. Једначина дифузије ће бити развијена узимајући у обзир сваки појам из једначине 10, одвојено. Додатно, појам флука ће бити рашчлањен на дифузиону и конвективну вредност.

2.2. Дифузиони флукс

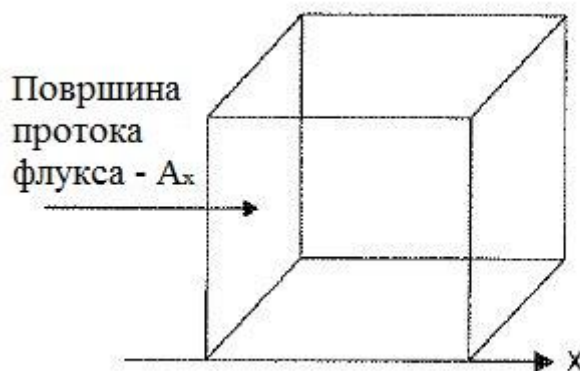
2.2.1. Фиков закон

Фиков закон је физички значајан математички опис дифузије који се заснива на аналогiji провођења топлоте. Једначине базиране на Фиковом закону се најчешће користе у моделирању транспортних процеса у хранљивим материјама, неуронима, биополимерима.

Први Фиков закон даје везу између флука 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. Ако узмемо у обзир једну страну контролне запремине, управну на x - осу, чија је површина A_x , приказана на слици 3. Једначина која описује Фиков закон гласи:

$$Q^{diff} = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad (11)$$

где је c концентрација растворене супстанце, D је дифузиони коефицијент растворене супстанце у растварачу (води), који се односи на то колико брзо и далеко се трагови молекула померају од и до, а $\frac{\partial c}{\partial x}$ представља градијент концентрације у односу на x - осу, или нагиб криве концентрације у односу на x - осу. Стога, дифузиони флукс зависи од дифузионог коефицијента и градијента концентрације на растојању.



Слика 3. Контролна запремина са означеном површином A_x

2.2.2. Конвективни флуks

Конвективни флуks у нашој контролној запремини једноставно представља хемијску масу ношену конвекцијом. Ако у обзир узмемо исту запремину као са слике 3, изузев што сада имамо компоненту брзине у правцу x – осе (v_x), конвективни флуks са леве стране контролне запремине је :

$$Q^{conv} = v_x A_x c \quad (12)$$

где је v_x - компонента брзине у x - правцу а A_x - је површина нормална на правац x - осе. Свих шест страна контролне запремине поседују конвективни флуks кроз њих, а исто тако поседују и дифузиони део флуksа.

2.2.3. Промена укупне масе током времена

Стопа акумулације (промена масе током времена) је дефинисана као :

$$\frac{dm}{dt} = \frac{\partial c}{\partial t} dV \quad (13)$$

где је dV елементарна запремина нашег медијума (слика 3).

2.2.4. Извор и понор

Хемијски растварач се може појавити или нестати посредством хемијске или псеудо-реакције. У оба случаја, вредности за флуks извора и понора су дате као :

$$Q_{izvora}^V - Q_{ponora}^V = q^V dV \quad (14)$$

где је q^V удео извора/ понора по јединици запремине.

2.2.5. Баланс масе у контролној запремини

Баланс масе у оквиру једног једињења у медијуму се заснива на принципу да било шта што уђе у медијум мора да задовољи три ствари : буде акумулирано у медијуму, изађе на другу страну медијума или реагује као извор или понор.

Почећемо додељивањем дужина страницама нашег контролног медијума (dx , dy , dz) као на слици 3. Након тога, због упрошћавања у једначини баланса, произвољно ћемо претпоставити да је флуks позитиван у сва три координатна правца. Стога, два израза за флуks у једначини 10 постају :

$$Q_{ul} + \Delta Q = Q_{izl} \quad (15)$$

где је : Q_{ul} - улазни флуks, Q_{izl} - излазни флуks, а ΔQ - разлика излазне и улазне вредности флуksа. Разлика флуksева може бити израчуната као градијент помножен са растојањем на којем је градијент примењен :

$$Q_{izl} - Q_{ul} = \Delta Q = \frac{\partial Q}{\partial x_i} dx_i \quad (16)$$

Једначина (16) стога може бити примењена на сваку просторну компоненту (координатни правац), на следећи начин :

$$\Delta Q_x = \frac{\partial Q}{\partial x} dx \quad (17.a)$$

$$\Delta Q_y = \frac{\partial Q}{\partial y} dy \quad (17.б)$$

$$\Delta Q_z = \frac{\partial Q}{\partial z} dz \quad (17.в)$$

2.2.6. Конвективна вредност флуksа

При разматрању укупног флуksа, разматраћемо одвојено вредности конвективног и дифузионог флуksа. Компонента флуksа који одговара x- правцу једнака је x-компоненти брзине, помноженом са концентрацијом и површином контролне запремине која је нормална на x- осу. Према томе, у случају конвективног флуksа, једначина (17.a) постаје :

$$\Delta Q_x^{conv} = \frac{\partial}{\partial x} (v_x A_x c) dx = \frac{\partial}{\partial x} (v_x c) dx dy dz \quad (18.a)$$

Пошто се вредност површине зоне, која је нормална на правац простирања флуksа, не мења дуж x- осе, може бити извучена испред парцијалног извода по x- оси. То је учињено у другом делу једначине (18.a). Исти принцип се може применити на y и z- компоненте израза за конвективни флуks :

$$\Delta Q_y^{conv} = \frac{\partial}{\partial y} (v_y A_y c) dy = \frac{\partial}{\partial y} (v_y c) dx dy dz \quad (18.б)$$

$$\Delta Q_z^{conv} = \frac{\partial}{\partial z} (v_z A_z c) dz = \frac{\partial}{\partial z} (v_z c) dx dy dz \quad (18.в)$$

Коначно, израз за укупан конвективни флуks може бити записан као :

$$\Delta Q^{conv} = \left[\frac{\partial}{\partial x} (v_x c) + \frac{\partial}{\partial y} (v_y c) + \frac{\partial}{\partial z} (v_z c) \right] dx dy dz \quad (19)$$

2.2.7. Дифузиона вредност флуksа

За вредност дифузионог флуksа у x- правцу, једначина (17.a) добија следећи облик :

$$\Delta Q_x^{diff} = \frac{\partial}{\partial x} \left(-D \frac{\partial c}{\partial x} A_x \right) dx = \frac{\partial}{\partial x} \left(-D \frac{\partial c}{\partial x} \right) dx dy dz \quad (20.a)$$

Исти поступак се може применити на y и z- компоненте дифузионог флуksа :

$$\Delta Q_y^{diff} = \frac{\partial}{\partial y} \left(-D \frac{\partial c}{\partial y} A_y \right) dy = \frac{\partial}{\partial y} \left(-D \frac{\partial c}{\partial y} \right) dx dy dz \quad (20.б)$$

$$\Delta Q_z^{diff} = \frac{\partial}{\partial z} \left(-D \frac{\partial c}{\partial z} A_z \right) dz = \frac{\partial}{\partial z} \left(-D \frac{\partial c}{\partial z} \right) dx dy dz \quad (20.в)$$

Коначно, израз за укупан дифузиони флуks може бити записан као :

$$\Delta Q^{diff} = - \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D \frac{\partial c}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial c}{\partial z} \right) \right] dx dy dz \quad (21)$$

Дифузиони коефицијент често не зависи од растојања, тако да једначина (21) може бити даље упрошћена извлачењем константне вредности дифузионог коефицијента испред парцијалног извода.

2.3. Једначина баланса масе контролне запремине

На основу свега наведеног у претходним поглављима, сада можемо увести једначине (10), (14), (15), (10) и (19) у једначину баланса масе наше контролне запремине у Декартовом координатном систему. Након дељења читаве једначине са $dV = dx dy dz$ и пребацивањем израза за дифузиони флуks на десну страну, једначина баланса масе добија облик :

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} (v_x c) + \frac{\partial}{\partial y} (v_y c) + \frac{\partial}{\partial z} (v_z c) = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D \frac{\partial c}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial c}{\partial z} \right) + q^v \quad (22)$$

Приликом рада у оквиру рачунског транспортног кода, постоји разлог за даље поједностављење једначине (22). Примарни задатак је развијање приближних аналитичких решења за проблеме просторног транспорта, стога ћемо и усвојити да дифузиони коефицијент није функција положаја, или x , y и z координата. Такође можемо развити израз за конвективни транспорт применом правила за парцијалне изводе :

$$\frac{\partial}{\partial x} (v_x c) = v_x \frac{\partial c}{\partial x} + c \frac{\partial v_x}{\partial x} \quad (23.a)$$

$$\frac{\partial}{\partial y} (v_y c) = v_y \frac{\partial c}{\partial y} + c \frac{\partial v_y}{\partial y} \quad (23.б)$$

$$\frac{\partial}{\partial z} (v_z c) = v_z \frac{\partial c}{\partial z} + c \frac{\partial v_z}{\partial z} \quad (23.в)$$

Ово може бити од помоћи при претпоставци да је флуид који струји нестишљив, стога једначина континуитета гласи :

$$\varphi \left(\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_y}{\partial y} + \frac{\partial v_z}{\partial z} \right) = 0 \quad (24)$$

где је φ густина флуида. Пошто се једначине од (23.а) до (23.в) сабирају у једначини баланса масе, претпоставке за нестишљивост значе да чланови са десне стране ове једначине треба да буду једнаки нули, или :

$$\frac{\partial}{\partial x} (v_x c) + \frac{\partial}{\partial y} (v_y c) + \frac{\partial}{\partial z} (v_z c) = v_x \frac{\partial c}{\partial x} + v_y \frac{\partial c}{\partial y} + v_z \frac{\partial c}{\partial z} \quad (25)$$

Једначина (22) постаје :

$$\frac{\partial c}{\partial t} + v_x \frac{\partial c}{\partial x} + v_y \frac{\partial c}{\partial y} + v_z \frac{\partial c}{\partial z} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) + q^v \quad (26)$$

Претпоставке које су направљене у развијеној једначини (26) су да се дифузиони коефицијент не мења у односу на просторну координату и да је флуид који струји нестишљив.

2.3.1. Нелинеарне једначине дифузије у МКЕ

Узимамо у обзир једначину континуитета дифузије (26) без конвективног дела :

$$-\frac{\partial c_j}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D_j \frac{\partial c_j}{\partial x_i} \right) + c_j^V = 0 \quad (27)$$

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:

$$\mathbf{M}_j \dot{\mathbf{C}}_j + \mathbf{K}_j^d \mathbf{C}_j = \mathbf{Q}_j^S + \mathbf{Q}_j^V \quad \text{без сумирања по } j \quad (28)$$

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

$$\left(K_j^d \right)_{II} = \int_V D_j N_{I,k} N_{J,k} dV = \int_V D_j \left(N_{I,1} N_{J,1} + N_{I,2} N_{J,2} + N_{I,3} N_{J,3} \right) dV \quad (29)$$

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

$$Q_{jI}^S = \int_S N_I (c_n)_j dS \quad (30)$$

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].

У случају спрегнутог конвективно-дифузионог транспорта 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

$$-\frac{\partial c}{\partial t} - \frac{\partial c}{\partial x} v + \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + q = 0 \quad (31)$$

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

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

Стога ће једначина баланса масе за коначни елемент имати следећи облик :

$$\left(\frac{1}{\Delta t} M_{IJ} + K_{IJ} + K_{IJ}^v \right) \Delta C^J = Q_I^{ext} + Q_I^v - \frac{1}{\Delta t} M_{IJ} (C^J - {}^t C^J) - (K_{IJ} + K_{IJ}^v) C^J \quad (33)$$

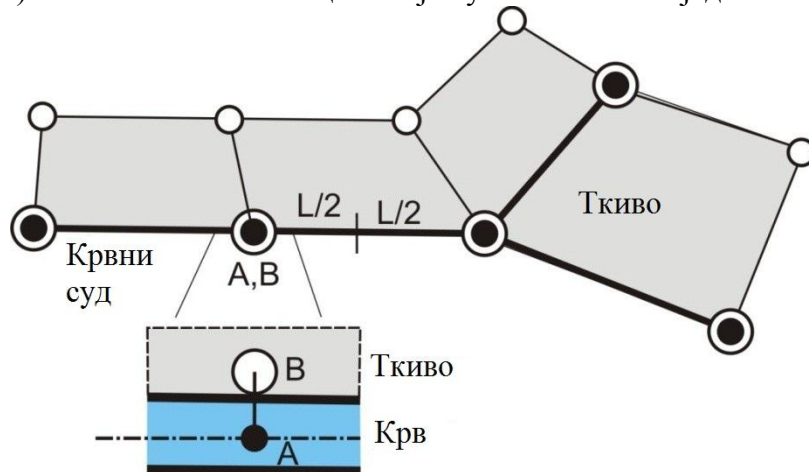
При чему је конвективна матрица дата као :

$$K_{IJ}^v = \int_V v_i N_I N_{J,i} dV \quad (34)$$

уз сумирање чланова по i .

2.4. Фиктивни 1Д елементи за транспорт у крвним судовима и ткиву

У прошлим поглављима су дефинисане транспортне једначине у диференцијалној и форми коначних елемената. Оне се разликују за флуидни домен (са крвним судовима) и ткиво. Граница између ова два домена представља зид крвних судова, који има своје сопствене транспортне карактеристике. Овде ће бити приказани двочворни 1Д фиктивни елементи којима ће бити повезана ова два домена, узимајући у обзир транспортне карактеристике зида. Фиктивни елемент АВ (слика 4) је чвором А повезан са флуидом, отуда је и чвор А чвор везан за 1Д коначни елемент цеви ; док је чвор В чвор везан за континуум (ткиво). Геометријски су чворови А и В на истој позицији у простору. Такође, укључени су градијенти притиска и концентрације између чворова А и В. Особине елемента АВ су такве да представљају транспортне карактеристике флуида и честица ($L/2$ на слици 4) коначних елемената цеви који су повезани са заједничким чвором А [4].



Слика 4. Једнодимензионални фиктивни елемент који повезује крвни суд и коначни елемент ткива. Чвор А припада коначном елементу крвог суда, док (у истој просторној позицији) чвор В фиктивног елемента припада коначном елементу континуума (ткива) [4]

У циљу формулисања фиктивног елемента, изразићемо флуks флуида према једначини (20) као :

$$Q_f = \bar{L}_p \bar{A}_p (P_A - P_B) \quad (35)$$

где су $\bar{L}_p$ и $\bar{A}_p$ еквивалентна Дарсијева проводност и површина, респективно. У овом случају смо занемарили осмотски део транспорта у овој једначини. Производ $\bar{L}_p \bar{A}_p$ се може записати као

$$\bar{L}_p \bar{A}_p = \frac{1}{2} \sum_e L_p^e A^e \quad (36)$$

где се сабирање по елементима e врши за заједнички чвор A ; коефицијент $\frac{1}{2}$ говори да половина укупне површине елемента припада заједничком чвору A . Инкрементални облик једначине баланса може бити записан као

$$\bar{\mathbf{K}}^p \Delta \mathbf{P}^{(i)} = \mathbf{Q}^{ext(i-1)} - \bar{\mathbf{K}}^p \mathbf{P}^{(i-1)} \quad (37)$$

где је

$$\bar{\mathbf{K}}^p = \bar{L}_p \bar{A}_p \begin{bmatrix} 1 & -1 \\ -1 & 1 \end{bmatrix} \quad (38)$$

$\mathbf{Q}^{ext(i-1)}$ су флуксеви из елемената у окружењу (за чвор A то су 1Д елементи крвних судова, а за чвор B су елементи ткива); вектори притисака у чворовима су изражени као P_A и P_B .

Аналогне једначине следе и за дифузију (транспорт честица). Из једначине (22) следи да флукс може бити приказан у облику

$$Q_c = \bar{D}_w \bar{A}_c (C_A - C_B) + \bar{Q} (1 - \sigma) \Delta C_{lm} \quad (39)$$

где су $\bar{D}_w$ и $\bar{A}_c$ еквивалентни дифузиони транспортни коефицијент и еквивалентна дифузиона површина; $\bar{Q}$ је еквивалентни флуидни флукс, а ΔC_{lm} је средња логаритамска вредност концентрације. Једначину (39) можемо преобратити у инкременталну форму а онда је записати и у форми коначног елемента (31) као

$$\bar{\mathbf{K}}^{c(i-1)} \Delta \mathbf{C}^{(i)} = \mathbf{Q}_c^{ext(i-1)} - \bar{\mathbf{K}}^{c(i-1)} \mathbf{C}^{(i-1)} \quad (40)$$

где је $\bar{\mathbf{K}}^{c(i-1)}$ матрица транспорта а $\mathbf{Q}_c^{ext(i-1)}$ су дифузиони флуксеви који су резултат спајања елемената цеви и континуума. Матрица $\bar{\mathbf{K}}^{c(i-1)}$ се дефинише као

$$\bar{\mathbf{K}}^{c(i-1)} = \left(\bar{D}_w \bar{A}_c + \frac{\bar{Q}^{(i-1)}}{\ln(C_A / C_B)^{(i-1)}} (1 - \sigma) \right) \begin{bmatrix} 1 & -1 \\ -1 & 1 \end{bmatrix} \quad (41)$$

Флукс $\bar{Q}^{(i-1)}$ се може одредити из почетне једначине (27) [4].

У практичној примени фиктивних елемената, означавамо чворове континуума који су повезани са 1Д елементима цеви па отуда могу постојати чворови домена у близини цевних елемената који нису повезани посредством фиктивних елемената. Заправо, 1Д цевни елементи могу да пролазе кроз елементе континуума без икаквог утицаја, пошто је спрежање остварено путем чворова фиктивних елемената. Такође, означени чворови

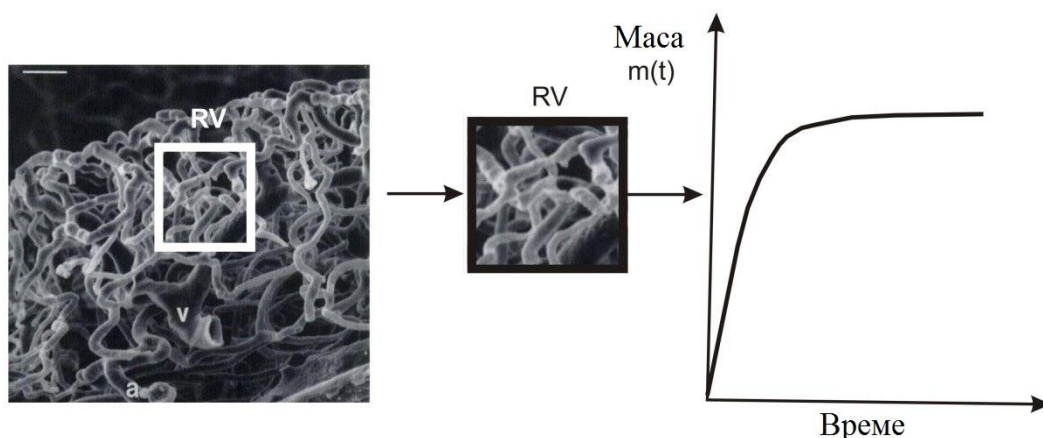
1Д цевних елемената могу бити везани за континуум фиктивним елементима; стога и одговарајуће придружене површине морају бити додељене фиктивним елементима [4].

2.5. Нумеричка хомогенизација за израчунавање еквивалентних транспортних параметара капиларне мреже и ткива

2.5.1. Поступак нумеричке хомогенизације

Овде ће бити описан поступак нумеричке хомогенизације за одређивање еквивалентних транспортних параметара у континууму капиларне мреже. Криве отпуштања масе су конститутивне криве за транспорт у сложеним медијумима. Бројни примери су показали да еквивалентни транспортни параметри капиларне мреже једино зависе од физичко-хемијских особина медијума кроз чију запремину се врши проток, и од особина пренесених молекула; стога су еквивалентни параметри стварни параметри материјала [4].

Шематски приказ идеје хомогенизације је дат на слици 5. Референтни домен – референтна запремина (RV), који се састоји од капиларне мреже и окружујућег ткива, је означен на слици и генерисан је детаљнији модел коначног елемента. Граничне површине су паралелне равнина глобалног координатног система.



Слика 5. Поступак нумеричке хомогенизације капиларне мреже. За референтну запремину (RV) криве отпуштања масе $m(t)$ су израчунате за сва три правца (x , y , z) и укупни транспортни параметри за континуум су израчунати коришћењем ових кривих [4]

Крвни судови се моделирају 1Д цевним елементима. Простор који заузимају поре на ткиву које окружује капиларе се сматра порозним медијумом и дискретизован је коначним елементима континуума, који поседују одговарајуће дифузионе и хидрауличне особине. Дифузионе особине ткива се могу одредити поступком нумеричке хомогенизације. Фиктивни елементи су употребљени за спрезање између цеви и елемената континуума.

У погледу струјања флуида, гранични услови цеви за израчунавање еквивалентног хидрауличног коефицијента се састоје од задатог притиска са једне стране, и брзина на супротној страни модела; све остале граничне површине се сматрају непробојним. Када говоримо о ткиву, претпоставка је да су све граничне површине непропустљиве. Ови услови су усвојени за ткиво зато што је филтрирање за ткиво веома мало у поређењу са

крвним судовима. Поље притиска и еквивалентна хидраулична кондуктивност (Дарсијев еквивалентни коефицијент) $\bar{k}_D$ се добија из једначине

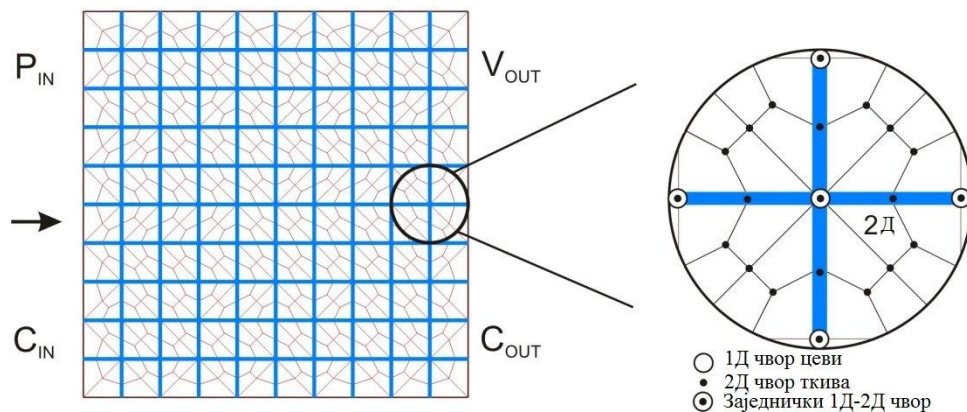
$$\bar{k}_D = \frac{Q_{out}}{A_{TOT} (P_{in} - P_{out}) / L} \quad (42)$$

где су P_{in} и P_{out} улазни и излазни притисци, Q_{out} је излазни флуks, A_{TOT} је укупна површина, са крвним судовима и ткивом; а L је дужина модела.

За одређивање еквивалентних дифузионих коефицијената, поред изнад дефинисаних граничних услова за струјање флуида, додатни гранични услови укључују улазне и излазне концентрације за крвне судове и непропустљивост на границама ткива. Еквивалентни дифузионни коефицијенти су добијени узимањем у обзир кривих отпуштања масе [4].

2.5.2. Пример еквивалентних транспортних параметара као материјалних параметара

У обзир узимамо референтну запремину 2Д запремину (RV), приказану сликом 6, која представља квадрат димензија $a = 10 \mu m$ и јединичне дебљине. Генерисана је 2Д капиларна мрежа (цевних елемената), величине 10×10 и пречника цеви $0.1 \mu m$. Запремински простор између цеви је испуњен ткивом које је дискретизовано 2Д коначним елементима, а веза са цевним елементима је остварена коришћењем 1Д фиктивних елемената [4].



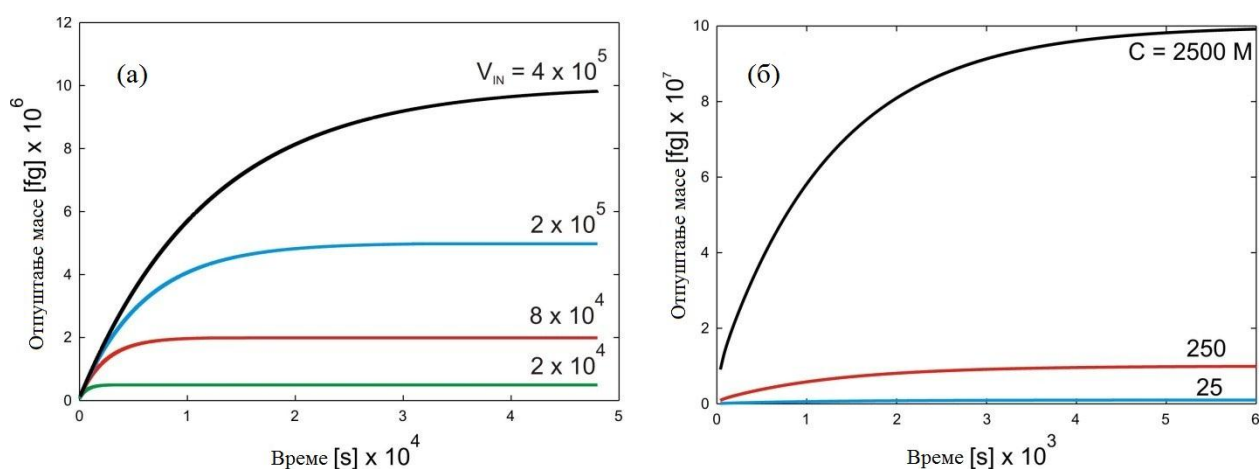
Слика 6. Конвективно – дифузионни домен састављен од 1Д цевних елемената и 2Д елемената ткива, где су цевни елементи и ткиво повезани 1Д фиктивним елементима [4]

Подаци који су коришћени у оквиру симулација су следећи : вискозност флуида у цевним елементима је $\mu_w = 7.5 \times 10^{-6} mmHg s$, дифузионни коефицијент у флуиду за 1Д цевне елементе је $500 \mu m^2 / s$, цурење у зидовима капилара је $0.05 \mu m / s$, пропустљивост капиларног зида је $0.01 Mol / (\mu m^2 s)$, Дарсијев коефицијент за ткиво је $3000 \mu m^2 / (mmHg \cdot s)$, дифузионни коефицијент у ткиву износи $5 \mu m^2 / s$. Гранични услови су : а) за флуидни транспорт – задата вредност притиска за цевне елементе са једне стране (на улазу) и задата брзина у цеви на супротној страни; б) за дифузију – задата концентрација (у цевима) са једне стране и нулта вредност концентрације на супротној страни. У оба случаја граничних услова закључујемо да су границе ткива и бочне

границе за цевне елементе непропустљиве. Улазна концентрација се мења током времена, уз претпоставку да је улазна граница повезана на резервоар означене запремине, са датим иницијалним концентрацијама и непропустљивим зидовима [4].

Променом запремине резервоара или иницијалне концентрације, могуће је генерисати различите криве отпуштања масе кроз референтне запремине (RV) као на слици 6.

Еквивалентни Дарсијев (хидраулични) коефицијент је израчунат у једном временском кораку израчунавањем P_{out} за различите вредности улазних притисака P_{in} и вредности излазних брзина V_{out} . Табела 1 приказује да су вредности еквивалентних Дарсијевих коефицијената $\bar{k}_{Dx}$ и $\bar{k}_{Dy}$ исти у оба смера чак и за различите вредности улазних притисака и излазних брзина; стога, они представљају материјалне параметре, који зависе једино од особина медијума цев – ткиво [4].



Слика 7. Криве отпуштања масе услед конвективно – дифузионог транспорта кроз RV за различите граничне услове. (а) Различите улазне запремине и константна иницијална концентрација $(C_{in})_{initial} = 25$ M; (б) Различита улазна концентрација $(C_{in})_{initial}$ и константна запремина резервоара [4]

Табела 1. Еквивалентни Дарсијев коефицијенти за различите улазне притиске и излазне брзине.

	$P_{in} [mmHg s]$	$V_{out} [\mu m^2 / s]$	$\bar{k}_{Dx} [\mu m^2 / s]$	$\bar{k}_{Dy} [\mu m^2 / s]$
1	25	1	310.99	310.99
2	$25 \cdot 10^3$	1	310.99	310.99
3	$25 \cdot 10^6$	1	310.99	310.99
4	25	1000	310.99	310.99

Еквивалентни дифузиони коефицијенти су одређени узимањем у обзир конвективно-дифузионог транспорта кроз RV. Улазни притисак од $25 [mmHg s]$ и излазна брзина од $1 [\mu m^2 / s]$ су употребљени за конвективни транспорт. За део који се тиче дифузије, најпре је промењена улазна запремина резервоара са $4 \cdot 10^4$ на $4 \cdot 10^6 \mu m^3$, док је вредност улазне иницијалне концентрације остала непромењена $(C_{in})_{initial} = 25$ M. Вредности еквивалентних дифузионих коефицијената $\bar{D}_x$ и $\bar{D}_y$ за обе координатне осе x и y су дате у табели 2, и практично су исте за различите улазне запремине. Криве отпуштања масе су приказане на слици 7.а. Други скуп резултата је формиран променом улазне

концентрације $(C_{in})_{initial}$, и одржавањем исте вредности запремине резервоара. Вредности $(C_{in})_{initial}$ су се мењале од 25 до $25 \cdot 10^4 M$, док је улазна брзина $V_{in} = 4 \cdot 10^4 \mu m^3$ била непромењена. Еквивалентни дифузиони коефицијенти $\bar{D}_x$ и $\bar{D}_y$ су дати у табели 3, а криве отпуштања масе су приказане на слици 7.а.

Табела 2. Еквивалентни дифузиони коефицијент за три различите запремине улазних резервоара, при истој иницијалној концентрацији $C_{in} = 25 M$; конвективно – дифузиони транспорт.

	$V_{in} [\mu m^3]$	$D_x [\mu m^2 / s]$	$D_y [\mu m^2 / s]$
1	$2 \cdot 10^0$	35.84	35.84
2	$4 \cdot 10^4$	35.89	35.89
3	$2 \cdot 10^5$	36.00	36.00
4	$4 \cdot 10^5$	36.12	36.12

Табела 3. Еквивалентни дифузиони коефицијент за три различите вредности улазних концентрација, и при константној запремини резервоара $V_{in} = 4 \cdot 10^4 \mu m^3$; спрегнути конвективно – дифузиони транспорт.

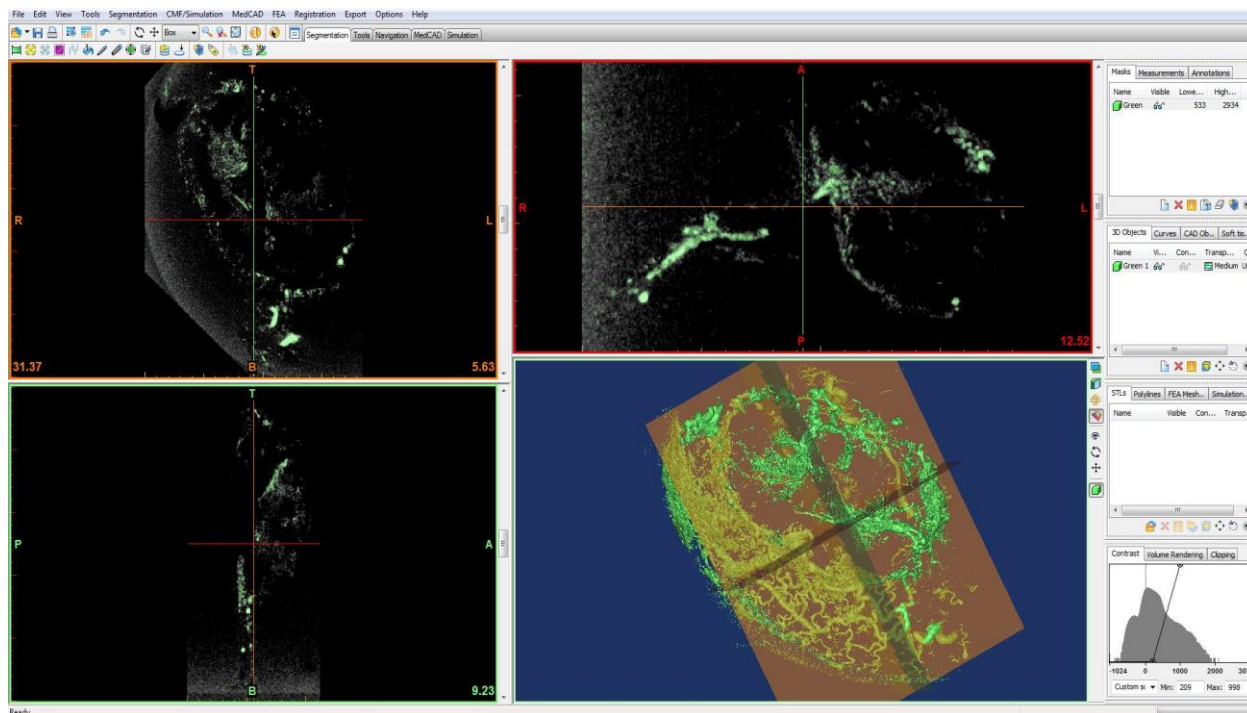
	$C_{in} [M]$	$\bar{D}_x [\mu m^2 / s]$	$\bar{D}_y [\mu m^2 / s]$
1	$2.5 \cdot 10^2$	36.00	36.00
2	$2.5 \cdot 10^3$	36.12	36.12
3	$2.5 \cdot 10^4$	36.89	36.89

Из приказаних резултата се може видети да су еквивалентни дифузиони коефицијенти материјалне карактеристике.

3. Примена нумеричког модела на тумору и мозгу миша

3.1. Модел тумора

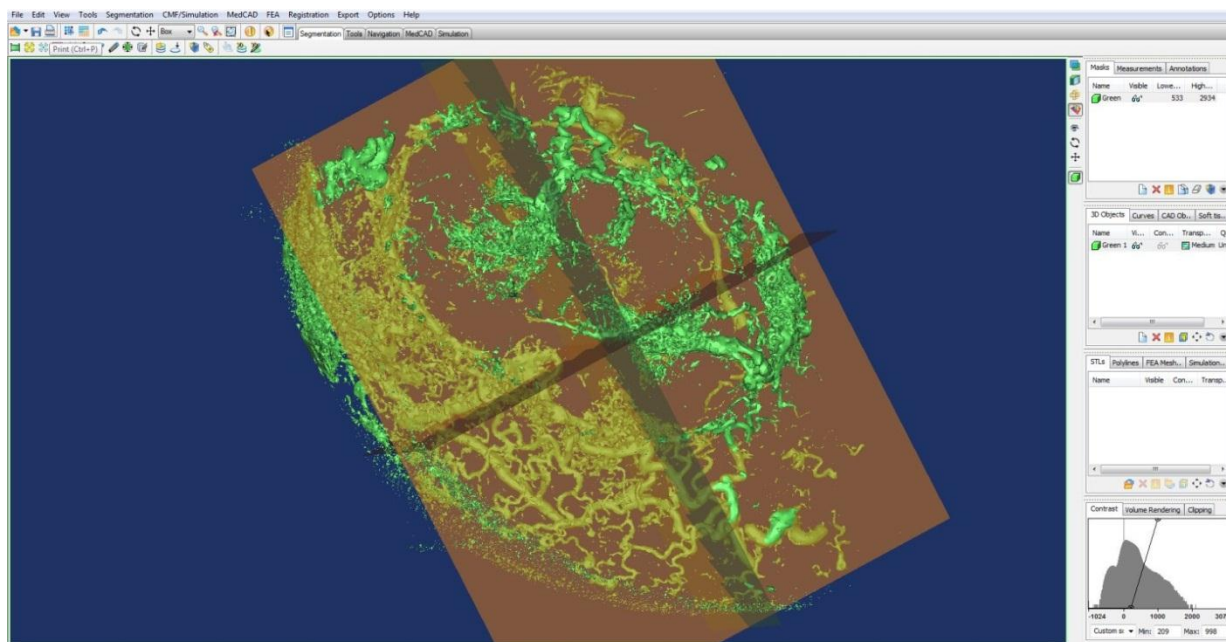
Снимци са СТ скенера који су добијени, учитавају се у програму *Materialise Mimics* и добија се модел тумора приказан у три равни: аксијалној, сагиталној и короналној. Четврти део је одређен за приказ у 3Д облику, који представља одређену врсту маске која се формира од уређених снимака. Снимци се учитавају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



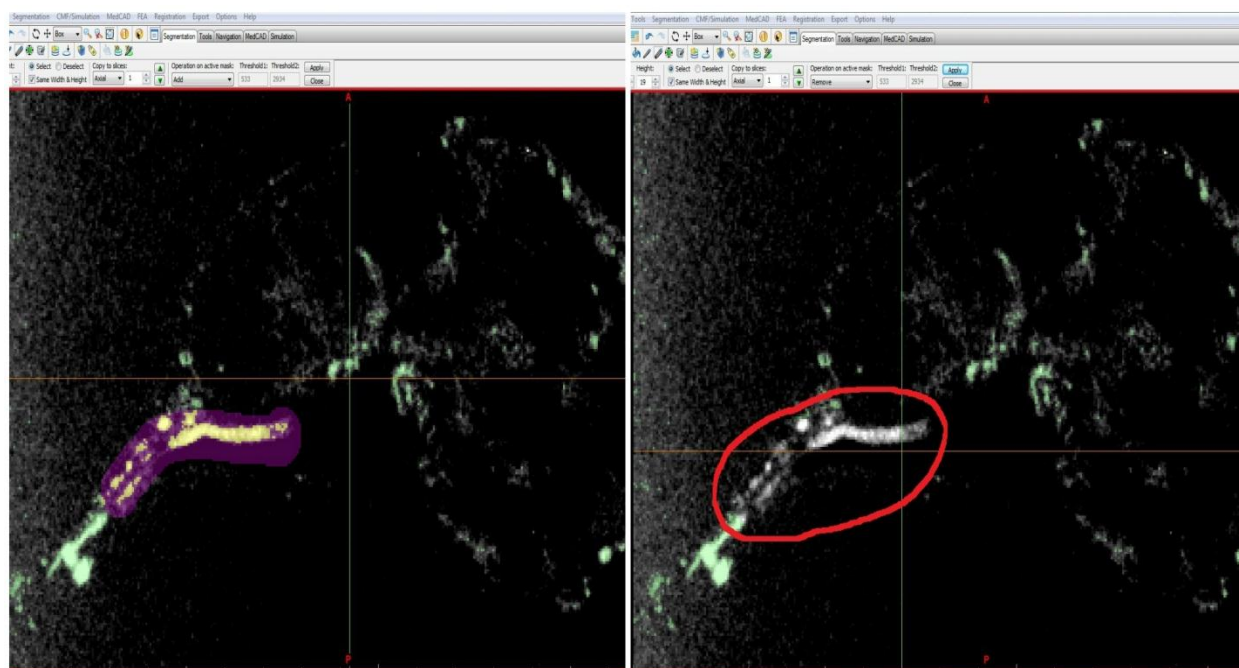
Слика 8. Учитан снимак са СТ скенера у програму *Materialise Mimics*

Након подешавања претходно наведених параметара, приступа се уређивању модела. Најпре треба одстранити нежељене делове модела. То се врши опцијама *Edit Masks* 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 *Edit Masks* се користи за уређивање појединачних снимака. Ове опције пружају кориснику могућност да одређени део обрише, доцрта или да појача видљивост одређених делова тј. *Threshold* [5].

Током уређивања је пожељно повремено вршити калкулисање 3Д маске јер су модели јако сложени и детаљни. 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.

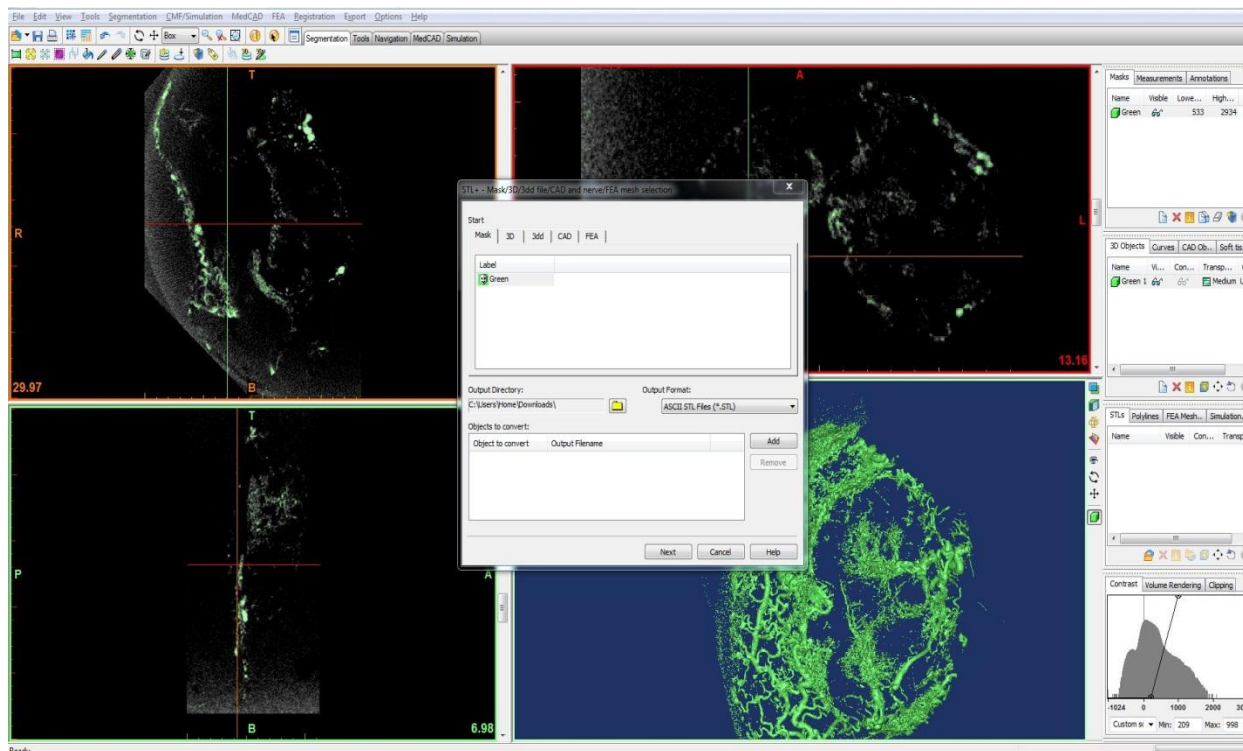


Слика 9. Изглед 3Д модела маске тумора са приказом опције *Toggle Reference Planes* [5]



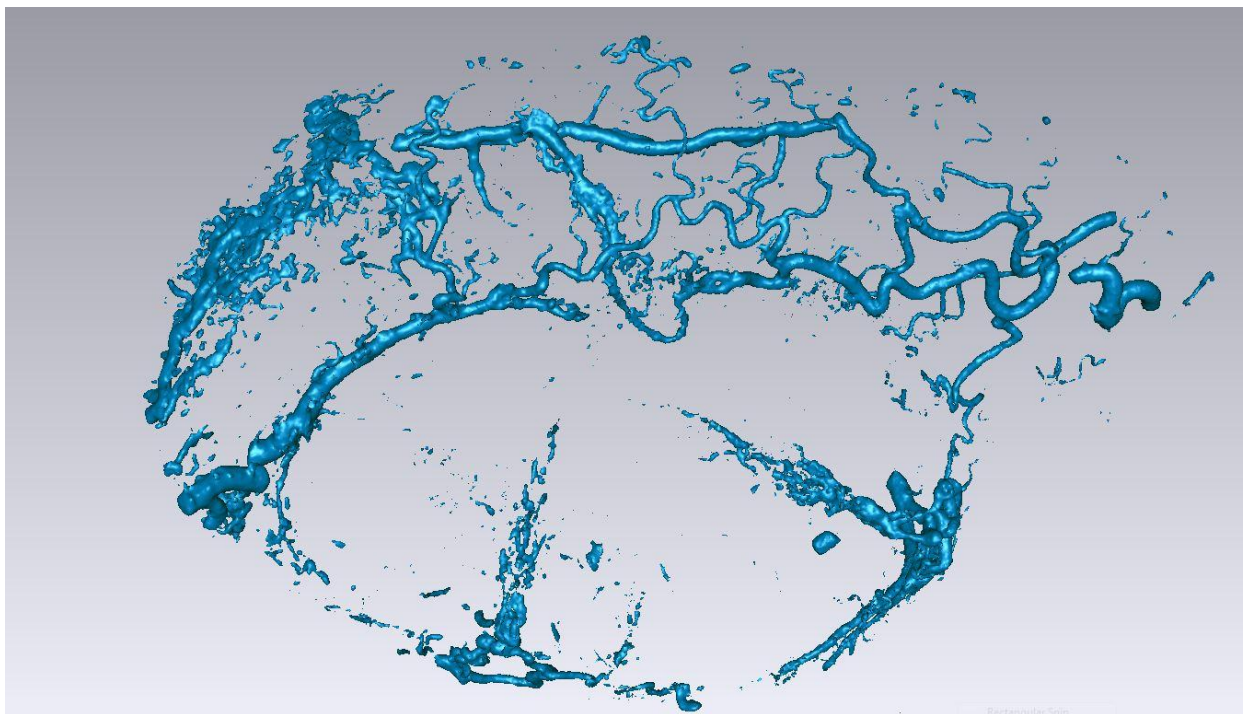
Слика 10. Примена опције *Multiple Slice Edit* (приказ пре и после коришћења) [5]

Када се модел коначно уреди и обликује, треба га извести из програма у облику STL (STereoLithography) фајла како би се наставило са финијим уређивањем површина крвних судова и коначним обликовањем елемента у другим софтверима. 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.

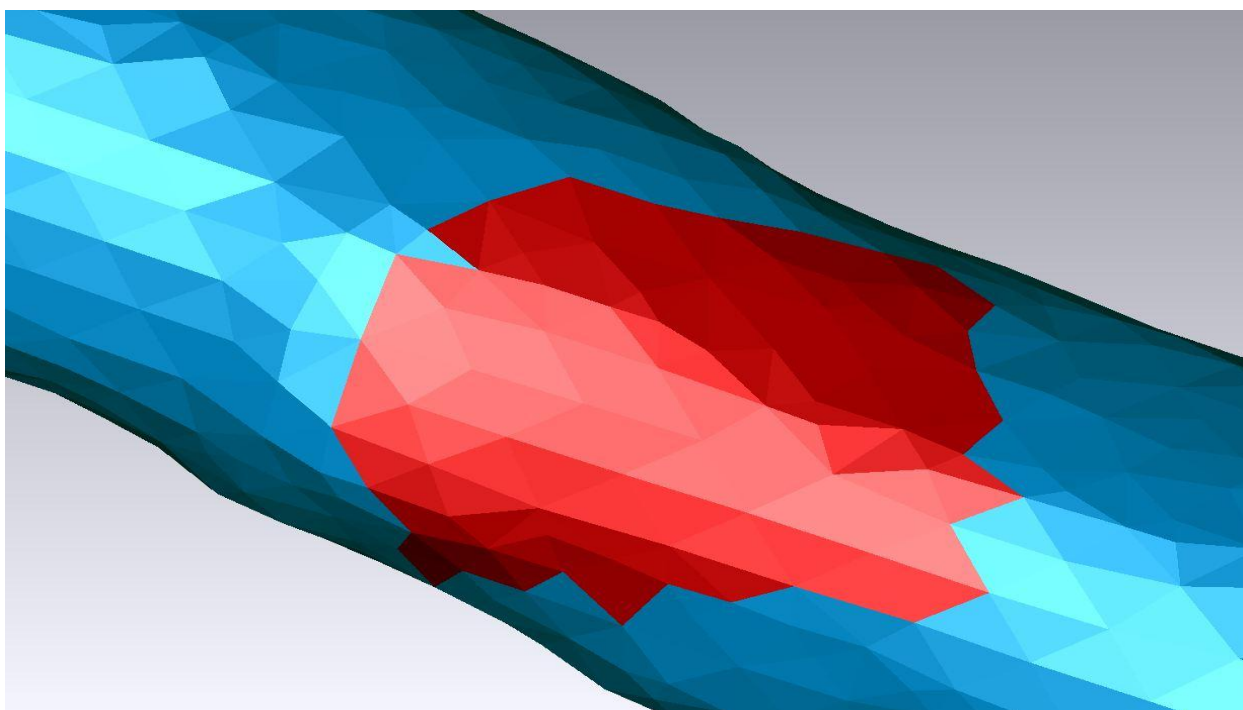


Слика 11. Експортовање фајла у STL формат [5]

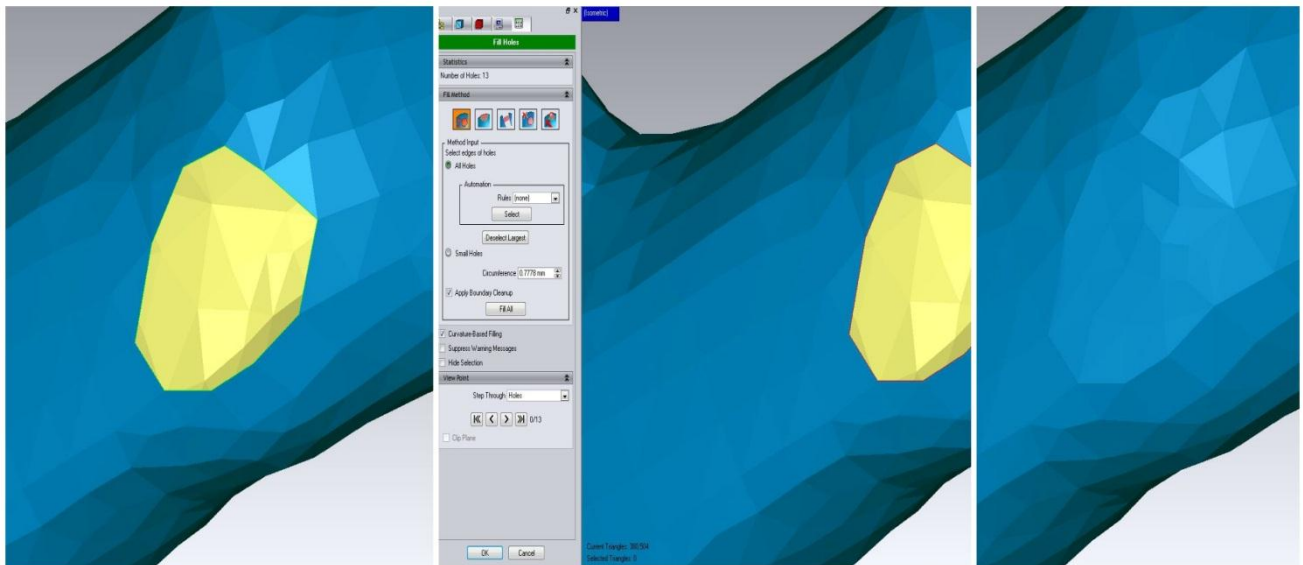
Даље уређивање модела се обавља у програму *Geomagic Studio* у који се увози фајл у облику STL формата. Површина модела се формира у облику троуглова одређене величине и квалитета који се могу кориговати ради лакшег манипулисања моделом. Изглед модела тумора у *Geomagic Studio* приказан је на слици 12. 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 12. Изглед модела тумора у окружењу програма Geomagic Studio

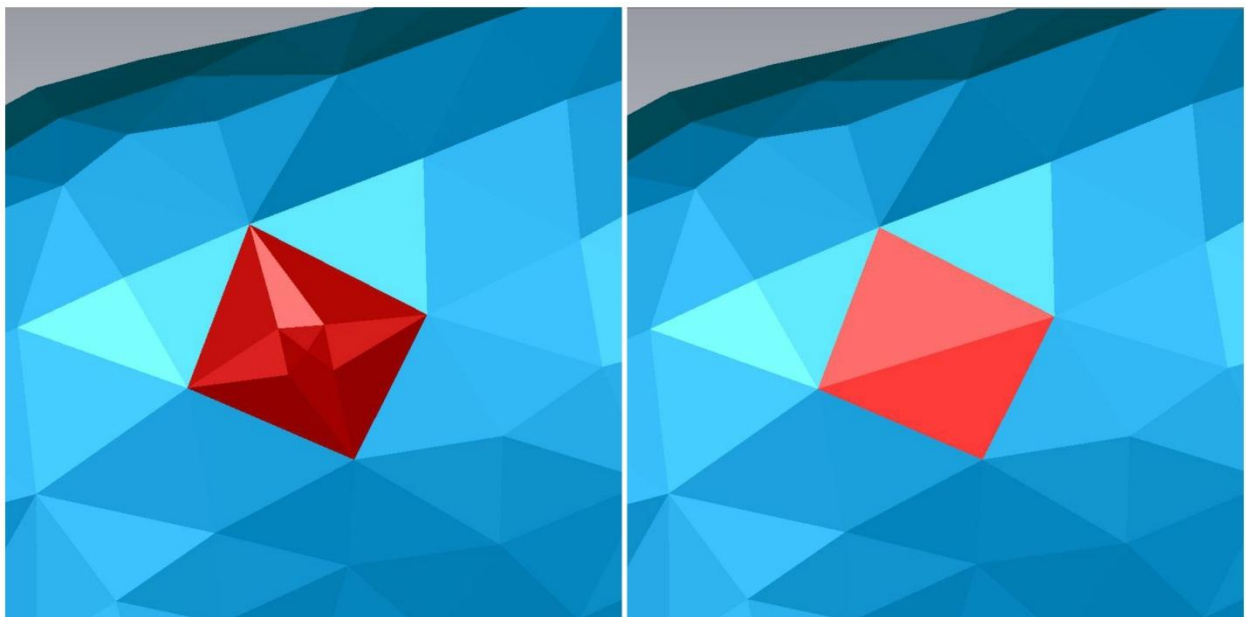


Слика 13. Означавање троуглова у програму



Слика 14. Коришћење опције Fill Holes [5]

Један од корисних алата је и *Repair Intersections* који поправља регије у којима долази до преклапања троуглова или проласка једног троугла кроз други [5].



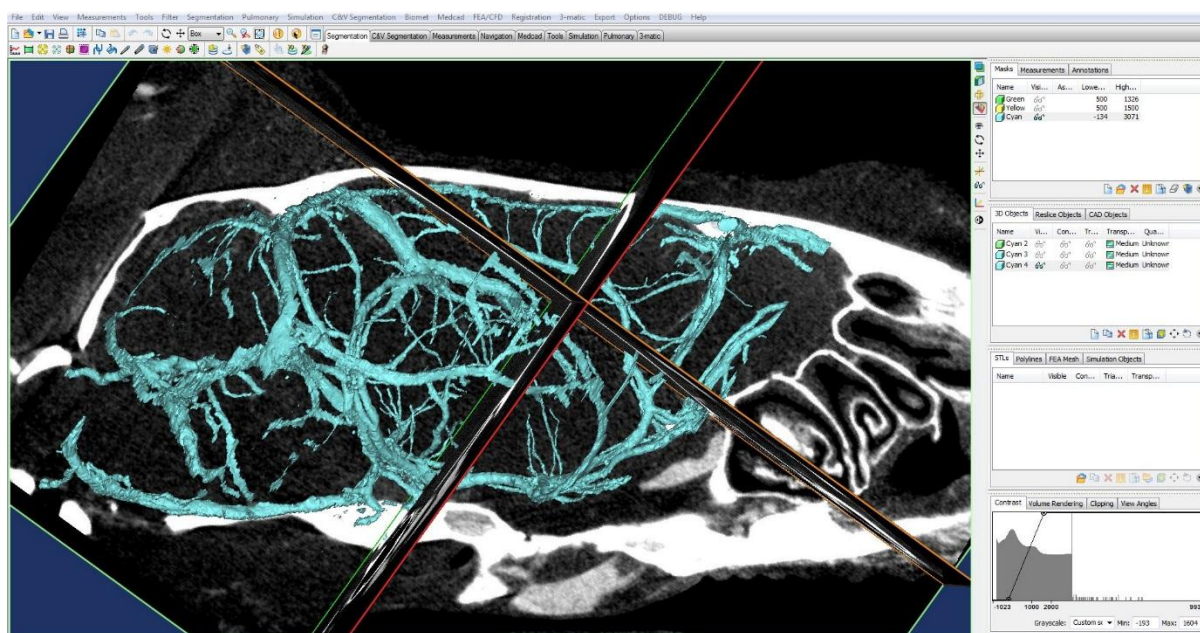
Слика 15. Изглед означених полигона пре и после коришћења опције Defeature [5]

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 14 је приказано попуњавање једног од отвора на површини артерије.

Постоји још пар опција које могу да користе у уређивању модела тумора. 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.

3.2. Модел мозга миша

Као и код претходно описаног модела тумора, исти поступак је примењен приликом реконструкције снимка са СТ скенера код модела мозга миша. Пре свега се учитају сви снимци који су добијени, у програму *Materialise Mimics*, провери се оријентација модела у простору и добија се модел мозга приказан у три равни које су раније поменуте.



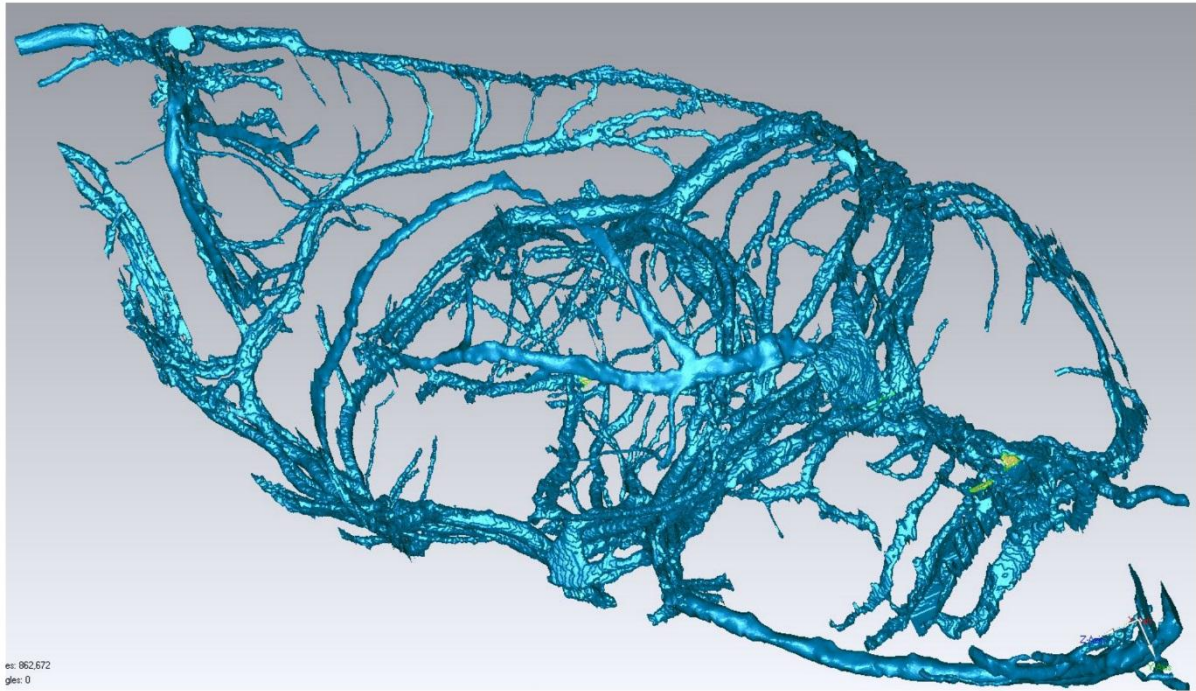
Слика 16. Приказ 3Д модела мозга миша са опцијом *Toggle Reference Planes* које приказују све три равни приказа модела из почетног прозора програма. На слици је приказана маска добијена калкулацијом.

Одстрањивање нежељених делова модела је вршено опцијама *Edit Masks* и *Multiple Slice Edit* у оквиру којих постоје команде *Draw* и *Erase* којима се може накнадно додавати део који недостаје, или брисати вишак модела.

Након коначног уређивања модела, исти треба извести у облику STL формата, као и модел тумора, како би се наставило са финајним уређивањем крвних судова и васкулатуре модела обликовањем елемента. Експортовање фајла се врши командом *Export ASCII STL* где се одабира маска, именује се STL фајл и снима се на рачунару.

Даље уређивање модела се, као и код модела тумора, обавља у програму *Geomagic Studio* у који се увози STL фајл. Модел се приказује у облику 3Д мреже која се састоји од троуглова одређене величине и квалитета који се могу кориговати ради лакшег манипулисања моделом. Изглед модела мозга у *Geomagic Studio* и софтверском пакету CAD Darcy приказан је на слици 17.

Када се модел коначно доведе у стање које је задовољавајуће, снима се у STL формату. Како би за овај модел пустили прорачун и читали фајл у CAD програмском пакету, потребно је извршити скелетизацију. Након експортовања VTK фајла (након вокселизације и скелетизације) врши се даље учитавање модела у CAD програмском пакету, како би се извршила тестирања на притисак, смицајне напоне и остале потребне параметре.



Слика 17. Приказ 3Д модела мозга миша у програму Geomagic Studio и програмском пакету CAD Darcy

4. Софтвер за пре и пост - процесирање и анализу реконструисаних модела тумора и мозга (Darcy CAD)

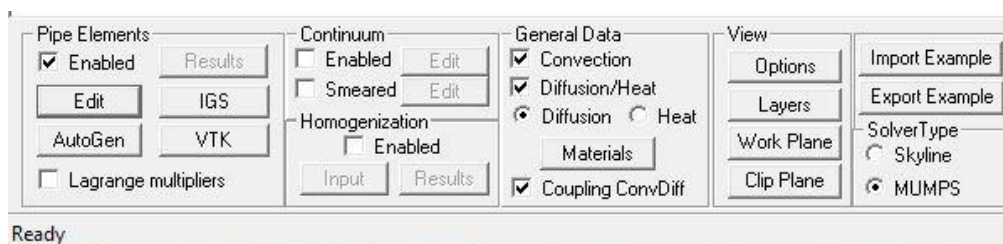
У овом поглављу ће бити описан софтвер који служи за даљу анализу реконструисаних модела тумора и мозга миша, као и поступак добијања решења при задавању граничних услова за моделе. Поменути софтвер је написан у програмском језику C++, коришћењем MFC класа, и садржи мноштво функција које се користе при изради геометрије модела, креирању мреже итд. У оквиру већ постојеће конфигурације програма CAD за потребе модела тумора и мозга креиране су нове класе које омогућавају потпуну функционалност модела.

CAD софтвер је настао као плод дугогодишњег рада у истраживачко развојном центру за биоинжењеринг. Осим модула који омогућавају креирање геометрије модела, препознавање контура, 3Д реконструкцију добијених СТ снимака, било је неопходно додати и опције за реконструкцију која је неопходна када су у питању истраживања биолошких ткива и биолошких материјала, као и модела у једној равни који се заснивају на реконструисању снимака добијених са разних врста скенера или микроскопа.

CAD је креиран уз помоћ MFC класа. MFC омогућава лако креирање графичких интерфејса који су кориснички оријетисани и садрже меније и дијалоге који пружају кориснику прегледнији и лакши рад у програму. Да би се обезбедила боља графичка подршка и визуелна интеракција са корисником, у CAD софтверу је имплементиран OpenGL.

У оквиру библиотеке програма CAD креиране су следеће класе:

- CDlgExample – класа у којој је дефинисана основна функционалност модела који се креира. У оквиру ове класе се дефинишу геометрија модела, границе ткива (континуума), материјал који се користи у оквиру модела, учитавање претходно креираног и извожење добијеног модела, приказ резултата као и сви параметри неопходни за прецизно дефинисање модела и добијање меродавних резултата.
- CDlgEx_PipeElement – класа која обезбеђује функционалност дијалога *Edit Pipe Segments*.
- CDlgEx_AutoPipeGenerator - класа која обезбеђује функционалност дијалога *Automatic Generator*.
- CDlgEx_RealModel - класа која обезбеђује функционалност дијалога *Real Model-IGS*.
- CDlgEx_RealModelVtk - класа која обезбеђује функционалност дијалога *Real Model- VTK*.
- CDlgEx_ContinuumData - класа која обезбеђује функционалност дијалога *Continuum Parameters*.
- CDlgEx_TissueSmeared - класа која обезбеђује функционалност дијалога *Smeared Data*.
- CDlgEx_Equilibrium_Input - класа која обезбеђује функционалност дијалога *Equilibration Parameters*.
- CDlgEx_Diffusion_Mat - класа која обезбеђује функционалност дијалога *General Data*.



Слика 18. Изглед главног дијалога RBC

Дијалог RBC представља главни дијалог у оквиру којег се налазе све остале функције и дијалози који се позивају притиском на одговарајућа поља приказана на слици 18. За обезбеђивање функционалности главног дијалога RBC користи се класа *CDlgEx_RBC*. Ова класа припада класи *CDlgExample* која је део класе *CDialogBar* која је основна класа свих дијалога који представљају екстензију главног прозора апликације. Стога ће све промене које се изврше у оквиру дијалога бити прослеђене родитељу класе, у овом случају класи која се односи на главни прозор апликације.

Као што се види са слике 18, дијалог RBC се састоји из неколико делова као :

1. Pipe Elements
2. Continuum
3. Homogenization
4. General Data
5. View
6. Import/ Export Example
7. Solver Type

Секција Pipe Elements. У оквиру секције Pipe Elements постоји неколико дугмади чијом активацијом се може вршити креирање различитих типова модела. Кликом на check-box се омогућава приступ дијалогу Edit, а кликом на то дугме се отвара дијалог Pipe Segments у коме се могу дефинисати параметри за модел сачињен од цевних елемената. ID дугмета Edit је означено са IDC_BTN_EDIT_PIPE_ELEMENT. Основне методе класе *CPipeElement* која обезбеђује функционалност дијалога Edit Pipe Segments, као и рад у оквиру дијалога **Edit** ће бити детаљније описане у поглављу **Дијалог Edit Pipe Elements**.

Такође у оквиру секције Pipe Elements је дефинисан и дијалог **AutoGen**, који служи за аутоматско генерисање цевних елемената као и домена који окружује мрежу коначних елемената цеви. Такође се за креирани домен могу задавати улазни и излазни параметри (притисак, концентрација или брзина) и дефинисати параметри и геометрија креираних цевних елемената. ID дугмета **AutoGen** је означено са IDC_BTN_EDIT_AUTO_GEN.

Још два дијалога су дефинисана у оквиру ове секције а то су **Real Model IGS** и **Real Model VTK**. У оквиру њих постоји могућност за учитавањем фајлова са екстензијом .igs (Initial Graphic Exchange Specification) и .vtk (Visualization Toolkit) који представљају фајлове 3D геометрије. У оквиру оба дијалога је могуће учитавање одговарајућих фајлова, додавање нових контура и чворова који чине постојеће контуре, као и редуковање шума око модела и учитавање скелетонизованих модела из MATLAB-а. ID дугмета **IGS** је означено са IDC_BTN_EDIT_FROM_IGS, а ID дугмета **VTK** је IDC_BTN_EDIT_FROM_VTK.

Секција Continuum. Ова секција садржи два дијалога : **Edit Continuum Parameters** и **Edit Smeared Data**. У дијалогу Edit Continuum Parameters креирамо 2Д или 3Д домен који окружује мрежу коначних елемената цеви, задајемо улазне параметре домена (притисак, концентрација или брзина) како за 2Д тако и за тродимензионални континуум. ID дугмета Edit Continuum Parameters је IDC_BTN_EDIT_CONTINUUM. Дијалог Smeared Data је везан за специјални начин моделирања капилара који се налазе у ткиву, дефинисањем запреминског удела у континууму, транспортног коефицијента и стохастичких параметара. ID овог дугмета је IDC_BTN_EDIT_SMEARED.

Секција Homogenization. Ову секцију чине дијалози **Input** и **Results**. У оквиру дијалога Input (Equilibration Parameters) постоје опције за хомогенизацију 2Д или 3Д континуума у сва три координатна правца, као и за подешавање параметара конвекције и одговарајућих коефицијената при различитим типовима транспорта. ID дугмета **Equilibration Parameters** је IDC_BTN_EDIT_EQ_INPUT. Дијалог Results се активира након завршетка калкулације модела.

Секција General Data. Секција General Data нам пружа могућност да дефинишемо транспортне процесе (конвекција или дифузија/ пренос топлоте). У оквиру ове секције се налази дијалог **Materials**. Овај дијалог нам омогућава да за сваки од транспортних процеса који су наведени, задамо жељене вредности одговарајућих коефицијената за дефинисани транспортни процес. Такође се може дефинисати временска функција и њен изглед током времена. ID дугмета **Materials** је IDC_BTN_EDIT_MATERIAL.

Секција View. У оквиру ове целе секције се налази неколико дијалога : **Options, Layers, Work Plane, Clip Plane**. Сви ови дијалози и функције које су повезане њима нам омогућавају лакши преглед визуелног приказа модела као и неке специјалне опције као на пример преглед половине и унутрашњости модела, координатне равни, сакривање одређених делова модела и слично.

Опције Import/ Export Example нам омогућавају да учитамо постојећи или да извеземо креирани модел из програма. ID дугмета **Import Example** је IDC_BTN_EXAMPLE_IMPORT, а дугмета **Export Example** је дефинисан као IDC_BTN_EXAMPLE_EXPORT.

4.1. Генерисање мреже у CAD- у

Приликом учитавања фајла формата STL у CAD Darcy, користи се *MeshGenerator* помоћу којег се дефинише и креира спољашња 3Д мрежа. Софтверски код *MeshGenerator*- а је имплементиран у CAD софтверу у циљу генерисања мреже.

Поступак генерисања мреже је следећи :

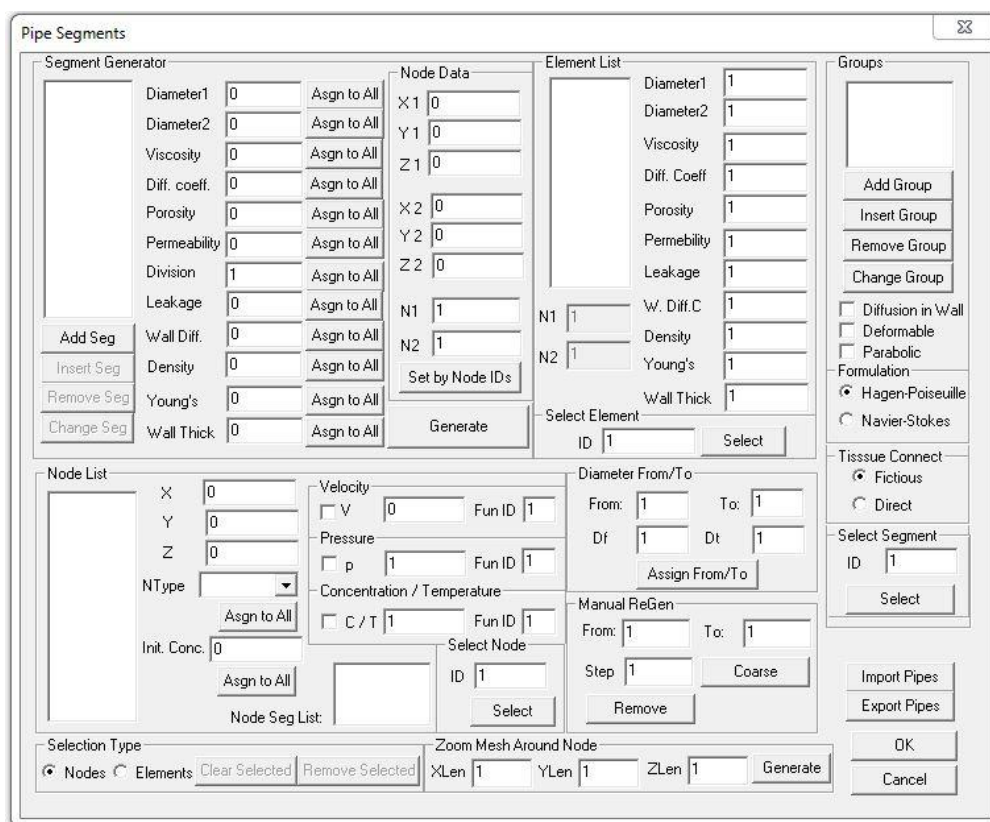
- Након отварања прозора *Import STL* у оквиру дијалога *Continuum Parameters*, и селектовања одговарајућег фајла, позива се *MeshGen* коме се прослеђује списак спољашњих површина (*face*- ева) 3Д мреже модела.
- Онда се *MeshGen*- у прослеђује и списак 1Д сегмената капилара како би се чворови 3Д коначних елемената ткива (континуума) поклопили са одговарајућим чворовима 1Д коначних елемената капиларне мреже.

- На крају, *MeshGenerator* креира тетраедре (четворочворне коначне елементе) а затим се користи одговарајући конвертер који креиране тетраедарске елементе конвертује у осмочворне коначне елементе које користимо у РАКТ коду за решавање система једначина применом методе коначних елемената.

4.2. Дијалог Edit Pipe Segments

У оквиру дијалога Edit Pipe Segments (слика 19) могуће је креирати геометрију модела у виду цевних елемената. Овај дијалог садржи неколико одељака који су везани за поједине делове геометрије модела. Дијалог Edit Pipe Segments је повезан са остатком апликације преко ID назива IDC_BTN_EDIT_PIPE_ELEMENT.

Како би поменути дијалог уопште био доступан, мора се означити check-box поред дугмета Edit, чијим чекирањем активирамо поље дијалога Edit у оквиру главног дијалога RBC. Овај check-box је део главног дијалога, а функција која се активира чекирањем је OnButtonCheckPipeElems која је део класе CDlgEx_RBC. ID check-box-a је IDC_CHECK_PIPEELEMENTS.



Слика 19. Изглед дијалога Edit Pipe Segments

Функција којом се омогућава активирање дијалога Edit Pipe Segments је дата као :

```
void CDlgEx_RBC::OnButtonCheckPipeElems()  
{  
    UpdateData(TRUE);  
    GetDlgItem(IDC_BTN_EDIT_PIPE_ELEMENT)->EnableWindow(m_bPipeElems);  
    UpdateData(FALSE);  
}
```

За обезбеђивање функционалности дијалога Edit Pipe Segments користи се класа CDlgEx_PipeElement. Ова класа припада већој класи CDialog која представља основну класу за све модалне и немодалне дијалоге MFC-a. Модални оквир за дијалог мора бити затворен од стране корисника пре наставка апликације. Други тип оквира за дијалог дозвољава кориснику да прикаже оквир за дијалог и да се врати на други задатак без искључивања или уклањања оквира за дијалог. У ову другу врсту дијалога спада дијалог RBC.

Функције и променљиве класе CDlgEx_PipeElement су декларисане у оквиру фајлова “DlgEx_PipeElement.h” и “DlgEx_PipeElement.cpp”.

Као што је наведено, дијалог Edit Pipe Segments је подељен у неколико сегмената, а то су :

- Segment Generator
- Element List
- Node List
- Groups
- Diameter From/ To
- Manual ReGen
- Selection Type
- Zoom Mesh Around Node
- Formulation
- Tissue Connect

Свака од набројаних секција поседује одређен број поља за унос вредности, а свако од тих поља има свој јединствени ID преко којег је повезано са одговарајућим променљивама класе CDlgEx_PipeElement.

4.2.1. Секција Segment Generator

Ова секција дијалога нам омогућава да креирамо сегменте који чине наш модел, као и да сваки појединачни сегмент задамо параметре који га карактеришу. Секција се састоји од листе сегмената која представља списак сегмената модела, дугмади **Add**, **Remove**, **Insert** и **Change Seg**, која служе за додавање, уклањање, уметање и промену постојећих сегмената, и поља за унос параметара сегмената (слика 19). У табели 4 је дат преглед параметара и поља за унос података ове секције.

Табела 4. Параметри геометрије модела као и одговарајуће променљиве класе *CDlgEx_PipeElement* и ID називи дијалога *Edit Pipe Segments*

Параметар	Променљива класе CDlgEx_PipeElement	ID поља дијалога Edit Pipe Segments
Diameter 1	m_dDiameter1	IDC_EDIT_DIAMETER1
Diameter 2	m_dDiameter2	IDC_EDIT_DIAMETER2
Viscosity	m_dViscosity	IDC_EDIT_VISCOSITY
Diff. coeff	m_dDiffCoeff	IDC_EDIT_DIFF_COEFF
Porosity	m_dPorosity	IDC_EDIT_POROSITY
Permeability	m_dPermeabil	IDC_EDIT_PERMEABIL
Division	m_nDivision	IDC_EDIT_DIVISION
Leakage	m_dLeakCoeff	IDC_EDIT_LEAKAGE
Wall. Diff	m_dWDiffCoeff	IDC_EDIT_WDIFF_COEFF
Density	m_dDensityMat	IDC_EDIT_DENSITY_MAT
Young's	m_dYoungModul	IDC_EDIT_YOUNG_MODUL
Wall Thick	m_dWallThick	IDC_EDIT_WALL_THICK

Листа сегмената је стандардна листа из библиотеке C++ CListBox, њен ID је *IDD_DLG_DARCY_PIPES*, а променљива која је везана за ту листу је *m_SegmentList*. Као што је речено, ова листа нам служи као списак свих сегмената који су генерисани у оквиру модела. Сваки сегмент се састоји од два чвора који га одређују. Испод ове листе се налазе дугмићи за манипулацију са листом сегмената, а се десне стране су поља за унос параметара. У оквиру тих поља постоје одређене карактеристике које су везане за цевне елементе или флуид, а неке су везане за ткиво односно зид капилара.

Параметри *Diameter 1* и *Diameter 2* представљају почетни и крајњи пречник једног сегмента. У зависности од дужине, разлика у вредности почетног и крајњег пречника се апроксимира по дужини сегмента (слика 19). Вискозност флуида (сила која се одупире протицању неке течности кроз неку другу течност или материјал) је дефинисана параметром *Viscosity*. Вредност овог параметра зависи од флуида који се креће кроз модел и услова при којим се кретање обавља. Дифузиони коефицијент (*Diff. coeff*) је параметар који се дефинише у оквиру Фиковог закона, и представља брзину протицања масе кроз површину која је нормална на правац кретања масе. Вредности овог коефицијента су различите за различите флуиде (нпр. за кисеоник износи $1.97 \text{ e-}5 \frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$).

Порозност (*Porosity*) је карактеристика везана за зид цеви, и представља проценат шупљина у материјалу зида кроз који може да се креће флуид. Вредност овог параметра може бити од 0 до 1. Пропустљивост (*Permeability*) је параметар који се такође односи на зид капилара и представља способност крвног суда да омогући мањим молекулима (лекова, воде, хранљивих материја) улаз или излаз из капилара. *Division* нам омогућава да редукујемо или повећамо број чворова дуж једног линијског елемента. *Leakage* (цурење) је карактеристика капиларног зида и представља укупну запремину флуида који исцури кроз поре које постоје на зиду капилара.

Дифузиони коефицијент зида (*Wall. Diff*) је такође карактеристика зида која представља параметар дифузије која се одвија кроз зид капилара који се састоји од ендотерних ћелија. Приликом моделирања деформабилних цевних елемената, значајну улогу играју карактеристике материјала и геометрија зида. Ове карактеристике су описане параметрима *Density*, *Young's* и *Wall Thick*. Густина ћелијског зида се задаје у оквиру

поља за унос *Density* а Јангов модул, који представља карактеристику материјала, у оквиру поља *Young's*. Последњи параметар у овом низу је *Wall Thick* тј. дебљина зида који чини капилар.

Уколико желимо да додамо нови сегмент у оквиру нашег модела, то можемо да урадимо кликом на дугме **AddSeg** након чега се у листи сегмената додаје нови члан на крају постојећег списка. Такође, ако корисник жели да уклони одређени сегмент из модела, то може да учини означавањем жељеног сегмента у листи и кликом на дугме **RemoveSeg**. Преостале две функције које се налазе у оквиру ове секције су **InsertSeg** која служи за уметање сегмента на одговарајуће место у листи, и опција **ChangeSeg** којом је могуће мењати параметре постојећег сегмента у листи.

У оквиру ове исте секције се налази и део *Node Data* који нам даје информацију о координатама почетног и крајњег чвора тренутно селектованог сегмента. Пошто се сегменти које креирамо налазе у простору, за оба чвора који чине један сегмент су приказане све три координате (X1, Y1, Z1 за први чвор, X2, Y2, Z2 за други чвор).

Испод секције *Node Data* се налазе два поља за унос, са ознакама N1 и N2. Ова два поља служе за нумерисање почетног и крајњег чвора означеног сегмента.

Након било које измене унете у било ком пољу за унос или кликом на неки од дугмића испод листе, потребно је кликнути на дугме **Generate** како би се све измењене вредности запамтиле у одговарајућим променљивим везаним за одговарајућа поља за унос или листу сегмената.

4.2.2. Секција Element List

Ова секција се налази поред претходно описане секције у дијалогу и везана је за елементе који чине један сегмент нашег модела. Изглед је сличан секцији *Segment Generator* са сличним опцијама и то су листа елемената која нам даје информацију око списка и броја елемената модела, поља за унос која су карактеристике или капиларног зида или флуида који струји кроз цевне елементе, поља за брзо селектовање жељеног елемента и информацију о нумерацији чворова селектованог елемента.

Листа елемената је стандардна листа из библиотеке C++ CListBox, њен ID је IDC_LIST_ELEMENTS, а променљива која је везана за ту листу је m_ElementList. Као што је речено, она нам даје информацију о броју елемената у оквиру модела. Сваки елемент има свој ID, и кликом на било који од елемената отвара се могућност за промену параметара сваког елемента. Параметри су слични онима који су описани у оквиру сегмената : почетни и крајњи пречник сваког елемента, вискозност флуида и дифузиони коефицијент, порозност, пропустљивост зида и цурење, дифузиони коефицијент, Јангов модул, густина и дебљина зида капилара.

Као и код претходне секције, имамо могућност да видимо од којих чворова се састоји сваки од елемената, само у овом случају не можемо да вршимо ре- нумерацију. Уколико желимо да означимо неки од елемената са листе без претраживања исте, то можемо да урадимо уписивањем одговарајућег броја елемента у поље за унос у оквиру секције *Select Element* како бисмо брже приступили неком од елемената.

4.2.3. Секција Node List

Ова секција садржи листу чворова који чине елементе модела који су претходно описани. Листа чворова је стандардна листа из библиотеке C++ CListBox, њен ID је IDC_LIST_NODES, а променљива која је везана за ту листу је m_NodeList. Сваки чвор има свој ID на основу којег је сортиран у листи. Поред листе чворова, постоје и три поља за унос која приказују координате у простору тренутно означеног чвора из листе (X, Y, Z).

Такође, у оквиру ове секције постоји и падајући мени под називом *NType* који омогућава да дефинишемо тип сваког од чворова који чине елементе модела. Могуће је изабрати четири различита типа за чвор :

- -2 Wall – када је означени чвор део зида капилара.
- -1 Outlet – када је означени чвор излазни
- 0 Free – када је означени чвор део слободне површине
- 1 Inlet - када је означени чвор улазни.

Поред овог падајућег менија постоји и опција за додељивање једног статуса свим чворовима (*Asgn to All*). Такође, свим чворовима се може задати иницијална концентрација, уношењем вредности у поље за унос *Init. Conc.*

Ова секција нам пружа и могућност за задавање граничних услова који су нам потребни за добијање решења која ће касније бити приказана. За сваки чвор модела се може поставити три врсте улазних параметара (ограничења) : брзина, притисак и концентрација/ температура. Уобичајено је да се на улазним и излазним чворовима задају ограничења, а то се врши кликом на одговарајући чвор из листе, затим се одабере жељени улазни/ излазни параметар (брзина, притисак или концентрација) кликом на одговарајући *check-box* поред поља за унос вредности, и коначним уношењем вредности се дефинише улазни/ излазни параметар модела.

Као и код листе елемената, могуће је брзо приступити неком од чворова, уношењем ID-ја одговарајућег чвора и кликом на дугме *Select* у простору ће бити означен жељени чвор.

4.2.4. Секција Diameter From/ To

Пошто је сваки модел који се креира одређених димензија, а у конкретном случају моделирања капилара преко цевних елемената сваки сегмент има свој пречник, потребно је након моделирања задати верно одговарајуће пречнике свим сегментима. У дијалогу *Edit Pipe Segments* је то остварено секцијом *Diameter From/ To*.

Најпре се дефинише којој грани модела се додељује пречник, и исконтролише да ли су сви чворови те гране поређани хронолошки (по опадајућим и растућим цифрама) како би пречник био исправно задат. Некада је потребно извршити ре- нумерацију чворова. У пољу за унос се уписује чвор почетка гране (од којег задајемо пречник- *From*) и чвор којим се грана којој задајемо пречник завршава (чвор до којег задајемо пречник- *To*). Након тога се унесу вредности почетног пречника (*Df- Diameter from*) и вредност

крајњег пречника гране (*Dt- Diameter to*). Додељивање се врши тако да се дуж гране апроксимира вредност разлике почетног и крајњег пречника како не би долазило до огромних разлика дуж гране капилара. Такође је могуће доделити свим гранама исти пречник, коришћењем дугмета *Assign From/ To*.

4.2.5. Секција Groups

Ова секција нам даје преглед тренутног броја домена модела који су учитани/ креирани у софтверу. Састоји се од листе која приказује тренутни број домена, њен ID је *IDC_LIST_GROUPS* а променљива која је везана за ову листу је *m_PipeGroupList*. Као и код осталих листа, могуће је додавати нови домен (*Add Group*), уклањати постојеће (*Remove Group*), уносити нове домене са карактеристикама постојећих из листе (*Insert Group*) и уређивање параметара већ креираних домена (*Change Group*).

Овде је могуће и задати особине зида капилара селектовањем три *check- box*- ова : *Diffusion in Wall* (дифузија у зиду капилара), *Deformable* (да је зид капилара деформабилан) и *Parabolic* (параболичан профил). Исто тако, могуће је задати начин формулације модела : *Navier –Stoke*- совим једначинама или *Hagen- Poiseuille* – овом методом.

Приликом формирања капиларне мреже тумора и мозга, потребно је учитати ткиво које окружује васкулатуру и у коју је она уроњена. Како би *MeshGenerator* могао да направи мрежу, одговарајући чвор 1Д капиларне мреже и 3Д ткива морају да се поклопе приликом повезивања. Ово повезивање се врши одабиром између два *check- box*-а на два начина : фиктивним елементима (*Fictious*) и директним повезивањем чворова (*Direct*).

У оквиру овог дијалога постоји и секција која нам служи за лакше означавање и манипулацију чворовима и елементима. То је секција *Selection Type* и у оквиру ње можемо да изаберемо да ли ћемо да уређујемо број чворова или елемената модела. Кликом на *Nodes/ Elements* бирамо између чворова/ елемената модела, у програмском окружењу мишем селекујемо жељене чворове/ елементе и опцијом *Remove Selected* одстрањујемо означене чворове/ елементе из модела.

4.3. Класе и динамички низови у CAD Darcy

У оквиру CAD Darcy софтвера постоји велики број класа које су дефинисане за различите дијалоге, као и динамичких низова везаних за њих. Овде ће бити поменуте неке од њих, које имају важну улогу приликом креирања модела.

4.3.1. Класа CPipeDomain

Ова класа је дефинисана у оквиру *header* фајла главног дијалога *RBC* под називом *RBCData.h*. У оквиру ње су дефинисана четири динамичка низа као и променљиве које се односе на секцију *Groups* у дијалогу *Edit Pipe Segments*. У глобалу, ова класа се односи на домене који се креирају у оквиру модела а којих може бити више и који се смештају у листу која је описана претходно, а њен ID је *IDC_LIST_GROUPS*.

Елементи ове класе су, као што је наведено, четири динамичка низа :

- *CArray <CPipeElement, CPipeElement&> m_Segments* - овај динамички низ служи да се у њему складиште сви креирани сегменти у оквиру модела једног домена. Сви креирани сегменти из листе *IDD_DLG_DARCY_PIPES* се уписују у овај низ.
- *CArray <CPipeNode, CPipeNode&> m_Nodes* - овај динамички низ служи да се у њему складиште сви креирани елементи у оквиру модела једног домена. Сви креирани елементи из листе *IDC_LIST_ELEMENTS* се уписују у овај низ.
- *CArray <CPipeElement, CPipeElement&> m_Elements* - овај динамички низ служи да се у њему складиште сви креирани чворови елемената у оквиру модела једног домена. Сви креирани чворови из листе *IDC_LIST_NODES* се уписују у овај низ.
- *CArray<UINT,UINT&> TissueNodes* – овај динамички низ служи да складишти чворове 1Д капиларне мреже који су уроњени у 3Д домен околног ткива. Сви чворови који имају додира или пролазе кроз ткиво се нумеришу и складиште у овом низу.

Променљиве које су дефинисане у оквиру ове класе су дате у табели 5.

Табела 5. Параметри и одговарајуће променљиве класе *CPipeDomain* и ID називи поља дијалога *Edit Pipe Segments*

Параметар	Променљива класе CPipeDomain	ID поља дијалога Edit Pipe Segments
Layer ID	m_nLayerID	IDC_EDIT_LAYERID
Formulation	m_Formulation	IDC_RADIO_HAGEN IDC_RADIO_NAVIER
Tissue Connect	m_ConnectType	IDC_RADIO_FICTIV IDC_RADIO_DIRECT
Wall Diffusion	m_bWallDiffus	IDC_CHECK_WALLDIFF
Deformable	m_bDeformable	IDC_CHECK_DEFORMABLE
Parabolic	m_bParabolic	IDC_CHECK_PARABOLIC

Приликом креирања модела, генеришу се сегменти, елементи и чворови који одређују елементе, за сваки домен. Променљиве (*m_Segments*, *m_Nodes* и *m_Elements*) из динамичких низова, који су горе описани, се уписују у динамички низ *CArray<CPipeDomain, CPipeDomain&> m_PipeDomains1D* који је везан за листу домена (*Groups*) у дијалогу *Edit Pipe Segments*. На основу података из наведених променљивих, креира се домен који се приказује у листи *IDC_LIST_GROUPS*. За сваки од следеће креираних домена, поступак креирања је исти.

4.3.2. Класа *CPipeElement*

Класа *CPipeElement* је дефинисана такође у оквиру *header* фајла главног дијалога *RBC* под називом *RBCData.h*. Она се односи на све елементе који се креирају у оквиру дијалога *Edit Pipe Segments*. У склопу ње су дефинисани параметри који су приказани у дијалогу, а њихове променљиве и ID поља за унос вредности су приказани у табели 4. Елементи ове класе се након креирања прослеђују у динамички низ *CArray*

`<CPipeElement, CPipeElement&> m_Elements` а затим у низ `CArray<CPipeDomain, CPipeDomain&> m_PipeDomains1D` где заједно са осталим променљивама чине укупан домен.

4.3.3. Класа CPipeNode

CPipeNode је класа дефинисана у *header* фајлу главног дијалога RBC под именом *RBCData.h*. Ова класа се односи на чворове који се креирају и чине елементе модела, у оквиру дијалога *Edit Pipe Segments*. Параметри који одређују чворове су приказани у табели 6.

Табела 6. Параметри и одговарајуће променљиве класе CPipeNode и ID називи поља дијалога Edit Pipe Segments

Параметар	Променљива класе CPipeNode	ID поља дијалога Edit Pipe Segments
X coord	m_dX	IDC_EDIT_NODE_XN
Y coord	m_dY	IDC_EDIT_NODE_YN
Z coord	m_dZ	IDC_EDIT_NODE_ZN
Initial Conc	m_dInitConc	IDC_EDIT_INIT_CONC
Presc Conce	m_bPrescConce	IDC_CHECK_CONCE
Presc Press	m_bPrescPress	IDC_CHECK_PRESS
Presc Veloc	m_bPrescVeloc	IDC_CHECK_VELOC
Presc Conce	m_dPrescConce	IDC_EDIT_CONCE
Presc Press	m_dPrescPress	IDC_EDIT_PRESS
Presc Veloc	m_dPrescVeloc	IDC_EDIT_VELOC
FunID Conce	m_nFunIDConce	IDC_EDIT_FUN_IDC
FunID Press	m_nFunIDPress	IDC_EDIT_FUN_IDP
FunID Veloc	m_nFunIDVeloc	IDC_EDIT_FUN_ID

Променљиве ове класе се након креирања елемената прослеђују у динамички низ `CArray<CPipeNode, CPipeNode&> m_Nodes` а након тога у низ `CArray<CPipeDomain, CPipeDomain&> m_PipeDomains1D` где заједно са осталим параметрима генеришу одговарајући домен.

4.3.4. Класа CTissueDomain3D

Класа CTissueDomain3D је дефинисана у оквиру фајла *RBCData.h*. Ова класа се односи на генерисање 3Д домена (ткива) које окружује капиларну мрежу која је урођена у њега. Ова класа садржи седам динамичких низова који ће бити редом наведени и објашњени :

- `CArray<CFluidFace, CFluidFace&> FaceList` – овај динамички низ служи да се у њему складишти списак свих површина (*face*-ева) који се креирају након учитавања STL фајла у CAD Darcy. Тај списак креираних површина се онда шаље *MeshGenerator*-у који на основу њих креира мрежу коначних 3Д елемената.
- `CArray<Math3d::M3d, Math3d::M3d&> PointList` - овај динамички низ служи да се у њему уписује списак тачака ($N_1, N_2, N_3 \dots N_n$) које ограничавају сваки од креираних *face*-ева STL модела. Тај списак се такође прослеђује *MeshGen*-у који креира мрежу.

- *CArray <CElement3D,CElement3D> Elements* - овај динамички низ служи да се у њему складиште сви 3Д елементи који су резултат прављења мреже *MeshGenerator*- а и који чине домен од интереса.
- *CArray <CNode3D,CNode3D> Nodes* – садржај овог динамичког низа јесте списак 3Д чворова који чине и ограничавају сваки од креираних 3Д елемената домена.
- *CArray <CPrescribed3D,CPrescribed3D> Prescribed* – у овом динамичком низу се складиште унапред задата ограничења за сваки од чворова елемената.
- *CArray<UINT,UINT> NodeMap* – овај динамички низ служи да складишти чворове 3Д мреже домена који су у контакту са чворовима 1Д капиларне мреже. Сви чворови који имају додира или пролазе кроз ткиво се нумеришу и складиште у овом низу.

Приликом креирања STL домена, прво се учита фајл одговарајућег .stl формата. Затим се тај модел подели на одговарајући број површина (*face*- ева) и складишти у *FaceList*, и тачака које ограничавају те површине које се складиште у низу *PointList*. Списак тачака се шаље *MeshGen*- у који креира мрежу коначних елемената, и као резултат враћа програму домен издељен 3Д коначним елементима који су ограничени 3Д чворовима. Сви ови параметри који су набројани претходно, се заједно шаљу и уписују у динамички низ *CArray<CTissueDomain3D, CTissueDomain3D> m_TissueDomains3D* који је везан за листу домена у оквиру секције *Fluid data* дијалога *Continuum Parameters*. На основу наведених података, креира се домен који се приказује у листи IDC_LIST_DOMAINS.

Садржај ове класе сачињавају променљиве које су дефинисане у њој, а приказане су у табели 7.

Табела 7. Параметри и одговарајуће променљиве класе CTissueDomain3D и ID називи поља дијалога Continuum Parameters

Параметар	Променљива класе CPipeNode	ID поља дијалога Continuum Parameters
Max EA	m_dMaxEA	IDC_EDIT_MAX_EA
Conv Mat	m_nConvMatID	IDC_EDIT_MAT_CONV
Diff Mat	m_nDiffMatID	IDC_EDIT_MAT_DIFF
Pipe Connected	m_bPipeConnect	IDC_CHECK_PIPES
Inn Domain	m_nInnDomainID	IDC_EDIT_INN_DOMAIN
Div X	m_nFluidDivX	IDC_EDIT_DIVX
Div Y	m_nFluidDivY	IDC_EDIT_DIVY
Div Z	m_nFluidDivZ	IDC_EDIT_DIVZ
Len X	m_dFluidLenX	IDC_EDIT_LENX
Len Y	m_dFluidLenY	IDC_EDIT_LEN Y
Len Z	m_dFluidLenZ	IDC_EDIT_LENZ
Rot Angle X	m_dRotAngleX	IDC_EDIT_ROTATE_X
Rot Angle Y	m_dRotAngleY	IDC_EDIT_ROTATE_Y
Domain Type	m_nDomainType	IDC_CMB_DTYPE

4.3.5. Класа CFluidFace

Ова класа се односи на површине које се креирају након читавања STL фајла у CAD Darcy софтверу. У оквиру ње се дефинише тип сегмента који се креира на тако што сегмент може да узме неку од дефинисаних вредности :

```
typedef enum
{
    FST_WALL      = 1,
    FST_FREE      = 2,
    FST_INL       = 3,
    FST_OUT       = 4
}FluidSegType;
```

Такође, у оквиру ње је дефинисан динамички низ *CArray<Math3d::M3d, Math3d::M3d>* *m_P* у који се смешта списак тачака које ограничавају сваки од креираних *face*-ева STL-а. Поред њега, креиран је и низ *CArray<UINT, UINT>* *m_NodeIDs* у који се смештају ID-ови чворова STL фајла.

4.3.6. Класа CElement3D

Класа CElement3D садржи у себи променљиву у коју се смештају ID-ови креираних 3Д коначних елемената мреже (UINT *m_nID*). Уз то, креиран је и низ *CArray<UINT, UINT>* *m_NodeIDs* у који се смештају ID-ови чворова STL фајла, као и у класи CFluidFace.

4.3.7. Класа CNode3D

Ова класа садржи у себи променљиве у које се уносе ID-ови креираних чворова 3Д коначних елемената мреже (UINT *m_nID*), као и координате сваког од чворова (*m_Coords*). Променљиве ове класе су приказане у табели 8.

Табела 8. Параметри и одговарајуће променљиве класе CNode3D и ID називи поља дијалога Continuum Parameters

Параметар	Променљива класе CNode3D	ID поља дијалога Continuum Parameters
Presc Conce	<i>m_bPrescConce</i>	IDC_CHECK_CONCE
Presc Press	<i>m_bPrescPress</i>	IDC_CHECK_PRESS
Presc Veloc	<i>m_bPrescVeloc</i>	IDC_CHECK_VELOC
Presc Conce	<i>m_dPrescConce</i>	IDC_EDIT_CONCE
Presc Press	<i>m_dPrescPress</i>	IDC_EDIT_PRESS
Presc Veloc	<i>m_dPrescVeloc</i>	IDC_EDIT_VELOC
Fun ID Conce	<i>m_nFunIDConce</i>	IDC_EDIT_FUN_IDC
Fun ID Pressure	<i>m_nFunIDPress</i>	IDC_EDIT_FUN_IDP
Fun ID Velocity	<i>m_nFunIDVeloc</i>	IDC_EDIT_FUN_ID

Такође, креирана је променљива типа *typedef NodeType* у коју се смештају подаци о типу чвора : -2- када је означени чвор део зида капилара, -1 Pressure – када је у означеном чвору задат притисак, 0 Free – када је означени чвор део слободне површине и 1 Concentration - када је у означеном чвору задата концентрација.

4.3.8. Класа CPrescribed3D

Ова класа је везана за задавање вредности граничних услова у чворовима креираних 3Д елемената. У оквиру ње је дефинисано неколико променљивих : `m_nNodeID` – променљива која нам даје информацију о ID – ју чвора који селекујемо, `m_nDegree` – променљива која може да има вредности 1, 2 и 3 где је 1- задати притисак, 2- задата концентрација, 3- задата брзина. Такође, дефинисана је и променљива `m_nFunID` у коју се смешта податак о функцији која је одабрана.

5. Резултати

5.1. Модел мозга миша

Као што је објашњено, модел мозга миша се састоји из два домена :

1. 1Д коначних елемената – васкулатура, са артеријским и венским делом
2. 3Д коначни елементи – ткиво мозга.

Спрега између 1Д и 3Д елемената је остварена коришћењем фиктивних 1Д елемената. Уз то, гранични услови модела су следећи :

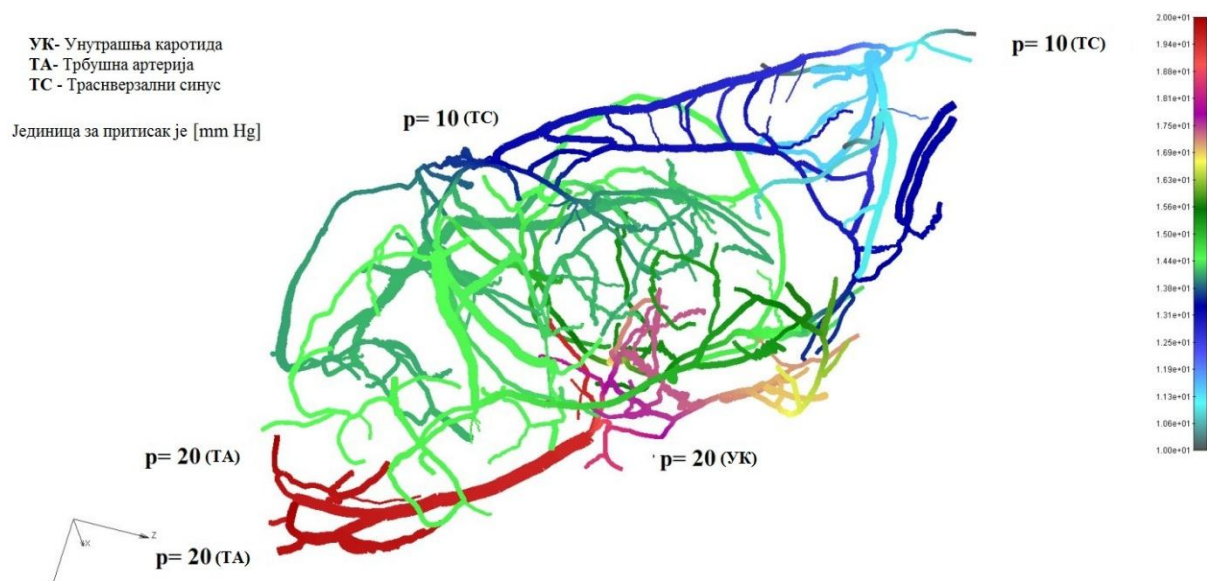
- Улазни притисак на улазу главних артерија (на пример : унутрашња каротида и трбушна артерија) и излазни притисак главних вена (на пример : рострална ринална вена и трансверзални синус). Према градијенту притиска између улазног и излазног дела, крв струји од артерија (1Д) ка ткиву мозга (3Д) а након тога од ткива ка излазу (венама). лек такође има исту путању.
- Концентрације на улазним и излазним крвним судовима.

У случају овог модела задати су следећи притисци : 20mm Hg на улазу у капиларе (УК и ТА), и 10mm Hg на излазу из вена (ТС), као и произвољне вредности концентрација : 20 mol на улазним капиларима (УК и ТА) и 0 mol на излазним венама (ТС).

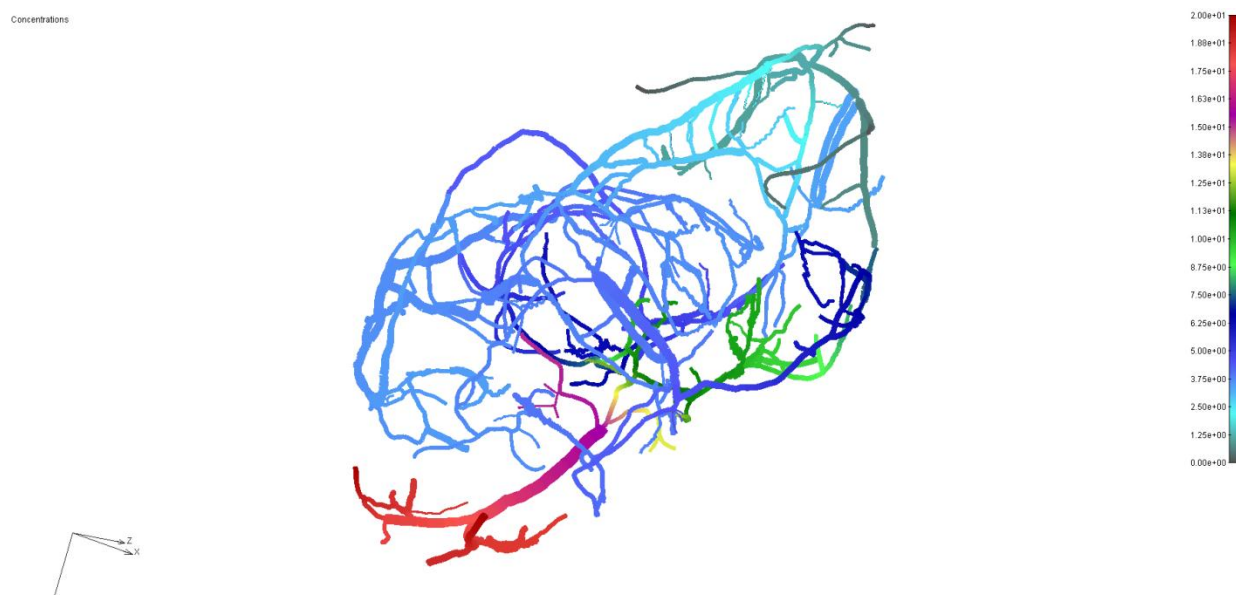
На даље су дати резултати који представљају особине модела. Стварне практичне вредности компјутерских симулација у истраживању, у циљу бољег разумевања транспорта лекова кроз мозак, захтевају бољу сарадњу између тима који врши моделирање и истраживача укључених у рад у лабораторији.

Улазни параметри модела су :

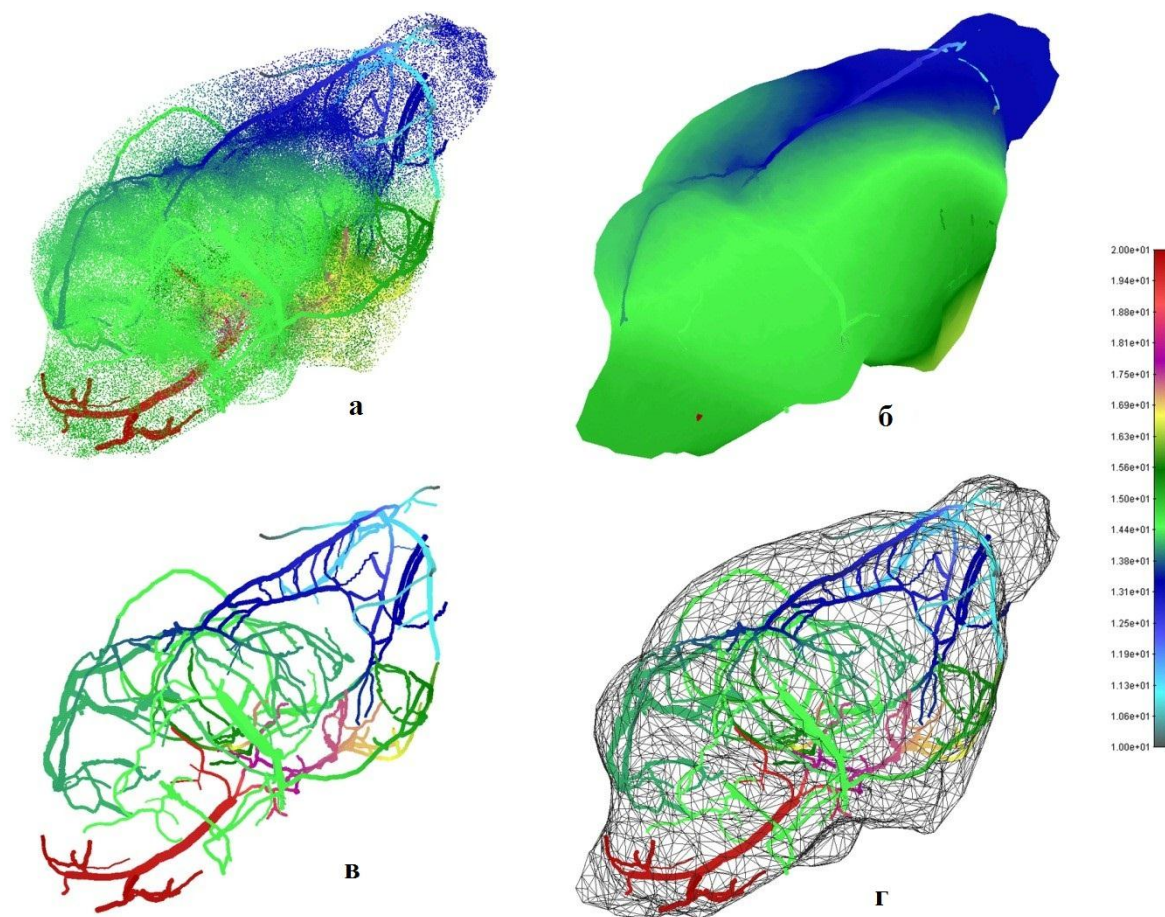
- Улазни притисак : 20 mm Hg
- Излазни притисак : 10mm Hg
- Улазна концентрација : 20 molar
- Излазна концентрација : 0 molar
- Вискозност (вода) : 7.5×10^{-6} mmHg s
- Коефицијент цурења зида : 1×10^{-11} mm /s (конвенктивни транспорт кроз зид)
- Пропустљивост капиларног зида : 100 mole / mm² s (дифузиони транспорт кроз зид)
- Дифузиони коефицијент у капиларима : 1×10^{-4} mm²/s
- Дифузиони коефицијент у ткиву мозга : 0.2 mm²/s
- Дарсијев коефицијент у ткиву мозга : 1.33×10^{-11} [mm² / mmHg s]



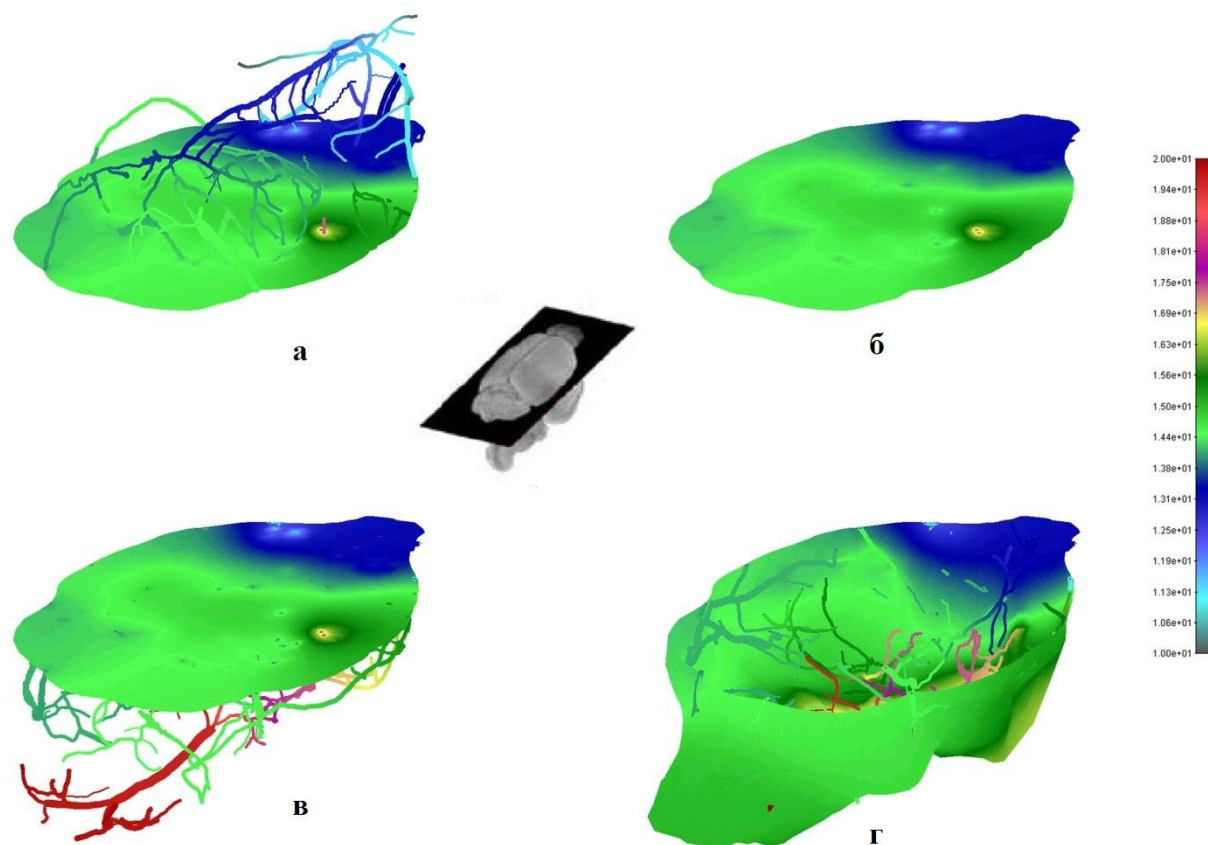
Слика 20. Нумерички 1Д модел васкулатуре мозга миша. Поље притисака симулације МКЕ ($P_{max}=20\text{mmHg}$, $P_{min} = 10\text{mmHg}$). Визуализација 1Д мреже КЕ са задатим вредностима притисака



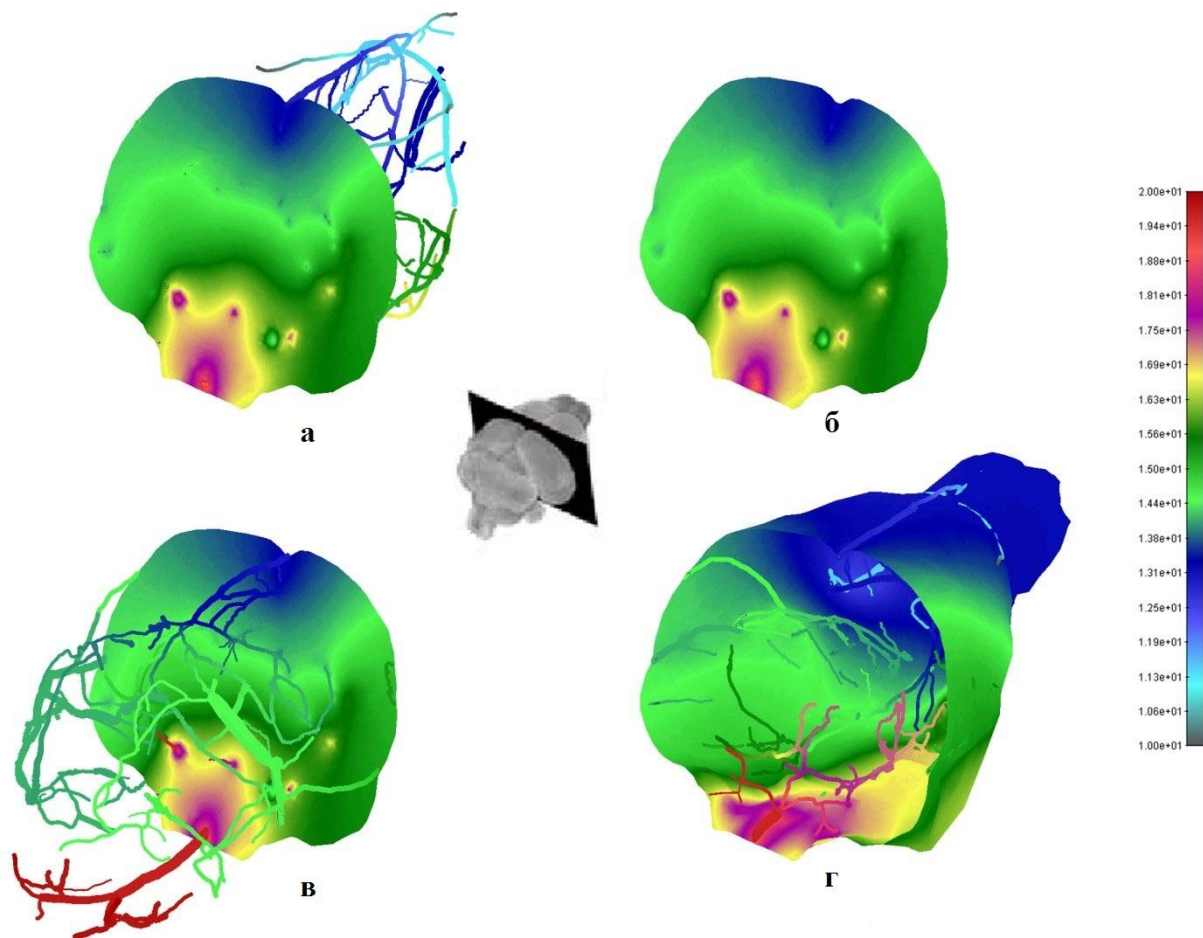
Слика 21. Нумерички 1Д модел васкулатуре мозга миша. Поље концентрација $C_{IN} = 20$ molar, $C_{OUT} = 0$ molar, $t = 2$ s (први временски корак)



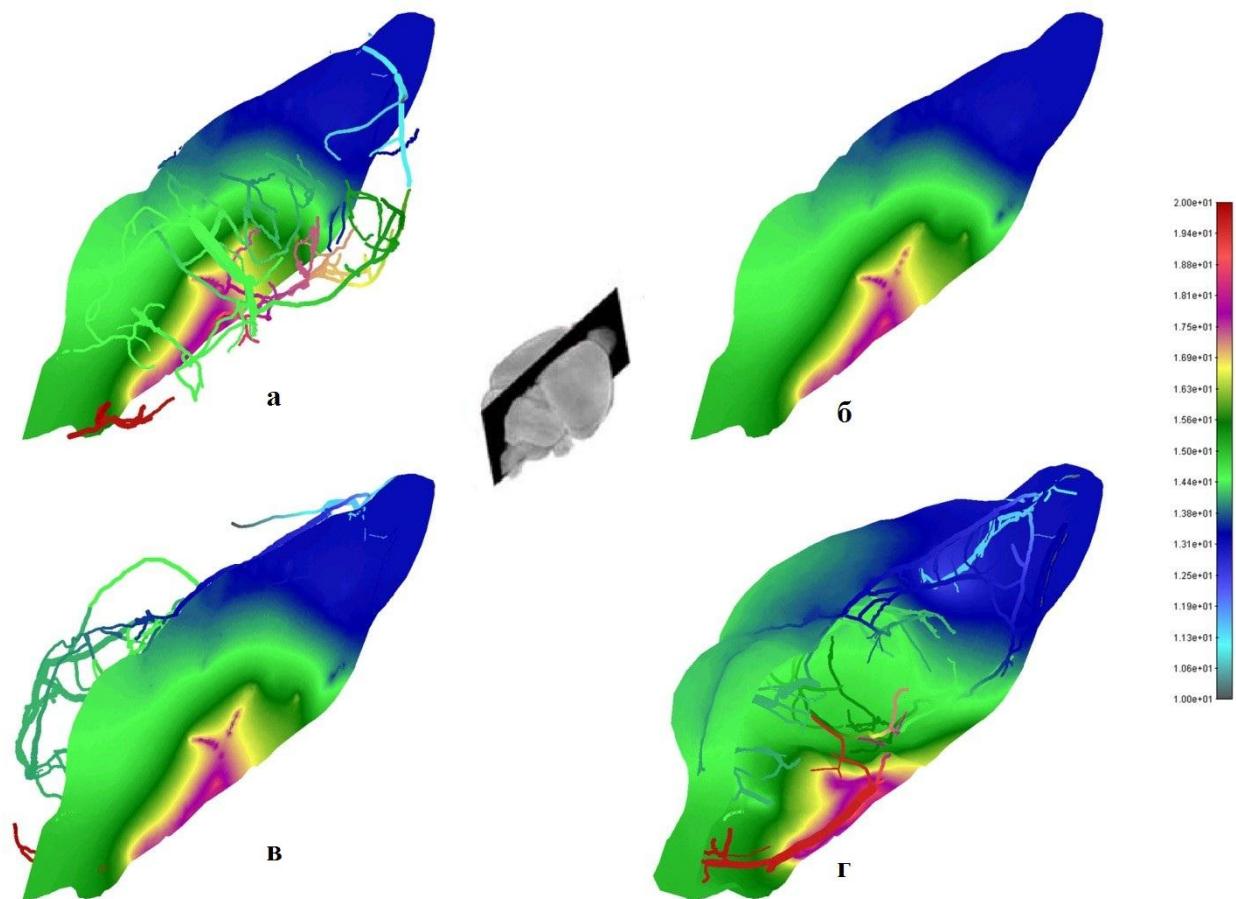
Слика 22. Модел мозга миша. Расподела притисака ($P_{\max}=20\text{mmHg}$, $P_{\min}=10\text{mmHg}$). (а) 1Д васкуларна мрежа заједно са 3Д мрежом – 3Д мрежа представљена тачкама; (б) Потпун 1Д и 3Д модел; (в) 1Д васкуларна мрежа; (г) 1Д васкуларна мрежа са спољашњом мрежом 3Д модела



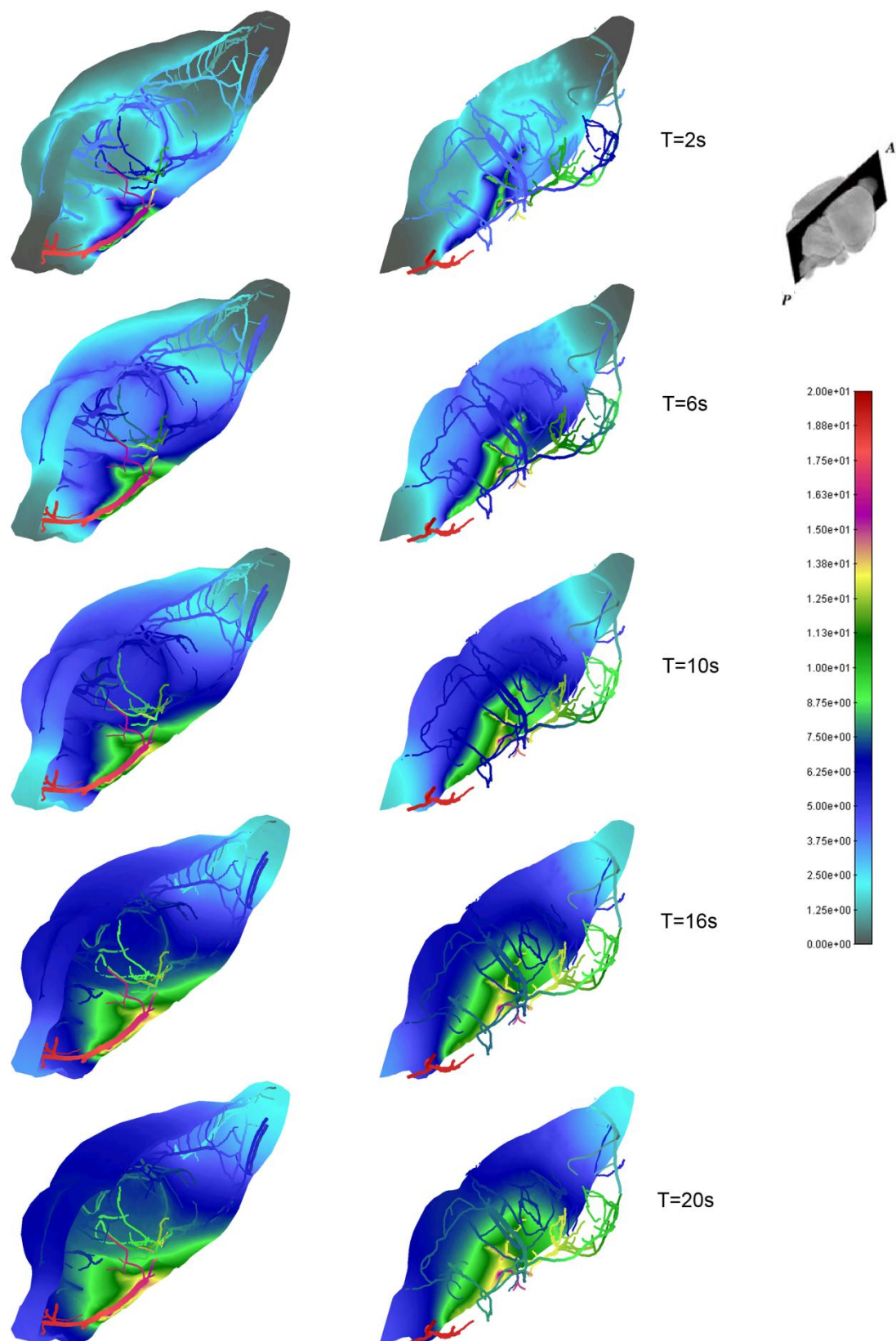
Слика 23. Модел мозга миша. Расподела притисака ($P_{\max}=20\text{mmHg}$, $P_{\min}=10\text{mmHg}$). Хоризонтална раван пресека. (а) Горњи део 1Д модела заједно са хоризонталном равни пресека 3Д мреже; (б) Хоризонтална раван пресека само 3Д мреже; (в) Доњи део 1Д модела заједно са хоризонталном равни пресека 3Д мреже; (г) Доњи део 1Д модела заједно са 3Д процепом (пресечено хоризонталном равни)



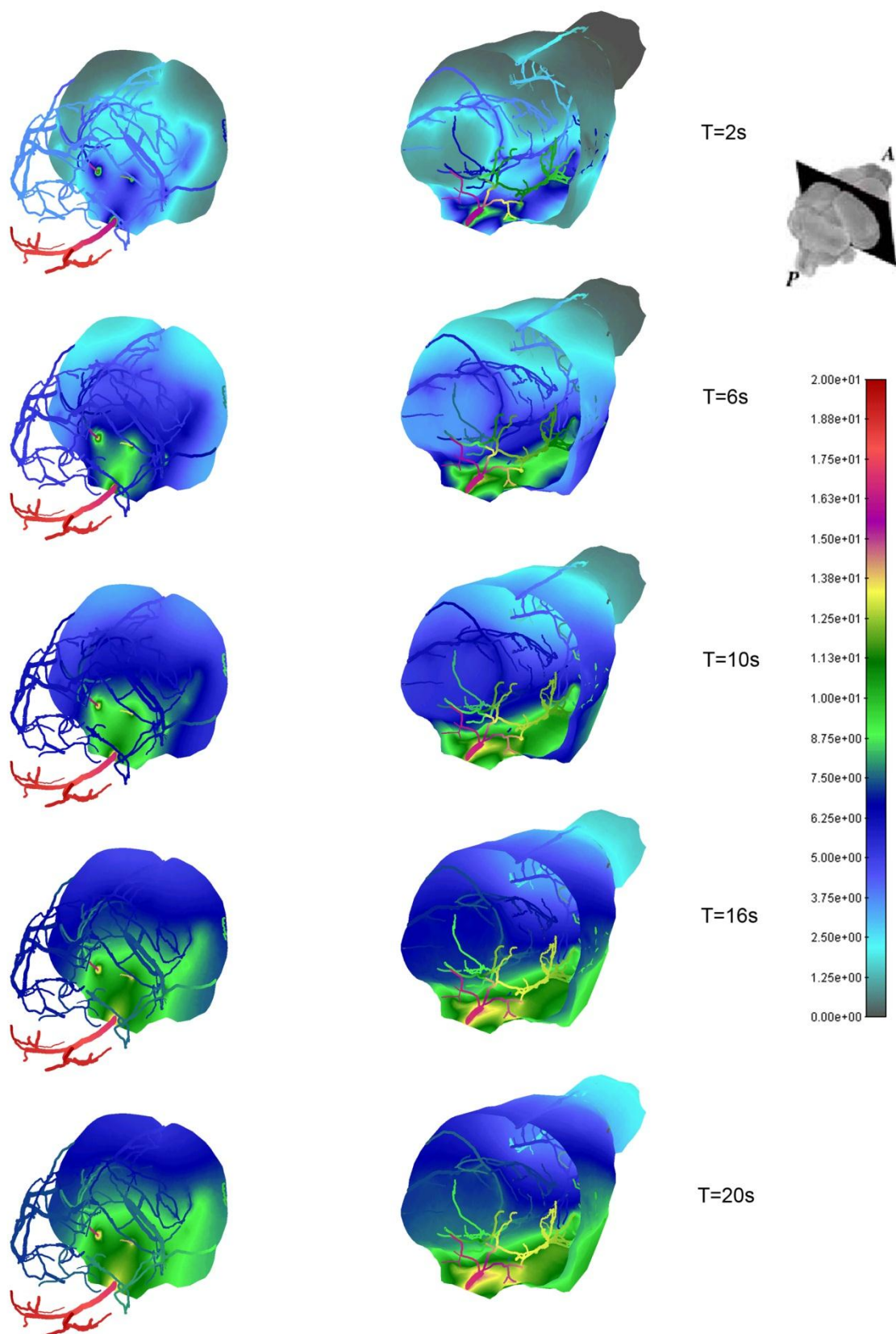
Слика 24. Модел мозга миша. Расподела притисака ($P_{\max}=20\text{mmHg}$, $P_{\min}=10\text{mmHg}$). Коронална равна пресека. а) Предњи део 1Д васкулатуре заједно са короналном пресечном равни 3Д мреже; б) Коронална пресечна равна 3Д мреже ткива; в) Задњи део 1Д васкулатуре заједно са короналном пресечном равни 3Д мреже; г) Задњи део 1Д модела заједно са задњим делом 3Д процепца (пресечених короналном равни)



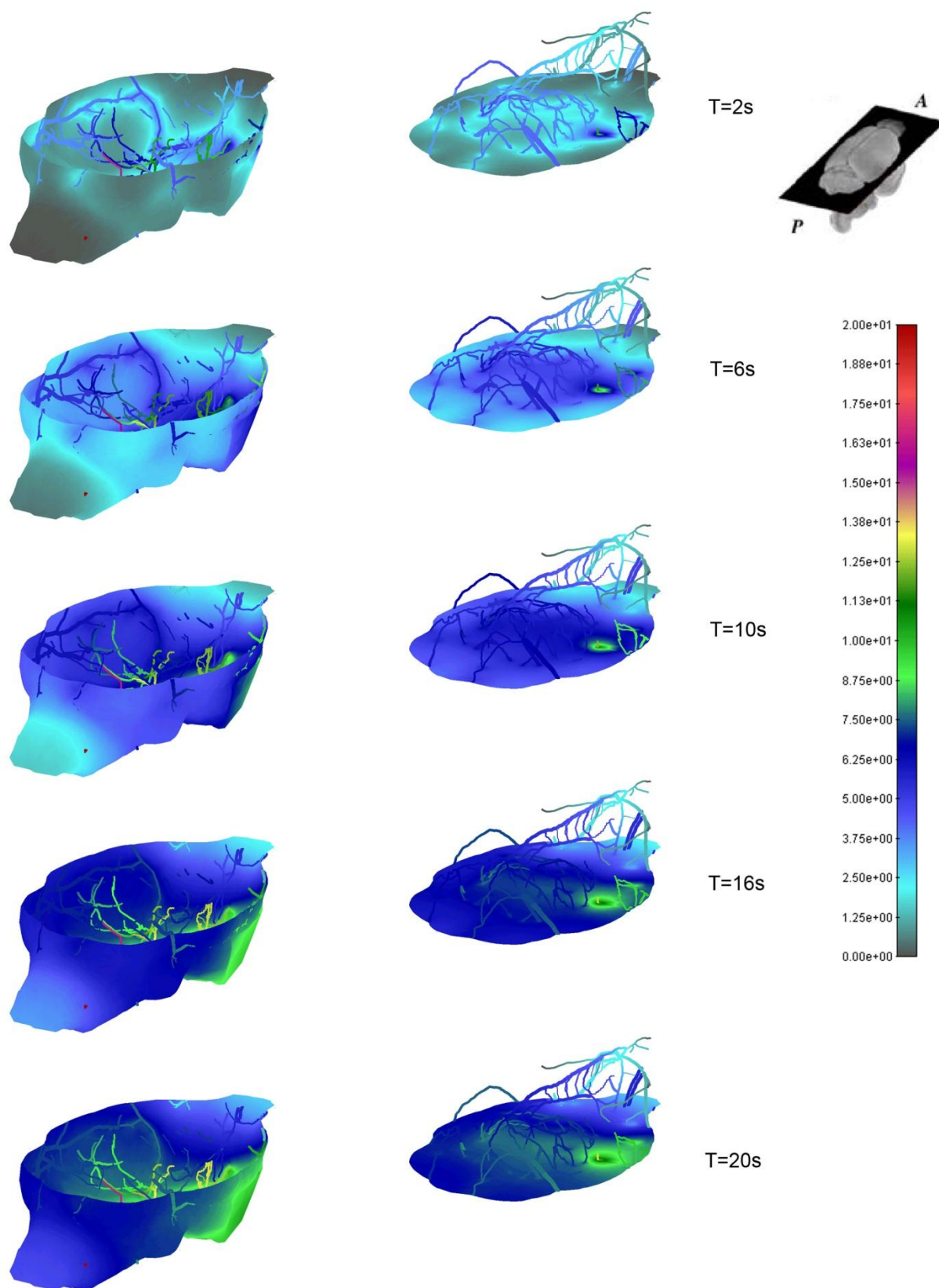
Слика 25. Модел мозга миша. Расподела притисака ($P_{\max}=20\text{mmHg}$, $P_{\min}=10\text{mmHg}$). Сагитална равна пресека. а) Десни део 1Д васкулатуре заједно са сагиталном равни пресека 3Д мреже; б) Сагитална равна пресека 3Д мреже ткива; в) Леви део 1Д васкулатуре заједно са сагиталном равни пресека 3Д мреже; г) Леви део 1Д модела заједно са левим погледом на 3Д процеп (пресечених сагиталном равни)



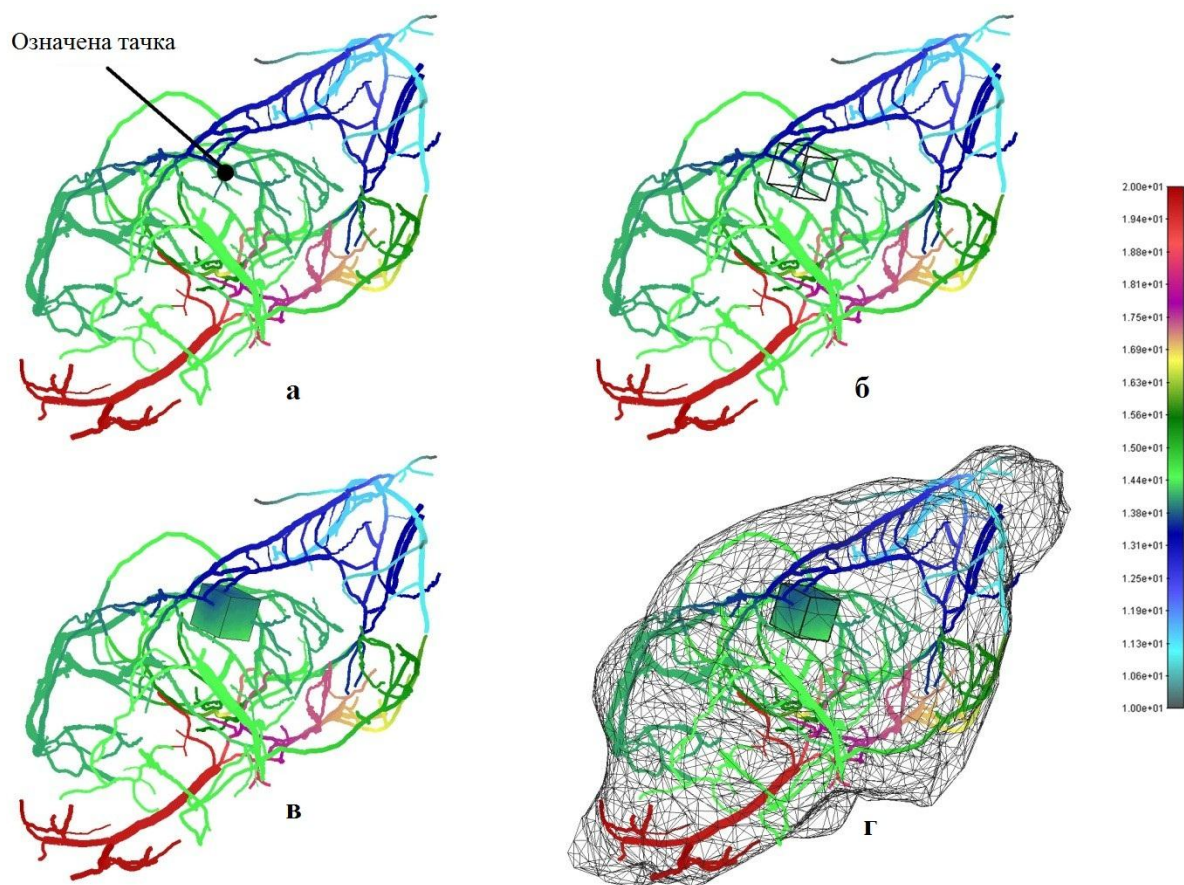
Слика 26. Модел мозга миша. Расподела концентрације ($C_{max} = 20 \text{ mol}$, $C_{min} = 0 \text{ mol}$). Сагитална пресечна раван. Решења за пет различитих временских тренутака. 3Д процеп (лево) и десни део васкулатуре (десно)



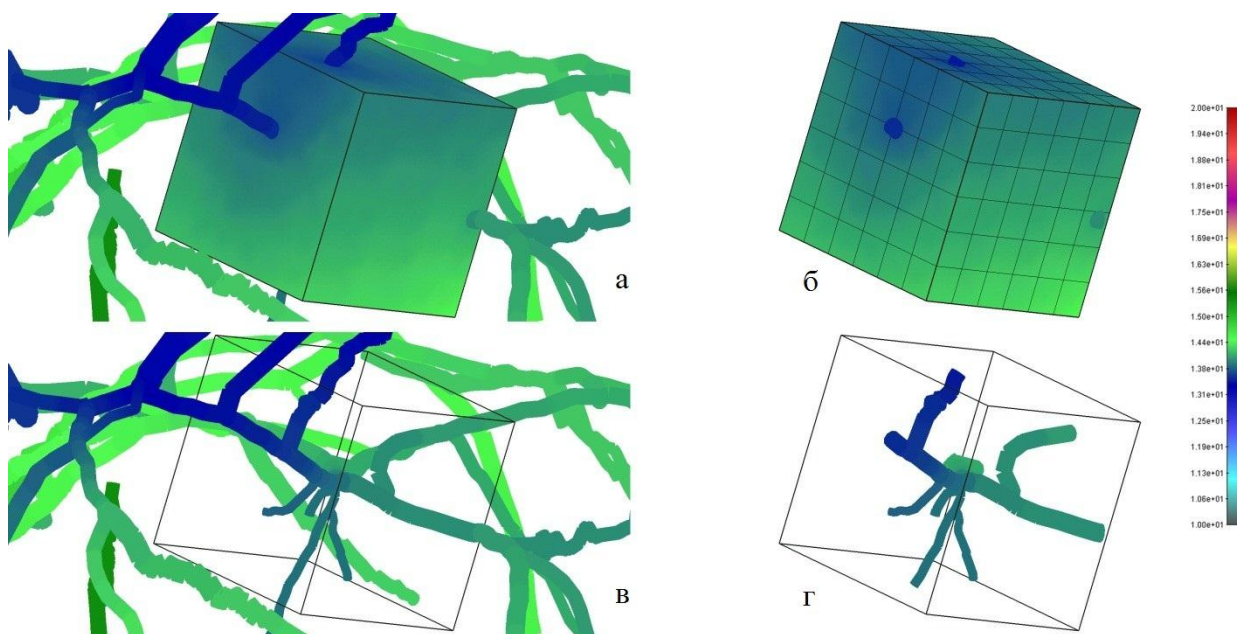
Слика 27. Модел мозга миша. Расподела концентрације ($C_{\max} = 20 \text{ mol}$, $C_{\min} = 0 \text{ mol}$). Сагитална пресечна раван. Решења за пет различитих временских тренутака. 3Д процеп (лево) и десни део васкулатуре (десно)



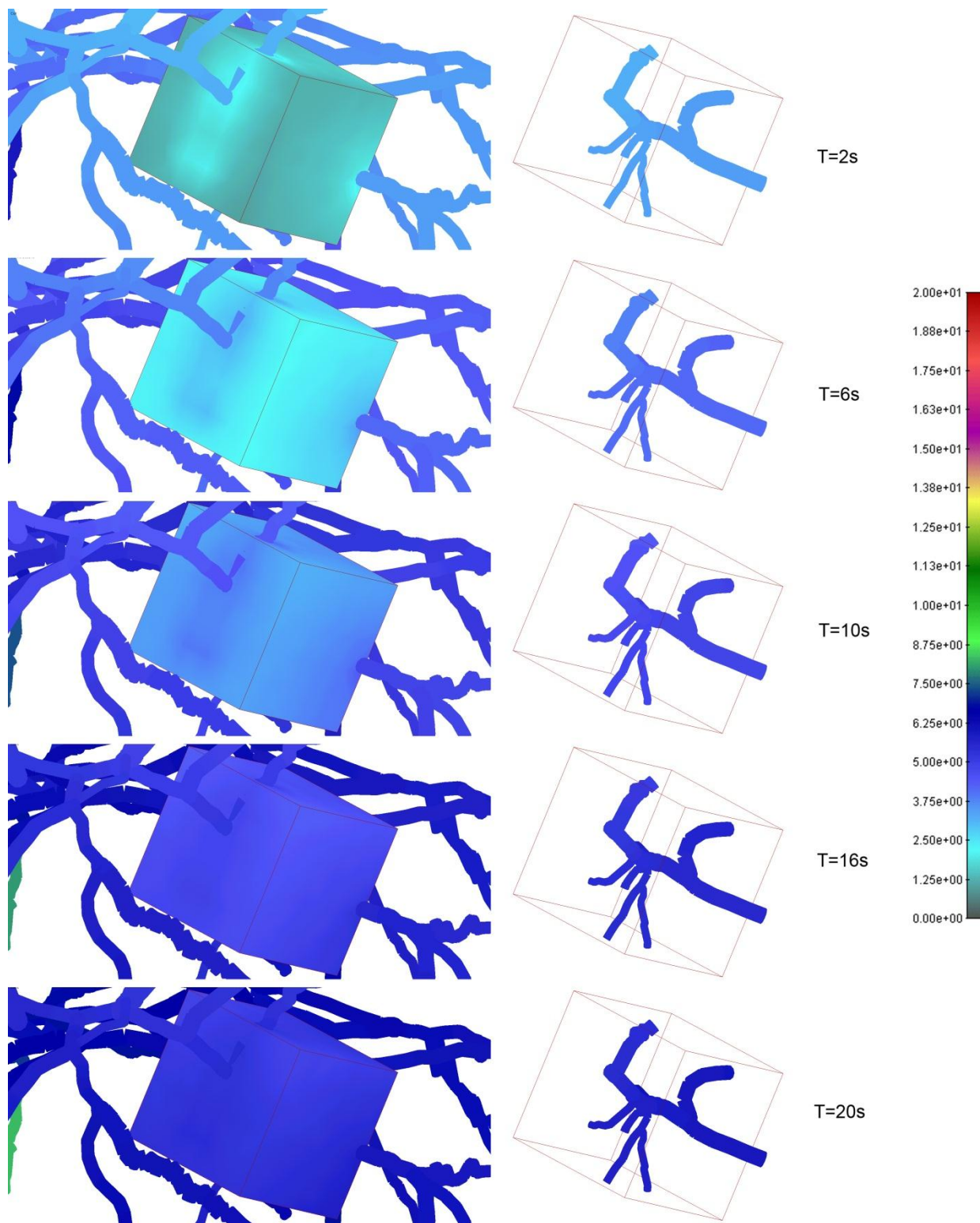
Слика 28. Модел мозга миша. Расподела концентрације ($C_{\max} = 20 \text{ mol}$, $C_{\min} = 0 \text{ mol}$). Хоризонтална равна пресека. Решења за пет различитих временских тренутака



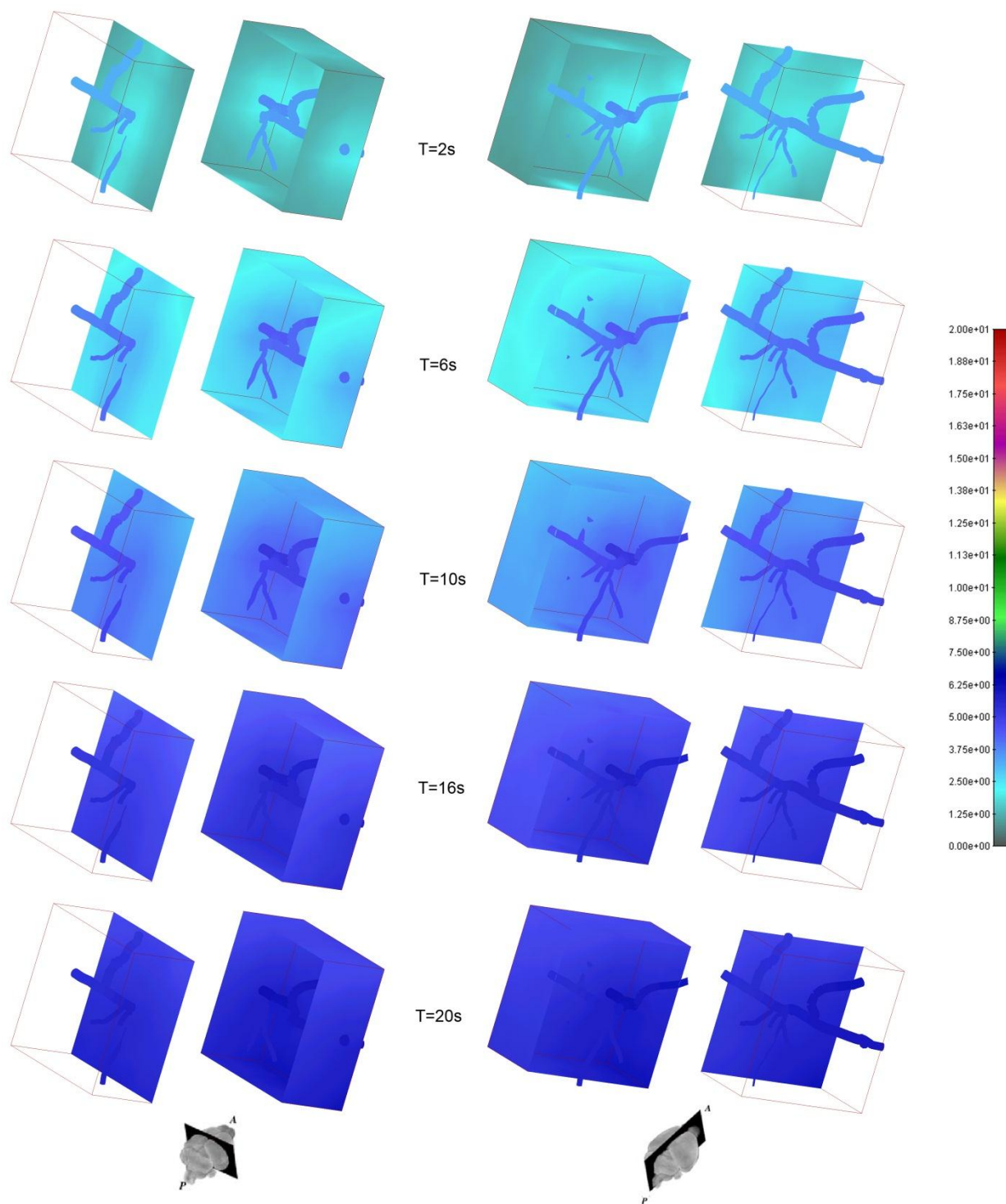
Слика 29. Модел мозга миша. Расподела притисака ($P_{\max}=20\text{mmHg}$, $P_{\min}=10\text{mmHg}$). Означена тачка у моделу ткива са окружујућом референтном запремином и васкулатурном мрежом.



Слика 30. Модел мозга миша. Расподела притисака ($P_{\max}=20\text{mmHg}$, $P_{\min}=10\text{mmHg}$). Означена тачка у моделу ткива са окружујућом референтном запремином: а) Зумирани домен са окружујућом васкулатуром; б) Коначни елемент домена; в) Зумирани домен са васкулатуром; г) 1Д васкулатура унутар зумираног домена



Слика 31. Модел мозга миша. Расподела концентрације ($C_{max} = 20 \text{ mol}$, $C_{min} = 0 \text{ mol}$), са означеним доменом унутар модела ткива. Решења за пет различитих временских тренутака



Слика 32. Модел мозга миша. Расподела концентрације ($C_{\max} = 20 \text{ mol}$, $C_{\min} = 0 \text{ mol}$), са означеним доменом унутар модела ткива. Коронална (лево) и сагитална (десно) пресечна раван. Решења за пет различитих временских тренутака

5.2. Модел тумора

Модел тумора се састоји од два домена :

- 1Д коначни елементи – васкуларна мрежа унутар тумора
- 3Д коначни елементи – ткиво тумора.

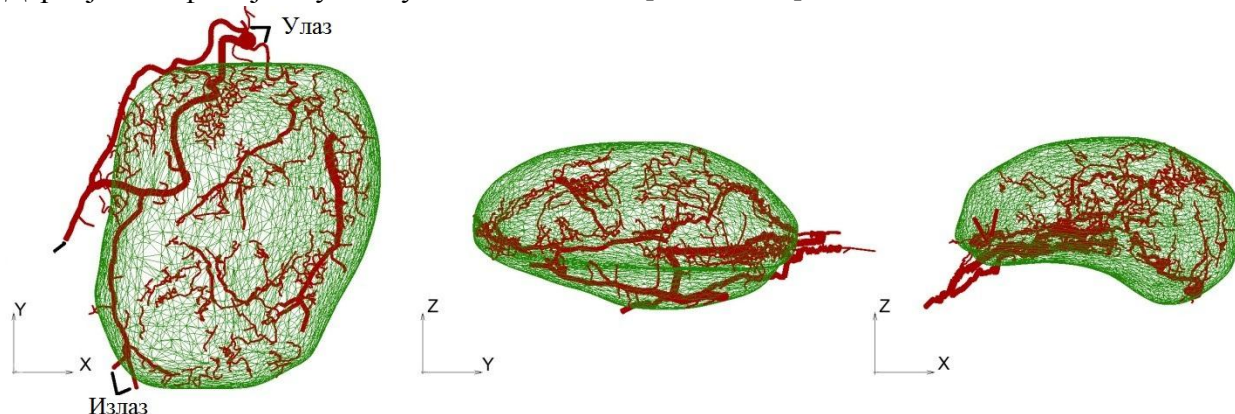
Веза између 1Д и 3Д домена је остварена коришћењем 1Д фиктивних елемената. Претпоставка је да су гранични услови следећи :

1. Улазни/ излазни притисак на улазни/ излазним крвним судовима. Према градијенту притиска између улаза и излаза, крв струји од улазних крвних судова ка ткиву тумора (3Д домену) а онда од ткива ка излазу. Лек се такође креће истом путањом.
2. Концентрације на улазу и излазу из капилара.

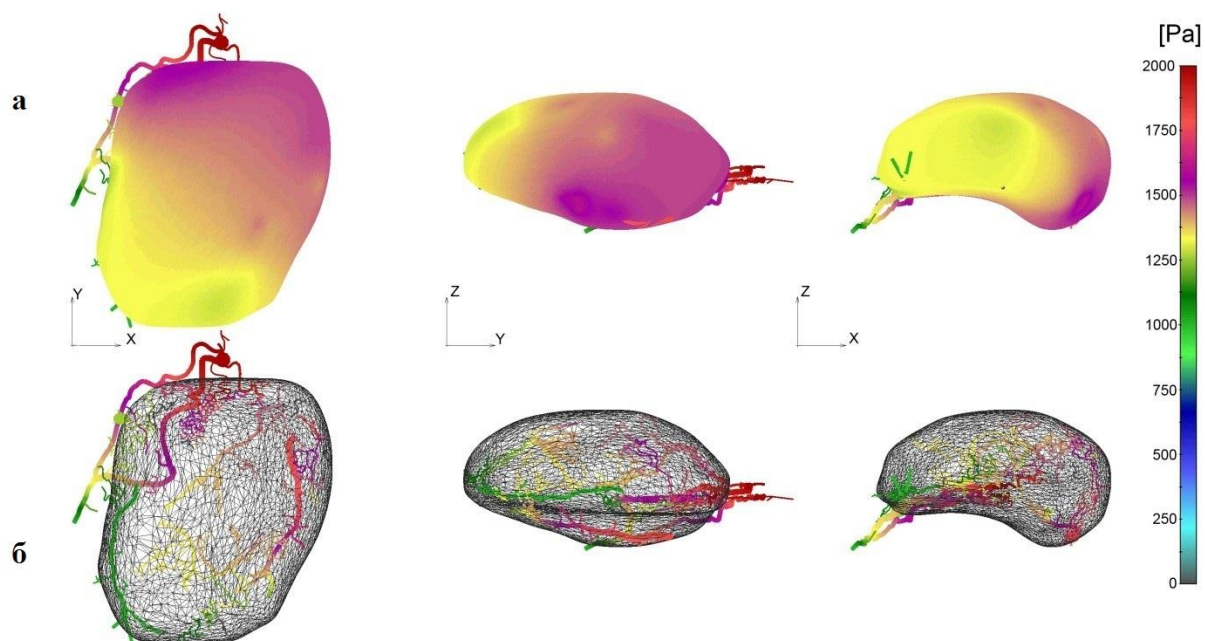
Овде су приказани резултати који демонстрирају особине модела. Стварне практичне вредности компјутерских симулација у истраживању, у циљу бољег разумевања транспорта лекова кроз мозак, захтевају бољу сарадњу између тима који врши моделирање и истраживача укључених у рад у лабораторији.

Улазни параметри за овај модел су :

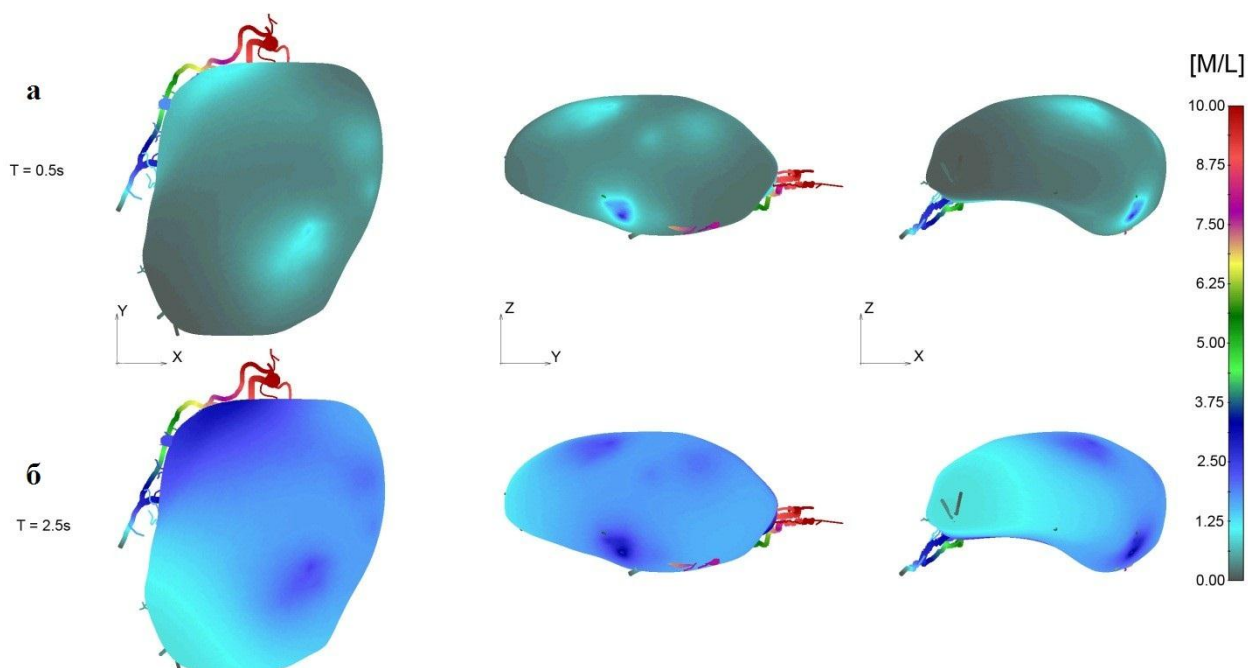
- Улазни притисак : 2000 Pa
- Излазни притисак : 1000 Pa
- Улазна концентрација : 10 M/L
- Излазна концентрација : 0 M/L
- Вискозност (вода) : $1e-3$ Pa s
- Коефицијент цурења зида : $1 \times E-14$ mm /s (конвенктивни транспорт кроз зид)
- Пропустљивост капиларног зида : $10 \text{ mole} / \text{mm}^2 \text{ s}$ (дифузиони транспорт кроз зид)
- Дифузиони коефицијент у капиларима : $1 \times E+4 \text{ mm}^2/\text{s}$
- Дифузиони коефицијент у ткиву мозга : $100 \text{ mm}^2/\text{s}$
- Дарсијев коефицијент у ткиву мозга : $1 \times E-14 [\text{mm}^2 / \text{Pa s}]$



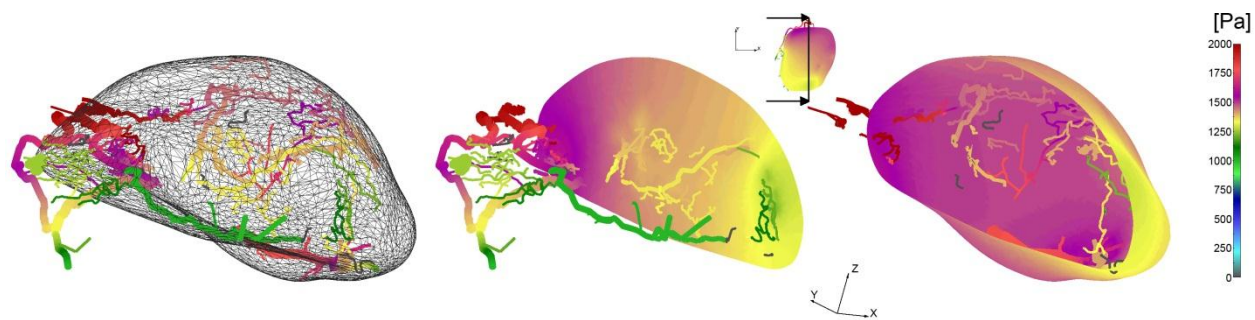
Слика 33. 1Д (црвено) капиларна мрежа и 3Д спољашња мрежа (зелено) ткива тумора



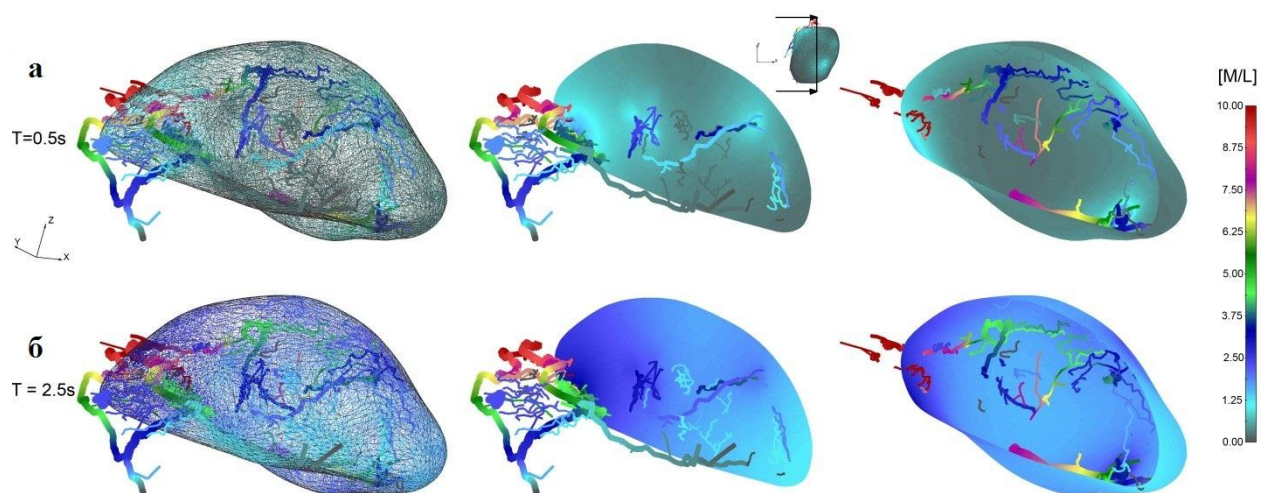
Слика 34. Нумерички модел васкулатуре тумора и ткива. Поље притисака за први ($T = 0.5s$) временски корак симулације. (а) Комплетна мрежа; (б) Мрежа капилара



Слика 35. Нумерички модел васкулатуре тумора и ткива. Поље концентрација ($C_{IN} = 10 \text{ M/L}$, $C_{OUT} = 0 \text{ M/L}$) за два различита временска тренутка $T = 0.5 \text{ s}$ (а) и $T = 2.5 \text{ s}$ (б)



Слика 36. Расподела притиска у васкулатури и ткиву у тренутку $T = 0.5$ s. YZ раван пресека



Слика 37. Поље концентрације у ткиву тумора и крвним судовима, YZ раван пресека : (а) Временски тренутак $T = 0.5$ s; (б) Временски тренутак $T = 2.5$ s

Закључак

Циљ овог рада је био представљање рачунског модела који је применљив и изводљив за симулације транспорта масе кроз велике системе крвних судова и ткива. На основу инхерентне сложености транспортних процеса, модел мора да обухвати основне физичко- биохемијске механизме који се дешавају на молекулском нивоу, што онда даље одређује транспорт масе већих размера. Рачунске методе као што је молекуларна динамика (МД) би изискивале обимније прорачуне и стога су теже за имплементирање приликом моделирања сложених макро- модела.

Како бисмо превазишли горе наведене изазове, представљено је неколико нових концепата у овом раду. Пре свега, формулисан је 1Д коначни елемент цеви који је рачунски ефикасан и почива на основним законима Њутновог струјања у цеви. У случају крутих зидова капилара, што је реална претпоставка за мале капиларе, основне једначине се свode на Хаген- Поазојев закон и коначни елемент цеви не захтева нумеричку интеграцију за проток крви. За спрезање транспорта између крвних судова и окружујућег ткива, представљени су 1Д фиктивни елементи, који замењују Дарсијеве и дифузионе особине зида капилара. Стога, еквивалентни дифузиони коефицијенти капиларних зидова, могу бити израчунати применом МД [4].

У циљу решавања проблема израчунавања за сваки капилар посебно, формулисан је еквивалентни модел континуума за Дарсијев и дифузиони транспорт у капиларној мрежи (*capillary bed*) која се састоји од капилара и окружујућег ткива. Еквивалентни модел је дефинисан еквивалентним транспортним параметрима. У циљу генерисања еквивалентног модела формулисана је процедура нумеричке хомогенизације. Овај поступак укључује 1Д елементе, конвективне фиктивне елементе и елементе ткива. Додатно је приказано како еквивалентни дифузиони модел унутар ткива може бити генерисан хомогенизацијом. На крају је приказано да су еквивалентни транспортни параметри капиларне мреже у ствари материјални параметри.

Такође, примењен је и CAD софтвер, који је настао као плод дугогодишњег рада у Истраживачко- развојном центру за биоинжењеринг. Осим модула који омогућавају креирање ткива модела, 3Д реконструкцију добијених СТ снимака и увожење одговарајућих фајлова у програму, у оквиру софтвера је имплементиран је и нови дијалог за израду 1Д капиларне мреже (дијалог *Edit Pipe Segments*) тумора и мозга, као и нове класе које обезбеђују функционалност дијалога и софтвера.

Набројани концепти, који чине основу за модел тумора, су имплементирани за два различита случаја : тумор миша и модел мозга миша. Приказани резултати показују применљивост приказаних модела тумора и мозга на сложене биолошке системе и нуде могућност примене у многим сферама биомедицине.

Приказана рачунска методологија је имплементирана у РАК (Програм за анализу конструкција) који представља код који је практично развијан деценијама. Ипак, у циљу даљег развојка и примене кода у истраживању и клиничкој пракси, требало би уложити додатне напоре, пре свега у генерисању спрегнутог модела и методи обраде слика [4].

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)*, докторска дисертација, Универзитет у Крагујевцу, Факултет инжењерских наука, Крагујевац, јун 2012.

[3] Milos Kojic, ауторски текст, *Pipe finite element and coupling with continuum transport equations according to Darcy's Law*, новембар 2013.

[4] M. Kojic, M. Milosevic, N. Kojic, Z. Starosolski, K. Ghaghada, R. Serda, A. Annapragada, M. Ferrari, A. Ziemys, *A multi-scale FE model for convective-diffusive drug transport within tumor and large vascular networks*, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 2015, Volume 294, pp.100–122.

[5] Владимир Симић, *Нумеричко моделирање дифузије у тумору*, завршни рад основних студија, Универзитет у Крагујевцу, Факултет инжењерских наука, Крагујевац, септембар 2014.

[6] M. Kojic, M. Milosevic, V. Simic, M. Ferrari, *A 1D pipe finite element with rigid and deformable walls*, Journal of Serbian Society for Computational Mechanics, Vol. 8, No.1, pp. 38-53, ISSN 1820-6530, 2014.