



محاسبه ضریب نفوذ موثر ردياب در بافت سرطان با شبکه مویرگی با استفاده از روش معکوس

مصطفی سفیدگر^{1*}، رامین سیجانویندی²، مجید سلطانی³، محمد حسین حامدی⁴

1- استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پردیس، پردیس

2- دانشجوی کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

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

4- استاد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

* پردیس، صندوق پستی 1658174583، sefidgar@pardisiu.ac.ir

چکیده

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل

دریافت: 01 تیر 1396

پذیرش: 20 شهریور 1396

ارائه در سایت: 05 آبان 1396

کلید واژگان:

تخمین پارامتر

روش معکوس

مدل جامع نفوذ-جابه‌جایی-واکنش

ضریب نفوذ موثر

در این مقاله الگوریتم عددی تخمین پارامتر بر مبنای روش‌های معکوس به منظور استخراج ضریب نفوذ موثر بافت براساس توزیع ردياب تجربی استفاده شده است. الگوریتم با استفاده از داده‌های مجازی که از طریق اضافه کردن نویز به داده‌های عددی به‌دست آمده از مسئله مستقیم مورد بررسی قرار گرفته است. یک مدل جامع نفوذ-جابه‌جایی-واکنش برای به دست آوردن توزیع ردياب برش‌نگاری با نشر پوزیترون در بافت سرطان با شبکه مویرگی استفاده شده است. این مدل به‌دلیل در نظر گرفتن مدل جامعی از تمام فرآیندهای انتقال در بافت در این مطالعه استفاده شده است. در این کار برای بدست آوردن توزیع دقیق ردياب در بافت، از معادله جامع نفوذ-همرفت-واکنش که یک معادله مشتقات جزئی است استفاده شده است. ردياب موردنظر در این کار فلوئورودی‌اکسی‌گلوکز است. حل مسئله معکوس برای تخمین ضریب نفوذ موثر بافت تومور بر پایه‌ی کمینه کردن نرم حداقل مربعات است. روش استفاده شده در این کار تکنیک لونبرگ مارکوارت است. حل مسئله تخمین پارامتر به وسیله تکنیک لونبرگ مارکوارت نیازمند محاسبه ماتریس حساسیت می‌باشد که المان‌های آن ضرایب حساسیت می‌باشند. ضرایب حساسیت که میزان تغییرات غلظت نسبت به تغییرات ضرایب نفوذ را نشان می‌دهند با مشتق گرفتن از معادله غلظت به‌دست آمده است. معادلات توزیع غلظت و ضرایب حساسیت به روش حجم محدود حل می‌شوند. نتایج نشان می‌دهد که الگوریتم معکوس قادر به تخمین پارامتر ضریب نفوذ موثر بافت است.

Calculation of effective diffusion coefficient of tracer in tumor tissue with microvasculature using inverse method

Mostafa Sefidgar^{*1}, Ramin Sijanivandi², Majid Soltani², Mohammad Hossein Hamed²

1- Department of Mechanical Engineering, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran

2-Department of Mechanical Engineering, Khaje Nasir Aldin Toosi University of Technology, Tehran, Iran

* P.O.B. 1658174583, Pardis, Iran, sefidgar@pardisiu.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper

Received 22 June 2017

Accepted 11 September 2017

Available Online 27 October 2017

Keywords:

Comprehensive spatiotemporal model

tumor tissue

tracer

Fluorodeoxyglucose (18F)

Inverse problem

ABSTRACT

In this paper, a numerical algorithm based inverse method is used to estimate effective diffusion coefficient by using experimental tracer distribution. The Algorithm uses factitious experimental data which are produced by adding noise to numerical data obtained from direct problem. A comprehensive model (Diffusion-Convection-Reaction) is used to derive PET tracer distribution in tumor tissue with microvasculature network. This model was used because of considering all transport phenomena in tissue. In this work to achieve accurate distribution of tracer in tumor tissue, convection diffusion reaction equation which is a PDE is implemented. The proposed tracer in this work is Fluorodeoxyglucose (18F). Solution of inverse problem for estimating effective Diffusion Coefficient is based on minimization of least squares norm. In this work Levenberg-Marquardt technique is applied. Solution of parameter estimation problem require calculation of sensitivity matrix which elements are sensitivity coefficients. Sensitivity coefficients shows differentiation of Tracer concentration with respect to Effective Diffusion coefficient variation is calculated using first derivation of concentration equation. The equations of concentration distribution and sensitivity coefficients are solved using Finite volume method. The results show that the numerical algorithm is able to estimate the effective diffusion coefficient in tissue.

1- مقدمه

است. مدل‌های ریاضی به‌دلیل پیچیدگی ساختار تومور می‌تواند شامل

مدل‌های ریاضی فرآیندهای سرطان مدت زمان زیادی است که مورد توجه مقایسه‌های از ملکولی تا بافتی باشد [1]. در این مقاله عمده دیدگاه در

Please cite this article using:

M. Sefidgar, R. Sijanivandi, M. Soltani, M. H. Hamed, Calculation of effective diffusion coefficient of tracer in tumor tissue with microvasculature using inverse method, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 10, pp. 405-410, 2017 (in Persian)

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

مکانی و زمانی ردیاب FDG به کار برده‌اند [17]. در این مقاله معادله کاملی که شامل نفوذ-جابجایی-واکنش است و پیش از این توسط گروه در مقاله سلطانی و همکاران [24] استفاده شده است برای شبیه‌سازی مسئله مستقیم و استفاده از آن برای حل مسئله معکوس به کار رفته است. هدف از حل مسئله معکوس همان‌طور که اشاره شد تخمین ضریب نفوذ موثر ماده حل-شدنی (ردیاب FDG) است. این برای اولین بار است که این پارامتر به کمک نتایج توزیع غلظت ردیاب و با روش‌های معکوس مبتنی بر معادلات نفوذ-جابجایی-واکنش تخمین زده می‌شود. دلیل انتخاب این پارامتر نیز اهمیتی است که در توزیع ردیاب که در مرجع [24] بررسی شده است دارد. در ادامه ابتدا مختصری به مدل مستقیم اشاره می‌شود و سپس روش معکوس شرح داده خواهد شد و در انتها نتایج ارائه می‌گردند.

2- معادلات حاکم

مدل جامع برای انتقال ماده حل‌شدنی در بافت (ماده متخلخل) شامل انتقال در فضای میان‌بافتی و واکنش (اتصال یا ورود به سلول سرطانی) می‌باشد [25]. [24] معادله (1) معادله مدل نفوذ-جابجایی-واکنش را نشان می‌دهد.

$$\begin{aligned}\frac{\partial C_i}{\partial t} &= D_{\text{eff}} \nabla^2 C_i - v_i \cdot \nabla(C_i) + \Phi_V - k_3 C_i + k_4 C_e \\ \frac{\partial C_e}{\partial t} &= k_3 C_i - k_4 C_e - k_5 C_e \\ \frac{\partial C_m}{\partial t} &= k_5 C_e\end{aligned}\quad (1)$$

در معادله (1)، C_i غلظت ردیاب آزاد، C_e غلظت ردیاب وارد شده به ماتریس، C_m غلظت ردیاب وارد شده به سلول و K_i نرخ‌های انتقال ماده حل‌شدنی بین نواحی مختلف است.

در معادله (1) Φ_v نرخ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از رگ خون به فضای میان‌بافتی است.

انتقال ماده حل‌شدنی از رگ و در داخل فضای میان‌بافتی هم به وسیله نفوذ انجام می‌شود و هم همرفت. نرخ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از رگ به فضای میان‌بافتی به وسیله معادله (2) محاسبه می‌شود.

$$\Phi_v = \frac{J_s}{V} = P_s \frac{S}{V} (C_p - C_t) \left[\frac{Pe}{1 - e^{-Pe}} \right] + L_p \frac{S}{V} [(P_v - P_t) - \sigma(\pi_v - \pi_t)] (1 - \sigma_f) C_p \quad (2)$$

که در معادله (2) P_i فشار درون بافتی، P_v فشار خون، π_v فشار اسمزی پلاسما، π_t فشار اسمزی جریان درون‌بافتی، L_p رسانش (هدایت) هیدرولیکی دیوار مجرا، σ ضریب انعکاس اسمزی متوسط برای پروتئین پلاسما، σ_f ضریب بازتاب فیلتراسیون، P_s ضریب نفوذپذیری مویرگ‌ها، C_p : غلظت ماده حل‌شدنی در پلاسما و Pe عدد پکلت است که به صورت معادله (3) تعریف می‌شود.

$$\begin{aligned}Pe &= \frac{\phi(1 - \sigma_f)V}{P_s S} \\ \phi &= \frac{L_p S}{V} (P_b - P_t - \sigma_s(\pi_b - \pi_t))\end{aligned}\quad (3)$$

عدد پکلت اهمیت انتقال همرفتی نسبت به انتقال نفوذی را نشان می‌دهد. در معادلات فوق مقدار P_i از طریق معادله ماده متخلخل برای بافت‌های بیولوژیکی (معادله داری [27,26]) محاسبه می‌شود. همچنین مقدار P_b در این مطالعه براساس مراجع [14] ثابت در نظر گرفته شده است.

جزئیات حل معادلات فوق در کارهای پیشین گروه اشاره شده است. برای جلوگیری از طولانی شدن موضوع از توضیح نحوه حل مسئله صرف‌نظر شده - است.

مقیاس بافتی است. در زمینه برقرار ارتباط بین کارهای تجربی و معادلات ریاضی انجام شده است. مورای [2] ارتباط بین معادلات نفوذ-واکنش با تصاویر برقرار کرد. مدل‌های ریاضی هر چند به دلیل محدودیت ساده شده‌اند ولی بررسی‌ها نشان می‌دهد که این مدل‌ها قادر به تشخیص و پیش‌بینی فرآیند تومور در مقیاس‌های بافتی است [3-6].

مطالعه در زمینه تخمین یا اصلاح پارامتر براساس اطلاعات تصویری به‌دست آمده از بیماران از زمینه‌های مورد توجه مدل‌سازی تومور است. سوانسون و همکاران [7] و هگو و همکاران [8] از تصاویر تانسوری نفوذ¹ (DTI) به منظور تخمین پارامترهای رشد تومور استفاده کردند.

روش‌های معمول تخمین پارامتر تصحیح دستی [9,5] است. این روش دارای مشکلاتی برای تولید نتایج است و حل آن به تعداد پارامترها وابسته است. روش‌های تخمین پارامتر اتوماتیک از این‌رو مورد توجه بوده و توسعه یافته‌اند. سوانسون و همکاران [10] از روش حل‌های موجی با کمک معادلات نفوذ-واکنشی برای تخمین پارامتر ضریب نفوذ موثر استفاده کرده‌اند. غلامی و همکاران [11] از روش تخمین پارامتر براساس تئوری کنترل بهینه برای تخمین خواص رشد تومور استفاده کرده‌اند. تخمین ضریب نفوذ موثر ماده حل‌شونده در بافت، براساس تصاویر توزیع ماده حل‌شونده و معادلات توزیع ماده حل‌شدنی هدف این مقاله است. این مدل شامل نفوذ، جابه‌جایی و واکنش است که به طور عمده در مدل‌سازی نفوذ دارو استفاده شده است. با استفاده از این روش بکستر و همکاران [12] یک مدل ساده یک بعدی را توسعه دادند که رابطه تعداد محل‌های تراوش از مویرگ به تراوش درشت-مولکول‌ها² به فضای خارج را با استفاده از نفوذپذیری موثر مویرگ و ضریب دیفیوژن موثر فضای میان‌بافتی نشان می‌دهد [13]. سپس مدل خود را بهبود دادند و یک مدل دوبعدی را برای توصیف دقیق‌تر انتقال مولکول‌ها در بافت‌های نازک و همچنین برای تست صحت مدل یک بعدی توسعه دادند. این گروه یک چهارچوب تئوری کلی برای انتقال از رگ و خارج از رگ سیال و درشت‌مولکول‌ها در تومور، بنا نهاده‌اند. معادلات نهایی این چهارچوب، برای تومورهای همگن بدون لنف و بدون اتصال خارج از رگ³ بکار برده می‌شود [14,15]. مگدوم و همکاران [16] از یک مدل ساده شده توزیع مکانی زمانی برای پیش‌بینی توزیع ردیاب آلومین در اندام تحتانی موش استفاده کرده‌اند. ستالیانوپولوس و جین [17] از مدل توزیع مکانی زمانی برای بررسی اثرات نرمالیزه کردن رگ‌ها برای بهبود نفوذ دارو در تومورهای جامد استفاده کردند. کلی و همکاران [18] از مدل توزیع مکانی زمانی برای به‌دست آوردن توزیع اکسیژن در بافت با استفاده از فلوئورومیزونیدازول⁴ استفاده کردند. مونیخ و همکاران [19] نیز از مدل توزیع مکانی زمانی استفاده کردند و نفوذ اکسیژن در بافت و همچنین اتصال وابسته به اکسیژن فلوئورومیزونیدازول را بررسی کرده‌اند. در این کار فلوئورودی‌اکسی‌گلکز⁵ (FDG) مورد مطالعه قرار گرفته است. اطلاعات موردنیاز در مورد محیط تومور را می‌توان با ارتباط دادن منحنی اکتیویته زمانی⁶ بافت به فیزیولوژی تومور به‌دست آورد. مدل‌های چندبخشی متداول، انتقال ماده حل‌شدنی در میان بخش‌هایی که در موقعیت‌های فیزیکی مختلف هستند را شامل نمی‌شود [20,21]. سفیدگر و همکاران [22,15] و سلطانی و همکاران [23] از مدل توزیع مکانی زمانی برای نفوذ دارو استفاده کرده‌اند این گروه این مدل را برای مدل‌سازی جامع توزیع

¹ Diffusion Tensor Image

² Macromolecules

³ Extravascular binding

⁴ Fluoromisonidazole (FMISO)

⁵ Fluorodeoxyglucose (18F)

⁶ Time Activity Curve

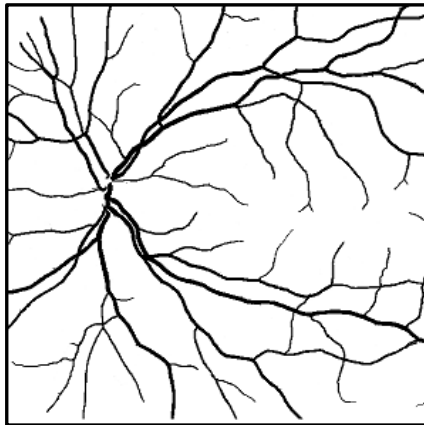


Fig. 1 A schematic of computational domain obtained from real model

شکل 1 نمایی از هندسه محاسباتی بدست آمده از مدل واقعی

جدول 1 پارامترهای استفاده شده در مدل

Table 1 Parameters of the model

پارامتر	مقدار	مرجع
σ	0.9	[15]
$s/V(m^{-1})$	20000	[15]
P_V	15.6	[15]
π_V (Pa)	2670	[15]
π_i (Pa)	2000	[15]
L_p (m/Pa s)	2.1×10^{-11}	[15]
σ_s	0.82	[15]
$D_{eff}(m^2/s)$	1.23×10^{-9}	[34, 35]
P_m (m/s)	7.83×10^{-6}	[18]
$k_3(1/s)$	8.2×10^{-4}	[36]
$k_a(1/s)$	6.7×10^{-4}	[36]
$k_s(1/s)$	5.3×10^{-4}	[36]

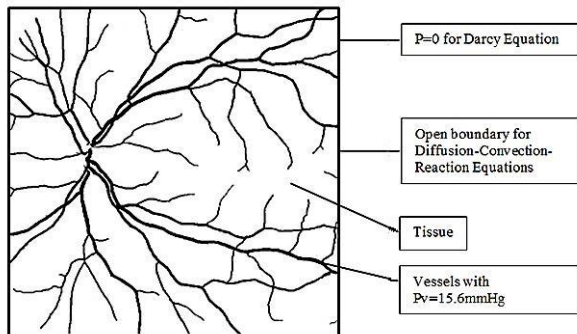


Fig. 2 boundary condition used in this problem

شکل 2 شرایط مرزی استفاده شده در این مسئله

الگوریتم کلی مورد استفاده در این مقاله در شکل " نشان داده شده است. مسئله مستقیم به وسیله کدنویسی به روش حجم محدود در نرم افزار متلب به دست می آید. از داده های حل مستقیم با مقدار واقعی D_{eff} برای تولید داده های آزمایشگاهی استفاده شده است. با توجه به این که داده های حاصل از آزمایش همواره با خطاهای ناشی از اندازه گیری روبرو می باشند، برای این که غلظت های تولید شده مشابه غلظت های واقعی باشند پس از تولید غلظت با استفاده از کد مستقیم به آن ها به صورت زیر نویز اضافه می کنیم.

$$C_{total} = C_{total,exact} + \varepsilon \quad (10)$$

که در رابطه فوق $C_{total,exact}$ دمای تولید شده با استفاده از کد مستقیم و ε نیز نویز وارد شده می باشد. برای تولید نویز از اعداد تصادفی استفاده می شود و برای مطابقت هرچه بیشتر نویزهای تولید شده با نویزهای واقعی از اعداد

3- الگوریتم تخمین پارامتر

برای تخمین پارامترهای مجهول باید آزمایشی را ترتیب داد تا با استفاده از دماهای اندازه گیری شده طی این آزمایش به عنوان اطلاعات ورودی الگوریتم تخمین پارامتر، پارامترهای مجهول تخمین زده شوند. در الگوریتم های تخمین مجهولات با یک حدس اولیه برای پارامترهای مجهول شروع کرده و در هر مرحله از الگوریتم این حدس را اصلاح می کنیم و یا به عبارتی هدف مینیمم ساختن تابع هدف، که در این مسئله مجموع مربع خطاهاست، می باشد. مجموع مربع خطاها S طبق رابطه (4) تعریف می شود.

$$S = (\vec{Y} - \vec{C}_{total})^T (\vec{Y} - \vec{C}_{total}) \quad (4)$$

در معادله (4)، $\vec{Y}$ غلظت های اندازه گیری شده در زمان های مختلف است و $\vec{C}_{total}$ به وسیله ی معادله (5) تعریف می شود.

$$\vec{C}_{total} = \vec{C}_i + \vec{C}_e + \vec{C}_m \quad (5)$$

برای مینیمم سازی رابطه (4) در این تحقیق از روش لوبنبرگ - مارکوارد [28] استفاده شده است. برای این منظور به طور کلی از یک حدس اولیه برای مجهولات شروع کرده و در هر مرحله از الگوریتم معکوس این حدس را طبق رابطه (6) اصلاح می کنیم.

$$P^{i+1} = P^i + \Delta P^i \quad (6)$$

که در رابطه (6) بردار P پارامترهای مجهول، i مرحله تکرار الگوریتم و ΔP اصلاح پارامترها در هر مرحله نام می باشد که به طور کلی از رابطه (7) پیروی می کند.

$$[X^{T(i)} w X^{(i)} + U] \Delta P^i = X^{T(i)} (Y - T^i) \quad (7)$$

که در رابطه U و w ماتریس هایی هستند که براساس نوع روش مینیمم یابی مشخص می گردند و X ماتریس ضرایب حساسیت می باشد که به صورت معادله (8) تعریف می شود.

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial T_1}{\partial P_1} & \dots & \frac{\partial T_1}{\partial P_N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial T_M}{\partial P_1} & \dots & \frac{\partial T_M}{\partial P_N} \end{bmatrix} \quad (8)$$

در رابطه (8) N تعداد پارامترهای مجهول می باشد.

در الگوریتم مارکوارد در معادله (7)، مقادیر $w=I$ و $U=\mu \cdot \Omega$ فرض می شوند. حالت های مختلفی برای انتخاب ماتریس Ω و ضریب اسکالر میرا شونده μ در مراجع [29-32] موجود است. ما در این جا فرض کرده ایم که ماتریس Ω به صورت رابطه (21) تعریف می گردد [29]:

$$\Omega^k = \text{diag}[(X^k)^T X^k] \quad (9)$$

جزئیات روش حل در مرجع [29] اشاره شده است.

4- مسئله معکوس

در این مسئله هدف یافتن ضریب نفوذ موثر موثر براساس معادله (1) می باشد. به این منظور هندسه دو بعدی را برای حل مسئله در نظر گرفته ایم. هندسه دو بعدی مورد نظر در این کار همان طور که در "شکل " نشان داده شده، متشکل از یک مربع با طول ضلع 3 cm که دارای خواص بیولوژیکی بافت تومور است، و شبکه مویرگی در داخل آن می باشد. این هندسه از یک تصویر واقعی و روش پردازش تصویر استخراج شده است [33].

مقادیر پارامترهای استفاده شده در این مدل در جدول آورده شده اند.

شرایط مرزی استفاده شده در مسئله در "شکل " نمایش داده شده است.

¹ Levenberg - Marquardt

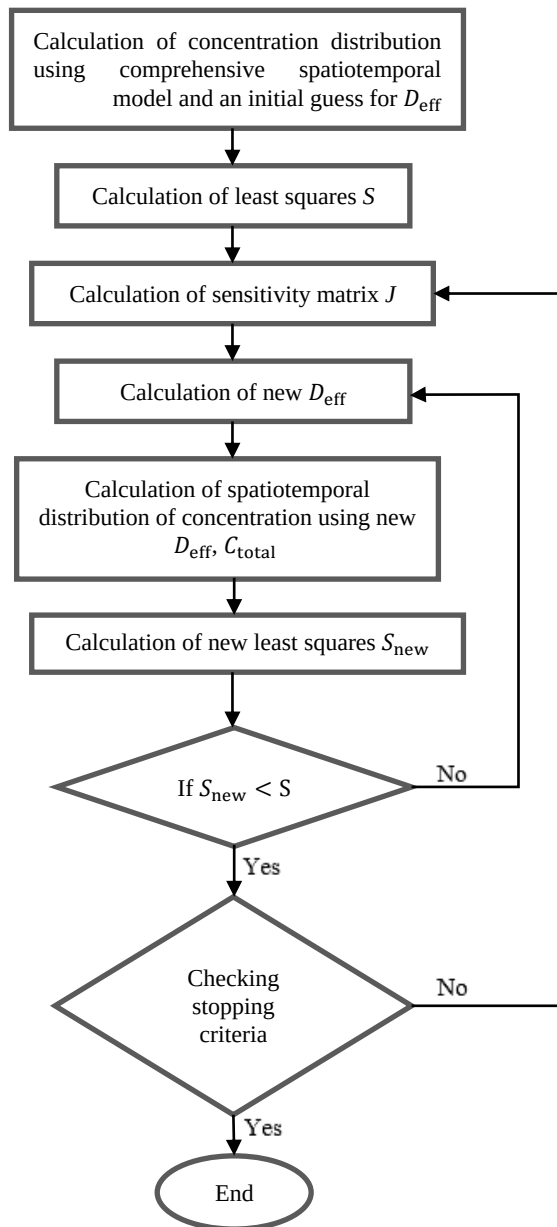
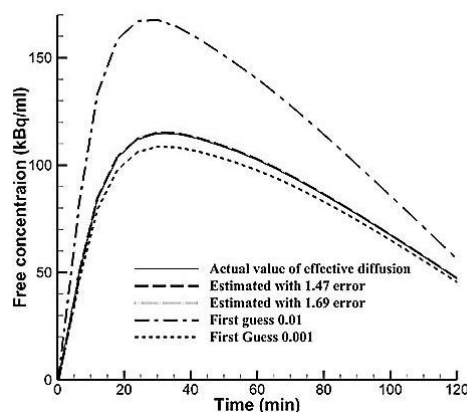


Fig. 3 Algorithm of inverse solution

شکل 3 الگوریتم حل معکوس

Fig. 2 Comparison of average of C_i in tissue for considered parameterشکل 4 مقایسه متوسط غلظت C_i در داخل بافت برای پارامترهای مورد بررسی

تصادفی با توزیع نرمال¹ [28] و با انحراف معیار σ_d^2 استفاده می‌شود. با توجه به مرجع [37] اعداد تصادفی تولید شده با توزیع نرمال دارای انحراف معیاری برابر 0.01 مقدار غلظت ماکزیمم است. در این تحقیق برای مقایسه رفتار کد در حالت‌های مختلف از انحراف معیارهای معادل با 0.015، 0.01 استفاده شده است.

5- نتایج

با توجه به الگوریتم انتخاب شده برای تخمین پارامتر و براساس داده‌های تجربی تولید شده از حل مستقیم معادلات، برای چهار حالت مختلف داده‌های نویزی شده پارامترهای مجهول تخمین زده شده است.

این چهار حالت به این صورت است که برای داده‌های نویزی شده 0.01 و 0.015 با دو حدس اولیه $D_{eff}=0.001$ و $D_{eff}=0.01$ تخمین پارامترها زده شده است. قبل از بررسی نتایج لازم است این نکته یادآوری می‌شود که در این گونه مسائل زمانی می‌توان گفت که تخمین مناسبی انجام شده که پارامترهای تخمینی بتوانند توزیع غلظت مشابهی را با مقدار اصلی آن نشان دهند. به همین منظور و برای بررسی صحت نتایج توزیع غلظت با پارامتر تخمینی و واقعی برای هر یک از حالات بررسی شده است.

جدول نتایج حاصل از تخمین پارامتر با داده‌های مختلف نویزی را برای هر چهار حالت نشان می‌دهد.

نتایج نشان می‌دهد که الگوریتم معکوس مورد استفاده به‌خوبی قادر به تخمین پارامتر مجهول است. حال برای بررسی صحت نتایج به‌دست آمده مقدار غلظت ردیاب برای پارامترهای تخمین زده شده، مقدار واقعی و حدس اولیه برای چهار مقدار غلظت، C_e ، C_m ، C_{total} باهم مقایسه شده‌اند. به‌منظور مقایسه بهتر هر یک از این چهار غلظت برای مقادیر مختلف پارامترها در بافت متوسط‌گیری شده و در زمان‌های مختلف رسم شده‌اند.

"شکل 4 تا 7" مقادیر به‌دست آمده از پارامترهای مورد بررسی را نشان می‌دهد. همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد غلظت ردیاب برای مقادیر تخمین زده شده تقریباً مطابق با نتایج مقدار واقعی است و حداکثر خطا برای مقادیر محاسبه شده 2 درصد است. این نتایج توان روش معکوس مورد استفاده را در تخمین پارامتر علی‌رغم حدس اولیه‌ای که اختلاف زیادی با نتایج واقعی دارد نشان می‌دهد.

6- بحث و نتیجه‌گیری

شخصی‌سازی درمان یکی از اهداف پزشکان برای درمان دقیق‌تر بیماران است. آگاهی از خواص بافت، شبکه‌ها مویرگی و غیره می‌تواند کمک زیادی به مشخص کردن میزان دز موردنیاز تزریق و همچنین پیش‌بینی نحوه درمان

جدول 2 مقادیر ضریب نفوذ موثر به‌دست آمده با حل معکوس در مقایسه با مقدار واقعی، برای مقادیر نویز و حدس‌های اولیه مختلف

Table 2 Values of effective diffusion coefficient errors derived from inverse solution in comparison with its real value, for different values of noise and initial guess

حدس اولیه	نویز (درصد)	پارامتر تخمینی	خطا (درصد)
0.001	1	0.001296	1.47
	1.5	0.001303	1.69
0.1	1	0.001296	1.48
	1.5	0.001303	1.69

¹ Normal Distribution

² Standard Deviation

فراهم شد. بررسی نتایج نشان داد که این الگوریتم قادر است به کمک توزیع ردیاب که می‌تواند از تصاویر مختلف مانند ام-آر-آی یا پت-اسکن¹ بدست می‌آید مقدار ضریب نفوذ را بخوبی تخمین بزند.

در کار آینده گروه هدف این است که ابتدا به کمک داده‌های واقعی مسئله مورد بررسی قرار گیرد و در ادامه نیز تعداد پارامترهای مجهول بیشتری را نیز تخمین زد.

7- مراجع

- [1] N. Bellomo, N. K. Li, P. K. Maini, on the foundations of cancer modelling: selected topics, speculations, and perspectives, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, Vol. 18, No. 4, pp. 593–646, Apr. 2008.
- [2] J. Murray, *Mathematical Biology*, pp. 125–135, New York: Springer, 1989.
- [3] I. Rekić, S. Allasonnière, O. Clatz, E. Geremia, E. Stretton, H. Delingette, N. Ayache, Tumor growth parameters estimation and source localization from a unique time point: Application to low-grade gliomas, *Computer Vision and Image Understanding*, Vol. 117, No. 3, pp. 238–249, 2013.
- [4] A. Mang, A. Toma, T. A. Schuetz, S. Becker, T. Eckey, C. Mohr, D. Petersen, and T. M. Buzug, Biophysical modeling of brain tumor progression: From unconditionally stable explicit time integration to an inverse problem with parabolic PDE constraints for model calibration, *Medical Physics*, Vol. 39, No. 7Part1, pp. 4444–4459, Jul. 2012.
- [5] O. Clatz, M. Sermesant, P. Y. Bondiau, H. Delingette, S. K. Warfield, G. Malandain, N. Ayache, Realistic simulation of the 3D growth of brain tumors in MR images coupling diffusion with biomechanical deformation, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 24, No. 10, pp. 1334–1346, Oct. 2005.
- [6] E. Konukoglu, O. Clatz, P. Y. Bondiau, H. Delingette, N. Ayache, Extrapolating glioma invasion margin in brain magnetic resonance images: Suggesting new irradiation margins, *Medical Image Analysis*, Vol. 14, No. 2, pp. 111–125, 2010.
- [7] K. R. Swanson, E. C. Alvord, J. D. Murray, Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy, *British Journal of Cancer*, Vol. 86, No. 1, pp. 14–18, Jan. 2002.
- [8] C. Hoguea, C. Davatzikos, G. Biros, Brain-Tumor interaction biophysical models for medical image registration, *SIAM Journal on Scientific Computing*, Vol. 30, No. 6, pp. 3050–3072, Jan. 2008.
- [9] K. R. Swanson, E. C. Alvord, J. D. Murray, A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter, *Cell Proliferation*, Vol. 33, No. 5, pp. 317–329, Oct. 2000.
- [10] K. R. Swanson, R. C. Rostomily, E. C. Alvord, A mathematical modelling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma: A proof of principle, *British Journal of Cancer*, Vol. 98, No. 1, pp. 113–119, Jan. 2008.
- [11] A. Gholami, A. Mang, G. Biros, An inverse problem formulation for parameter estimation of a reaction-diffusion model of low grade gliomas, *Journal of Mathematical Biology*, Vol. 72, No. 1–2, pp. 409–433, 2016.
- [12] L. T. Baxter, R. K. Jain, E. Svensjö, Vascular permeability and interstitial diffusion of macromolecules in the hamster cheek pouch: Effects of vasoactive drugs, *Microvascular Research*, Vol. 34, No. 3, pp. 336–348, 1987.
- [13] L. T. Baxter, R. K. Jain, Vascular permeability and interstitial diffusion in superfused tissues: A two-dimensional model, *Microvascular Research*, Vol. 36, No. 1, pp. 108–115, 1988.
- [14] L. T. Baxter, R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors. (I) role of interstitial pressure and convection, *Microvascular Research*, Vol. 37, No. 1, pp. 77–104, 1989.
- [15] H. Bazmara, M. Soltani, M. Sefidgar, M. Bazargan, M. Mousavi Naeenian, A. Rahmim, Blood flow and endothelial cell phenotype regulation during sprouting angiogenesis, *Medical & Biological Engineering & Computing*, Vol. 54, No. 3, pp. 547–558, 2016.
- [16] K. N. Magdoo, G. L. Pishko, L. Rice, C. Pampo, D. W. Siemann, M. Samtinnorant, MRI-based computational model of heterogeneous tracer transport following local infusion into a mouse hind limb tumor, *PloS one*, Vol. 9, No. 3, pp. e89594, Jan. 2014.
- [17] T. Stylianopoulos, R. K. Jain, Combining two strategies to improve perfusion and drug delivery in solid tumors, *PANS*, Vol. 110, No. 46, pp. 18632–18637, 2013.

¹ PET-SCAN

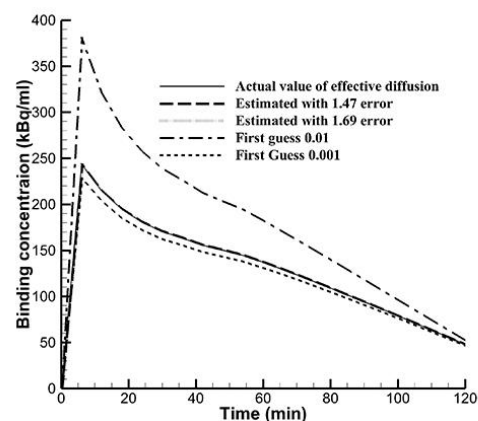


Fig. 3 Comparison of average of C_e in tissue for considered parameter

شکل 5 مقایسه متوسط غلظت C_e در داخل بافت برای پارامترهای مورد بررسی

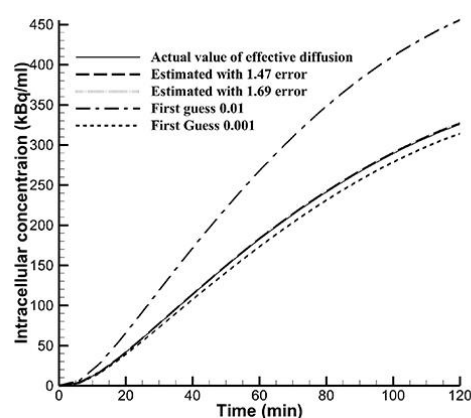


Fig. 4 Comparison of average of C_m in tissue for considered parameter

شکل 6 مقایسه متوسط غلظت C_m در داخل بافت برای پارامترهای مورد بررسی

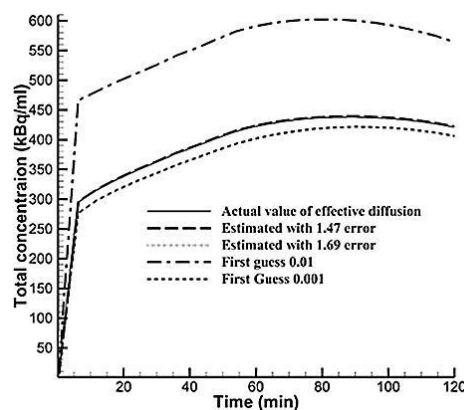


Fig. 5 Comparison of average of C_{total} in tissue for considered parameter

شکل 7 مقایسه متوسط غلظت C_{total} در داخل بافت برای پارامترهای مورد بررسی

داشته باشد. تشخیص یا تخمین پارامترهای مربوط به ماده حل‌شدنی از اهداف این مقاله بود.

با استفاده از مدل توزیع ردیاب بر مبنای معادلات نفوذ-جابجایی-واکنش بستری را برای روش‌های معکوس فراهم شد. ابتدا به کمک این معادلات داده‌های تجربی برای مسئله فراهم شد و سپس به کمک روش‌های تخمین پارامتر مبتنی بر مدل لونبرگ-مارکواتد الگوریتمی برای به‌دست آوردن یکی از خواص تاثیرگذار بافت یعنی ضریب نفوذ موثر ردیاب در بافت

- [28] J. V. Beck, K. J. Arnold, *Parameter Estimation in Engineering and Science*, pp. 105-223, New York: John Wiley & Sons, 1977.
- [29] M. Sefidgar, A. Hakkaki-Fard, F. Kowsary, Application of wavelet in highly ill-posed inverse heat conduction problem, *Heat Transfer Engineering*, Vol. 30, No. 6, pp. 516-527, May 2009.
- [30] M. Allahdadi-Mehrabadi, K. Sadeghi, A. Hakkaki-Fard, M. Sefidgar, On the use of inverse methods to parameter estimation in turbulent pipe flows of drag reducing polymers, *The Society of Rheology*, Vol. 36, No. 5, pp. 241-251, 2008.
- [31] K. Levenberg, A method for the solution of certain non-linear problems in least squares, *Quarterly of Applied Mathematics*, Vol. 2, No. 2, pp. 164-168, 1944.
- [32] D. Marquardt, An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters, *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics*, Vol. 11, No. 2, pp. 431-441, 1963.
- [33] N. Strisciuglio, M. Vento, G. Azzopardi, N. Petkov, Unsupervised delineation of the vessel tree in retinal fundus images, *Computational Vision and Medical Image Processing V*, Vol. 35, No. 1, pp. 149-155, 2015.
- [34] S. H. Choi, J. C. Paeng, C. H. Sohn, J. R. Pagsisihan, Y. J. Kim, K. G. Kim, J. Y. Jang, T. J. Yun, J. H. Kim, M. H. Han, K. H. Chang, Correlation of 18F-FDG uptake with apparent diffusion coefficient ratio measured on standard and high b value diffusion MRI in head and neck cancer, *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, Vol. 52, No. 7, pp. 1056-62, Jul. 2011.
- [35] H. C. Er, A. Erden, N. O. Kucuk, E. Gecim, Correlation of minimum apparent diffusion coefficient with maximum standardized uptake on fluorodeoxyglucose PET-CT in patients with rectal adenocarcinoma, *Diagnostic and Interventional Radiology* (Ankara, Turkey), Vol. 20, No. 2, pp. 105-9, 2014.
- [36] A. Bertoldo, P. Peltoniemi, V. Oikonen, J. Knuuti, P. Nuutila, C. Cobelli, Kinetic modeling of [18 F]FDG in skeletal muscle by PET: a four-compartment five-rate-constant model, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, Vol. 281, pp. 524-536, 2001.
- [37] H. R. B. O. Marcelo J. Colaco, Comparison of different versions of the conjugate gradient method of function estimation, *Numerical Heat Transfer, Part A: Applications*, Vol. 36, No. 2, pp. 229-249, Aug. 1999.
- [18] C. J. Kelly, M. Brady, A model to simulate tumour oxygenation and dynamic [18F]-FMISO PET data, *Physics Medical Biology*, Vol. 51, pp. 5859-5873, 2006.
- [19] D. Monnich, E. G. C. Troost, J. H. A. M. Kaanders, W. J. G. Oyen, M. Alber, D. Thorwarth, Modelling and simulation of the influence of acute and chronic hypoxia on [18F] fluoromisonidazole PET imaging, *Physics In Medicine and Biology*, Vol. 57, pp. 1675-1684, 2012.
- [20] L. Sokoloff, M. Reivich, C. Kennedy, M. H. Des Rosiers, C. S. Patlak, K. D. Pettigrew, O. Sakurada, M. Shinohara, The [14C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat, *Journal of Neurochemistry*, Vol. 28, No. 5, pp. 897-916, May 1977.
- [21] G. Blomqvist, S. Pauli, L. Farde, L. Ericksson, A. Persson, C. Halldin, *Dynamic Models of Reversible Ligand Binding*, pp. 125-126, New York: Kluwer, 1989.
- [22] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, M. Sadeghi, H. Bazmara, M. Bazargan, M. Mousavi Naenian, Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature, *Microvascular Research*, Vol. 99, No. 0, pp. 43-56, May 2015.
- [23] M. Soltani, M. Sefidgar, M. E. Casey, R. L. Wahl, R. M. Subramaniam, A. Rahmim, Comprehensive modeling of the spatiotemporal distribution of PET tracer uptake in solid tumors based on the Convection-Diffusion-Reaction equation, *21th IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference*, May 12-14, 2014.
- [24] M. Soltani, M. Sefidgar, H. Bazmara, M. E. Casey, R. M. Subramaniam, R. L. Wahl, A. Rahmim, Spatiotemporal distribution modeling of PET tracer uptake in solid tumors, *Annals of Nuclear Medicine*, Vol. 31, No. 2, pp. 109-124, 2017.
- [25] T. Stylianopoulos, K. Soteriou, D. Fukumura, R. K. Jain, Cationic nanoparticles have superior transvascular flux into solid tumors: Insights from a mathematical model, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 41, No. 1, pp. 68-77, Jan. 2013.
- [26] M. Sefidgar, M. Soltani, H. Bazmara, M. Mousavi, M. Bazargan, A. Elkamel, Interstitial flow in cancerous tissue: effect of considering remodeled capillary network, *Tissue Science & Engineering*, Vol. S4, No. 3, pp. 1-5, 2014.
- [27] M. Soltani, *Numerical Modeling of Drug Delivery to Solid Tumor Microvasculature*, PhD thesis, Chemical Engineering (Nanotechnology), Waterloo, Ontario, Canada, 2012.