ماهنامه علمى پژوهشى



مهندسی مکانیک مدرس

محاسبه ضریب نفوذ موثر ردیاب در بافت سرطان با شبکه مویر *گ*ی با استفاده از روش معکوس

 4 مصطفى سفيدگر 1* ، رامين سيجانيوندى 2 ، مجيد سلطانى 8 ، محمد حسين حامدى

1- استاديار، مهندسي مكانيك، دانشگاه أزاد اسلامي واحد پرديس، پرديس

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

* پردىس، صندوق پستى 1658174583، sefidgar@pardisiau.ac.ir

چکیدہ	اطلاعات مقاله
در این مقاله الگوریتم عددی تخمین پارامتر بر مبنای روشهای معکوس به منظور استخراج ضریب نفوذ موثر بافت براساس توزیع ردیاب 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 ردیاب 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 ردیاب در بافت، از معادله جامع نفوذ-همرفت-واکنش که یک معادله مشتقات جزیی است شده است. در این کار برای بدست آوردن توزیع دقیق ردیاب در بافت، از معادله جامع نفوذ-همرفت-واکنش که یک معادله مشتقات جزیی است استفاده شده است. در این کار برای بدست آوردن توزیع دقیق ردیاب در بافت، از معادله جامع نفوذ-همرفت-واکنش که یک معادله مشتقات جزیی است تمه می است. در این کار برای بدست آوردن توزیع دقیق ردیاب در بافت، از معادله جامع نفوذ-همرفت-واکنش که یک معادله مشتقات جزیی است تمور بر استفاده شده است. دریاب موردنظر در این کار فلوئورودیاکسی گلوکز است. حل مسئله معکوس برای تخمین ضریب نفوذ موثر بافت تومور بر پایه یک کمینه کردن نُرم حداقل مربعات است. روش استفاده شده در این کار تکنیک لونبرگ مار کواردت است. حل مسئله تخمین پارامتر به وسیله تکنیک لونبرگ مار کواردت نیازمند محاسبه ماتریس حساسیت می باشد که المانهای آن ضرایب حساسیت می باشند. ضرایب حساسیت که میزان تغییرات غلظت نسبت به تغییرات ضرایب نفوذ را نشان می دهند با مشتق گرفتن از معادله غلظت به دست آمده است. موریب نفوذ موثر بافت ضرایب حساسیت به روش حجم محدود حل می شوند. نتایج نشان می دهند که الگوریتم معکوس قادر به تخمین پارامتر ضریب نفوذ موثر بافت ضرایب حساسیت به موزه مروش در حل می شوند. نتایج نشان می دهند که الگوریتم معکوس قادر به تخمین پارامتر ضرایب خوریب فاد ور	مقاله پژوهشی کامل دریافت: 11 تیر 1396 پذیرش: 20 شهریور 1396 ارائه در سایت: 05 آبان 1396 <i>کلید واژگان:</i> تخمین پارامتر روش معکوس مدل جامع نفوذ-جابهجایی-واکنش ضریب نفوذ موثر

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

Mostafa Sefidgar^{*1}, Ramin Sijanivandi², Majid Soltani², Mohammad Hossein Hamedi²

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@pardisiau.ac.ir

ARTICLE INFORMATION	ABSTRACT
Original Research Paper Received 22 June 2017 Accepted 11 September 2017 Available Online 27 October 2017	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
Keywords: Comprehensive spatiotemporal model tumor tissue tracer Fluorodeoxyglucose (18F) Inverse problem	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.

است. مدلهای ریاضی بهدلیل پیچیدگی ساختار تومور میتواند شامل مقایسهای از ملکولی تا بافتی باشد [1]. در این مقاله عمده دیدگاه در

1- مقدمه

مدلهای ریاضی فرآیندهای سرطان مدت زمان زیادی است که مورد توجه

Please cite this article using:

برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

M. Sefidgar, R. Sijanivandi, M. Soltani, M. H. Hamedi, 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)

مقیاس بافتی است. در زمینه برقرار ارتباط بین کارهای تجربی و معادلات رياضي انجام شده است. موراي [2] ارتباط بين معادلات نفوذ-واكنش با تصاویر برقرار کرد. مدل های ریاضی هر چند بهدلیل محدودیت ساده شدهاند ولى بررسىها نشان مىدهد كه اين مدلها قادر به تشخيص و پيشبينى فرآیند تومور در مقیاسهای بافتی است [3-6].

مطالعه در زمنیه 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 نفود ۱ (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 حل های موجی با کمک معادلات نفوذ-واكنشى براى تخمين پارامتر ضريب نفوذ موثر استفاده كردهاند. غلامى و همكاران [11] از روش تخمين پارامتر براساس تئورى كنترل بهينه براى تخمن خواص رشد تومور استفاده كردهاند. تخمين ضريب نفوذ موثر ماده حل شونده در بافت، براساس تصاویر توزیع ماده حل شونده و معادلات توزیع ماده حل شدنی هدف این مقاله است. این مدل شامل نفوذ، جابه جایی 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-مولکولها^۲ به فضای خارج را با استفاده از نفوذپزیری موثر مویرگ و ضریب ديفيوژن موثر فضاى ميانبافتى نشان مىدهد [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 رگ^۳ بکار برده می شود [15,14]. مگدوم و همکاران [16] از یک مدل ساده شده توزیع مکانی زمانی برای پیشبینی توزیع ردیاب آلبومین در اندام تحتانی موش استفاده کردهاند. ستایلیانوپولوس 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 فلوئورومیزونیدازول ٔ استفاده کردند. مونیخ و همكاران [19] نيز از مدل توزيع مكاني زماني استفاده كردند و نفوذ اكسيژن در بافت و همچنین اتصال وابسته به اکسیژن فلوئورومیزونیدازول را بررسی کردهاند. در این کار فلوئورودیاکسی گلوکز⁶ (FDG) مورد مطالعه قرار گرفته است. اطلاعات موردنیاز در مورد محیط تومور را می توان 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 نمی شود [21,20]. 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

مكانى و زمانى ردياب FDG بهكار بردهاند [17]. در اين مقاله معادلة كاملى که شامل نفوذ- جابهجایی- 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 معكوس همان طور كه اشاره شد تخمين ضريب نفوذ موثر ماده حل-شدنی (ردیاب FDG) است. این برای اولینبار است که این پارامتر به کمک نتایج توزیع غلظت ردیاب و با روش های معکوس مبتنی بر معادلات نفوذ-جابهجایی-واکنش تخمین زده می شود. دلیل انتخاب این پارمتر نیز اهمیتی است که در توزیع ردیاب که در مرجع [24] بررسی شده است دارد. در ادامه ابتدا مختصری به مدل مستقیم اشاره می شود و سپس روش معکوس شرح داده خواهشد و در انتها نتایج ارائه می گردند.

2- معادلات حاكم

(2)

مدل جامع برای انتقال ماده حل شدنی 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-جابهجايي-واكنش را نشان ميدهد.

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_{\text{eff}} \nabla^2 C_i - v_i \cdot \nabla(C_i) + \Phi_V - k_3 C_i + k_4 C_e$$

$$\frac{\partial C_e}{\partial t} = k_3 C_i - k_4 C_e - k_5 C_e$$

$$\frac{\partial C_m}{\partial t} = k_5 C_e \qquad (1)$$

در معادله (1)، C_i غلظت ردیاب آزاد، C_e غلظت ردیاب وارد شده به ماتریس، نین انتقال ماده حل شدنی بین K_i غلظت ردیاب وارد شده به سلول و K_i نواحي مختلف است.

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

انتقال ماده حل شدنی از رگ و در داخل فضای میان افتی هم به وسیله نفوذ انجام می شود و هم همرفت. نرخ انتقال ماده حل شدنی بر واحد حجم از رگ به فضای میان بافتی به وسیله معادله (2) محاسبه می شود.

$$\Phi_{v} = \frac{J_{S}}{V} = P_{S} \frac{S}{V} (C_{p} - C_{t}) \left[\frac{Pe}{1 - e^{-Pe}} \right] + L_{p} \frac{S}{V} [(P_{v} - P_{i}) - \sigma(\pi_{v} - \pi_{i})] (1 - \sigma_{f}) C_{p}$$

که در معادله (2) P_i فشار درون بافتی، P_v فشار خون، π_v فشار اسمزی پلاسما، π_i فشار اسمزی جریان درونبافتی، L_p رسانش (هدایت) هیدرولیکی π_i $\sigma_{\!f}$ ديوار مجرا، σ ضريب انعكاس اسمزى متوسط براى پروتئين پلاسما، ضریب بازتاب فیلتراسیون، Ps ضریب نفوذپذیری مویر گها، Cp: غلظت ماده حل شدنی در پلاسما و Pe عدد پکلت است که به صورت معادله (3) تعریف مىشود.

$$Pe = \frac{\phi(1 - \sigma_f)V}{P_s S}$$

$$\phi = \frac{L_p S}{V} (P_b - P_i - \sigma_s(\pi_b - \pi_i))$$
(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 بيولوژيکی (معادله دارسی [27,26]) محاسبه می شود. همچنين 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 -

Diffusion Tensor Image

² Macromolecules Extravascular binding

Fluoromisonidazole (FMISO)

⁵ Fluorodeoxyglucose (18F)

⁶ Time Activity Curve

3- الگوريتم تخمين پارامتر

برای تخمین پارامترهای مجهول باید آزمایشی را ترتیب داد تا با استفاده از دماهای اندازه گیری شده طی این آزمایش بهعنوان اطلاعات ورودی الگوریتم تخمین پارامتر، پارامترهای مجهول تخمین زده شوند. در الگوریتمهای تخمین مجهولات با یک حدس اولیه برای پارامترهای مجهول شروع کرده و در هر مرحله از الگوریتم این حدس را اصلاح میکنیم و یا بهعبارتی هدف مینیمم ساختن تابع هدف، که در این مسئله مجموع مربع خطاهاست، مىباشد. مجموع مربع خطاها S طبق رابطه (4) تعريف مىشود.

$$S = (\vec{Y} - \vec{C}_{\text{total}})^{\mathrm{T}}(\vec{Y} - \vec{C}_{\text{total}})$$
 (4) (4)
در معادله (4)، \vec{Y} غلظتهای اندازهگیری شده در زمانهای مختلف است
 \vec{C}_{total} به وسیلهی معادله (5) تعریف می شود.

$$\vec{C}_{\text{total}} = \vec{C}_i + \vec{C}_e + \vec{C}_m \tag{5}$$

برای مینیممسازی رابطه (4) در این تحقیق از روش لونبرگ – مارکوارد ۱ [28] استفاده شده است. برای این منظور به طور کلی از یک حدس اولیه برای مجهولات شروع كرده و در هر مرحله از الگوريتم معكوس اين حدس را طبق رابطه (6) اصلاح مىكنيم.

$$P^{i+1} = P^i + \Delta P^i \tag{6}$$

 ΔP که در رابطه (6) P بردار پارامترهای مجهول، i مرحله تکرار الگوریتم و اصلاح پارامترها در هر مرحله ilم میباشد که بهطورکلی از رابطه (7) پیروی مى كند.

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

که در رابطه U و w ماتریسهایی هستند که براساس نوع روش مینیمهیابی مشخص می گردند و X ماتریس ضرایب حساسیت می باشد که به صورت معادله (8) تعريف مي شود.

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial T_1}{\partial P_1} & \cdots & \frac{\partial T_1}{\partial P_N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial T_M}{\partial P_1} & \cdots & \frac{\partial T_M}{\partial P_N} \end{bmatrix}$$

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

در الگوریتم مارکوارد در معادله (7)، مقادیر $W = \mu . \Omega$ و W = I فرض می شوند. حالت های مختلفی برای انتخاب ماتریس ϱ و ضریب اسکالر میرا شونده ٫٫ در مراجع [22-23] موجود است. ما در اینجا فرض کردهایم که ماتریس Q به صورت رابطه (21) تعریف می گردد [29]: $\Omega^k = \operatorname{diag}[(X^k)^{\mathrm{T}} X^k]$ (9)

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

4- مسئله معكوس

(8)

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 گرفتهایم. هندسه دو بعدی موردنظر در این کار همان طور که در "شکل " نشان داده شده، متشکل از یک مربع با طول ضلع cm که دارای خواص بیولوژیکی بافت تومور است، و شبکه مویرگی در داخل آن میباشد. این هندسه از یک تصویر واقعی و روش پردازش تصویر استخراج شده است [33].

مقادیر پارامترهای استفاده شده در این مدل در جدول آورده شدهاند. شرایط مرزی استفاده شده در مسئله در "شکل " نمایش داده شده است.

(10)



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

9

Table 1 Parameters of the model					
	مرجع	مقدار	پارامتر		
-	[15]	0.9	σ		
	[15]	20000	$s/V(m^{-1})$		
	[15]	15.6	P_V		
	[15]	2670	π_V (Pa)		
	[15]	2000	π _i (Pa)		
	[15]	2.1×10 ⁻¹¹	$L_P(m/Pa s)$		
	[15]	0.82	σ_s		
	[34, 35]	1.23×10-9	$D_{\rm eff}({ m m}^2/{ m s})$		
	[18]	7.83×10 ⁻⁶	$P_m(m/s)$		
	[36]	8.2×10 ⁻⁴	$k_3(1/s)$		
	[36]	6.7×10 ⁻⁴	$k_4(1/s)$		
-	[36]	5.3×10 ⁻⁴	$k_5(1/s)$		



Fig. 2 boundary condition used in this problem شکل 2 شرایط مرزی استفاده شده در این مسئله

آزمایش همواره با خطاهای ناشی از اندازه گیری روبرو میباشند، برای این که

غلظتهای تولید شده مشابه غلظتهای واقعی باشند پس از تولید غلظت با

arepsilon که در رابطه فوق $\mathcal{C}_{ ext{total,exact}}$ دمای تولید شده با استفاده از کد مستقیم و

نيز نويز وارد شده مي باشد. براي توليد نويز از اعداد تصادفي استفاده مي شود

و برای مطابقت هرچه بیشتر نویزهای تولید شده با نویزهای واقعی از اعداد

استفاده از كد مستقيم به آنها بهصورت زير نويز اضافه ميكنيم.

Downloaded from mme.modares.ac.ir on 2024-05-14

 $C_{\text{total}} = C_{\text{total,exact}} + \varepsilon$

¹ Levenberg - Marquardt

تصادفي با توزيع نرمال[28] و با انحراف معيار σ_a استفاده ميشود. با توجه به مرجع [37] اعداد تصادفي توليد شده با توزيع نرمال داراي انحراف معياري برابر 0.01 مقدار غلظت ماكزيمم است. در اين تحقيق براى مقايسه رفتار كد در حالتهای مختلف از انحراف معیارهای معادل با 0.016، 0.01 استفاده شده است،

5- نتايج

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 و 0.015 با دو حدس اوليه $D_{\rm eff}=0.00$ و $D_{\rm eff}=0.01$ تخمين يارامترها زده شده 0.015است. قبل از بررسی نتایج لازم است این نکته یادآوری می شود که در این گونه مسائل زمانی می توان 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 هریک از حالات بررسی شده است.

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

نتايج نشان مىدهد كه الگوريتم معكوس مورد استفاده بهخوبى قادر به تخمين پارامتر مجهول است. حال برای بررسی صحت نتايج بهدست آمده مقدار غلظت ردیاب برای پارامترهای تخمین زده شده، مقدار واقعی و حدس اولیه برای چهار مقدار غلظت، \mathcal{C}_e ، \mathcal{C}_e ، \mathcal{C}_e مقایسه شدهاند. بهمنظور مقایسه بهتر هر یک از این چهار غلظت برای مقادیر مختلف پارامترها در بافت متوسط گیری شده و در زمانهای مختلف رسم شدهاند.

"شکل 4 تا 7" مقادیر بهدست آمده از پارامترهای مورد بررسی را نشان مىدهد. همانطور كه نتايج نشان مىدهد غلظت ردياب براى مقادير تخمين زده شده تقریبا 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 علی رغم حدس اولیه ای که اختلاف زیادی با نتایج واقعی دارد نشان میدهد.

6- بحث و نتیجه گیری

شخصیسازی درمان یکی از اهداف پزشکان برای درمان دقیقتر بیماران است. آگاهی از خواص بافت، شبکهها مویرگی و غیره می تواند 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 differenr values of noise and initial gues

خطا (درصد)	پارامتر تخمینی	نويز (درصد)	حدس اوليه
1.47	0.001296	1	0.001
1.69	0.001303	1.5	0.001
1.48	0.001296	1	0.1
1.69	0.001303	1.5	0.1
-			

1 Normal Distribution

² Standard Deviation



Fig. 3 Algorithm of inverse solution

شکل 3 الگوریتم حل معکوس





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-اسکن^۱ بدست میآید مقدار ضریب نفوذ را بخوبی تخمین بزند. در کار آینده گروه هدف این است که ابتدا به کمک دادههای واقعی

کار کار اینکان کرون سال این است که اینکا به محک دادنمان والدی مسئله مورد بررسی قرار گیرد و در ادامه نیز تعداد پارامترهای مجهول بیشتری را نیز تخمین زد.

7- مراجع

- 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. Rekik, S. Allassonnière, 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. Hogea, 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. Magdoom, G. L. Pishko, L. Rice, C. Pampo, D. W. Siemann, M. Sarntinoranont, 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. 4 Comparison of average of C_m in tissue for considered parameter شکل 6 مقایسه متوسط غلظت Cm 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 مروبط به ماده حلشدنی از اهداف این مقاله بود.

با استفاده از مدل توزیع ردیاب برمبنای معادلات نفوذ- جابهجایی-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-مارکوادت الگوریتمی برای بهدست آوردن یکی از خواص تاثیرگذار بافت یعنی ضریب نفوذ موثر ردیاب در بافت

DOR: 20.1001.1.10275940.1396.17.10.12.0

409

- [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. Sadeghy, 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 fourcompartment 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 [18 F] fluoromisonidazole PET imaging, *Physics Inmedicine 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 rat1, *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 Naeenian, 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.