مجله مهندسی مکانیک مدرس، تیر 1396، دوره 17، شماره 4، ص‌ص 1-8

ماهنامه علمی پژوهشی

مهندسی مکانیک مدرس

mme.modares.ac.ir

محاسبه ضرایب پخش بافت سالم و تومور با استفاده از روش لونبرگ-مارکوات

پدرام میرچی[1]، مسعود ضیاء بشرحق[2*]، مجید سلطانی[3]

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

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

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

* تهران، صندوق پستی 1999-19395، mzia@kntu.ac.ir

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل
دریافت: 20 دی 1395
پذیرش: 02 اسفند 1395
ارائه در سایت: 14 فروردین 1396

کلید واژگان:
مسائل معکوس
لونبرگ-مارکوات
تومور
بافت سالم
تخمین پارامتر

چکیده

در مقاله حاضر ضریب پخش در یک بافت سالم و تومور با استفاده از روش مسائل معکوس تخمین زده می‌شود. برای این کار ابتدا توزیع پخش دارو (با فرض ضریب پخش یکنواخت و آیزنتروپیک) در بافت به‌عنوان مسئله مستقیم در نظر گرفته شده است. در مسئله مستقیم معادله حاکم، معادله پخش-جابجایی می‌باشد که فرم تعمیم یافته قانون فیک است. در این‌جا یک چشمه و یک چاه تعریف می‌گردد به صورتی‌که، چشمه تحت عنوان نرخ انتقال ماده حل شدنی بر واحد حجم از رگ به فضای بافت و چاه تحت عنوان نرخ انتقال ماده حل شدنی بر واحد حجم از فضای میان‌بافتی به رگ‌های لنفاوی، به این معادله‌ها اضافه می‌گردد. برای حل مسئله مستقیم روش تفاضل محدود در نظر گرفته شده است. سپس ضرایب پخش بافت سالم و تومور را توسط روش تخمین پارامتر لونبرگ-مارکوات تقریب می‌زنیم. این روش براساس کمینه کردن مجموع مربعات خطاها می‌باشد که در مقاله حاضر اختلاف بین غلظت تخمینی و غلظت اندازه‌گیری شده توسط تصاویر پزشکی (شبیه‌سازی شده به‌صورت عددی) به‌عنوان خطا در نظر گرفته می‌شود. نهایتاً، نتایج به‌دست آمده توسط روش لونبرگ-مارکوات پاسخ‌های قابل قبولی در تخمین ضرایب پخش بافت سالم و تومور ارائه داد.

Calculation of diffusion coefficients in a normal tissue and tumor using the Levenberg-Marquardt method

Pedram Mirchi, Masoud Ziabasharhagh*, Madjid Soltani

Department of Mechanical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran
* P.O.B. 19395-1999 Tehran, Iran, mzia@kntu.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 09 January 2017
Accepted 20 February 2017
Available Online 03 April 2017

Keywords:
Inverse problems
Levenberg-Marquardt
Tumor
Normal tissue
Parameter estimation

ABSTRACT

In this paper, the diffusion coefficient in a normal tissue and tumor are to be estimated by the method of inverse problems. At the beginning, distribution of drug (with the assumption of uniform and isentropic diffusion coefficient) in the tissue is considered as the direct problem. In the direct problem, the governing equation is the convection–diffusion, which is the generalized form of Fick’s law. Here, a source and a sink are defined; the source as the rate of solute transport per unit volume from blood vessels into the interstitial space and the sink as the rate of solute transport per unit volume from the interstitial space into lymph vessels are added to this equation. To solve the direct problem, the finite difference method has been considered. Additionally, the diffusion coefficient of a normal tissue and tumor will be approximated by parameter estimation method of Levenberg-Marquardt. This method is based on minimizing the sum of squared errors which, in the present study considered error is the difference of the estimated concentration and the concentration measured by medical images (simulated numerically). Finally, the results obtained by Levenberg-Marquardt method have provided an acceptable estimation of diffusion coefficient in normal tissue and tumor.

1- مقدمه

در سال های اخیر مدل‌سازی سیستم‌های زیستی باعث پیشرفت و توسعه علم پزشکی شده است. گزارش‌های منتشر شده در سال 2007 تا 2008 در کشور ایالات متحده آمریکا نشان می‌دهد که سرطان در آسیا رتبه اول و در آمریکای شمالی رتبه دوم را در مرگ و میر انسان‌ها دارد [1]. پیچیدگی‌های تومور باعث شده که روش‌های مرسوم برای درمان دارویی تومور مانند شیمی درمانی غیرموثر و پرهزینه شوند.

به‌دلیل خطرات و سختی‌های روش‌های آزمایشگاهی، تحقیقات درباره سرطان با روی آوردن به روش‌های محاسباتی آغاز شده و تغییرات اساسی کرده است. روش‌های محاسباتی با به کارگیری مدل‌های ریاضی درصدد یافتن راهی برای تولید ابزار پیش‌بینی با استفاده از پارامترها و اطلاعات تجربی هستند. علوم ریاضی، فیزیک و مکانیک همراه تحقیقات ژنتیکی درباره سرطان و درمان آن، پنجره جدیدی به سوی روش‌های نوین چند رشته‌ای (ریاضی و محاسبات بیولوژی، مهندسی پزشکی و پردازش تصویر) گشوده است [2].

پژوهش‌های بسیاری در زمینه دارورسانی به تومور انجام شده است.

Please cite this article using: برای ارجاع به این مقاله از عبارت ذیل استفاده نمایید:

P. Mirchi, M. Ziabasharhagh, M. Soltani, Calculation of diffusion coefficients in a normal tissue and tumor using the Levenberg-Marquardt method, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 17, No. 4, pp. 1-8, 2017 (in Persian)

می‌توان به پژوهش‌های جین و همکاران [5-3] اشاره نمود که اقدامات اساسی و پایه‌ای را با استفاده از اصول مکانیک سیالات در زمینه مطالعات مربوط به تومور انجام داده‌اند. در کار آن‌ها جریان میان‌بافتی بررسی و به فشار میان‌بافتی به‌عنوان یک عامل تاثیرگذار توجه شده است. آن‌ها با استفاده از روش المان محدود، مدلی از انتقال سیال و درشت مولکول‌ها[1] در تومور را بعد از تزریق ارائه دادند. مدل آن‌ها جریان سیال و انتقال دارو را به‌طور همزمان حل و حرکت دارو در بافت و عبور آن از دیواره‌ی مویرگ را بررسی می‌کرد.

سلطانی و همکاران [7,6] مدل ریاضی جریان میان‌بافتی را به‌منظور مدل‌سازی معادلهٔ پیوستگی و مومنتم در تومورهای کروی توسعه دادند. آن‌ها دو پارامتر جدید را معرفی کردند: 1. قطر تومور بحرانی 2. قطر بافت مرده بحرانی. آن‌ها همچنین مدل‌شان را بر روی هندسه‌های مختلفی از تومور به منظور مطالعهٔ تأثیر شکل و اندازهٔ تومور بر رسانش دارو اعمال و نیز اثرات جریان خون در شبکه مویرگی ناشی از تومور را بر جریان میان‌بافتی، مدل‌سازی کردند.

سفیدگر و همکاران بر حل چند مقیاسی همزمان جریان درون‌بافتی و جریان خون در شبکه مویرگی اطراف تومور، مدل‌سازی عددی رسانش دارو در شبکه مویرگی توموری دینامیک، تحقیقاتی را انجام داده‌اند [8]. آن‌ها همچنین تأثیر شکل و موقعیت تومور بر تشکیل شبکه مویرگی متأثر از تومور برای رسانش جریان خون به بافت سرطانی را مورد بررسی قرار دادند [9].

در مدل‌سازی ریاضی نیاز به خواص بافت داریم که در هر فردی متفاوت است و در حال حاضر فقط از یکسری اعداد مشخص استفاده می‌شود که از ضعف های مدل‌سازی ریاضی می‌باشد. با استفاده از مسائل معکوس می‌توان این مشکل را برطرف و پارامترهای بافت بدن هر انسانی را تخمین زد. یکی از این خواص ضریب پخش بافت سالم و تومور است که وابسته به حرکت مولکولی از غلظت بالا به سمت غلظت پایین‌تر می باشد که با دانستن آن می‌توانیم میزان رسانش دارو را کنترل و باعث بهبود روش درمان شویم.

از طرفی در سالیان گذشته محققان با استفاده از آنالیز معکوس پارامترهای دخیل در انتقال حرارت مانند ضریب هدایت را توانستند تخمین بزنند اما این روش کمتر در زمینه بافت و خون استفاده شده است.

از نمونه کارهایی که در زمینه زیستی انجام شده می‌توان به تحقیقات جلالی و همکاران [10] اشاره نمود که به تخمین چشمه حرارتی و ضریب انتقال حرارت در سطح پوست با استفاده از روش گرادیان مزدوج با مسئله الحاقی پرداختند.

در مسائل معکوس تعدادی از اطلاعات موجود در مسائل مستقیم مانند هندسه، شرایط مرزی، شرایط اولیه و همچنین پارامترهای دخیل در معادلات حاکم نامعلوم بوده و هدف تخمین آن‌ها به کمک داده‌های خروجی (دما، غلظت و...) می‌باشد.

عموما مسائل معکوس به دو دسته تخمین پارامتر و تخمین تابع تقسیم می‌شوند. در مسائل تخمین پارامتر مجهولات چند پارامتر مستقل هستند مانند مقاله حاضر که هدفمان تخمین ضرایب پخش بافت سالم و تومور است. اما در مسائل تخمین تابع هدف تخمین یک تابع مجهول مانند شار جرمی به صورت تابعی از زمان و مکان می‌باشد.

یکی از مهمترین مزایای استفاده از مسائل معکوس در زمینه بافت بدن همکاری بسیار نزدیک میان تحقیقات آزمایشگاهی و نتایج تئوری می‌باشد. به عنوان مثال در تحقیقات آزمایشگاهی میزان غلظت دارو در طول زمان را برای تعدادی از نقاط توسط تصاویر پزشکی به‌عنوان خروجی دریافت می‌نماییم. این غلظت به‌عنوان داده‌های ورودی مسئله معکوس برای اندازه‌گیری پارامتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. در نتیجه جواب‌های به‌دست آمده از روابط تئوری تطابق بسیار خوبی با جواب‌های حقیقی خواهند داشت.

در مسائل معکوس هدف کمینه کردن تابع هدف، تحت عنوان کمترین مربعات می‌باشد. برای این منظور روش‌های مختلفی وجود دارد که می‌توان به روش‌های کلاسیک مانند گرادیان مزدوج و لونبرگ-مارکوات و روش‌های فرا ابتکاری مانند الگوریتم ژنتیک و الگوریتم ازدحام ذرات[2] اشاره نمود.

در مقاله حاضر هندسه استفاده شده شامل دو بخش تومور و بافت سالم می‌باشد. همچنین معادله حاکم بر مسئله مستقیم قانون پیوستگی سیال، معادله دارسی و معادله تعمیم یافته قانون دوم فیک (معادله پخش-جابجایی) در دستگاه کروی می‌باشد.

در ادامه دو مبحث مسئله مستقیم و مسئله معکوس مورد بررسی قرار می‌گیرد. برای حل مسئله مستقیم از روش تفاضل محدود (یک روش حل عددی برای حل تقریبی معادلات دیفرانسیل) استفاده می‌کنیم و توزیع غلظت دارو را در سطح بافت سالم و تومور به‌دست می‌آوریم سپس با توجه به تعداد پارامترهای مجهول (ضریب پخش بافت سالم و تومور) نقاطی را در هندسه انتخاب و توزیع غلظت در طول زمان مشخص را برای آن نقاط محاسبه می‌نماییم و با اعمال اغتشاش به آن غلظت‌های اندازه‌گیری شده (غلظت‌های به دست آمده از تصاویر پزشکی) را شبیه‌سازی می‌کنیم.

ضرایب پخش بافت سالم و تومور با استفاده از روش لونبرگ مارکوات که یک روش کلاسیک مسائل معکوس می‌باشند، تخمین زده می‌شوند.این روش شامل الگوریتم‌های معکوس تکراری می‌باشد که هدف آن کمینه کردن مجموع مربعات خطاها می‌باشد.

نتایج ارائه شده حاکی از این واقعیت می‌باشد که روش لونبرگ-مارکوات در حل مسئله کمترین مربعات خوب عمل نموده و پاسخ‌های قابل قبولی را برای ضرایب پخش بافت سالم و تومور ارائه می‌دهد.

2- مسئله مستقیم

در مسئله مستقیم ابتدا توزیع فشار میان‌بافتی را محاسبه می‌کنیم سپس طبق رابطه دارسی سرعت متناظر را به‌دست آورده و در نهایت با معلوم شدن آن‌ها توزیع غلظت را با استفاده از معادله پخش-جابجایی محاسبه می‌نماییم.

هندسه مسئله شامل دو بخش دایره‌ای شکل بافت سالم و تومور به‌صورت"شکل 1" است. شعاع تومور 1.2 cm و شعاع بافت سالم 3.6cm می‌باشد. لازم به ذکر است در هندسه مسئله از شبکه مویرگی یکنواخت استفاده کردیم یا به عبارتی تمام دامنه بافت را مویرگ در نظر گرفتیم.

مشاهدات تجربی دارسی نشان داد که سرعت سیال در ماده متخلخل، متناسب با گرادیان فشار است؛ پس سرعت سیال در ماده متخلخل به کمک معادله (1) بیان می‌شود:

$$v_\mathrm{i} = -\mathrm{k}\nabla P_\mathrm{i} \tag{1}$$

که k ضریب رسانش هیدرولیکی میان‌بافتی می‌باشد. معادله پیوستگی با وجود چشمه و چاه به شکل رابطه (2) در می‌آید [3]:

$$\nabla \cdot v_\mathrm{i} = \emptyset_\mathrm{b} - \emptyset_\mathrm{l} \tag{2}$$

$\emptyset_\mathrm{b}$ نرخ جریان سیال بر واحد حجم از رگ‌های خون به فضای میان‌بافتی (چشمه) و $\emptyset_\mathrm{l}$ نرخ جریان سیال بر واحد حجم از بافت به رگ‌های لنفاوی (چاه)

[1] Macromulecoles

[2] Particle swarm optimization

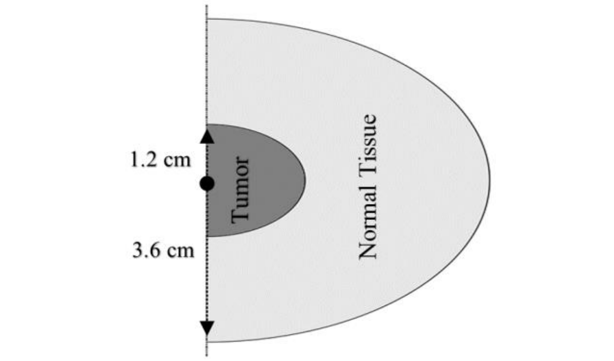

Fig. 1 Geometry of the direct Problem. A circular tumor surrounded by circular normal tissues

شکل 1 هندسه مسئله مستقیم. تومور دایره‌ای شکل که توسط بافت سالم احاطه شده است.

می‌باشد. $\emptyset_{\mathrm{b}}$ همان جریان تراوایی است که از طریق قانون استارلینگ [11] که بعدها توسط کدم و کاتچلاسکی اصلاح شد به صورت رابطه (3) قابل محاسبه است [12]:

$$\emptyset_{\mathrm{b}}=\frac{\mathrm{L_pS}}{\mathrm{V}}(\mathrm{P_b}-P_{\mathrm{i}}-\sigma_{\mathrm{s}}(\pi_{\mathrm{b}}-\pi_{\mathrm{i}})) \qquad (3)$$

σ_{s} ضریب انعکاس اسمزی متوسط برای پروتئین پلاسما، π_{i} فشار اسمزی سیال میان‌بافتی، π_{b} فشار اسمزی پلاسما، $\mathrm{L_p}$ رسانش (هدایت) هیدرولیکی دیوار مجرا، $\mathrm{P_b}$ فشار خون، P_{i} فشار میان‌بافتی و S/V مساحت سطح بر واحد حجم بافت است.

"شکل 2" شماتیک جریان عبوری از مویرگ را نشان می‌دهد. جمله لنف که به‌صورت یکنواخت در بافت سالم فرض شده از طریق رابطه (4) محاسبه می‌گردد [3]:

$$\emptyset_{\mathrm{l}}=\frac{\mathrm{L_{pL}S_L}}{\mathrm{V}}(P_{\mathrm{i}}-\mathrm{P_L}) \qquad (4)$$

در رابطه (4)، $\mathrm{L_{pL}S_L/V}$ ضریب فیلتراسیون لنف می‌باشد.

با قرار دادن روابط (2)، (3) و (4) در معادله دارسی، معادلات فشار میان‌بافتی را می‌توانیم از معادله (5)، به‌دست بیاوریم [3]:

$$\nabla^2 P_{\mathrm{i}}|_{\mathrm{Tumor}}=\frac{\mathrm{L_pS}}{\mathrm{KV}}\left(P_{\mathrm{i}}-\mathrm{P_b}-\sigma_{\mathrm{s}}(\pi_{\mathrm{i}}-\pi_{\mathrm{b}})\right)$$
$$\nabla^2 P_{\mathrm{i}}|_{\mathrm{Normal\ Tissue}}=\frac{\mathrm{L_pS}}{\mathrm{KV}}\left(P_{\mathrm{i}}-\mathrm{P_b}-\sigma_{\mathrm{s}}(\pi_{\mathrm{i}}-\pi_{\mathrm{b}})\right)+\frac{\mathrm{L_{pL}S_L}}{\mathrm{KV}}(P_{\mathrm{i}}-\mathrm{P_L}) \qquad (5)$$

برای معادلات (5) شرایط مرزی طبق رابطه (6) برقرار است:

$P_{\mathrm{i}}=0$ مرز خارجی بافت سالم

$\nabla P_{\mathrm{i}}=0$ مرکز تومور

$$P_{\mathrm{i}}|_{\mathrm{Tumor}}=P_{\mathrm{i}}|_{\mathrm{Normal\ Tissue}}$$
$$-\mathrm{k}\nabla\cdot P_{\mathrm{i}}|_{\mathrm{Tumor}}=-\mathrm{k}\nabla\cdot P_{\mathrm{i}}|_{\mathrm{Normal\ Tissue}} \qquad (6)$$

مقادیر مربوط به پارامترهای جریان میان‌بافتی مرتبط با بافت‌های توموری و سالم در جدول 1 فهرست شده است.

معادلات حاکم در مبحث رسانش دارو قانون فیک[1] می‌باشد. قانون نفوذ فیک، نفوذ را از لحاظ آماری در محیط‌های پیوسته بررسی کرده و ضریب نفوذ را تعریف می‌کند. قانون نخست فیک برای نفوذ در حالت پایا به‌کار می‌رود. مقدار شار جرمی شامل هر دو مکانیزم جابجایی و پخش است. مکانیزم پخش بافت‌های بیولوژیکی از قانون اول فیک به‌دست می‌آید. ترم جابجایی نیز وابسته به سرعت سیال میان‌بافتی در نظر گرفته می‌شود.

[1] Fick's law

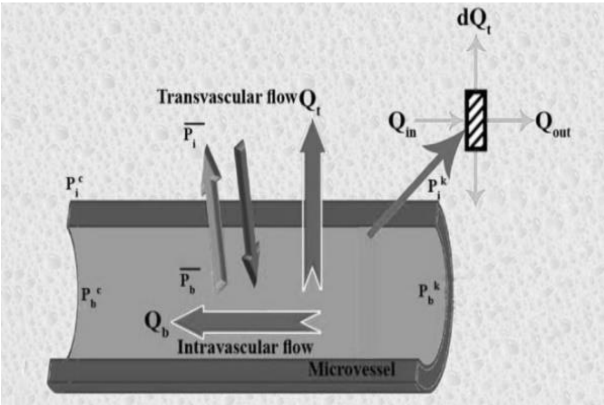

Fig. 2 Flow through the capillary [7]

شکل 2 جریان عبوری از مویرگ [7]

جدول 1 خواص مواد بافت سالم و تومور استفاده شده در شبیه‌سازی

Table 1 Material properties of normal and tumor tissues used in numerical simulations

پارامتر	بافت سالم	بافت تومور	مراجع
K[m²/ Pa s]	6.41×10^{-15}	31.05×10^{-15}	[6]
Lp[m/Pa s]	2.7×10^{-12}	21.0×10^{-12}	[6]
S/V[1/m]	7000	20000	[6]
$\mathrm{P_b}$ [Pa]	2080	2080	[6]
π_{b}[Pa]	2660	2660	[6]
π_{i}[Pa]	1330	1995	[6]
σ_{s}	0.91	0.82	[6]
$\mathrm{P_L}$[Pa]	0	-	[13]
$\mathrm{L_{PL}}$ S/V[1/Pa s]	8×10^{-7}	-	[4]

در نتیجه مقدار شار جرمی از رابطه (7) به‌دست می‌آید:

$$j_{\mathrm{m}}=-\mathrm{D_{eff}}\nabla C+v_{\mathrm{i}}C \qquad (7)$$

که در آن $\mathrm{D_{eff}}$ ضریب پخش موثر، j_{m} شار جرمی و C غلظت دارو می‌باشد. قانون دوم فیک بیشتر برای محیط‌های ناپایا استفاده می‌شود و بصورت معادله(8) می‌باشد [3]:

$$\frac{\partial C}{\partial t}=\mathrm{D_{eff}}\nabla^2 C-\nabla\cdot(v_{\mathrm{i}}\cdot C)+(\varphi_{\mathrm{b}}-\varphi_{\mathrm{l}}) \qquad (8)$$

φ_{b} نرخ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از رگ‌ها به فضای میان-بافتی (چشمه) و φ_{l} نرخ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از فضای میان-بافت به رگ لنفاوی (چاه) می‌باشد.

انتقال ماده حل‌شدنی از دیواره رگ‌ها به میان‌بافت به دو طریق جابجایی و پخش صورت می‌پذیرد. گرادیان غلظت (اختلاف غلظت پلاسما و غلظت میان‌بافتی) منجربه مکانیزم پخش و حرکت سیال به‌دلیل وجود گرادیان فشار منجربه انتقال جابجایی مواد حل‌شدنی می‌شود. معادلات مختلفی به منظور محاسبه نرخ خروجی مواد حل شدنی از دیواره رگ ارائه شده است. از جمله این معادلات معادله پتلک[14] می‌باشد که به‌صورت عبارت (9) بیان می‌گردد.

$$\varphi_{\mathrm{b}}=\emptyset_{\mathrm{b}}(1-\sigma_{\mathrm{f}})C_{\mathrm{p}}+\frac{\mathrm{PS}}{\mathrm{V}}(C_{\mathrm{p}}-C)\frac{\mathrm{Pe}}{\mathrm{e^{Pe}}-1} \qquad (9)$$

Pe عدد پکلت می‌باشد که نشان‌دهنده نسبت نرخ جابه‌جایی به پخش از دیواره مویرگ می‌باشد و به‌وسیله جمله (10) بیان می‌شود [3]:

$$\mathrm{Pe}=\frac{\emptyset_{\mathrm{b}}\mathrm{V}}{\mathrm{PS}}(1-\sigma_{\mathrm{f}}) \qquad (10)$$

σ_{f} ضریب بازتاب فیلتراسیون و P ضریب نفوذپذیری مویرگ می‌باشد. C_{p} غلظت پلاسما است که در تزریق پیوسته میزان آن ثابت (C_{p}= ثابت) و در تزریق توده‌ای مقدار آن به‌صورت نمایی $C_{\mathrm{p}}=C_{\mathrm{p}}{}^{0}e^{\frac{-t}{\tau}}$ می‌باشد. جین و همکاران سیستم لنف را به‌صورت توزیع یکنواخت و طبق رابطه (11) در نظر

گرفتند [3]:

$$\varphi_l = \begin{cases} \emptyset_l C & \text{بافت سالم} \\ 0 & \text{تومور} \end{cases} \tag{11}$$

برای معادلات (11) شرایط مرزی طبق رابطه (12) برقرار است:

$$\begin{aligned} &-\mathrm{n}\cdot\nabla C = 0 && \text{مرز خارجی بافت سالم} \\ &j_{\mathrm{m}} = 0 && \text{مرکز تومور} \\ &C|_{\mathrm{Tumor}} = C|_{\mathrm{Normal\ Tissue}} \\ &j_{\mathrm{m}}|_{\mathrm{Tumor}} = j_{\mathrm{m}}|_{\mathrm{Normal\ Tissue}} \end{aligned} \tag{12}$$

n بردار نرمال مرز است. پارامترهای مدل انتقال ماده حل شدنی که از کار بکستر و جین[3] به دست آمده، را می‌توان در جدول 2 مشاهده کرد.

3- مسئله معکوس

در مقاله حاضر هدف تخمین ضریب پخش بافت سالم و تومور می‌باشد. در ابتدا این دو پارامتر را مجهول در نظر می‌گیریم و با استفاده از داده‌هایی که از تصاویر پزشکی (که در این‌جا شبیه‌سازی شده است) دریافت می‌کنیم پارامترها را تخمین می‌زنیم. برای این منظور باید یک تابع هدف تعریف کنیم که عبارت است از اختلاف بین غلظت‌های اندازه‌گیری شده و غلظت‌های تخمینی، سپس تابع هدف مذکور را کمینه می‌کنیم. تابع هدف براساس روش کمترین مربعات به شکل عبارت ماتریسی(13) بیان می‌شود [15].

$$\mathrm{S}(\mathrm{q}) = [C^{\mathrm{m}} - C^{\mathrm{c}}(\mathrm{q})]^{\mathrm{T}}[C^{\mathrm{m}} - C^{\mathrm{c}}(\mathrm{q})] \tag{13}$$

که C^{m} غلظت اندازه‌گیری شده توسط تصاویر پزشکی می‌باشد. برای این منظور ابتدا مسئله مستقیم با فرض دانستن پارامترهای مجهول حل می‌شود و به‌علت وجود اغتشاش در دستگاه اندازه‌گیری یک اغتشاش به غلظت محاسبه شده مطابق جمله (14) اضافه می‌گردد :

$$C^{\mathrm{m}} = C^{\mathrm{c}} + \psi \times \omega \times \max(C^{\mathrm{c}}) \tag{14}$$

ψ توسط تابع توزیع نرمال با میانگین صفر و انحراف از معیار یک به‌دست می‌آید که مقدار آن $-2.576 < \psi < 2.576$ می‌باشد. برای کمینه کردن تابع هدف از روش لونبرگ-مارکوات استفاده می‌نماییم.

4- روش لونبرگ-مارکوات

در سال 1944 کنت لونبرگ برای اولین بار این روش را ارائه داد و بعدها در سال 1963 دونالد مارکت آن را کامل‌تر کرد. لونبرگ- مارکوات یک روش تکراری حل مسائل کمترین مربعات غیرخطی[1] تخمین پارامتر می‌باشد. این روش شامل مسئله مستقیم، مسئله معکوس، فرایند تکرار، معیار توقف و الگوریتم محاسباتی است. همان‌طور که پیش‌تر بیان شد گام اساسی در حل

جدول 2 پارامترهای مدل انتقال ماده حل شدنی در مدل‌سازی عددی

Table 2 Parameters of solute transport model used in numerical simulations

پارامتر	بافت	بافت سالم	مرجع
σ_{f}	بافت سالم	0.9	[3]
	بافت تومور	0.9	
$\mathrm{D_{eff}[m^2/s]}$	بافت سالم	0.16×10^{-12}	[3]
	بافت تومور	2.0×10^{-12}	
P[m/s]	بافت سالم	2.2×10^{-9}	[3]
	بافت تومور	17.3×10^{-9}	
τ [hr]	پلاسما	6.1	[3]

[1] Non-linear least squares

مسئله معکوس مینیمم کردن تابع هدف می‌باشد که برای دستیابی به این منظور باید از آن نسبت به پارامتر مجهول مشتق گرفته و برابر صفر قرار دهیم:

$$\frac{\partial \mathrm{S}(\mathrm{q})}{\partial \mathrm{q}_1} = \frac{\partial \mathrm{S}(\mathrm{q})}{\partial \mathrm{q}_2} = \cdots = \frac{\partial \mathrm{S}(\mathrm{q})}{\partial \mathrm{q}_{\mathrm{N}}} = 0 \tag{15}$$

با معادل قرار دادن $\mathrm{S}(\mathrm{q})$ در رابطه (15) به شکل جدید گرادیان تابع هدف به صورت عبارت (16) می‌رسیم:

$$\nabla \mathrm{S}(\mathrm{q}) = 2\left[-\frac{\partial C^{\mathrm{c}\,\mathrm{T}}(\mathrm{q})}{\partial \mathrm{q}}\right][C^{\mathrm{m}} - C^{\mathrm{c}}(\mathrm{q})] = 0 \tag{16}$$

از طرفی ماتریس جاکوبین[2] نیز به‌صورت رابطه (17) تعریف می‌شود [16]:

$$J(\mathrm{q}) = \left[\frac{\partial C^{\mathrm{c}\,\mathrm{T}}(\mathrm{q})}{\partial \mathrm{q}}\right]^{\mathrm{T}} \tag{17}$$

در واقع این ماتریس حساسیت کمیت تخمینی نسبت به پارامتر مجهول را بیان می‌کند. در مقاله حاضر که ماتریس جاکوبین میزان حساسیت غلظت تخمینی نسبت به پارامترهای مجهول که در این‌جا ضریب پخش بافت سالم و تومور می‌باشد را نشان می‌دهد که طبق رابطه (18) تعریف می‌شود:

$$J_{ij} = \frac{C_i(\mathrm{q}_1, \mathrm{q}_2 \ldots, \mathrm{q}_j + \varepsilon \mathrm{q}_j, \ldots, \mathrm{q}_{\mathrm{N}}) - C_i(\mathrm{q}_1, \mathrm{q}_2 \ldots, \mathrm{q}_j, \ldots, \mathrm{q}_{\mathrm{N}})}{\varepsilon \mathrm{q}_j} \tag{18}$$

q پارامتر مجهول، j شمارنده پارامترها و i شمارنده اندازه‌گیری‌ها می‌باشد.

با تعریف ماتریس جاکوبین معادله (16) به‌صورت (19) در می‌آید:

$$\nabla \mathrm{S}(\mathrm{q}^k) = -2(J^k)^{\mathrm{T}}[C^{\mathrm{m}} - C^{\mathrm{c}}(\mathrm{q}^k)] = 0 \tag{19}$$

در مسائل غیرخطی ماتریس جاکوبین تابع پارامترهای مجهول می‌باشد. بنابراین برای حل معادله (19) نیاز به انجام یک فرایند تکراری با خطی‌سازی بردارهای غلظت تخمینی C^{c} توسط بسط تیلور حول q^k در تکرار k می‌باشیم:

$$C^{\mathrm{c}}(\mathrm{q}) = C^{\mathrm{c}}(\mathrm{q}^k) + J^k(\mathrm{q} - \mathrm{q}^k) \tag{20}$$

با مرتب کردن عبارت حاصل و استفاده از روش تکراری گوس به بردار پارامترهای مجهول دست می‌یابیم:

$$\mathrm{q}^{k+1} = \mathrm{q}^k + [(J^k)^{\mathrm{T}} J^k]^{-1} (J^k)^{\mathrm{T}} [C^{\mathrm{m}} - C^{\mathrm{c}}(\mathrm{q}^k)] \tag{21}$$

در مسائل بدوضع ریاضی $\left|(J^k)^{\mathrm{T}} J^k\right| \approx 0$ اتفاق می‌افتد و به دنبال آن فرایند تکرار قابل ادامه نمی‌باشد و نمی‌توان پارامتر مجهول را محاسبه نمود. روش لونبرگ-مارکوات برای حل این بحران رابطه (21) را به‌صورت رابطه (22) اصلاح می‌کند:

$$\mathrm{q}^{k+1} = \mathrm{q}^k + [(J^k)^{\mathrm{T}} J^k + \mu^k \Omega^k]^{-1} (J^k)^{\mathrm{T}} [C^{\mathrm{m}} - C^{\mathrm{c}}(\mathrm{q}^k)] \tag{22}$$

در واقع با به‌کار بردن $\mu^K \Omega^K$ باعث کم کردن نوسانات و ناپایداری‌های موجود در مسئله می‌شویم. روش‌های مختلفی از لونبرگ-مارکوات وجود دارد که عمدتاً تفاوت آن‌ها در انتخاب μ و Ω می‌باشد. در مقاله حاضر مقدار اولیه پارامتر دمپ μ^0=0.001 و ماتریس قطری Ω از رابطه (23) تعریف می‌گردد.

$$\boldsymbol{\Omega}^{\boldsymbol{k}} = \mathbf{diag}\left[(\boldsymbol{J}^{\boldsymbol{k}})^{\mathbf{T}} \boldsymbol{J}^{\boldsymbol{k}}\right] \tag{23}$$

برای به جواب رسیدن از طریق رابطه (22) نیاز به یک معیار همگرایی می‌باشد که دنیس و اشنابل معیار توقف را به‌صورت (24) ارائه دادند [17]:

$$\mathbf{S}(\mathbf{q}^{\boldsymbol{k}+\mathbf{1}}) < \boldsymbol{\varepsilon} \tag{24}$$

الگوریتم محاسباتی این روش به شکل زیر می‌باشد

[2] Jacobian matrix

1- حل مسئله مستقیم (8) با اعمال حدس اولیه برای پارامترهای مجهول به‌منظور محاسبه $C_i^c = C_1^c, C_2^c, \ldots\ldots, C_I^c$

2- محاسب $S(q^k)$ از معادله (13)

3- محاسبه ماتریس جاکوبین J^k و Ω^k

4 - حل معادله (25)

$$[(J^k)^T J^k + \mu^k \Omega^k]\Delta q^k = (J^k)^T [C^m - C^c(q^k)] \qquad (25)$$

که:

$$\Delta q^k = q^{k+1} - q^k \qquad (26)$$

5- بروزرسانی پارامتر تخمین

6- حل مسئله مستقیم (8) با پارامتر جدید q^{k+1} به‌منظور به‌دست آوردن $C^c(q^{k+1})$ و سپس به‌دست آوردن $S(q^{k+1})$

7- اگر $S(q^{k+1}) \geq S(q^k)$ آن‌گاه μ^k را با $10\,\mu^k$ جایگذاری کرده و به مرحله 4 باز می‌گردیم.

8- اگر $S(q^{k+1}) < S(q^k)$ پارامتر q^{k+1} قابل قبول است و μ^k را با $0.1\,\mu^k$ جایگذاری می‌کنیم.

9- معیار همگرایی را کنترل، در صورت ارضا معیار همگرایی، فرایند تکرار را متوقف می‌سازیم در غیر این صورت k را با $k+1$ جایگذاری و به مرحله 4 باز می‌گردیم.

$$q^{k+1} = q^k + \Delta q^k \qquad (27)$$

5- نتایج

در مقاله حاضر هدف تخمین ضریب پخش بافت سالم و ضریب پخش بافت تومور می‌باشد. برای این کار ابتدا با گسسته‌سازی معادلات (5)، (1)، (8) به روش تفاضل محدود و اجرای آن‌ها در نرم‌افزار "متلب 2015" به توزیع فشار، سرعت و غلظت می‌رسیم.

همان‌طور که در "شکل 3" می‌بینیم فشار در مرکز تومور حداکثر می‌باشد. در تومور مویرگ‌ها تراواترند و با توجه به قانون استارلینگ همین امر موجب افزایش جریان عبوری از مویرگ می‌شود و با توجه به عدم وجود سیستم لنف در تومور افزایش جریان عبوری باعث افزایش فشار می‌گردد. این موضوع در نتایج تجربی همپلند و همکاران [18] نیز گزارش شده است.

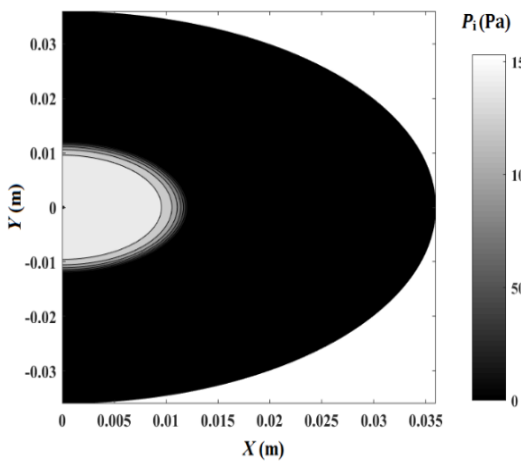

Fig. 3 The contour of interstitial pressure in the domain for both normal and tumor tissues

شکل 3 کانتور فشار میان‌بافتی برای دامنه بافت سالم و بافت تومور

با به‌دست آمدن توزیع فشار و قرار دادن آن در معادله دارسی توزیع سرعت مطابق "شکل 4" به‌دست می‌آید. نتایج سرعت نیز مطابق تحقیقات جین و همکاران [3] نشان می‌دهد که حداکثر سرعت در مرز تومور وجود دارد و میزان آن در داخل تومور تقریبا صفر است.

با استفاده از توزیع فشار و سرعت به‌دست آمده در مرحله قبل و همچنین حل عددی معادله (8) از طریق روش تفاضل محدود با اعمال شرایط مرزی و با فرض تزریق توده‌ای $C_p = C_p{}^0 e^{\frac{-t}{\tau}}$ به توزیع غلظت دارو مطابق "شکل 5" می‌رسیم. در توزیع دارو به خصوص در ناحیه توموری نرخ پخش از مویرگ‌ها و داخل بافت اهمیت بیشتری نسبت به نرخ جابجایی از مویرگ‌ها و انتقال جابجایی در داخل بافت دارد. فشار میان‌بافتی یکنواخت باعث ایجاد گرادیان فشار صفر و در نتیجه طبق قانون دارسی سرعت صفر می‌شود. بنابراین جابجایی که وابسته به سرعت است اثر کمتری در رسانش دارو دارد. همان‌طور که از "شکل 5" معلوم است حداکثر غلظت در مرز تومور وجود دارد و علت آن وجود سرعت حداکثر در مرز تومور و تقویت اثر جابجایی در مرز تومور می‌باشد. توزیع غلظت دارو درمقاله حاضر مشابه نتایج سفیدگر و همکاران[8] جین و بکستر [3] و آرفین و همکاران [19] می‌باشد.

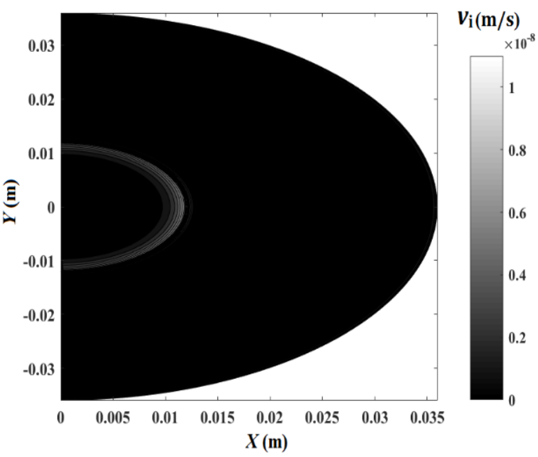

Fig. 4 The contour of interstitial velocity in the domain for both normal and tumor tissues

شکل 4 کانتور سرعت میان‌بافتی برای دامنه بافت سالم و بافت تومور

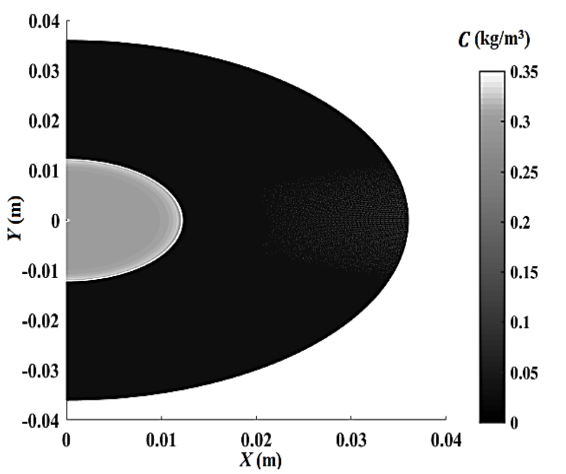

Fig. 5 The contour of Drug concentration in the domain for both normal and tumor tissues after 8 hours

شکل 5 کانتور غلظت دارو برای دامنه بافت سالم و بافت تومور بعد از 8 ساعت

حال توزیع غلظت در طول زمان را در دو نقطه، یکی در بافت سالم و دیگری در بافت تومور محاسبه می‌نماییم. سپس برای شبیه‌سازی داده‌های تجربی یک مقدار اغتشاش به آن طبق رابطه (14) وارد می‌نماییم. با داشتن غلظت‌های اندازه‌گیری شده دارو، ضرایب پخش بافت سالم و بافت تومور را با روش لونبرگ-مارکوات تخمین می‌زنیم.

در جدول 3 مقادیر واقعی و حدس اولیه پارامترهای مورد بررسی (ضریب پخش تومور D_t و ضریب پخش بافت سالم D_n) را مشاهده می‌نماییم.

همان‌طور که در بخش 4 نیز عنوان شد ماتریس جاکوبین حساسیت کمیت تخمینی نسبت به پارامتر مجهول را بیان می‌کند. اگر ضرایب این ماتریس کوچک باشد مسئله معکوس بدرفتار می‌شود یا به عبارتی مسئله معکوس به خطاهای اندازه‌گیری حساس است و نمی‌توان تخمین دقیقی از پارامترها به دست آورد. بنابراین داشتن ضرایب حساسیت مستقل خطی با مقادیر مطلق بزرگ مطلوب است و پایداری آنالیز معکوس را به دنبال دارد. تغییرات ضرایب حساسیت نسبت به زمان در دو مکان (یکی در بافت سالم و دیگری در تومور) را در "شکل 6" مشاهده می‌نمایید که شرایط مطلوبی دارد.

جدول 4 نتایج حاصل برای تخمین پارامتر از روش لونبرگ-مارکوات را به ازای مقادیر اغتشاشی مختلف به ما نشان می‌دهد. همان‌طور که از نتایج مشخص است این روش تخمین قابل قبولی را برای ضرایب پخش بافت سالم و تومور به دست می‌آورد اما با اضافه شدن اغتشاش، جواب‌ها از واقعیت فاصله بیشتری می‌گیرند .

میزان خطا برای این روش را نیز مطابق رابطه (28) در نظر می‌گیریم:

$$\text{Error} = \sqrt{\frac{1}{\mathrm{I}}\sum_{i=1}^{\mathrm{I}}\left[C_i^{\mathrm{c}} - C_i^{\mathrm{m}}\right]^2} \tag{28}$$

جدول 3 حدس اولیه و مقدار واقعی پارامترهای مجهول

Table 3 The initial guess and the actual value of unknown parameters

پارامتر	مقدار واقعی	حدس اولیه
$D_t\,[m^2/s]$	2.0×10^{-12}	40×10^{-12}
$D_n\,[m^2/s]$	1.6×10^{-13}	32×10^{-13}

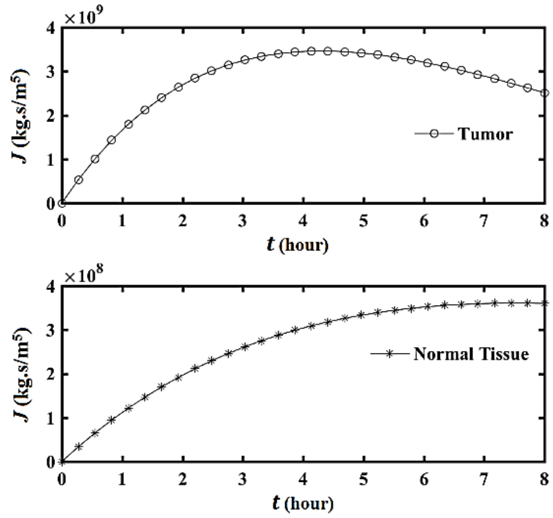

Fig. 6 The Chart of sensitivity coefficients - time in normal tissue and tumor

شکل 6 نمودار ضرایب حساسیت - زمان در بافت سالم و تومور

جدول 4 نتایج تخمین همزمان ضرایب پخش بافت سالم و تومور

Table 4 The results of estimated diffusion coefficient of normal tissue and tumor at the same time

اغتشاش	مشخصات	لونبرگ-مارکوات
	$D_t\,[m^2/s]$	2.000×10^{-12}
	$D_n\,[m^2/s]$	1.602×10^{-13}
ω=0	Iterations	27
	ERROR	4×10^{-7}
	CPU Time(s)	1585
	$D_t\,[m^2/s]$	2.071×10^{-12}
	$D_n\,[m^2/s]$	1.479×10^{-13}
ω=0.001	Iterations	23
	ERROR	6×10^{-4}
	CPU Time (s)	1416
	$D_t\,[m^2/s]$	2.230×10^{-12}
	$D_n\,[m^2/s]$	2.535×10^{-13}
ω=0.005	Iterations	39
	ERROR	0.0031
	CPU Time (s)	2213
	$D_t\,[m^2/s]$	2.121×10^{-12}
	$D_n\,[m^2/s]$	2.713×10^{-13}
ω=0.01	Iterations	33
	ERROR	0.0062
	CPU Time (s)	1962

در"شکل 7" می‌توان عملکرد روش لونبرگ-مارکوات در مورد چگونگی اصلاح پارامترها تا رسیدن به مقدار پایانی را برای میزان اغتشاش‌های مختلف مشاهده نمود.

"شکل 8" نیز تطابق غلظت اندازه‌گیری شده (به ازای اغتشاش ω=0.01) در دو نقطه (یکی داخل تومور و دیگری داخل بافت سالم) را با مقدار غلظت تخمین زده شده نشان می‌دهد.

6- نتیجه‌گیری و جمع‌بندی

در تحقیق حاضر ابتدا توزیع غلظت دارو را در یک هندسه دایره‌ای که شامل دو بخش بافت سالم و تومور بود با استفاده از روش تفاضل محدود محاسبه کردیم. سپس با استفاده از خروجی غلظت به‌دست آمده و با اعمال اغتشاش به آن غلظت‌های اندازه‌گیری شده مدل‌سازی شده و درنهایت با استفاده از روش لونبرگ- مارکوات ضرایب پخش بافت سالم و تومور به‌طور همزمان تخمین زده شد. با توجه به نتایج حل معکوس دریافتیم که اگر اغتشاشی نداشته باشیم پارامتر تخمینی دقیقا برابر با مقدار واقعی می‌شود و هرچه اغتشاش بیشتر شود مقادیر تخمینی از واقعیت فاصله می‌گیرند. هر چند این روش در صورت وجود اغتشاش بالا (ω=0.01) ضرایب پخش بافت سالم و تومور را با دقت قابل قبولی تخمین زد.

در مدل‌سازی ریاضی نیاز به خواص بافت داریم این خواص در هر فرد متفاوت است. در حال حاضر از اعداد مشخصی در خصوص مقدار خواص بافت استفاده می‌شود که این عامل از ضعف‌های مدل‌سازی ریاضی می‌باشد. با استفاده از روش مسائل معکوس این مشکل حل شده و می‌توانیم میزان پارامترهای بافت (مانند ضریب پخش) که در هر فرد متفاوت است را محاسبه و با دانستن آن میزان رسانش دارو را کنترل کرده و باعث بهبود روش‌های درمان شویم.

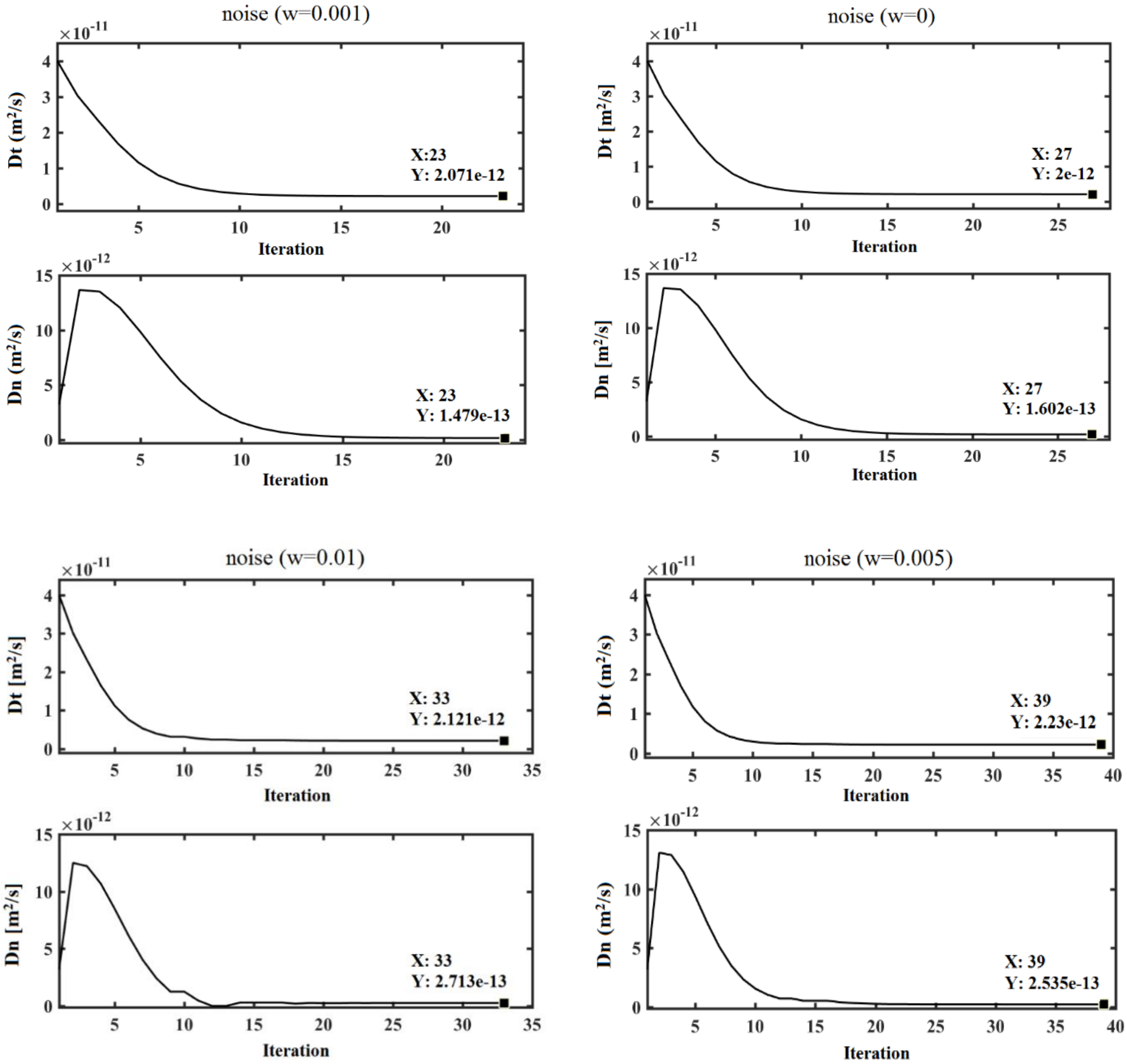

Fig. 7 estimated diffusion coefficient of normal tissue and tumor by Levenberg-Marquardt method for Various noise

شکل 7 تخمین ضرایب پخش بافت سالم و تومور توسط روش لونبرگ- مارکوات به ازای اغتشاشات گوناگون

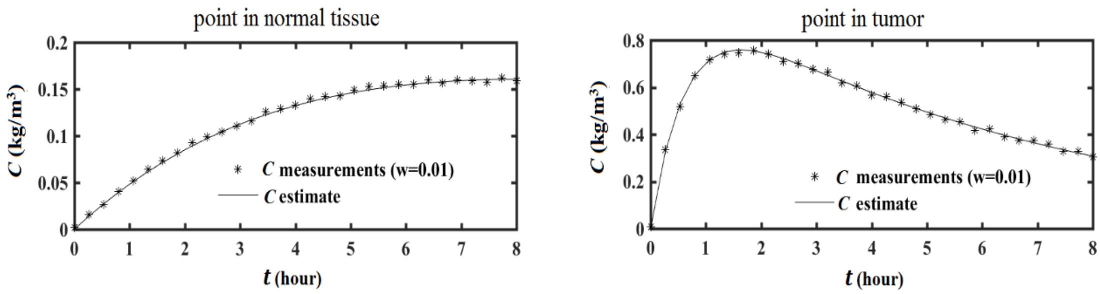

Fig. 8 The chart of the measured and estimated concentrations

شکل 8 نمودار غلظت‌های اندازه‌گیری شده و تخمین زده شده

7- فهرست علایم

C	غلظت ماده حل‌شدنی (kg/m^3)
C_p	غلظت ماده حل‌شدنی در پلاسما (kg/m^3)
D_{eff}	ضریب پخش موثر (m^2/s)
D_n	ضریب پخش موثر بافت سالم (m^2/s)
D_t	ضریب پخش موثر بافت تومور (m^2/s)
j_m	شار جرمی انتقال ماده حل‌شدنی در بافت (kg/m^2s)
k	ضریب رسانش هیدرولیکی میان‌بافتی ($m^2/Pa\ s$)

$L_{PL}S/V$	ضریب فیلتراسیون لنف (1/Pa s)
L_P	رسانش(هدایت) هیدرولیکی دیوار مجرا (m/Pa s)
P_L	فشار هیدرواستاتیک لنف (Pa)
P	ضریب نفوذپذیری مویرگ (m/s)
P_b	فشار خون (فشار درون‌مویرگی)(Pa)
P_i	فشار میان‌بافتی (Pa)
Pe	عدد پکلت
π_i	فشار اسمزی سیال میان‌بافتی (Pa)
π_b	فشار اسمزی پلاسما (Pa)
σ_f	ضریب بازتاب فیلتراسیون
σ_s	ضریب انعکاس اسمزی متوسط برای پروتئین پلاسما
φ_b	نرخ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از رگ‌ها به فضای میان‌بافتی (kg/m^3s)
φ_l	نرخ انتقال ماده حل‌شدنی بر واحد حجم از فضای میان-بافتی به رگ‌های لنفاوی (kg/m^3s)
$\emptyset_b$	نرخ جریان سیال بر واحد حجم از رگ‌های خون به فضای میان‌بافتی (1/s)

8- مراجع

[1] M. Heron, Deaths: leading causes for 2008, *Natl Vital Stat Rep*, Vol. 60, No. 6, pp. 1-94, 2012.

[2] S. Suresh, Biomechanics and biophysics of cancer cells, *Acta Materialia*, Vol. 55, No. 12, pp. 3989-4014, 7//, 2007.

[3] 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.

[4] L. T. Baxter, R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics, *Microvascular Research*, Vol. 40, No. 2, pp. 246-263, 1990.

[5] L. T. Baxter, R. K. Jain, Transport of fluid and macromolecules in tumors: III. Role of binding and metabolism, *Microvascular Research*, Vol. 41, No. 1, pp. 5-23, 1991.

[6] M. Soltani, P. Chen, Numerical modeling of fluid flow in solid tumors, *PloS One*, Vol. 6, No. 6, pp. e20344, 2011.

[7] M. Soltani, P. Chen, Effect of tumor shape and size on drug delivery to solid tumors, *Journal of Biological Engineering*, Vol. 6, No. 1, pp. 1, 2012.

[8] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, M. Sadeghi, H. Bazmara, M. Bazargan, M. M. Naeenian, Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature, *Microvascular Research*, Vol. 99, pp. 43-56, 2015.

[9] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, H. Bazmara, S. M. M. Nayinian, M. Bazargan, Effect of tumor shape, size, and tissue transport properties on drug delivery to solid tumors, *Journal of Biological Engineering*, Vol. 8, No. 1, pp. 1, 2014.

[10] A. Jalali, M.-B. Ayani, M. Baghban, Simultaneous estimation of controllable parameters in a living tissue during thermal therapy, *Journal of Thermal Biology*, Vol. 45, pp. 37-42, 2014.

[11] C. Michel, Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years, *Experimental Physiology*, Vol. 82, No. 1, pp. 1-30, 1997.

[12] O. Kedem, A. Katchalsky, Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes, *Biochimica et biophysica Acta*, Vol. 27, pp. 229-246, 1958.

[13] G. L. Pishko, G. W. Astary, J. Zhang, T. H. Mareci, M. Sarntinoranont, Role of convection and diffusion on DCE-MRI parameters in low leakiness KHT sarcomas, *Microvascular research*, Vol. 84, No. 3, pp. 306-313, 2012.

[14] C. Patlak, D. Goldstein, J. Hoffman, The flow of solute and solvent across a two-membrane system, *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 5, No. 3, pp. 426-442, 1963.

[15] J. V. Beck, K. J. Arnold, *Parameter estimation in engineering and science*, pp. 168, New Jersey: John Wiley & Sons, 1977.

[16] M. Ozisik, H. Orlande, A. Kassab, Inverse heat transfer: fundamentals and applications, *Applied Mechanics Reviews*, Vol. 55, pp. 18, 2002.

[17] J. E. Dennis Jr, R. B. Schnabel, *Numerical methods for unconstrained optimization and nonlinear equations*, pp. 159, New Jersey: Prentice Hall, 1983.

[18] T. Hompland, K. Gulliksrud, C. Ellingsen, E. K. Rofstad, Assessment of the interstitial fluid pressure of tumors by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with contrast agents of different molecular weights, *Acta Oncologica*, Vol. 52, No. 3, pp. 627-635, 2013.

[19] D. Y. Arifin, C. Wang, K. A. Smith, T. L. K. Yiu, Patient-specific chemotherapeutic drug delivery to brain tumors, *Mimics Innov Award*, Vol. 1, pp. 1-9, 2007