



دانشگاه تهران
پردیس دانشکده های فنی
دانشکده مهندسی عمران

توسعه روش شبکه عصبی فیزیک آگاه در مدلسازی رشد توده های نرم

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد

در رشته مهندسی عمران – گرایش سازه

نام دانشجو:

مطهره متین

استاد راهنما:

دکتر سهیل محمدی

دی ماه ۱۴۰۳

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه تهران
پردیس دانشکده‌های فنی
دانشکده مهندسی عمران

گواهی دفاع از پایان‌نامه کارشناسی ارشد

هیأت داوران پایان‌نامه کارشناسی ارشد آقای / خانم به شماره دانشجویی در
رشته گرایش را در تاریخ با عنوان

به عدد به حروف
با نمره نهایی
و درجه ارزیابی کرد.

ردیف	مشخصات هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه دانشگاهی	دانشگاه یا مؤسسه	امضاء
۱	استاد راهنما استاد راهنمای دوم (حسب مورد)				
۲	استاد مشاور				
۳	استاد داور داخلی				
۴	استاد مدعو				
۵	نماینده کمیته تحصیلات تکمیلی دانشکده / گروه				

نام و نام خانوادگی معاون آموزشی و تحصیلات تکمیلی
پردیس دانشکده‌های فنی:
تاریخ و امضاء:

نام و نام خانوادگی معاون آموزشی و تحصیلات تکمیلی
دانشکده مهندسی عمران:
تاریخ و امضاء:

گواهی اصالت اثر

اینجانب مطهره متین دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد رشته مهندسی سازه دانشکده مهندسی

عمران دانشگاه تهران گواهی می‌دهم که:

۱- مطالب این پایان‌نامه حاصل کار پژوهشی اینجانب است؛

۲- محتوای این پایان‌نامه پیش از این برای دریافت هیچ مدرکی ارائه نشده است؛

۳- در انجام پژوهش و تهیه این پایان‌نامه، همه موازین اخلاق پژوهش رعایت شده است؛

۴- ارایه هرگونه دستاورد علمی یا صنعتی، همچون انتشار مقاله، چاپ کتاب، ثبت اختراع و

مشابه آن، که برگرفته از این پایان‌نامه باشد، منوط به تایید استاد راهنما، رعایت حقوق مالکیت

مادی و معنوی دانشگاه تهران (مطابق مقررات دانشگاه) و ذکر وابستگی به دانشگاه تهران

است.

نام و نام خانوادگی دانشجو: مطهره متین



M. Martin

تاریخ و امضاء:

۱۴۰۳/۱۰/۸

تقدیر و تشکر

با تشکر فراوان از جناب آقای دکتر محمدی که در طول انجام این تحقیق، راهنمای بنده بودند.
همچنین از آزمایشگاه محاسبات سریع دانشکده عمران که اسباب انجام این پایان نامه را فراهم نمودند، سپاسگزارم.

چکیده

پیشرفت‌های نوین در روش‌های محاسباتی و توسعه‌ی ابزارهای هوش مصنوعی به‌ویژه در حوزه یادگیری عمیق و شبکه‌های عصبی، افق‌های جدیدی را در تحلیل و پیش‌بینی مسائل پیچیده در زمینه‌های مختلف از جمله مهندسی، فیزیک پایه، زیستی و ... گشوده‌اند. یکی از مهم‌ترین چالش‌های تحقیقاتی در این حوزه، مطالعه رشد تومورها در بافت‌های مختلف است که به‌دلیل پیچیدگی‌های زیستی و محدودیت دسترسی به داده‌های بالینی معتبر، با دشواری‌های بسیاری روبرو است.

در این پژوهش که به مطالعه رشد تومورهای مغزی اختصاص دارد، ابتدا داده‌های مصنوعی قابل‌اعتماد از طریق حل معادلات مشتق جزئی حاکم بر فیزیک مسئله تولید شده و از دقت آنها اطمینان حاصل می‌گردد. این داده‌ها به‌عنوان جایگزینی برای داده‌های واقعی که به‌دلیل محدودیت‌های کمتر در دسترس هستند، به کار گرفته می‌شوند. سپس از رویکرد مبتنی بر شبکه‌های عصبی فیزیک‌آگاه (PINN) استفاده می‌گردد که با بهره‌گیری از معادلات حاکم بر رشد تومور در کنار مجموعه داده‌های موجود، امکان پیش‌بینی دقیق تغییرات زمانی و مکانی تومور را فراهم می‌کنند.

شبکه PINN با ترکیب داده‌های شبیه‌سازی شده حاصل از معادلات حاکم بر رشد تومور و یادگیری عمیق، امکان پیش‌بینی روند رشد تومور را با استفاده از داده‌های تجربی محدود با دقت بالا فراهم می‌آورد. علاوه بر این، به دلیل اعمال قوانین فیزیکی حاکم بر ساختار شبکه، پیش‌بینی‌های انجام‌شده همخوانی بیشتری با رفتار واقعی رشد تومور دارند.

هدف این تحقیق، توسعه مدلی است که بتواند بدون نیاز به تحلیل‌های سنگین محاسباتی و تنها بر پایه داده‌های محدود، رشد تومور مغزی را شبیه‌سازی و روند تغییرات آن را با گذشت زمان تحت درمان و بدون درمان پیش‌بینی کند. نتایج حاصل از این مدل می‌تواند به‌عنوان ابزاری کارآمد برای تیم‌های درمانی در ارزیابی اثربخشی روش‌های درمانی مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: رشد تومور مغزی، هوش مصنوعی، یادگیری عمیق، شبکه عصبی فیزیک آگاه

فهرست مطالب

فصل ۱ : مقدمه	۱
۱-۱ مقدمه	۱
۲-۱ انواع تومور های مغزی	۲
۳-۱ مکانیسم رشد تومور مغزی گلیوبلاستوما	۶
۴-۱ بیان مسئله	۸
۵-۱ ساختار پایان نامه	۹
فصل ۲ : مروری بر مطالعات انجام شده	۱۰
۱-۲ مقدمه	۱۰
۲-۲ دسته روش های تک مقیاسی	۱۱
۳-۲ دسته روش های چندمقیاسی	۱۶
۱-۳-۲ دسته روش های ترکیب مدل های چند مقیاسی و مبتنی بر عامل	۲۳
۴-۲ دسته روش های مبتنی بر هوش مصنوعی	۲۸
فصل ۳ : ساختار محاسباتی	۳۶
۱-۳ مقدمه	۳۶
۲-۳ هوش مصنوعی و مفاهیم مربوط به آن	۳۷
۱-۲-۳ یادگیری ماشین	۳۷
۲-۲-۳ شبکه های عصبی	۳۸
۳-۲-۳ یادگیری عمیق	۴۰

- ۴۱.....۴-۲-۳ تکنیک پس انتشار.....
- ۴۲.....۵-۲-۳ مشتق گیری خودکار.....
- ۴۳.....۳-۳ دسته بندی مسائل فیزیکی موجود.....
- ۴۴.....۴-۳ یافتن داده های لازم مربوط به رشد تومور مغزی.....
- ۴۴.....۵-۳ تولید داده های لازم در محیط پایتون.....
- ۴۵.....۱-۵-۳ به دست آوردن ضریب انتشار بافت مغز.....
- ۴۶.....۲-۵-۳ انتخاب نقطه اولیه سلول تومور.....
- ۴۶.....۳-۵-۳ فرمول بندی معادله حاکم به روش تفاضل محدود مرکزی.....
- ۴۹.....۴-۵-۳ خروجی داده های تولید شده.....
- ۴۹.....۶-۳ طراحی شبکه عصبی.....
- ۵۰.....۱-۶-۳ تعریف خطا در شبکه عصبی.....
- ۵۱.....۷-۳ طراحی شبکه عصبی فیزیک آگاه (PINNs) برای حل معادلات دیفرانسیل جزئی.....
- ۵۴.....۸-۳ مقایسه بین روش PINN و اجزا محدود (FEM).....
- ۵۵.....۹-۳ فرمول بندی مسئله مدلسازی رشد تومور مغزی.....
- ۵۵.....۱-۹-۳ تعریف معادله حاکم.....
- ۵۵.....۲-۹-۳ تعریف پارامترها در معادله حاکم.....
- ۵۵.....۱-۲-۹-۳ به دست آوردن ضریب انتشار بافت مغز.....
- ۵۶.....۲-۲-۹-۳ به دست آوردن پارامترهای مربوط به پرتودرمانی.....
- ۵۷.....۳-۹-۳ شرایط مرزی.....

۵۷.....	۳-۹-۴ شرایط اولیه.....
۵۷.....	۳-۱۰ طراحی شبکه عصبی فیزیک آگاه برای مسئله رشد تومور مغزی.....
۵۷.....	۳-۱۰-۱ تعریف دامنه مسئله.....
۵۸.....	۳-۱۰-۲ تعریف شبکه عصبی فیزیک آگاه در مسئله رشد تومور مغزی.....
۵۸.....	۳-۱۰-۳ تعریف معادلات حاکم طبق شبکه عصبی.....
۵۹.....	۳-۱۰-۴ تعریف انواع خطا در شبکه عصبی فیزیک آگاه.....
۶۱.....	فصل ۴ : نتایج
۶۱.....	۴-۱ مقدمه.....
۶۲.....	۴-۲ تعریف دیتاست شبکه عصبی معمولی.....
۶۲.....	۴-۲-۱ ایجاد شبکه عصبی معمولی.....
۶۳.....	۴-۲-۲ شکل پیش بینی شده نهایی تومور مطابق شبکه عصبی معمولی ایجاد شده.....
۶۴.....	۴-۲-۳ انتخاب بهترین ابرپارامترهای موجود.....
۶۵.....	۴-۲-۴ بررسی بهترین ابرپارامترهای موجود و خطاهای ناشی از آن.....
۶۷.....	۴-۲-۵ جدا سازی داده های تست و آموزش و بررسی خطاهای ناشی از آن.....
۷۰.....	۴-۲-۶ روش اعتبارسنجی متقابل و بررسی خطاهای ناشی از آن.....
۷۳.....	۴-۲-۷ شکل پیش بینی شده نهایی تومور مطابق شبکه عصبی معمولی بهینه ایجاد شده.....
۷۴.....	۴-۳ ایجاد شبکه عصبی فیزیک آگاه.....
۷۴.....	۴-۳-۱ تعریف دیتاست شبکه عصبی فیزیک آگاه.....
۷۵.....	۴-۳-۲ ارتقای شبکه معمولی به شبکه PINN.....

۳-۳-۴	شکل پیش بینی شده نهایی تومور مطابق شبکه PINN ایجاد شده.....	۷۶
۴-۳-۴	بررسی بهترین هایپر پارامترهای موجود.....	۷۷
۵-۳-۴	بررسی بهترین ابرپارامترهای موجود و خطاهای ناشی از آن.....	۷۷
۶-۳-۴	جداسازی داده های تست و آموزش شبکه PINN و بررسی خطاهای ناشی از آن.....	۸۲
۷-۳-۴	مقایسه شکل نهایی تومور حاصل از شبکه PINN بهینه شده با شکل واقعی داده تولید شده.....	۸۴
۸-۳-۴	بررسی ضرایب تاثیر انواع خطا.....	۸۵
۹-۳-۴	بررسی تاثیر پرتو درمانی بر توزیع چگالی تومور.....	۸۹
۱۰-۳-۴	پیش بینی مقدار چگالی سلول تومور در زمان جدید	۹۰
۱۱-۳-۴	بررسی تاثیر پارامترهای پرتو درمانی بر چگالی تومور.....	۹۱
۱۱-۳-۴	تحلیل حساسیت.....	۹۳
۱-۱۱-۳-۴	تحلیل حساسیت اندازه دامنه مسئله.....	۹۳
۲-۱۱-۳-۴	تحلیل حساسیت تعداد نقاط.....	۹۴
۱۲-۳-۴	شبیه سازی رشد تومور در موقعیت های اولیه ی متفاوت.....	۹۴
۵	فصل ۵: جمع بندی و پیشنهادها	۹۷
۱-۵	مقدمه.....	۹۷
۲-۵	جمع بندی نتایج به دست آمده.....	۹۷
۳-۵	پیشنهادها برای پژوهش های آتی.....	۹۸
مراجع		۱۰۰

فهرست اشکال

- شکل ۱-۱ پژوهش های انجام شده در زمینه بیومکانیک در دانشکده مهندسی عمران دانشگاه تهران [۶]..... ۲
- شکل ۲-۱ تومور گلیوبلاستوما [۷]..... ۳
- شکل ۳-۱ تومورهای شبکه کورونید [۸]..... ۴
- شکل ۴-۱ تومور جنینی مدولوبلاستوما [۷]..... ۴
- شکل ۵-۱ تومورهای سلول زایا در مغز [۹]..... ۵
- شکل ۶-۱ تومور مننژیوم [۷]..... ۵
- شکل ۷-۱ تومور نوروم آکوستیک [۷]..... ۶
- شکل ۸-۱ تصویر MRI و محل رشد تومور در زمان تشخیص تومور [۱۳]..... ۷
- شکل ۹-۱ تصویر MRI ۹۰ روز پس از تکمیل پرتودرمانی [۱۳]..... ۸
- شکل ۱-۲ سلول درون رگی عروقی..... ۱۵
- شکل ۲-۲ ساختارهای شاخه مانند رگزایی..... ۱۵
- شکل ۳-۲ نیروهای چرخشی ناشی از تعاملات دو بدنه..... ۱۵
- شکل ۴-۲ نیروهای وارد بر سلول: نیروی محرکه، جاذبه و دافعه (از راست به چپ) [۱۹]..... ۱۵
- شکل ۵-۲ شکل شماتیک مدل چند مقیاسی ریز محیط سه بعدی برای شبیه سازی رشد تومور [۲۰]..... ۱۷
- شکل ۶-۲ ساختار سیستم مدلسازی چند مقیاسی مدل رشد تومور [۲۰]..... ۱۸
- شکل ۷-۲ یک نمونه از مدل مبتنی بر عامل [۲۷]..... ۲۴
- شکل ۸-۲ مدل مبتنی بر عامل سلول های تومور [۲۸]..... ۲۵
- شکل ۹-۲ چارچوب مدل محاسباتی چند مقیاسی هیبریدی سه بعدی [۲۹]..... ۲۶

- شکل ۳-۱ تصویر یک نورون در سیستم عصبی موجود زنده [۴۹]..... ۳۸
- شکل ۳-۲ شکل یک شبکه عصبی ساده [۵۰]..... ۳۹
- شکل ۳-۳ انواعی از مهم ترین توابع فعال ساز [۴۹]..... ۴۰
- شکل ۳-۴ شبکه عصبی عمیق [۵۱]..... ۴۱
- شکل ۳-۵ الگوریتم پس انتشار [۵۱]..... ۴۲
- شکل ۳-۶ مثالی از مشتق گیری خودکار [۵۲]..... ۴۳
- شکل ۳-۷ حالت های مختلف مسائل موجود [۵۳]..... ۴۳
- شکل ۳-۸ شکل ماده سفید مغز [۱۸]..... ۴۵
- شکل ۳-۹ شکل ماده خاکستری مغز [۱۸]..... ۴۵
- شکل ۳-۱۰ نقطه اولیه سلول تومور [۱۸]..... ۴۶
- شکل ۳-۱۱ دامنه حل تفاضل محدود..... ۴۷
- شکل ۳-۱۲ داده های تولید شده در سه بازه زمانی مختلف. (الف) زمان ۰/۶ (ب) زمان ۰/۸ (پ) زمان ۱..... ۴۹
- شکل ۳-۱۳ دامنه شبکه عصبی..... ۵۰
- شکل ۳-۱۴ : دیاگرام شبکه عصبی..... ۵۱
- شکل ۳-۱۵ دیاگرام شبکه PINN [۵۲]..... ۵۴
- شکل ۳-۱۶ توزیع ضریب انتشار بافت مغز..... ۵۵
- شکل ۳-۱۷ تعریف دامنه مسئله..... ۵۸
- شکل ۳-۱۸ دیاگرام شبکه PINN برای مسئله رشد تومور مغزی..... ۶۰

- شکل ۱-۴- تابع خطا حاصل از شبکه عصبی معمولی جدول ۱-۴..... ۶۲
- شکل ۲-۴- شکل پیش بینی شده از شبکه عصبی معمولی تشکیل شده طبق جدول ۱-۴..... ۶۳
- شکل ۳-۴- تابع خطا در حالت ۱-۵ جدول ۲-۴. (الف) حالت اول. (ب) حالت دوم. (پ) حالت سوم. (ت) حالت چهارم. (ث) حالت پنجم..... ۶۶
- شکل ۴-۴- تابع خطای آموزش و تست در حالت ۱-۵ جدول ۳-۴. (الف) حالت اول. (ب) حالت دوم. (پ) حالت سوم. (ت) حالت چهارم. (ث) حالت پنجم..... ۶۸
- شکل ۵-۴- تابع خطای آموزش و اعتبارسنجی در حالت ۱-۵ جدول ۳-۴. (الف) حالت اول. (ب) حالت دوم. (پ) حالت سوم. (ت) حالت چهارم. (ث) حالت پنجم..... ۷۱
- شکل ۶-۴- شکل نهایی با استفاده از شبکه عصبی معمولی..... ۷۳
- شکل ۷-۴- تعریف دامنه مسئله. (الف) نقاط مرزی. (ب) نقاط اولیه (پ) نقاط داخلی..... ۷۴
- شکل ۸-۴- انواع تابع خطا حاصل از شبکه عصبی PINN جدول ۶-۴..... ۷۵
- شکل ۹-۴- شکل پیش بینی شده نهایی تومور مطابق شبکه PINN ایجاد شده جدول ۶-۴..... ۷۶
- شکل ۱۰-۴- توزیع انواع تابع خطا در حالت ۱-۵ جدول ۵-۴. (الف) حالت اول. (ب) حالت دوم. (پ) حالت سوم. (ت) حالت چهارم. (ث) حالت پنجم..... ۷۸
- شکل ۱۱-۴- شکل نهایی تومور بدون درمان و تحت درمان (از راست به چپ) [۱۷]..... ۸۴
- شکل ۱۲-۴- شکل نهایی تومور در حالت بدون درمان و تحت درمان (از راست به چپ) با استفاده از شبکه PINN ایجاد شده طبق حالت ۳ جدول ۵-۴..... ۸۴
- شکل ۱۳-۴- تغییرات تابع خطا در حالت ۳ جدول ۵-۴. (الف) خطای باقی مانده معادله حاکم (ب) خطای کل..... ۸۶
- شکل ۱۴-۴- تغییرات تابع خطا در حالت ۴ جدول ۵-۴. (الف) خطای باقی مانده معادله حاکم (ب) خطای کل..... ۸۷
- شکل ۱۵-۴- مختصات نقاط انتخابی و سلول تومور اولیه ۸۹
- شکل ۱۶-۴- تغییرات چگالی سلول تومور در نقاط انتخابی در حالت بدون درمان..... ۸۹

- شکل ۴-۱۷ تغییرات چگالی سلول تومور در نقاط انتخابی تحت درمان..... ۹۰
- شکل ۴-۱۸ پیش‌بینی کاهش چگالی سلول‌های تومور در اثر ادامه روند درمان..... ۹۱
- شکل ۴-۱۹ چگالی سلول‌های تومور با ضریب حساسیت به درمان $\alpha = 0.01$ ۹۲
- شکل ۴-۲۰ چگالی سلول‌های تومور با ضریب حساسیت به درمان $\alpha = 0.03$ ۹۲
- شکل ۴-۲۱ چگالی تومور بدون درمان پرتودرمانی در حالت ۳، با بعد 10×10 ۹۳
- شکل ۴-۲۲ پیش‌بینی شبکه PINN از رشد تومور در موقعیت‌های اولیه‌ی متفاوت..... ۹۵

فهرست جداول

جدول ۱-۳	روند طراحی شبکه PINN	۵۳
جدول ۲-۳	پارامترهای استفاده شده در معادلات (۲۴-۳) تا (۲۶-۳)	۵۶
جدول ۳-۳	روند طراحی شبکه PINN برای رشد تومور مغز	۶۰
جدول ۱-۴	ابریارامتر های استفاده شده و خطا در شبکه عصبی معمولی	۶۲
جدول ۲-۴	ابریارامتر های استفاده شده در شبکه عصبی معمولی	۶۴
جدول ۳-۴	پنج حالت از ترکیبات ابریارامتر (مطابق جدول ۱-۴) با کمترین خطای ممکن برای مسئله با شبکه عصبی معمولی	۶۵
جدول ۴-۴	بررسی جداسازی داده های تست و آموزش (۷۰٪ آموزش و ۳۰٪ تست) برای مسئله با شبکه عصبی معمولی	۶۸
جدول ۵-۴	بررسی اعتبار سنجی متقابل برای مسئله با شبکه عصبی معمولی	۷۰
جدول ۶-۴	ابریارامتر های استفاده شده و انواع خطا در شبکه عصبی PINN	۷۵
جدول ۷-۴	ابریارامتر های استفاده شده در شبکه عصبی PINN	۷۷
جدول ۸-۴	پنج حالت از ترکیبات ابریارامتر (مطابق جدول ۴-۴) با کمترین خطای ممکن برای مسئله با شبکه عصبی PINN	۷۷
جدول ۹-۴	بررسی جداسازی داده های تست و آموزش (۸۰٪ برای آموزش و ۲۰٪ برای تست) برای مسئله با شبکه عصبی PINN	۸۲
جدول ۱۰-۴	مقدار خطای باقی مانده ی معادله حاکم و خطای کل در حالت ۳ جدول ۵-۴	۸۷
جدول ۱۱-۴	مقدار خطای باقی مانده ی معادله حاکم و خطای کل در حالت ۴ جدول ۵-۴	۸۸
جدول ۱۲-۴	مجموعه های مختلف نقاط برای تعیین انواع خطا	۹۴

جدول ۴-۱۳ مختصات نقطه سلول اولیه تومور..... ۹۴

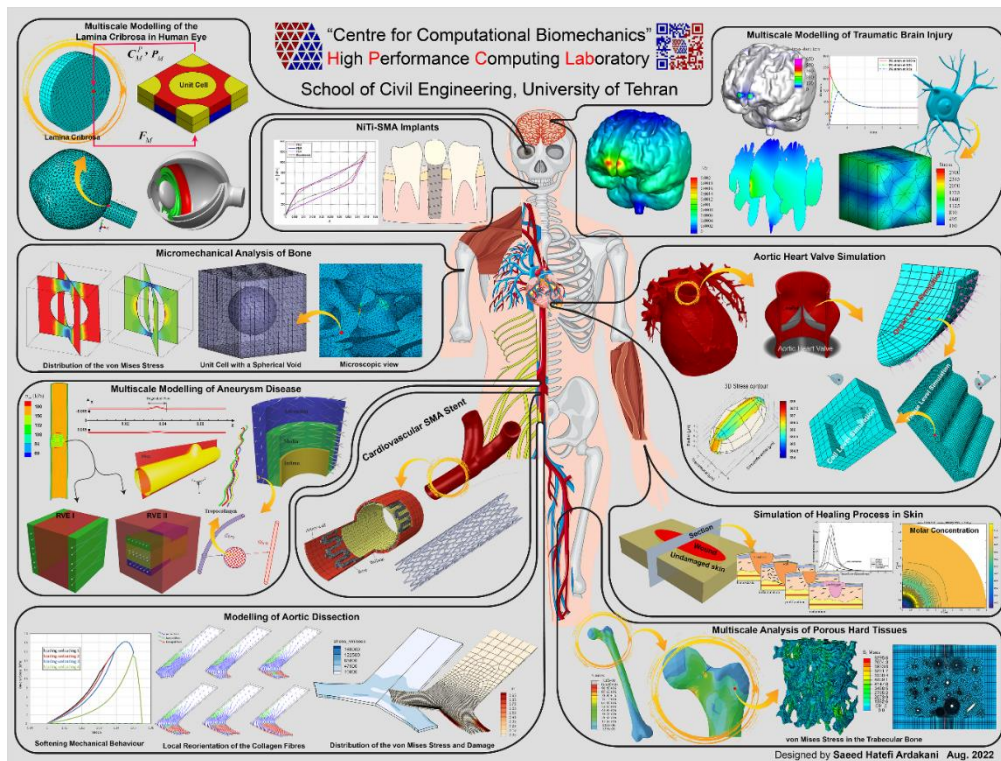
جدول ۴-۱۴: ابرپارامترها و انواع خطا در شبکه PINN..... ۹۵

فصل اول – مقدمه

۱-۱ مقدمه

امروزه پیشرفت های شگرف و نوین در روش های محاسباتی در علوم مهندسی این امکان را فراهم ساخته است تا نه تنها درک بهتری از رفتار ساختار های پیچیده و نوین مواد و پدیده های فیزیکی مختلف فراهم گردد، بلکه به کمک آنها می توان به ارتقای تکنولوژی مواد مهندسی، ساخت مواد جدید، توسعه روش های کنترل و ترمیم و ... نیز پرداخت. این ایده ها می تواند به صورت ویژه در تعامل با ساختارهای زیستی، که ویژگی های منحصر بفردی نظیر خودترمیمی، وفق پذیری با شرایط محیطی مختلف و ... را به همراه دارند، برای ترسیم نقشه راه در توسعه ساختارهای جدید مواد مهندسی، روش های ترمیم و تقویت و ... بکار روند. این اهداف در کنار اهداف بهداشتی و درمانی و ارتقا دقت روش های پیشرفته درمانی با استفاده از تجهیزات و روش های نوآورانه مهندسی پزشکی، یکی از مهمترین شاخه های تحقیقاتی فعال را در سطح جهانی تشکیل می دهد.

در سال های اخیر پژوهش های ارزشمندی در زمینه بیومکانیک در دانشکده مهندسی عمران دانشگاه تهران ارائه شده است که مطابق شکل ۱-۱ می توان به مدل چند مقیاسی دریچه آئورت قلب انسان [۱]، شبیه سازی آسیب مغز تحت اثر بارگذاری ضربه ای [۲]، شبیه سازی پدیده ترمیم محیط های آسیب دیده با تاکید بر سیستم های نرم بیومکانیکی [۳]، شبیه سازی عددی فرآیند بهبود شکستگی در بافت های سخت بیولوژیکی [۴] و بررسی ارتعاشات بافت های نرم آسیب دیده [۵] اشاره کرد.



شکل ۱-۱- پژوهش های انجام شده در زمینه بیومکانیک در دانشکده مهندسی عمران دانشگاه تهران [۶].

یکی از مسائل مهم که دانشمندان در حیطه های مختلف به آن ورود کرده اند، مسئله رشد انواع توده های نرم (تومور) مغزی است.

۲-۱ انواع تومورهای مغزی

انواع تومورهای مغزی شامل موارد زیر هستند.

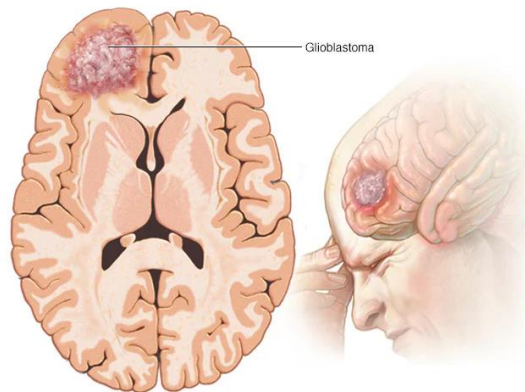
۱- تومورهای گلیوما^۱ و تومورهای مرتبط با آن

گلیوما سلولی است که در مغز یا نخاع شروع به رشد می کنند. سلول های گلیوما شبیه به سلول های سالم مغزی به نام سلول های گلیال^۲ هستند. سلول های گلیال، سلول های عصبی را احاطه کرده و به عملکرد آنها کمک می کنند. با رشد گلیوما، توده ای از سلول ها به نام تومور تشکیل می شود. این تومور می تواند رشد کند و بر روی بافت مغز یا نخاع

^۱ Glioma

^۲ Glial

فشار بیاورد. انواع گلیوما و تومورهای مرتبط شامل آستروسیتوما^۱، گلیوبلاستوما^۲، الیگودندروگلیوما^۳ و اپاندیموما^۴ می باشند و گزینه های درمان گلیوما شامل جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی است. گلیوبلاستوما رایج ترین نوع تومور مغزی بدخیم است که نمونه ی آن در شکل ۱-۲ نشان داده شده است [۷].

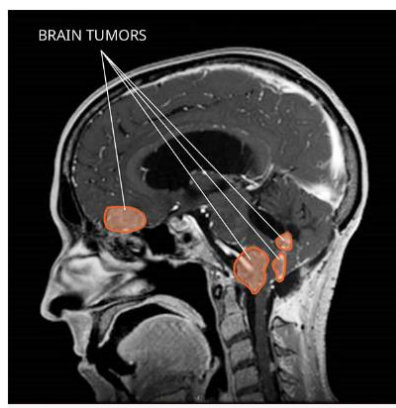


شکل ۱-۲- تومور گلیوبلاستوما [۷].

۲- تومورهای شبکه کوروئید^۵

تومورهای شبکه کوروئید در سلول هایی رشد می کنند که مایعی به نام مایع مغزی نخاعی تولید می کنند. این مایع مغز و نخاع را احاطه می کند. تومورهای شبکه کوروئید در حفره های پر از مایع مغز، به نام بطن ها، قرار دارند. این تومورها می توانند خوش خیم یا بدخیم باشند. کارسینومای شبکه کوروئید^۶ نوع بدخیم این نوع تومور مغزی است و در کودکان شایع تر است [۷]. نمونه تومورهای شبکه کوروئید در شکل ۱-۳ نشان داده شده است [۸].

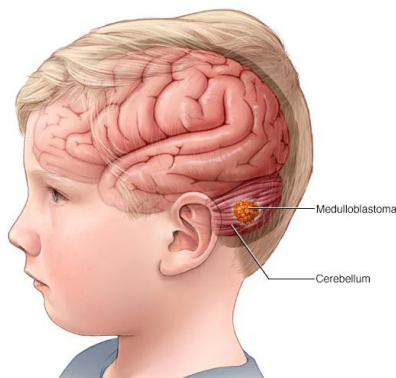
^۱ Astrocytoma
^۲ Glioblastoma
^۳ Oligodendroglioma
^۴ Ependymoma
^۵ Choroid plexus tumors
^۶ Choroid plexus carcinoma



شکل ۱-۳- تومورهای شبکه کوروئید [۸].

۳- تومورهای جنینی

تومورهای جنینی در سلول‌هایی رشد می‌کنند که از دوران جنینی باقی مانده‌اند. این سلول‌ها، که سلول‌های جنینی نامیده می‌شوند، پس از تولد در مغز باقی می‌مانند. تومورهای جنینی، تومورهای بدخیم مغزی هستند که بیشتر در نوزادان و کودکان خردسال رخ می‌دهند. رایج‌ترین نوع تومور جنینی مدولوبلاستوما^۱ است. این تومور معمولاً در قسمت پایینی و پشتی مغز، به نام مخچه، قرار دارد [۷] (شکل ۱-۴).

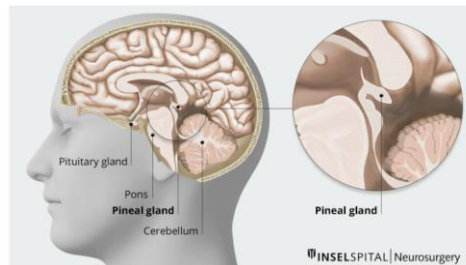


شکل ۱-۴- تومور جنینی مدولوبلاستوما [۷].

^۱ Medulloblastoma

۴- تومورهای سلول زایا^۱

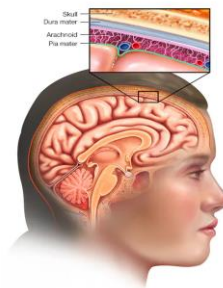
تومورهای سلول زایا در سلولهای تولیدمثلی به نام سلولهای زایا شروع می‌شوند که به اسپرم و تخمک تبدیل می‌شوند. سلولهای زایا بیشتر در تخمدانها و بیضه‌ها قرار دارند. اما گاهی در سایر قسمت‌های بدن از جمله مغز نیز یافت می‌شوند. وقتی تومورهای سلول زایا در مغز رخ می‌دهند، اغلب در نزدیکی غده پینه آل^۲ یا غده هیپوفیز^۳ قرار دارند (شکل ۵-۱). تومورهای سلول زایا اغلب خوش خیم هستند و در کودکان شایع‌ترند [۷].



شکل ۵-۱- تومورهای سلول زایا در مغز [۹].

۵- مننژیومها^۴:

مننژیوم توموری است که در غشاهای اطراف مغز و نخاع به نام مننژ^۵ رشد می‌کند و بر مغز، اعصاب و عروق مجاور فشار وارد کند (شکل ۶-۱). این نوع تومور، بیشتر در زنان در سنین بالا یافت می‌شوند و از آنجایی که به کندی رشد می‌کنند، همیشه نیاز به درمان فوری ندارند و رایج‌ترین نوع تومور خوش‌خیم مغزی محسوب می‌شوند [۷].

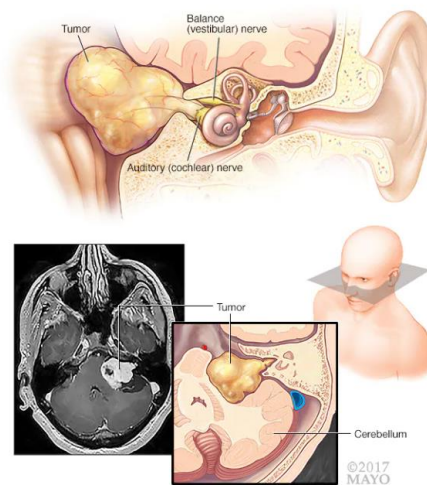


شکل ۶-۱- تومور مننژیوم [۷].

^۱ Germ cell tumors^۲ pineal gland^۳ Pituitary gland^۴ meningioma^۵ meninges

۶- تومورهای عصبی

تومورهای عصبی، تومورهایی هستند که در اطراف اعصاب رشد می کنند. شایع ترین نوع آن در سر، نوروم آکوستیک^۱ است که به نام شوانوما^۲ نیز شناخته می شود. این تومور روی عصب اصلی که گوش داخلی را به مغز متصل می کند، قرار دارد و فشار ناشی از آن می تواند باعث کاهش شنوایی، زنگ زدن در گوش و مشکلاتی در تعادل شود. (شکل ۱-۷). این تومور معمولاً به کندی رشد می کند و به ندرت، ممکن است به سرعت رشد کند و به اندازه ای بزرگ شود که به مغز فشار بیاورد و بر عملکردهای حیاتی تأثیر بگذارد [۷].



شکل ۱-۷- تومور نوروم آکوستیک [۷].

۱-۳ مکانیسم رشد تومور مغزی گلیوبلاستوما

مسئله رشد انواع توده های تومور گیلوما مانند گلیوبلاستوما می تواند در چارچوب معادلات انتشار^۳، مطابق رابطه (۱-۱) بیان گردد [۱۰].

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c + \rho c(1 - c) \quad (1-1)$$

^۱ acoustic neuroma

^۲ schwannoma

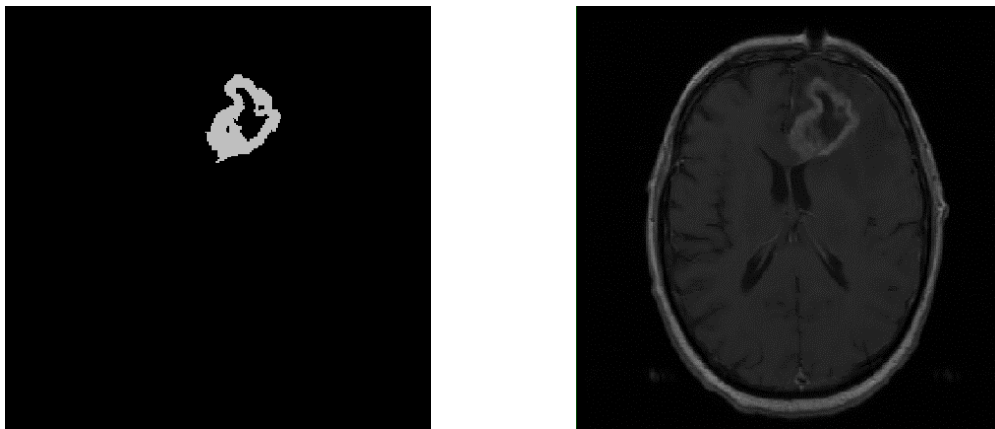
^۳ Diffusion

جمله اول رابطه (۱-۱) نشان دهنده ی تهاجم سلول های سرطانی به بافت اطراف و جمله دوم نشان دهنده ی تکثیر سلول های سرطانی است. در این معادله، c چگالی سلولی تومورها، D ضریب انتشار و ρ نرخ تکثیر سلول های تومور و t زمان است [۱۰].

روش های متداول درمان گلیوما شامل شیمی درمانی و پرتودرمانی^۱ می باشد. شیمی درمانی برای تومورهای گلیوما با چالش های مهمی مواجه است که اثربخشی آن را محدود می کند. یکی از مسائل مهم مشکل نفوذ به سد خونی مغزی^۲ (BBB) است که دسترسی بسیاری از داروها به تومور را محدود می کند. حتی زمانی که داروهای شیمی درمانی از BBB عبور می کنند، آزمایش های بالینی نتایج ناامیدکننده ای را نشان داده و بهبود قابل توجهی در زمان بقای بیمار مشاهده نشده است. علاوه بر این، شیمی درمانی با عوارض جانبی شدید همراه است و استفاده از آن اغلب به توانایی بیمار برای تحمل این اثرات سمی بستگی دارد. در نتیجه، علیرغم پتانسیل آن، شیمی درمانی ثابت نکرده است که یک درمان دائمی موثر برای گلیوما باشد. پرتودرمانی به دلیل دقت و توانایی دور زدن BBB به طور معمول به عنوان یک روش درمان مناسب برای تومور مغزی استفاده می شود [۱۱].

در مسئله تومور مغزی، تشخیص نوع و محل تومور و همچنین تغییرات آن در گذشت زمان از اهمیت زیادی برای ارزیابی شدت پیشرفت بیماری و نظارت بر روند درمان آن برخوردار است.

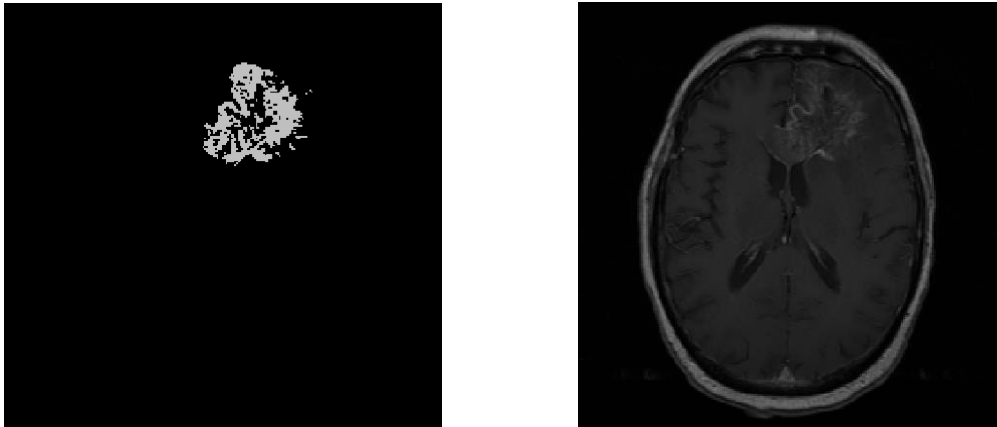
به طور مثال، شکل ۸-۱ یک نمونه از داده های فرد مبتلا به تومور گلیوبلاستوما را نشان می دهد که پس از ۹۰ روز پرتودرمانی، وضعیت تومور مغزی به شرایط شکل ۹-۱ تغییر یافته است [۱۲].



شکل ۸-۱- تصویر MRI و محل رشد تومور در زمان تشخیص تومور [۱۳].

¹ Radiation Therapy

² Blood-Brain Barrier (BBB)



شکل ۱-۹- تصویر MRI ۹۰ روز پس از تکمیل پرتودرمانی [۱۳].

۴-۱ بیان مسئله

پیچیدگی روش های پیشرفته محاسباتی، سطح بالایی از توان و هزینه سخت افزاری و نرم افزاری را لازم می دارد که لزوماً برای کاربردهای فوری درمانی دردسترس و امکان پذیر نمی باشد.

در این راستا، شکوفایی و توسعه سریع روش های آموزش ماشین و هوش مصنوعی این افق گسترده را باز نموده است تا بر مبنای داده های موجود (از بیماران و از روش های محاسباتی)، بتوان راهکار سریع و با دقت قابل قبولی ارائه نمود تا بتواند به عنوان یک ابزار پیش بینی، برآوردی از روند گسترش بیماری و یا میزان تاثیر یک روش درمانی خاص را در زمانی معقول در اختیار گروه تخصصی درمان قرار دهد.

اینگونه موارد را می توان با توسعه ابزارهای قدرتمند یادگیری ماشین مانند یادگیری عمیق^۱ یا بینایی رایانه^۲ شناسایی کرد. این ابزارها، نیازمند این هستند که تعداد کافی داده های تصویربرداری خام را به عنوان ورودی دریافت کنند تا با ایجاد الگوریتم های یادگیری ماشین مناسب، روند رشد تومور را با گذشت زمان بررسی کرد.

با توجه به بررسی های انجام شده، یافتن داده های رشد تومور مغز در زمان به دلیل محرمانه و شخصی بودن اطلاعات مرتبط با این پدیده، با چالش های بسیاری روبرو می باشد و اغلب به دلیل حساسیت اطلاعات، در دسترس عموم قرار نمی گیرند. با این حال داده های محدودی در برخی وبسایت های پایگاه داده مانند Kaggle [۱۴] موجود می باشد که برای تشکیل شبکه عصبی کافی به نظر نمی رسند.

^۱ Deep learning

^۲ Computer vision

لذا با توجه به محدودیت های دسترسی به این نوع داده های معتبر، نیاز به تولید داده های قابل اعتماد توسط روش های عددی کارا بر مبنای معادلات مشتق جزئی حاکم بر فیزیک رشد تومور (برحسب زمان و مکان) مطابق رابطه (۱-۱)، می باشد. سپس داده های لازم برای به کارگیری در روش هوش مصنوعی استفاده می گردد. برای ارتقای عملکرد شبکه و تطبیق هر چه بیشتر روند آموزش با قوانین فیزیکی حاکم بر مسئله، از شبکه عصبی فیزیک آگاه استفاده خواهد شد که معادلات فیزیکی حاکم بر مسئله را در معماری شبکه و برآورد خطا اعمال می نماید.

به این ترتیب انتظار می رود شبکه بتواند پیش بینی ها را براساس مجموعه داده های تجربی محدودتری انجام دهد و در عین حال پیش بینی هایی با انطباق بیشتر با اصول فیزیکی حاکم ارائه دهد.

در مجموع، هدف از انجام این پژوهش، بررسی مسئله رشد تومور مغزی گلیوبلاستوما با استفاده از هوش مصنوعی و ترکیب آن با روابط فیزیکی حاکم بر رشد تومور است به طوری که بتوان با گذشت زمان، تغییرات در اندازه و شکل تومور را بدون انجام تحلیل های مستقیم و سنگین تک مقیاسی و یا چندمقیاسی در بافت مغز و اجزا آن پیش بینی نمود.

۵-۱ ساختار پایان نامه

در تحقیق حاضر، ابتدا به بررسی مطالعات گذشته در زمینه رشد تومور از سه منظر تحلیل تک مقیاسی، تحلیل چند مقیاسی و هوش مصنوعی در فصل دوم به عنوان رویکردهای اساسی مدل سازی پدیده رشد تومور پرداخته می شود.

در فصل سوم، ابتدا یک مرور مختصر از هوش مصنوعی و مفاهیم مربوط به آن ارائه می شود و سپس نحوه ی طراحی شبکه های عصبی و شبکه های عصبی فیزیک آگاه به تفصیل بیان می شود و در نهایت روند اعمال این نوع شبکه در مسئله رشد تومور مغزی گلیوبلاستوما ذکر می شود.

در فصل چهارم، ابتدا جزئیات معماری شبکه های عصبی، ابرپارامترهای استفاده شده و خطای به دست آمده در هر حالت برای شبکه های عصبی معمولی و فیزیک آگاه، ارائه می شود و در نهایت شکل نهایی پیش بینی شده تومور مورد بررسی قرار می گیرد. در ادامه، تاثیر درمان و پارامترهای موثر بر آن بر توزیع چگالی سلول های تومور مقایسه می شوند. در نهایت نتایج به دست آمده، جمع بندی و بررسی می شوند.

در فصل پنجم نیز جمع بندی کلی پایان نامه به همراه ارائه پیشنهادهایی برای تحقیقات آتی مطرح می گردند.

فصل ۲ - مروری بر مطالعات انجام شده

۱-۲ مقدمه

برای درک بهتر مکانیسم رشد تومور و تحلیل ریزمحیط توموری، محققان از سه رویکرد اصلی: تحلیل تک مقیاسی، تحلیل چند مقیاسی و هوش مصنوعی استفاده می‌کنند. تجزیه و تحلیل تک مقیاسی و چند مقیاسی دو رویکرد اساسی در مدل سازی پدیده های بیومکانیکی مختلف، به ویژه مدل سازی رشد تومور هستند. تحلیل تک مقیاسی به بررسی فرآیندها در یک سطح تفکیک واحد می‌پردازد و اغلب کل سیستم را یکنواخت و همگن فرض می‌کند و به دلیل سادگی محاسبات مفید است. در مدل سازی رشد تومور، تحلیل تک مقیاسی شامل در نظر گرفتن رشد تومور صرفاً بر اساس عوامل ماکروسکوپی مانند نرخ تکثیر و نفوذ سلول ها می باشد. در حالی که این رویکرد به لحاظ محاسباتی ساده تر است، ممکن است تأثیرات انتقال مواد مغذی، عروقی شدن و تأثیرات ریز محیط ناهمگن درون تومور را نادیده بگیرد.

از سوی دیگر، تحلیل چند مقیاسی دقت بالاتری دارد و تعامل پیچیده فرآیندها را در مقیاس های زمانی و مکانی مختلف (ماکرو و میکرو) در نظر می‌گیرد و می تواند دینامیک ریز محیط تومور از جمله توزیع مکانی-زمانی عوامل بیوشیمیایی و بیومکانیکی، روابط بین مقیاس های مختلف فضایی از جمله مولکول ها، سلول ها و بافت را مدل کند و ناهمگنی مورفولوژیکی رشد تومور و عروق را برای تجزیه و تحلیل مناسب توزیع دارو و مواد مغذی بازتولید کند. با این حال، مدل سازی چند مقیاسی به تکنیک های محاسباتی پیچیده و زمانبری نیاز دارد که چالش هایی را در مدلسازی به وجود می آورد. با این وجود، بینش های به دست آمده از تجزیه و تحلیل چند مقیاسی به طور قابل توجهی به پیشرفت درک ما از بیولوژی مسئله مورد مطالعه کمک می کند.

همچنین تحلیل چند مقیاسی می تواند با مدل سازی مبتنی بر عامل ترکیب شود. مدل سازی مبتنی بر عامل، رفتارهای فردی و تعاملات بین عوامل را شبیه سازی می کند و درک بهتری از رفتارهای پیچیده تومورها ارائه می دهد. اینگونه مدل ها، با استفاده از عوامل مستقل که هر یک به طور جداگانه رفتار می کنند، به بازنمایی دقیق تری از پویایی سیستم های بیولوژیکی می پردازند. به عنوان مثال، در مدل سازی رشد تومورها، هر سلول می تواند به عنوان یک عامل مستقل با ویژگی ها و رفتارهای خاص خود در نظر گرفته شود که با سلول های دیگر و محیط اطراف تعامل دارد.

هوش مصنوعی با تحلیل داده های بزرگ و پیچیده، الگوهای مخفی و پیش بینی های دقیقی از رفتار تومور ارائه می کند. از طریق الگوریتم های یادگیری ماشین و شبکه های عصبی عمیق، هوش مصنوعی قادر است تا با تجزیه و تحلیل داده های ژنتیکی، تصاویر پزشکی و اطلاعات بالینی، نشانه های اولیه تومورها را شناسایی کند و روند رشد و تغییرات آن ها را پیش بینی نماید.

این رویکردها با پوشش جنبه های مختلف مسئله، به توسعه روش های مؤثرتر برای درمان و مدیریت تومور کمک می کنند که در ادامه به بررسی هر کدام از این رویکردها پرداخته می شود.

۲-۲ دسته روش های تک مقیاسی

سوبرامانیان^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۹ معادله دیفرانسیل جزئی واکنش-انتشار همراه با الاستیسیته خطی را برای مدل سازی رشد تومور ارائه کردند. هدف آنها به تصویر کشیدن ویژگی های پدیدارشناختی گلیوبلاستوما مشاهده شده در اسکن های MRI^۲ بود. در این پژوهش، سلول های زنده، سلول های مهاجم، سلول های مرده و غلظت اکسیژن مدل شدند. همچنین از یک فرمول جدید برای بقای جرم سلول های تومور زنده و مرده بدون توجه به مایع مغزی نخاعی استفاده شد و اثر مایع مغزی نخاعی به صورت مجزا در نظر گرفته شد [۱۵].

معادلات ذکر شده به صورت مجموعه روابط (۱-۲) - (۷-۲) می باشند [۱۵]:

معادله انتشار سلول های تومور:

$$\partial_t c + \nabla \cdot (cu_t) - D_c - R = 0 \quad (1-2)$$

^۱ Subramanian

^۲ Magnetic Resonance Imaging

شرایط اولیه سلول های تومور:

$$c_0 - \Phi p = 0 \quad (۲-۲)$$

معادله جابه جایی به دلیل اثر جرمی ناشی از تومور :

$$-\eta u + Lu - b = 0 \quad (۳-۲)$$

معادله انتشار ماده خاکستری در سلول های سالم :

$$\partial_t g + \nabla \cdot (gu_t) + \frac{g}{w+g} (D_c + R) = 0 \quad (۴-۲)$$

معادله انتشار ماده سفید در سلول های سالم :

$$\partial_t w + \nabla \cdot (wu_t) + \frac{w}{g} + w(D_c + R) = 0 \quad (۵-۲)$$

معادله انتشار مایع مغزی نخاعی :

$$\partial_t f + \nabla f \cdot u_t = 0 \quad (۶-۲)$$

شرایط مرزی برای تراکم سلولها :

$$g - g_0 = 0 \text{ in } \Omega \text{ و } w - w_0 = 0 \text{ in } \Omega \text{ و } f - f_0 = 0 \quad (۷-۲)$$

در معادلات (۱-۲) - (۷-۲)، c غلظت تومور، g غلظت ماده خاکستری، w غلظت ماده سفید، f چگالی مایع مغزی نخاعی، c_0, g_0, w_0, f_0 شرایط اولیه برای تراکم سلولی مربوطه، u جابه جایی، u_t سرعت، b تابع کشش خطی، D عملگر انتشار، R عملگر واکنش، X موقعیت مکانی، t زمان، Ω دامنه فضایی، Φ توابع پایه گاوسی برای پارامترسازی شرایط اولیه تومور و p پارامتر شرایط اولیه تومور است.

شبیه سازی و تجزیه و تحلیل رشد تومور با استفاده از حل کننده های عددی برای معادلات دیفرانسیل جزئی، بینش های ارزشمندی را در مورد پویایی پیچیده پیشرفت سرطان ارائه می دهد. این مدل ها بر اساس رابطه فیشر-کلموگروف^۱ طبق رابطه (۸-۲) به دست آمده اند [۱۶] :

^۱ Fisher-Kolmogorov

$$\frac{\partial c(x,y,z,t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla u) + f(c) \quad (۸-۲)$$

در معادله (۸-۲)، D ضریب انتشار سلول های تومور و مقداری ثابت است، c چگالی سلول های تومور و f تابع مدل رشد سرطانی است. انواع مختلف مدل های رشد سرطانی مانند مدل نمایی، لجستیک^۱ و گومپرتز^۲ مطابق روابط (۹-۲) - (۱۱-۲) توسط پژوهش های قبلی در نظر گرفته شده اند [۱۶]:

$$f(c) = \rho c(t, x) \quad (۹-۲)$$

$$f(c) = \rho c(t, x) \left(1 - \frac{c(t,x)}{c_{Max}}\right) \quad (۱۰-۲)$$

$$f(c) = -\rho c(t, x) \ln \left(\frac{c(t,x)}{k}\right) \quad (۱۱-۲)$$

در معادلات (۹-۲) - (۱۱-۲)، ρ نرخ تکثیر سلول ها و $c(t, x)$ سائز تومور است و در معادله (۱۱-۲)، d ضریب چگالی و k سرعت رشد تومور است.

اوزوغورلو^۳ در سال ۲۰۱۵ با استفاده از مفاهیم ذکر شده، معادله (۱۲-۲) را به صورت عددی و در یک بعد (x) حل کرد تا تکامل تراکم گلیوما در مغز را مدل سازی کند [۱۷]. این مدل فرض می کند که تهاجم سلول های گلیوما در سراسر مغز یک فرآیند واکنش-انتشار است و ضریب انتشار (D) می تواند با توجه به ترکیب ماده خاکستری و سفید مغز در آن مکان متفاوت باشد.

$$\frac{\partial c(t,x)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(x) \frac{\partial c(t,x)}{\partial x} \right) + \rho c(t, x) \left(1 - \frac{c(t,x)}{c_{max}}\right) \quad (۱۲-۲)$$

تجزیه و تحلیل ارائه شده در این مقاله نشان می دهد که استفاده از روش تفاضل محدود می تواند بر مشکلات پایداری ناشی از ناپیوستگی ضریب انتشار اثر بگذارد [۱۷].

با استفاده از فرمول بندی مدل فیشر-کلموگروف می توان مدل جدیدی با نام مدل چند سلولی انتشار - واکنش با میدان مغذی طراحی کرد که بین سلول های زنده و مرده تمایز قائل شود و امکان بررسی سناریوهای مختلف رشد و تأثیر در دسترس بودن مواد مغذی بر گسترش تومور در بافت های مختلف را فراهم کند.

^۲ Logistics

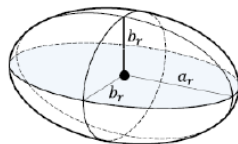
^۳ Gompertz

^۴ Özügür

بالسراک^۱ و همکاران در سال ۲۰۲۴ با استفاده از این نوع مدل، درک دقیق رفتار تومورگلیوما را در بافت مغز بررسی کردند. آنها چارچوب جدیدی را برای تخمین غلظت سلول های تومورهای قابل مشاهده در اسکن MRI و PET^۲ معرفی کردند [۱۸].

ساکای^۲ و همکاران در سال ۲۰۲۳، سلول های درون رگی را مطابق شکل ۱-۲ به صورت بیضی در یک فضای سه بعدی تقریب زدند. در حالی که اکثر مدل های ریاضی دو بعدی هستند، هدف آنها این بود که آیا بیضی ها ساختارهای شاخه مانندی را مطابق شکل ۲-۲ نیز تشکیل می دهند و اینکه شکل آنها چگونه بر الگوی جمعیت سلولی تأثیر می گذارد. در این مدل، شکل یک سلول درون رگی عروقی، به صورت یک شکل غیرکروی و نامنظم نشان داده شد و یک سیستم دینامیکی گسسته بر اساس فرض ساده برهمکنش های دو بدنه ساخته شد [۱۹].

این مدل اثرات چرخشی ناشی از تعاملات دو بدنه^۳ (شکل ۲-۳) و نیرو های وارده بر سلول (شکل ۲-۴) را در نظر گرفت. نیروهای وارد بر سلول شامل نیروی دافعه، نیروی جاذبه و نیروی محرکه است. نیروی دافعه به دلیل اثر حجمی که اشغال نشده است، ایجاد می شود و نیروی جاذبه از تماس بین سلول ها ناشی می شود. نیروی محرکه، سلول ها را به سمت خاصی سوق می دهد. علاوه بر این، نیروهای چرخشی از جمله چرخش به سمت جهت حرکت و چرخش به دلیل تماس سلول به سلول وجود دارد. این نیروهای چرخشی توسط ماتریس ها و زاویه های چرخشی تعیین می شوند و به پویایی کلی سلول ها کمک می کنند. همچنین در تحقیقات قبلی، قانون چرخش سلول بر مبنای مدل های احتمالاتی بوده است، در حالی که در مدل فعلی بر مبنای سرعت چرخشی است. نتایج به دست آمده این است که شکل گیری الگوی جمعیت سلولی به شدت به شکل سلول وابسته است و این مدل ریاضی، رفتارهای سلولی، به ویژه اختلاط سلولی مشاهده شده در جوانه های عروق را بازتولید می کند [۱۹].

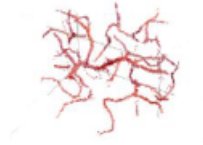


شکل ۱-۲ - سلول درون رگی عروقی [۱۹].

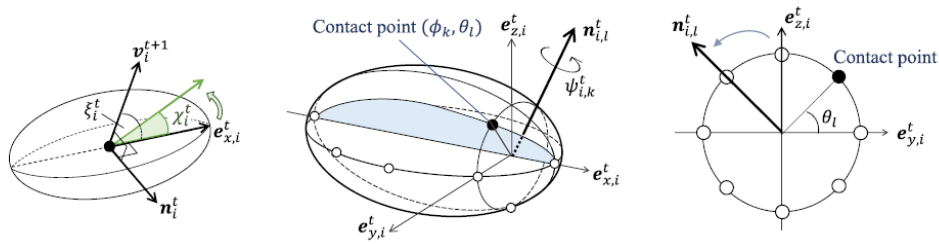
^۱ Balcerak

^۲ Sakai

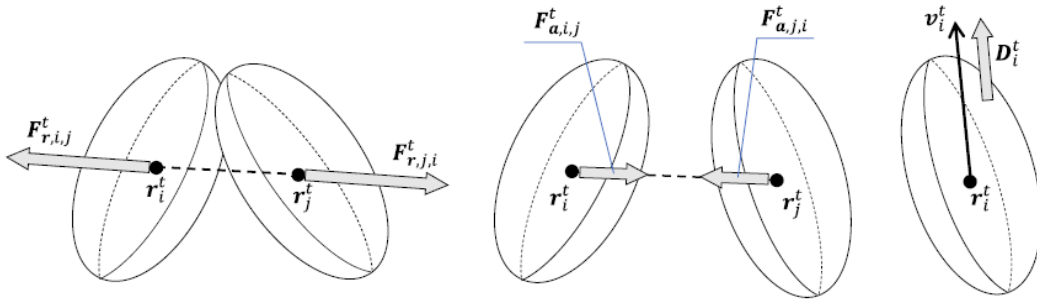
^۳ Two body interaction



شکل ۲-۲ - ساختارهای شاخه مانند رگزایی [۱۹].



شکل ۲-۳ - نیروهای چرخشی ناشی از تعاملات دو بدنه [۱۹].



شکل ۲-۴ - نیروهای وارد بر سلول: نیروی محرکه، جاذبه و دافعه (از راست به چپ) [۱۹].

۲-۳ دسته روش های چندمقیاسی

شبیه سازی رشد تومور به یک مدل ریاضی جامع نیاز دارد که بتواند دینامیک ریز محیط تومور از جمله توزیع مکانی-زمانی عوامل بیوشیمیایی و بیومکانیکی، روابط بین مقیاس های مختلف فضایی از جمله مولکول ها، سلول ها و بافت را مدل کند. این مدل همچنین باید ناهمگنی مورفولوژیکی رشد تومور و عروق را برای تجزیه و تحلیل مناسب توزیع دارو و مواد مغذی بازتولید کند.

مدل های پیوسته، گسسته و هیبریدی پیوسته - گسسته در مقالات زیادی برای شبیه سازی ریز محیط تومور^۱ (TME) توسعه داده شده اند. مدل های پیوسته می توانند توزیع مکانی-زمانی داروها و بیومولکول ها را در TME پیش بینی کنند، اما ناهمگنی مورفولوژیکی را نادیده می گیرند. مدل های گسسته می توانند برای تجزیه و تحلیل عروق تومور و رشد مورد استفاده قرار گیرند، اما تزریق داروها یا مولکول های زیستی یا توزیع دینامیکی آنها را در نظر نمی گیرند. مدل های ترکیبی مزایای مدل های گسسته و پیوسته را ترکیب می کنند و می توانند به دقت بسیاری از جنبه های دینامیک و ناهمگونی TME را بررسی کنند.

تانگ^۲ و همکاران در سال ۲۰۱۴، یک مدل ریاضی را پیشنهاد کردند که رشد تومور و رگ زایی سه بعدی را برای شبیه سازی پیشرفت تومور برای ارزیابی شیمی درمانی ترکیب می کند. رگ زایی فرآیندی است که طی آن رگ های خونی جدید با جوانه زدن از بستر عروقی از قبل موجود تشکیل می شوند. آنها مطابق شکل ۲-۵، یک حجم نمونه مکعبی را به عنوان شبیه ساز یک ریز محیط مجازی سه بعدی برای رشد تومور در نظر گرفتند و از رویکرد ترکیبی پیوسته-گسسته دوگانه^۳ برای حل عددی معادلات ریاضی مدل استفاده کردند. در این روش، معادلات حاکم بر میدان های پیوسته مدل بر روی یک شبکه سه بعدی تفاضل محدود^۴ گسسته شده و با دینامیک سلول های تومور و سلول های درون رگی^۵ روی شبکه هایی با ساختارهای مشابه مش تفاضل محدود ترکیب می شوند. بنابراین، دو شبکه برای دینامیک سلولی سلول های تومور و سلول های درون رگی به عنوان عوامل مجزای مدل و یک مش تفاضل محدود برای حل عددی معادلات پیوسته مدل برای توصیف TME ترکیب شده اند [۲۰].

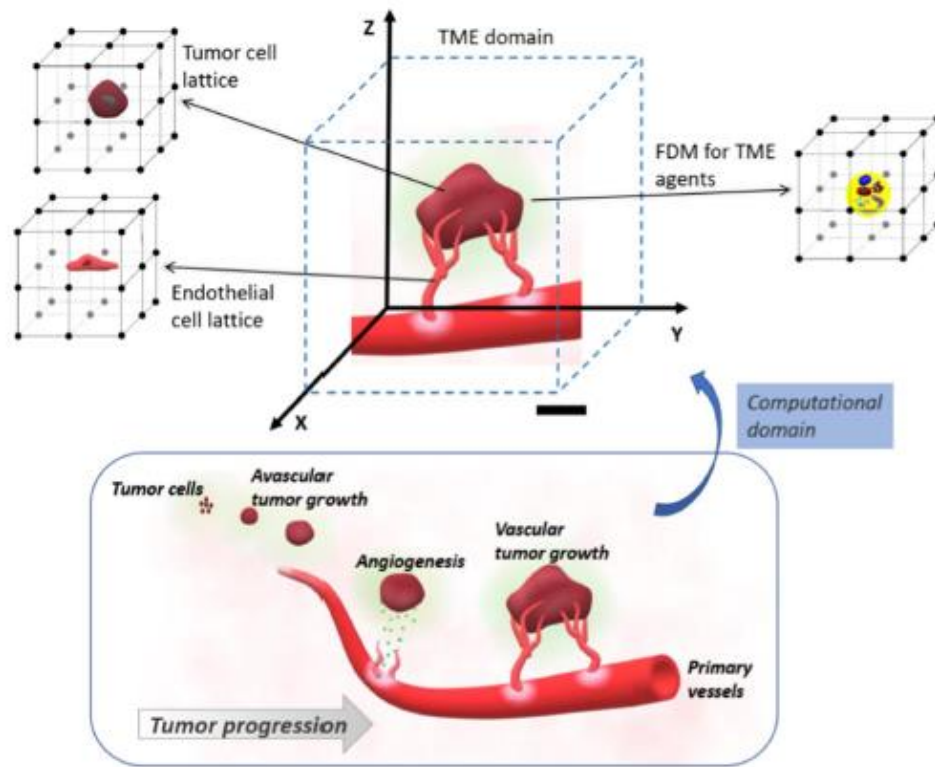
^۱ Tumor microenvironment (TME)

^۲ Tang

^۳ double hybrid continuous-discrete (DHCD)

^۴ Finite Difference

^۵ Endothelial



شکل ۲-۵ - شکل شماتیک مدل چند مقیاسی ریز محیط سه بعدی برای شبیه سازی رشد تومور [۲۰].

این مدل، فرآیندهای دینامیکی پیچیده ای از جمله فشار بین بافتی سلولی^۱ و عروقی^۲، انتقال جرم، رگزایی^۳ و تکثیر سلولی را برای مدل سازی پیشرفت تومور در طی مراحل مختلف شامل شروع رشد تومور، رشد بدون عروق و انتقال از حالت غیرعروقی به عروقی و عواملی مانند غلظت اکسیژن و دی اکسید کربن، رگزایی و فشار بینابینی و اثرات داروهای سیتوتوکسیک^۴ بر رشد تومور بررسی می کند.

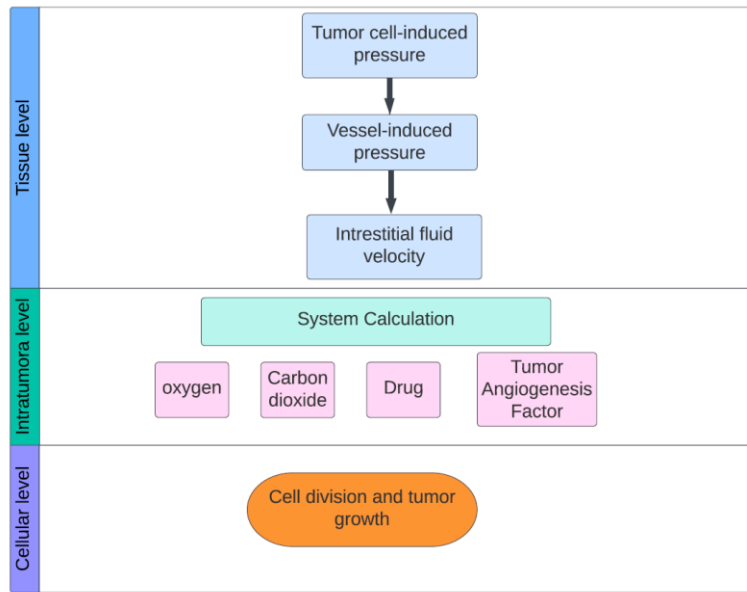
مطابق شکل ۲-۶ مدل چند مقیاسی به گونه ای طراحی می شود که ابتدا فشار تومور در سطح بافت محاسبه شده و سپس در یک مقیاس ریزتر و در سطح سلولی، مدل سازی ریاضی توزیع های مکانی و زمانی عوامل تنفس سلولی در ریز محیط تومور، مجموعه معادلات اکسیژن، دی اکسید کربن، رگزایی و دارو انجام می شود و بر مبنای آن در مقیاس سلولی، تقسیم سلولی و رشد تومور محاسبه می شوند.

^۱ Cell induced interstitial pressure

^۲ vascular induced interstitial pressure

^۳ angiogenesis

^۴ cytotoxic



شکل ۲-۶- ساختار سیستم مدلسازی چند مقیاسی [۲۰].

فشار تومور به عنوان ترکیبی از فشار ناشی از سلول^۱ (CTP) و فشار تومور ناشی از خونریزی^۲ (VTP) توصیف می شود. خونریزی به فرآیند رساندن خون به بافت های بدن، تامین اکسیژن و مواد مغذی برای آنها در حین حذف مواد زائد مانند دی اکسید کربن اشاره دارد. مجموع این دو نوع فشار، فشار بینابینی^۳ نام دارد.

برای توصیف انتقال مایع بینابینی در تومور می توان از قانون دارسی که برای توصیف جریان در یک محیط متخلخل به کار می رود، استفاده کرد که مطابق معادله (۱۳-۲)، گرادیان های فشار بینابینی (∇P_i) و سرعت مایع بینابینی (u_i) در هر سه راستا محاسبه می شود:

$$u_i = -k \nabla p_i \quad (13-2)$$

در رابطه (۱۳-۲)، k ضریب هدایت هیدرولیکی است.

در سطح سلولی، مدل سازی ریاضی توزیع های مکانی و زمانی عوامل تنفس سلولی در ریز محیط تومور، مجموعه معادلات اکسیژن، دی اکسید کربن، رگزایی و دارو به ترتیب به صورت معادلات (۱۴-۲) - (۱۷-۲) به دست می آیند.

^۱ Cell-induced pressure

^۲ perfusion

^۳ interstitial pressure

تغییرات مکانی-زمانی برای غلظت اکسیژن (n) مطابق معادله (۲-۱۴) بر مبنای پدیده های انتشار اکسیژن، انتقال جریان مایع بینابینی، تولید توسط سلول های خونی و حذف توسط سلول های تومور بیان می گردد:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot (u \cdot n) + \rho_n(r_v, (p_v - p)) \delta_{\Sigma v} - \lambda_n(A_i) \delta_{\Omega_T} \quad (2-14)$$

در معادله (۲-۱۴)، D ضریب انتشار اکسیژن، u سرعت مایع بینابینی، ρ نرخ نرخ تامین مواد مغذی عروقی، r_v شعاع رگ خونی، Pv فشار عروقی، p فشار کل، Σv محل رگ های جدید، λ_n سرعت مصرف مواد مغذی و A_i فعالیت سلولی است.

تغییرات مکانی-زمانی برای غلظت دی اکسید کربن (w) مطابق معادله (۲-۱۵) بر مبنای انتشار، همرفت جریان مایع بینابینی، تولید توسط سلول ها و حذف توسط گلبول های قرمز در رگ های خونی (یا مویرگ ها) بیان می گردد:

$$\frac{\partial w}{\partial t} = D_w \nabla^2 w - \nabla \cdot (u \cdot w) + \rho_w(A_i) \delta_{\Omega_T} - \lambda_w(r_v, (p_v - p)) \delta_{\Sigma v} \quad (2-15)$$

در معادله (۲-۱۵)، D ضریب انتشار کربن دی اکسید، ρ_{w0} سرعت ترشح دی اکسید کربن و λ_w سرعت مصرف دی اکسید کربن است.

تغییرات مکانی-زمانی برای غلظت رگ زایی (c) مطابق معادله (۲-۱۶) بر مبنای انتشار رگ زایی، همرفت مایع بینابینی، ترشح توسط سلول های تومور و حذف توسط رگ های خونی بیان می گردد:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \nabla^2 c - \nabla \cdot (u \cdot c) + \rho_c(n) \delta_{\Omega_T} - \lambda_c(r_v) \delta_{\Sigma v} \quad (2-16)$$

در معادله (۲-۱۶)، D ضریب انتشار رگ زایی، ρ_c نرخ ترشح رگ زایی، و λ_c میزان اتلاف طبیعی فاکتور رشد عروقی است.

تغییرات مکانی-زمانی برای غلظت دارو (d) مطابق معادله (۲-۱۷) از طریق انتشار دارو، همرفت مایع بینابینی، توزیع دارو از طریق رگ های خونی، مصرف دارو توسط سلول های تومور و تجزیه طبیعی دارو تعریف می شود:

$$\frac{\partial d}{\partial t} = D_d \nabla^2 d - \nabla \cdot (u \cdot d) + \rho_d(r_v, (p_v - p), d_v(t)) \delta_{\Sigma v} - \lambda_{d_1}(A_i) d^2 \delta_{\Omega_T} - \lambda_{d_2} d \quad (2-17)$$

در معادله (۲-۱۷)، D ضریب انتشار دارو، ρ_d نرخ توزیع دارو از طریق عروق جدید، $d_v(t)$ غلظت دارو در خون در داخل مویرگ تومور و λ_{d_1} نرخ مصرف دارو و λ_{d_2} نرخ اتلاف طبیعی دارو است.

^۱ Tumor Angiogenesis Factor (TAF)

به طور کلی، داروهای مربوط به شیمی درمانی را می توان به دو نوع اصلی داروهای سیتوتوکسیک و داروهای ضد رگ زایی تقسیم بندی کرد. داروهای سیتوتوکسیک به DNA سلول تومور آسیب وارد می کنند تا از تکثیر سلولی جلوگیری کنند و داروهای ضد رگ زایی، به طور مستقیم از رشد عروق جدید جلوگیری می کنند.

درمان موثر تومورهای جامد با داروهای تزریقی مستلزم مواجهه کافی سلول های سرطانی با داروهای سیتوتوکسیک است. با این حال، رگ های خونی غیر یکنواخت و ضعیف این کار را دشوار می کند. نیکمنشی^۱ و همکاران مدلسازی داروهای ضد رگ زایی و ضدسرطان را در نظر گرفته اند. آنها در سال ۲۰۲۲، با ایجاد اصلاحاتی در فرمول بندی مدل محاسباتی تانگ و همکاران برای بررسی مجموعه ای از رویکردهای شیمی درمانی متفاوت مانند دوز کم چندگانه داروی ضد سرطان (MLD^۲)، حداکثر دوز قابل تحمل داروی ضد سرطان (MTD^۳)، درمان ترکیبی MLD و داروی ضد رگ زایی و درمان ترکیبی MTD و داروی ضد رگ زایی استفاده کردند [۲۱].

در این مدل، آنها علاوه بر اکسیژن و کربن دی اکسید که در مدل تانگ ذکر شده بود، توزیع گلوکز را هم در نظر گرفتند. در بخش توزیع دارو، اصلاحات انجام شده در معادله (۱۷) به صورت معادلات (۲-۱۸) و (۲-۱۹) است :

$$C_{p,anti-c} = (C_{p,anti-c_0}) e^{\frac{-t}{\tau_{anti-c}}} \quad (18-2)$$

$$C_{p,anti-c} = (C_{p,anti-a_0}) e^{\frac{-t}{\tau_{anti-a}}} \quad (19-2)$$

در رابطه (۲-۱۸) $C_{p,anti-c_0}$ غلظت اولیه و τ_{anti-c} میانگین طول عمر دارو های ضدسرطان و در رابطه (۲-۱۹) $C_{p,anti-a_0}$ غلظت اولیه و τ_{anti-a} میانگین طول عمر دارو های ضد رگ زایی است.

نتایج نشان داد که ترکیب عامل ضد رگ زایی با داروی ضد سرطان، عملکرد درمان سرطان را افزایش داده و عوارض جانبی را برای بافت طبیعی کاهش می دهد. در واقع، نرمال سازی عروق ناشی از درمان ضد رگ زایی، تحویل داروی ضد سرطان را برای هر دو رویکرد MLD و MTD بهبود می بخشد و داروی ضد سرطانی که در دوز کمتر از حداکثر دوز تحمل شده به طور مکرر در یک دوره طولانی تجویز می شود تا سرطان را با عملکرد قابل توجه و عوارض جانبی کمتر درمان کند [۲۱].

^۱ Nikmaneshi

^۲ multiple low dose (MLD)

^۳ maximum tolerated dose (MTD)

مقدار دارویی که به سلول‌های سرطانی خاص می‌رسد به عوامل زیادی از جمله ترکیب شیمیایی دارو، طول عمر آن در گردش خون، توانایی آن برای عبور از دیواره عروق خونی و ورود به بافت و برنامه تزریق‌ها بستگی دارد [۲۲].

نیکمنشی و همکاران در سال ۲۰۲۳، با استفاده از مدل ذکر شده در مقاله قبلی شان، یک مدل ریاضی از رشد تومور، رگ‌زایی، متابولیسم و انتقال دارو برای بررسی چگونگی رژیم‌های درمانی مختلف، مانند درمان مترونومیک^۱ و حداکثر دوز تحمل‌شده، تأثیر مورفولوژی تومور، انرژی حیاتی و رگ‌زایی ارائه کرده‌اند. آنها با این مدل توانستند اثرات داروهای ضد رگ‌زایی بر نفوذپذیری عروق، فشار مایع بینابینی و توزیع دارو در تومور و بافت اطراف را بررسی کنند. درمان مترونومیک به یک رویکرد درمانی اشاره دارد که در آن داروها، به ویژه داروهای ضد سرطان، در فواصل منظم و با دوزهای کمتر و مکرر در مقایسه با برنامه‌های دوز سنتی تجویز می‌شوند. آنها از داروی ضد سرطان سیسپلاتین^۲ استفاده کردند. نتایج نشان داد که نرمال‌سازی دوزهای درمان ضد رگ‌زایی می‌تواند برای رژیم‌های دارویی ضد سرطان MTD و مترونومیک مفید باشد. علاوه بر این، برای داروهایی با نرخ توزیع سریع، تجویز مترونومیک باعث ایجاد غلظت پایدار دارو در تومور می‌شود و از رشد مجدد گسترده بین دوزها جلوگیری می‌کند [۲۲].

مطالعات قبلی اثر عوامل مختلف بیوشیمیایی بر رشد و رگ‌زایی تومور را بررسی کرده‌اند اما وابستگی تکامل شبکه رگ‌زایی به تنش‌های جامد ناشی از رشد تومور را در نظر نگرفته‌اند. تنش جامد به نیروهای مکانیکی اعمال شده در اجزای جامد تومور اشاره دارد که بر محیط اطراف و عروق آن تأثیر می‌گذارد که از عواملی مانند رشد تومور، تغییر شکل ناشی از انبساط و جریان خون ناشی می‌شود.

واووراکیس^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۷ دو ویژگی موثر بر رگ‌زایی شامل اثرات هاپتوتاکسی^۴ (گرادیان پروتئین) و مکانوتاکسی^۵ (گرادیان‌های مکانیکی) بر روی جوانه‌زنی عروق و بازسازی عروق دینامیکی حساس به مکانیک را بررسی کردند. اثر فاکتور رشد عروقی^۶ (TAF) به عنوان یک عامل غالب در رگ‌زایی در این مدل، نتایج مشابهی با مدل تانگ دارد [۲۳].

^۱ Metronomic

^۲ Cisplatin

^۳ Vavourakis

^۴ haptotaxis

^۵ mechanotaxis

^۶ Tumor Angiogenesis Factor(TAF)

ژنگ^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۸، یک مدل رگ‌زایی و تومور طراحی کردند که در بخش رگ‌زایی از مدل ویسکوالاستیک گسترش مویرگی استفاده شده است که مویرگ را به عنوان یک محیط مکانیکی پیوسته در نظر می‌گیرد که در آن رشد یا مرگ سلول های درون رگی، باعث تغییر تنش می‌شود که منجر به افزایش طول یا انقباض مویرگ می‌شود. این مدل، مؤلفه رگ‌زایی مویرگ‌ها را به عنوان یک مولفه پیوسته ویسکوالاستیک تحت تأثیر تکثیر یا مرگ سلولی مدل می‌کند و رشد تومور با استفاده از قانون دارسی توصیف می‌شود. توده تومور به عنوان یک مایع تراکم ناپذیر با رشد وابسته به مواد مغذی که باعث تغییرات حجمی می‌شود، توصیف می‌شود. نتایج نشان داد که یک تومور حالت پایدار با مویرگ خونی مهاجم تحت شرایط خاصی وجود دارد که تومور بخشی از مویرگ را در بر می‌گیرد. همچنین مشاهده شد که تومورها تمایل دارند تا انتقال مواد مغذی را از طریق رگ‌های خونی به حداکثر برسانند، در حالی که درمان ضد رگ‌زایی با استفاده از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده فاکتور رشد عروقی، می‌تواند عروق جدید را به عقب برگرداند و اندازه تومور را کاهش دهد. با این حال، تومور منقبض شده ممکن است با تغذیه از رگ‌های خونی بالغ مقاوم به درمان زنده بماند که نشان دهنده کارایی محدود تک درمانی ضد رگ‌زایی و تأثیر آن بر عادی سازی عروق است [۲۴].

مطالعات ذکر شده، عمدتاً بر روی خواص بیوشیمیایی، سلولی و بیوفیزیکی ریزمحیط تومور تمرکز دارند و نقش فعال ریزمحیط تومور در ارائه مسیرهای تکاملی متنوع به انواع سلول‌های تومور را بررسی نکرده اند. فردریک^۲ و همکاران در سال ۲۰۱۹، به این موضوع پرداختند. آنها بیان کردند که یکی از ویژگی‌های مهم ریزمحیط تومور این است که مکانی برای انتخاب داروینی فعال است که در آن کلون‌های تومور مختلف با انواع حفره‌های اکولوژیکی که ریزمحیط را تشکیل می‌دهند، سازگار می‌شوند. این فرآیندهای تکاملی ریزمحیط را به منبع قدرتمندی از ناهمگونی تومور تبدیل می‌کند و به توسعه مقاومت دارویی در سرطان کمک می‌کند. دینامیک داروینی به چگونگی تکامل سلول‌های تومور و سازگاری در ریزمحیط خود در طول زمان اشاره دارد. سلول‌های تومور تحت فشارهای انتخابی مانند رقابت برای منابع، پاسخ به درمان و تعامل با سیستم ایمنی هستند. آن دسته از سلول‌های توموری که دارای ویژگی‌هایی هستند که آنها را قادر می‌سازد در این شرایط زنده بمانند و تکثیر شوند، احتمال بیشتری دارد که تکثیر شوند و منجر به ظهور کلون‌های تومور تهاجمی یا مقاوم‌تر به درمان شوند. آنها برای بررسی جنبه‌های انتخابی ریزمحیط تومور، شبیه سازی را با سه سلول تومور در مکان‌های مختلف شامل ۱. در مرکز یک شبکه رگ خونی، ۲. نزدیک به یک انشعاب شریانی، ۳. نزدیک به یک انشعاب وریدی انجام دادند. نتایج نشان داد که تومور نزدیک به رگ‌های خونی منجر به رشد سریع و بازسازی

^۱ Zheng^۲ Fredrich

سریع شبکه عروق خونی می شود. برای تومور های دور از رگ های خونی، رشد اولیه کندتر است و رشد اولیه بعدی ریزمحیط تومور کمی متفاوت است [۲۵].

یاناگیساوا^۱ و همکاران در سال ۲۰۲۱، یک مدل شبیه سازی جامع برای رگ زایی و رشد تومور ارائه کرده اند. تفاوت این کار با کارهای قبلی در این است که در مدل تانگ، تنها اثر فاکتور رگ زایی تومور (TAF) به عنوان یک عامل تقویت کننده برای جوانه زدن رگ های خونی جدید در نظر گرفته شد، اما در این مدل، جوانه زدن و انشعاب مویرگی نیز از طریق فاصله هر سلول از تومور و تعادل غلظت آنژیوپوئیتین^۲ تعیین شد. آنژیوپوئیتین یکی از عوامل رشد در بدن انسان است که در فرایند رگ زایی مؤثر است. آنها با استفاده از آنژیوپوئیتین، رگسیون عروقی زمانی را با استفاده از نقش تنظیمی انعطاف پذیری عروقی بررسی کردند و تجویز داروی بواسیزوماب^۳ را که برای مهار رگ زایی با در نظر گرفتن عواملی مانند میزان دوز و زمان برای بهینه سازی اثر درمانی آن استفاده می شود، شبیه سازی کردند. توزیع فضایی عروق خونی، تومورها و عوامل مرتبط در مقاطع زمانی مختلف و اثرات تجویز دارو برای دوره های زمانی مختلف بر طول عروق جدید و تعداد سلول های تومور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. همچنین نتایج نشان داد که زمان تجویز دارو بر طول عروق جدید و تعداد سلول های تومور تأثیر می گذارد [۲۶].

۲-۴- دسته روش های ترکیب مدل های چند مقیاسی و مبتنی بر عامل

در برخی از پژوهش ها، علاوه بر مفاهیم و مدل های ذکر شده از مدل مبتنی بر عامل^۴ (ABM) استفاده شده است. مدل سازی ABM نوعی از مدل سازی محاسباتی شامل یک یا چند عامل است که این عوامل در یک محیط قرار دارند. عوامل می توانند با هم در ارتباط باشند و بر هم تأثیر بگذارند. مدل ABM امکان مدل سازی یک سیستم را از پایین به بالا^۵ میسر می سازد. جهت مدل به این حقیقت اشاره دارد که مدل ساز ابتدا اجزای (عامل های) یک سیستم را شناسایی می کند، سپس رفتار آنها و نحوه تعاملات آنها را تعریف نموده و در نهایت با راه اندازی مدل مشاهده می کند که رفتار و تعاملات (اجزا در کنار هم) چه اتفاقاتی را در سطح کلان سیستم به وجود می آورند. در واقع، ABM نشان می دهد که چگونه قواعد رفتاری و گاه ساده عامل ها و تعاملات محلی میان آنها در سطح خرد می تواند الگوهای بسیار پیچیده های را در سطح کلان ایجاد کند [۲۷].

^۱ Yanagisawa

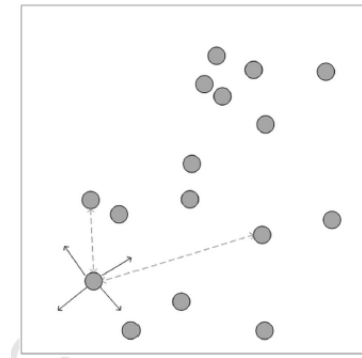
^۲ Angiopoietin

^۳ Bevacizumab

^۴ agent-based model (ABM)

^۵ Bottom-up

شکل ۲-۷ یک مدل مبتنی بر عامل شامل تعدادی عامل (دایره های خاکستری) است. بر اساس پیاده سازی، یک عامل ممکن است در هر یک از تعداد محدودی (یا نامحدود) جهت (فلش های پیوسته) حرکت کند و با هر عامل دیگری (فلش های نقطه چین) تعامل داشته باشد.



شکل ۲-۷ یک نمونه از مدل مبتنی بر عامل [۲۷].

این مدل برای شبیه سازی اعمال و تعاملات عوامل مستقل در یک سیستم استفاده می شود. عوامل به گونه ای برنامه ریزی می شوند که از قوانین یا الگوریتم های خاص حاکم بر رفتار خود پیروی کنند. این قوانین می تواند شامل فرآیندهای تصمیم گیری، الگوهای حرکتی، تعامل با سایر عوامل و پاسخ به تغییرات در محیط آنها باشد و ممکن است توانایی یادگیری یا تطبیق در طول زمان را بر اساس بازخورد از تعاملات خود داشته باشند.

به طور خاص، مدل های ABM به طور گسترده در مدل سازی سرطان مورد استفاده قرار گرفته اند، زیرا ناهمگونی فضایی و فنوتیپی را که به عنوان محرک های اصلی تغییرات در نتایج درمان شناخته شده اند، در نظر می گیرند. فنوتیپ^۱ به ویژگی ها یا صفات قابل مشاهده یک موجود زنده، ناشی از تعامل بین ترکیب ژنتیکی آن و محیط اشاره دارد. در این مدل ها، احتمال رخدادهایی مانند تکثیر سلولی، حرکت، مرگ یا جهش به عنوان یک پدیده احتمالی مدل سازی می شود و به شبیه سازی اجازه می دهد تا به صورت تصادفی در زمان تکامل یابد. همچنین این مدل ها برای کمک به درک پویایی رشد تومور، مانند رگرایی و چرخه سلولی و اثرات درمان های خاص و احتمال عود تومور استفاده می شوند [۲۸].

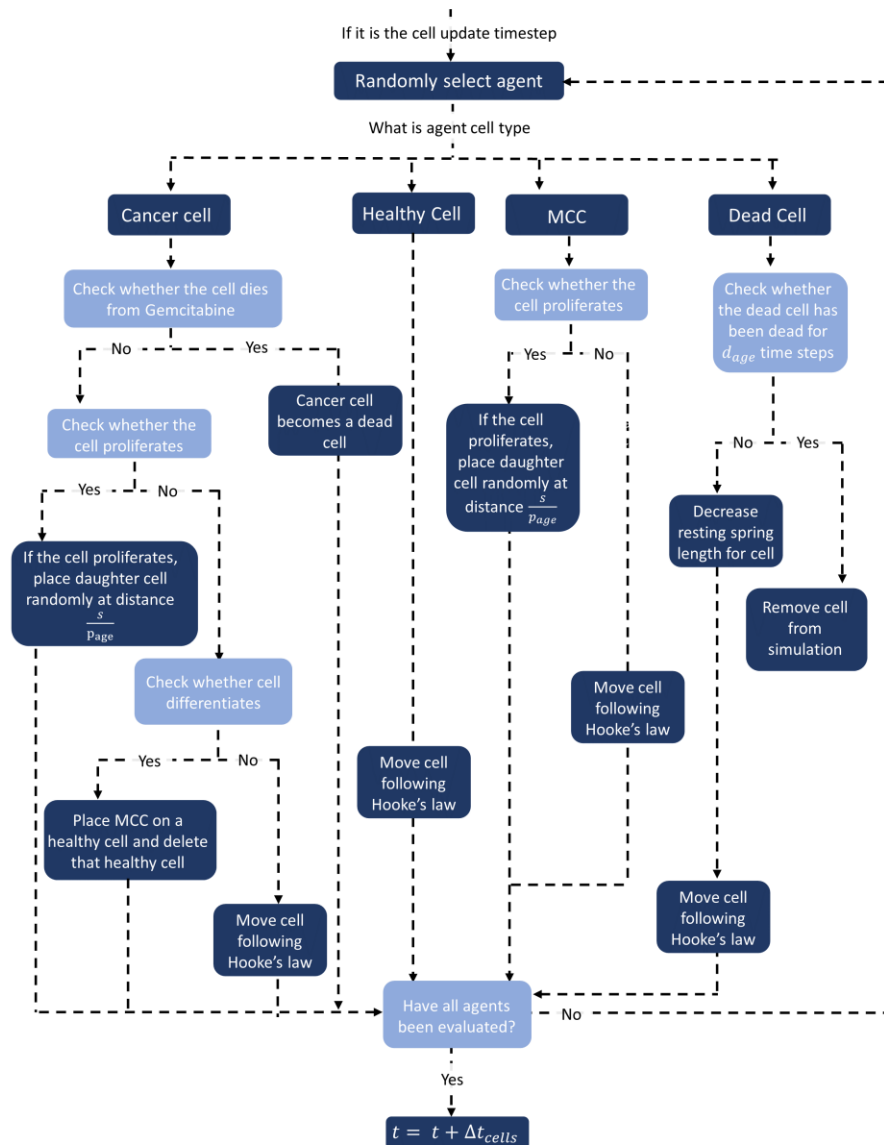
جنر^۲ و همکاران در سال ۲۰۲۳، اثربخشی درمان موضعی جمسیتابین^۳ را برای درمان سرطان پانکراس با استفاده از یک مدل مبتنی بر عامل ترکیبی بررسی کردند. مدل توسعه یافته در دو بخش فرمول بندی شده است. اولین بخش،

^۱ phenotype

^۲ Jenner

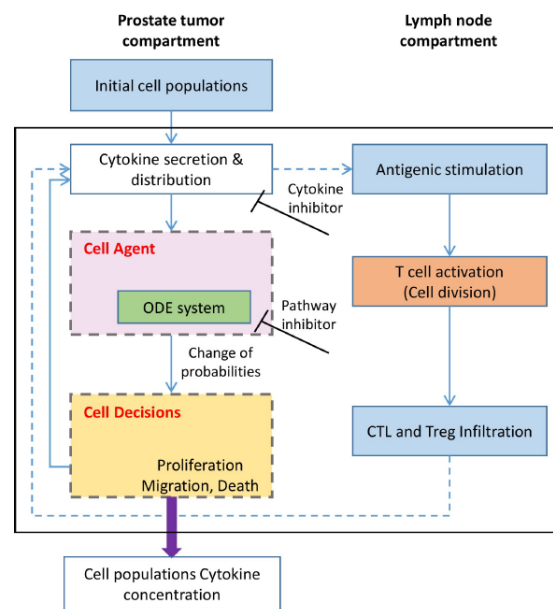
^۳ Gemcitabine

یک معادله دیفرانسیل جزئی را توصیف می کند که غلظت جمسیتابین را در ریزمحیط تومور و بافت اطراف آن در طول زمان توصیف می کند. دومی، ABM را توصیف می کند که روش تکثیر، حرکت و آپوپتوز (نوعی مرگ سلولی) سلول های تومور از جمسیتابین را نشان می دهد (شکل ۲-۸). آنها با مدل خود اثرات ریزمحیط تومور را بر توزیع درون توموری شیمی درمانی بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که محرک اصلی اختلاف فشار در خون مویرگی و فضای خارج سلولی است [۲۸].



شکل ۲-۸- مدل مبتنی بر عامل سلول های تومور [۲۸]

در مطالعات قبلی، نقش سیستم ایمنی در نظر گرفته نشده است، به طور مثال، درمان بازدارنده آندروژن^۱ یک روش درمان استاندارد برای سرطان پروستات^۲ پیشرفته است. اگرچه اکثر بیماران در ابتدا به این درمان به خوبی پاسخ می‌دهند، اما بیشتر آنها در نهایت به سرطان پروستات مقاوم به کاستراسیون^۲ (CRPC) مبتلا می‌شوند. جی^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۹ به بررسی نقش سیستم ایمنی در توسعه CRPC پرداختند. آنها برای کنترل رشد تومور در یک سیستم ایمنی، یک مدل چند مقیاسی هیبریدی سه بعدی^۴ توسعه دادند که از یک سیستم معادله دیفرانسیل و یک مدل مبتنی بر عامل (ABM) تشکیل شده است. (شکل ۲-۹). در این مدل، سلول با اجرای قانون مبتنی بر عامل شبیه سازی شده است به صورتی که ابتدا سلول فاکتورهای رشد یا دوزهای دارو را از همسایگی خود حس می‌کند، آنها را با مسیرهای سیگنالی پردازش می‌کند و تغییرات احتمالات رفتارهای سلولی از جمله سرعت تکثیر سلولی، سرعت آپوپتوز (مرگ سلولی)، سرعت مهاجرت و نرخ ترشح سیتوکین را به عنوان خروجی می‌دهد. سپس تصمیم سلول بر مبنای مدل های احتمالاتی و با آستانه ی احتمال رفتار سلولی مقایسه می‌شود. آنها با این مدل توانستند عوامل کلیدی فعال سازی مسیرهایی را که باعث سرکوب سیستم ایمنی در طول پیشرفت CRPC می‌شوند، شناسایی کنند [۲۹].



شکل ۲-۹- چارچوب مدل محاسباتی چند مقیاسی هیبریدی سه بعدی [۲۹]

^۱ ADT

^۲ castration-resistant Prostate cancer (CRPC)

^۳ Ji

^۴ 3D Hybrid Multi-scale Model (HMSM)

الرحمان^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۸، یک مدل چند مقیاسی کامل برای مدل سازی رشد تومور گلیوبلاستوما ایجاد کردند. این چارچوب شامل یک مدل مقیاس بافت، یک مدل از فعالیت های سلولی و یک مدل مسیر سیگنالی انتقال درون سلولی است. در مقیاس بافت، این مدل اثرات تنش و محرک های بیوشیمیایی را با استفاده از معادلات پیوستگی و تکانه ترکیب می کند. در مقیاس سلولی، فعالیت های سلولی مانند رشد، تقسیم، تغییر فنوتیپی و مرگ سلولی با استفاده از یک رویکرد مبتنی بر عامل گسسته، مدل سازی می شوند. فنوتیپ های مختلف سلولی (سلول های سالم، تکثیر شونده^۲، ساکن^۳ و مرده) تعیین می شوند و رفتارهای آنها تحت تاثیر عوامل ریزمحیطی مشتق شده از پارامترهای بافت و مقیاس درون سلولی قرار می گیرد. همچنین اثرات داروی راپامایسین^۴ بر رشد تومور نیز مورد بررسی قرار گرفت و اثربخشی آن در کاهش حجم تومور نشان داده شد. نتایج نشان می دهد که این مدل قادر به پیش بینی ویژگی های اصلی رشد تومور مانند بی ثباتی مورفولوژیکی، الگوهای رشد فنوتیپ های مختلف سلولی، مناطق فشرده با تراکم سلولی بالاتر در ناحیه تومور و کاهش سرعت رشد به دلیل تحویل دارو است [۳۰].

تحقیقات ریاضی قبلی تا حد زیادی تعاملات پیچیده بیوشیمیایی و مکانیکی بین سلول ها در ریزمحیط میزبان و ارتباط مسیرهای سیگنال دهی درون سلولی در پیشرفت تومور و رویدادهای مرتبط را نادیده گرفته است. نیولویی^۵ و همکاران در سال ۲۰۲۲، یک مدل محاسباتی تعریف کرده اند که فعل و انفعالات سلولی و رفتار سلولی را در فرآیند پیشرفت تومور در نتیجه فعال سازی انکوژن ها^۶ (ژن های تومورزا) و غیرفعال سازی مسیرهای سیگنال دهی ژن مورد بررسی قرار می دهد. مدل فعلی شامل مقیاس های مختلف، از جمله درون سلولی، سلولی و خارج سلولی است. این مدل، فعل و انفعالات مکانیکی بین سلول ها را بر اساس مکانیسم های بیوشیمیایی برای ایجاد پیش بینی های واقعی توصیف می کند. در هر مرحله زمانی، هر سلول اطلاعاتی را از ریزمحیط خود جمع آوری می کند تا مسیرهای سیگنالی شبیه سازی شده را تغذیه کند. در سطح درون سلولی، این سیگنال ها تفسیر می شوند و مدل فنوتیپ هر سلول را تعیین می کند. فنوتیپ سلولی پیش بینی شده در سطح سلولی پیاده سازی می شود، جایی که مدل تغییرات انرژی همیلتونی^۷ را محاسبه می کند و بر اساس مقادیر احتمال، تغییرات در سیستم اعمال می شود [۳۱].

^۱ Rahman^۲ proliferative^۳ quiescent^۴ Rapamycin^۵ Nivlouei^۶ Oncogene^۷ Hamiltonian

در مقیاس سلولی، انرژی هامیلتونی برای ارزیابی شیمی درمانی و درمان هدفمند تومور مورد استفاده قرار می گیرد که مطابق رابطه (۲-۲۰) شامل چسبندگی سلولی، رشد سلولی، کموتاکسی^۱ و پیوستگی سلول است. کموتاکسی به معنی حرکت یک موجود زنده تحت تأثیر تحریکات شیمیایی محیط است.

$$H = E_{adhesion} + E_{growth} + E_{continuity} + E_{chemotaxis} \quad (2-20)$$

سپس این مدل توزیع جدید مواد مغذی، فاکتور رشد لایه درون رگی^۲ (VEGF) و داروی شیمی درمانی را در محیط محاسبه می کند که به عنوان ورودی برای مرحله زمانی بعدی عمل می کند. با تکرار این فرآیند، محیط دینامیکی خارج سلولی، رفتار سلول ها را در مقیاس سلولی کنترل می کند [۳۱].

۲-۵- دسته روش های مبتنی بر هوش مصنوعی

میلی نارسکی^۳ و همکاران [۳۲] از مجموعه داده ای شامل انواع مختلف تومور مغزی با دو نوع تصویر کاملاً برچسب گذاری شده^۴ و برچسب گذاری ضعیف^۵ استفاده کردند. منظور از تصویر کاملاً برچسب گذاری شده این است که محل تومور مشخص است اما در برچسب گذاری ضعیف فقط می دانیم که تومور وجود دارد ولی محل دقیق آن مشخص نیست. آنها از شبکه های کانولوشن^۶ (CNN) برای یادگیری اطلاعات از تصاویر با برچسب گذاری ضعیف استفاده کردند. سپس یک زیر شبکه (شبکه Unet) را به شبکه CNN اضافه کردند. شبکه Unet شبکه ای برای تقسیم بندی تصاویر است که دارای ساختاری U شکل و متشکل از دو بخش است؛ بخش سمت چپ، مسیر فشرده سازی و بخش سمت راست، مسیر گسترده سازی است. هدف مسیر فشرده سازی درک مضمون تصویر و نقش مسیر گسترده سازی کمک کردن در فرآیند مکان یابی دقیق اشیا است. با این شبکه، طبقه بندی سطح تصویر انجام می شود تا از اطلاعات موجود در تصاویر دارای برچسب گذاری ضعیف در طول آموزش بهره برداری شود. آنها این کار را در حین آموزش با استفاده از تصاویر کاملاً برچسب گذاری شده انجام دادند، تا بتوانند ویژگی های مرتبط با وظیفه تقسیم بندی را یاد بگیرند. میتال^۷ و همکاران [۳۳] یک رویکرد مبتنی بر یادگیری عمیق را برای تقسیم بندی تصویر تومور مغزی پیشنهاد کردند. آنها از ابزار طبقه بندی کننده جنگل تصادفی^۸ برای طبقه بندی ویژگی ها به کلاس های مربوطه استفاده کردند. مزیت روش جنگل تصادفی این است که نیازی به ذکر تعداد کلاس ها در مراکز بخش تصادفی قبلی ندارد. سپس هنگامی که

^۱ Chemotaxis

^۲ Vascular endothelial growth factor (VEGF)

^۳ Mlynarski

^۴ fully annotated

^۵ weakly annotated

^۶ Convolution Neural Network (CNN)

^۷ Mittal

^۸ Random Forest

ویژگی ها برای خودکارسازی فرآیند طبقه بندی شدند، از روش یادگیری عمیق شبکه عصبی کانولوشن در حال رشد^۱ (GCNN) استفاده کردند که اجازه می دهد تا ویژگی ها را از مرحله ورودی رمزگذاری کند، عملکرد بعدی را بهبود بخشد و تعداد پارامترها را برای شبکه با دامنه های پیچیده کاهش دهد. نتایج نشان داد که خطای میانگین مربعات^۲ در روش GCNN پیشنهادی در مقایسه با روش CNN معمولی کاهش می یابد.

سان^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۹ ابتدا با استفاده از اسکن های MRI مناطق فرعی تومور را با استفاده از یک مدل شامل سه معماری شبکه عصبی کانولوشن مختلف تقسیم بندی کردند. سپس ویژگی های رادیومیک^۴ (شدت، شکل، بافت و روابط فضایی تصویراسکن شده) را از زیر مناطق تومور و حجم کل تومور استخراج نموده و با ویژگی های بالینی ترکیب کردند. سپس، مدل رگرسیون درخت تصمیم^۵ را با تقویت گرادیان برای برازش داده های آموزشی و رتبه بندی اهمیت ویژگی ها بر اساس کاهش واریانس بکار بردند. آنها از اعتبار سنجی متقاطع^۶ برای انتخاب تعداد بهینه ویژگی ها استفاده کردند. در نهایت، یک مدل رگرسیون جنگل تصادفی^۷ برای برازش داده های آموزشی و پیش بینی درمان کامل بیماران استفاده شد [۳۴].

سعیدی^۸ و همکاران [۳۵] از مجموعه داده ای حاوی تصاویر تشدید مغناطیسی (MRI) شامل تصاویر تومور گلیوما، مننژیوم، هیپوفیز و بدون تومور برای تشخیص این سه نوع تومور و همچنین بدون تومور استفاده کردند. همه ی تصاویر در صفحات sagittal، axial و coronal بودند. منظور از صفحات sagittal، نمای جانبی (نیمه راست و چپ) و Axial نمای بالا به پایین (قسمت های بالا و پایین) و Coronal نمای جلو (نیمه جلو و عقب) می باشد. آنها از شش تکنیک یادگیری ماشین و دو روش یادگیری عمیق برای طبقه بندی تومورهای مغزی و مغزهای بدون تومور استفاده کردند و دقت هر روش را سنجیدند. از بین این روش های یادگیری ماشین، روش پرسپترون چندلایه^۹ کمترین دقت (۲۸ درصد) و روش نزدیک ترین همسایه^{۱۰} بیشترین دقت (۸۶ درصد) را کسب کردند. معماری یادگیری عمیق استفاده شده در این

^۱ Growing Convolution Neural Network (GCNN)

^۲ Mean squared error

^۳ Sun

^۴ Radiomic

^۵ decision tree

^۶ Cross validation

^۷ Random forest

^۸ Saeedi

^۹ Multilayer perceptron

^{۱۰} K-Nearest Neighbors

پژوهش شامل شبکه های کانولوشن چند لایه دو بعدی رمزگذار و رمزگشا^۱ بود که دقت ۹۶.۴۷٪ را کسب کرد. مقایسه معماری های این پژوهش با روش های پیشرفته مشابه نشان می دهد که این روش زمان اجرای بهینه بهتری دارد.

عبدالسالوموف^۲ و همکاران [۳۶] برای تشخیص تومور مغزی از مدل پیشرفته تشخیص اشیا YOLOv7 از طریق یادگیری انتقالی^۳ استفاده کردند. یادگیری انتقالی، استفاده از دانش یک مدل از پیش آموزش دیده در یک مسئله متفاوت اما مرتبط است. در یادگیری انتقالی هدف این است که تا حد امکان، اطلاعات از مدل آموزش دیده در کار قبلی به مدل جدید انتقال یابد. YOLOv7 آموزش تدریجی را با تمرکز بر یادگیری انتقالی معرفی می کند و به محققان این امکان را می دهد که به طور موثر مدل را با دامنه ها یا مجموعه های داده خاص با استفاده از وزن های از پیش آموزش دیده شده روی مجموعه داده های تصویری در مقیاس بزرگ تر تطبیق دهند. تنظیم دقیق تر تنها روی مجموعه داده های خاص تر انجام می شود و در نهایت ابزاری کارآمد و مؤثر برای تشخیص اشیا مختلف ایجاد می کنند. این مدل به طور نسبتاً دقیقی محل و هندسه تومورهای مغزی را در تصاویر MRI شناسایی می کند (با دقت ۹۹.۵٪). البته این روش برای تشخیص تومورهای خیلی کوچک نیاز به بررسی بیشتری دارد و ممکن است مانند روش های تقسیم بندی نتواند مرزهای تومورها را به طور دقیق ثبت کنند.

امیل تامپو^۴ و همکاران [۳۷] مدل های یادگیری عمیق برای تشخیص و تقسیم بندی تومور را با استفاده از داده های cMRI یا qMRI آموزش دادند. qMRI برای اندازه گیری مستقیم ویژگی های بافت فیزیکی مغز به کار می رود و cMRI تصویربرداری رزونانس مغناطیسی معمولی است. در این پژوهش، دو مدل معماری مختلف استفاده شده است: برای تشخیص تومور یک طبقه بندی کننده دو بعدی CNN و برای تقسیم بندی تومور یک مدل دوبعدی U-Net آموزش داده شد. مدل های آموزش دیده بر روی داده های qMRI پس از کنتراست، عملکرد نسبتاً بالایی را در تشخیص و تقسیم بندی تومور نشان دادند.

سولانکی^۵ و همکاران در سال ۲۰۲۳ یک بررسی گسترده از روش های طبقه بندی و تقسیم بندی تومور مغز بر اساس تصاویر MRI ارائه کردند. در این پژوهش، به طور کلی، تومورها در چهار دسته طبقه بندی شدند به صورتی که سلول هایی که ساختاری مشابه سلول های طبیعی دارند، تومورهایی با تمایز خوب نامیده می شوند و بقیه به عنوان تمایز نیافته شناخته می شوند. تومورهای تمایز یافته به کندی رشد می کنند و امکان تشخیص آن وجود دارد، اما از طرف دیگر،

^۱ Encoder-Decoder

^۲ Abdusalomov

^۳ Transfer learning

^۴ Emil Tampu

^۵ Solanki

تومورهای تمایز نیافته، بحرانی هستند. بر این اساس، تومورها در گروه های ۱ تا ۴ طبقه بندی شدند که درجه ۱ معمولاً طبیعی و قابل درمان است و درجه ۴ کمتر قابل درمان است. در این مطالعه، تمرکز اصلی ارائه رویکردهای مختلف یادگیری عمیق بوده است که برای تقسیم بندی تومور مغزی استفاده می شود و مدل های یادگیری عمیق مانند U-Net یا ترکیب آن با دیگر الگوریتم های پیشرفته به طور گسترده به منظور تقسیم بندی ناحیه تومور مورد استفاده قرار گرفته اند [۳۸].

کومار^۱ و همکاران در سال ۲۰۲۳ یک مدل ResUnet اصلاح شده با اتصالات پرش برای تقسیم بندی تومور مغزی کاملاً خودکار ارائه کردند. آنها بجای استفاده از یک مدل معمولی U-net، از مدل های باقیمانده برای تشکیل یک مدل ResUnet استفاده کردند که در آن قسمت های رمزگذار و رمزگشا^۲ با استفاده از بلوک های باقی مانده که برای تشکیل U-net اضافه می شوند، توسعه می یابند. مزیت این روش این است که به رویکرد پیش پردازش نیاز ندارد و بر مشکل محوشدگی گرادیان هم غلبه می کند [۳۹].

ژانگ^۳ و همکاران در سال ۲۰۲۴، روشی برای پیش بینی نفوذ گلیوبلاستوما (GBM) با استفاده از شبکه های عصبی مبتنی بر فیزیک (PINNs) و تصاویر MRI پیشنهاد کردند. پیش بینی دقیق رشد تومور برای طراحی برنامه های پرتودرمانی شخصی سازی شده ضروری است. مدل های ریاضی می توانند پیش بینی توزیع سلول های تومور را بهبود بخشند اما تخمین پارامترهای خاص بیمار از داده های بالینی به دلیل محدودیت در داده های زمانی و زمان کوتاه بین تصویربرداری و تشخیص، چالش برانگیز است. آنها از روش PINNs برای تخمین پارامترهای مدل معادله دیفرانسیل جزئی انتشار-واکنش بر اساس تصاویر MRI سه بعدی و به کارگیری روش دامنه پراکنده^۴ جهت مدل سازی دقیق تر هندسه پیچیده مغز استفاده کرده اند [۴۰]. در این کار، شرایط مرزی در PINNs با استفاده از روش دامنه پراکنده اعمال می شود که به جای نمونه برداری از نقاط مستقیم روی مرز، ناحیه مغز در یک حجم کروی جاسازی می شود و با استفاده از تابع میدان فازی ϕ یک لایه انتقالی هموار ایجاد می شود. سپس PDE اصلاح شده مطابق رابطه (۲) - (۲۱) بر روی یک شبکه گسسته یکنواخت حل می شود.

$$\frac{\partial}{\partial t}(\phi u) = D \nabla \cdot (P \phi_{\phi+\tau} \nabla u) + \phi \rho u(1-u) \quad (21-2)$$

^۱ Kumar^۲ Encoder-Decoder^۳ Zhang^۴ diffuse domain method

در رابطه (۲۱-۲)، τ یک عدد مثبت و کوچک، ϕ تابع میدان فازی و p نشان دهنده هندسه مغز به صورت رابطه (۲۲-۲) است.

$$p(x) = p_w(x) + 10p_g(x) \quad (22-2)$$

در رابطه (۲۲-۲)، p_w و p_g به ترتیب درصد ماده سفید و خاکستری مغز هستند.

آنها برای بررسی صحت روش خود، بر روی داده‌های مصنوعی و بیماران واقعی اعتبارسنجی کرده اند و نتایج پتانسیل بالایی برای استنتاج پارامتری در زمان واقعی در محیط بالینی برای درمان شخصی سازی شده گلیوبلاستوما (GBM) نشان داده است.

رودریگز^۱ در سال ۲۰۲۴ به بررسی جامع کاربرد و عملکرد دو مدل برجسته رشد تومور، مدل ورهولست^۲ و مدل مونترول^۳ در زمینه مدل سازی دینامیک رشد سلول های تومور پرداخت [۴۱].

مدل رشد ورهولست که نشان دهنده رشد لجستیک است، طبق رابطه (۲۳-۲) توصیف می شود که در آن p اندازه جمعیت، t زمان، k نرخ رشد و C ظرفیت حمل است.

$$\frac{dp}{dt}(t) = kp(t) \left(1 - \frac{p(t)}{C}\right) \quad (23-2)$$

مدل رشد مونترول مطابق رابطه (۲۴-۲) است که در آن، پارامتر θ موقعیت نقطه عطف منحنی رشد را نشان می دهد و به ازای $\theta = 1$ به همان مدل رشد ورهولست تبدیل می شود.

$$\frac{dp}{dt}(t) = kp(t) \left(1 - \left(\frac{p(t)}{C}\right)^\theta\right) \quad (24-2)$$

این مدل ها در درک پویایی رشد تومور مفید هستند اما محدودیت هایی نیز دارند. هر دو مدل رشد مداوم تومور را فرض می کنند و پدیده هایی مانند تولد و مرگ سلول در این مدل ها به حساب نمی آیند. همچنین پارامترهایی مانند نرخ رشد ذاتی (k) و ظرفیت حمل (C) به دلیل عوامل محیطی، در دسترس بودن منابع، رقابت، و ... متغیر هستند اما در این مدل ها ثابت فرض می شوند. همچنین داده های دنیای واقعی اغلب حاوی نویز، خطاهای اندازه گیری و عدم قطعیت هستند که راه حل های تحلیلی ممکن است نتواند به خوبی این آشفتگی ها را مدل کند.

^۱ Rodrigues

^۲ Verhulst

^۳ Montroll

هدف اصلی این مطالعه استفاده از ترکیب یادگیری تحت نظارت برای داده های واقعی و شبکه های مبتنی بر فیزیک برای پیش‌بینی دقیق رفتار سیستم و مقایسه دو مدل رشد بود. بنابراین تابع خطا به صورت رابطه (۲-۲۵) در نظر گرفته شده است.

$$loss = Loss_{data} + Loss_{physics} \quad (2-25)$$

در این مطالعه، از داده‌های سلول‌های تومور فیبروبلاست^۱ همستر چینی استفاده شد که شامل ۴۵ اندازه‌گیری حجم تومور در یک دوره زمانی ۶۰ روزه است [۴۲].

نتایج نشان داد که برای هر دو مدل، روش PINN می‌تواند رفتار مجانبی اشباع رشد حجم سلول تومور را پیش‌بینی کند. با این حال، وجود پارامتر θ در مدل مونترول امکان تناسب بهتر با داده‌ها و پیش‌بینی بهتر محل نقطه عطف نمودار تابع رشد را فراهم می‌کند.

بالسراک^۲ و همکاران در سال ۲۰۲۴، نقش تکنیک‌های تصویربرداری بیولوژیکی پیشرفته را برای بررسی بیولوژی تومور بررسی کردند. این مدل تراکم سلول‌های تومور را به سیگنال‌های تصویربرداری قابل‌سنجش تبدیل می‌کند که منعکس‌کننده پدیده‌های بالینی مشاهده شده و اصول فیزیک تصویربرداری است یعنی خروجی‌های شبیه‌سازی شده به ویژگی‌های تصویربرداری کلیدی مانند هسته تومور، تورم^۳ اطراف، و فعالیت متابولیک از تصویربرداری FET-PET مرتبط می‌شود.

تابع خطا مطابق رابطه (۲-۲۶) است [۱۷].

$$loss_{Data} = loss_{core} + loss_{Edema} + loss_{PET} \quad (2-26)$$

در رابطه (۲-۲۶) $loss_{core}$ غلظت سلول‌های تومور را به ناحیه هسته تومور مرتبط می‌کند. $loss_{Edema}$ ناحیه تورم اطراف تومور را مشخص می‌کند و $loss_{PET}$ نشان‌دهنده فعالیت متابولیک است که توسط سیگنال‌های FET و PET نشان داده می‌شود.

^۱ fibroblast

^۲ Balcerak

^۳ Edema

روش تکاملی انطباق ماتریس کوواریانس^۱ (CMA-ES) یک روش هوشمند برای یافتن بهترین راه حل برای مسائل دشوار بدون نیاز به ریاضیات پیچیده مانند مشتقات است. این روش مانند فرایند تکامل در طبیعت عمل می کند: با یک گروه از راه حل های ممکن شروع می شود، تغییرات کوچکی (جهش ها) به آن ها می دهد و سپس بهترین ها را انتخاب می کند. به مرور زمان، با تنظیم ماتریس کوواریانس، شبکه یاد می گیرد که کدام مسیرها را برای جستجو بررسی کند و به این ترتیب به جستجوی راه حل های بهتر راهنمایی می شود. این روش برای حل مسائلی که دارای متغیرهای زیاد هستند، مناسب است.

ویدنر^۲ و همکاران در سال ۲۰۲۴ یک مدل جدید را با ترکیب یادگیری عمیق با روش CMA-ES توسعه دادند تا تراکم تومور مغز را بر اساس تصاویر MRI تخمین بزنند [۴۳].

آنها مجموعه ای از CNN ها را برای پیش بینی پارامترهای مدل رشد تومور بیمار معرفی کردند، خروجی شبکه شامل پارامترهای عددی بود که فرایند فیزیکی رشد تومور را تعریف می کرد و این پارامترها امکان شبیه سازی رشد تومور در مغز بیمار را فراهم می سازند. با این روش، میانگین مربعات خطا در مقایسه با روش های موجود تا ۸۰ درصد کاهش یافت [۴۳].

برنامه های پرتودرمانی موجود برای تومورهای مغزی از مطالعات جمعیتی ناشی می شود و به ندرت شرایط خاص هر بیمار را در نظر می گیرد. لپکوا^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۹، یک چارچوب یادگیری ماشین بیزی^۴ را برای طراحی منطقی طرح های پرتودرمانی شخصی سازی شده با استفاده از مدل سازی ریاضی و اسکن های پزشکی بیمار ارائه کردند [۴۴].

قضیه بیز، یک قاعده ریاضی برای معکوس کردن احتمالات شرطی است که این امکان را می دهد که احتمال یک علت با توجه به اثر آن مشخص شود و رابطه آن به صورت (۲-۲۷) است:

$$P(A|B) = \frac{P(A)P(B|A)}{P(B)} \quad (2-27)$$

^۱ covariance matrix adaptation evolutionary strategy

^۲ Weidner

^۳ Lipkov'a

^۴ Bayesian

در رابطه (۲-۲۷) A و B پیشامد های مختلف، $P(A|B)$ تابع احتمال پیشامد A به شرط وقوع B و $P(B|A)$ تابع احتمال پیشامد B به شرط وقوع A است.

قضیه بیز برای تخمین توزیع احتمال پارامترهای مجهول مدل، محاسبه عدم قطعیت های مدل سازی و اندازه گیری استفاده می شود. آنها از اسکن های پزشکی بیمار مانند T1Gd, FLAIR و همچنین اسکن های متابولیکی مانند PET برای تشخیص میزان تراکم سلول های تومور در بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما استفاده کردند. سپس پارامترهای ناشناخته مدل رشد تومور (پارامترهای مربوط به رفتار تومور و مدل های تصویربرداری) را با استفاده از کالیبراسیون بیزی تخمین زدند و به این ترتیب، چارچوب بیزی عدم قطعیت های تصویربرداری و مدل سازی را کمی سازی کرده و تراکم سلول های تومور مختص هر بیمار را با فواصل اطمینان قابل قبول پیش بینی می کند.

ژوف^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۹، از یک روش مبتنی بر یادگیری برای برآورد پارامترهای مدل های رشد تومور طبق اسکن های پزشکی موجود استفاده کردند. این روش با آموزش یک شبکه تراکم مخلوط^۲ (MDN) امکان ارزیابی توزیع پارامترها را فراهم می کند و نیاز به فرم صریح احتمال برای ارتباط مدل با داده های تصویری را کاهش می دهد. شبکه MDN نوعی شبکه عصبی است که شبکه های عصبی سنتی را با مدل سازی احتمالی ترکیب می کند و برای مدل سازی توزیع های احتمال پیچیده طراحی شده است [۴۵].

این روش بر خلاف روش یادگیری ماشین بیزی، از لزوم معرفی یک فرم صریح، که مدل بیوفیزیکی را با مشاهده تصویر مرتبط می کند، معاف است، امکان تخمین پارامتری دقیق تر را فراهم می کند و همچنین نیاز به نمونه های کمتری برای پیش بینی پیشرفت تومور دارد. آنها این مدل را بر روی اسکن های مصنوعی و واقعی موش هایی که به آنها تومور مغزی تزریق شده است، آزمایش کردند و نشان دادند که این روش نسبت به روش بیزی دقت بالاتری دارد [۴۵].

^۱ Ezhov^۲ mixture-density network

فصل ۳ - ساختار محاسباتی

۱-۳ مقدمه

یکی از مسائل مهم که دانشمندان در حیطه های مختلف به آن ورود کرده اند، مسئله رشد انواع توده های نرم (تومور) با گذشت زمان است که می توان آن را با توسعه ابزارهای قدرتمند یادگیری ماشین مانند یادگیری عمیق^۱ شناسایی کرد. اما، بیشتر روش های یادگیری ماشین مدل های صرفاً داده محور هستند و لزوماً با فیزیک حاکم بر داده ها سازگاری کامل ندارند، اگر چه این مدل ها ممکن است به خوبی با مشاهدات مطابقت داشته باشند، اما لزوماً سازگاری و تطابق فیزیکی کامل ندارند و حتی ممکن است غیرممکن باشند، که منجر به عملکرد ضعیف در تعمیم پذیری پیش بینی ها می شود [۴۶]. بنابراین، نیاز مبرمی به همراهی قوانین فیزیکی بنیادی و روش های داده محور وجود دارد، به طوری که مدل های یادگیری ماشین به نحوی آموزش داده شوند که قوانین فیزیکی حاکم را ارضا کنند.

در این راستا، یادگیری مبتنی بر فیزیک (PINNs) مورد استفاده قرار می گیرد؛ فرایندی که در آن می توان از دانش پیشینی که از درک مشاهده ای، تجربی، فیزیکی یا ریاضی از جهان ناشی می شود، برای بهبود عملکرد یک الگوریتم یادگیری بهره برد. این دسته از الگوریتم ها می توانند به صورت یکپارچه داده ها و عملگرهای ریاضی انتزاعی، از جمله معادلات دیفرانسیل جزئی (PDEs) را با فیزیک ادغام کنند.

^۱ Deep learning

انگیزه اصلی برای توسعه این الگوریتم‌ها این است که چنین دانش پیشینی می‌تواند منجر به روش‌های یادگیری ماشین قابل تفسیرتر شوند که حتی در حضور داده‌های ناقص (مانند داده های نویزی، پرت و غیره) نیز پایدار باقی بمانند و پیش‌بینی‌های دقیق و سازگار با فیزیک ارائه دهند [۴۶].

در این راستا، ابتدا یک مرور مختصر از هوش مصنوعی و مفاهیم مربوط به آن ارائه می‌شود. سپس دسته بندی مسائل فیزیکی معرفی می‌شود. در ادامه نحوه ی طراحی شبکه‌های عصبی و شبکه‌های عصبی فیزیک آگاه به تفصیل بیان می‌شود و در نهایت روند اعمال این نوع شبکه در مسئله رشد تومور مغزی ذکر می‌شود.

۲-۳ هوش مصنوعی و مفاهیم مربوط به آن

هوش مصنوعی^۱ شاخه‌ای از علوم کامپیوتر است که به توسعه ماشین‌ها و سیستم‌هایی اختصاص دارد که می‌توانند هوش انسانی را شبیه‌سازی کنند. این فناوری به کامپیوترها اجازه می‌دهد وظایفی مانند شناسایی الگوها، حل مسائل، تصمیم‌گیری و یادگیری از دانش قبلی را انجام دهند. هوش مصنوعی این امکان را به ماشین‌ها می‌دهد که با محیط خود تعامل داشته باشند، به تغییرات واکنش نشان دهند و به مرور زمان براساس داده‌ها و بازخوردها عملکرد خود را بهبود بخشند [۴۷].

هوش مصنوعی به چند زیرشاخه مهم تقسیم می‌شود.

۱-۲-۳ یادگیری ماشین

یادگیری ماشین^۲ که زیرمجموعه‌ای از هوش مصنوعی است، بر ایجاد الگوریتم‌هایی تمرکز دارد که به کامپیوترها این امکان را می‌دهند که بدون برنامه‌نویسی صریح از داده‌ها یاد بگیرند و با آن‌ها سازگار شوند. مدل‌های یادگیری ماشین، به‌جای تکیه بر قواعد از پیش تعیین‌شده، الگوها و همبستگی‌ها را درون مجموعه‌های داده شناسایی می‌کنند و پیش‌بینی‌ها یا طبقه‌بندی‌های آگاهانه‌ای انجام می‌دهند [۴۸].

دسته‌بندی‌های اصلی یادگیری ماشین شامل یادگیری نظارت‌شده و نظارت نشده است. در یادگیری نظارت شده، مدل‌ها بر روی داده‌های دارای برچسب آموزش می‌بینند، در حالی که در یادگیری بدون نظارت، مدل به کشف الگوهای پنهان در داده‌های بدون برچسب می‌پردازد.

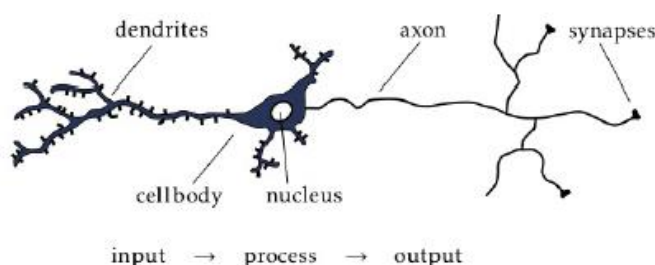
^۱ Artificial intelligence

^۲ Machine Learning

۲-۲-۳ شبکه های عصبی

اصطلاح شبکه های عصبی^۱ به طور تاریخی به شبکه های نورون ها^۲ در مغز انسان اشاره دارد. نورون ها واحدهای بنیادی محاسبات شبکه های عصبی هستند و به هم متصل می شوند تا داده ها را پردازش کنند. دینامیک چنین شبکه های عصبی در پاسخ به محرک های خارجی اغلب پیچیده است. ورودی ها و خروجی های هر نورون به صورت توابعی از زمان تغییر می کنند و همچنین خود شبکه نیز ممکن است در طول زمان تغییر کند تا با ایجاد ارتباطات جدید بین نورون ها، قابلیت های پردازش داده ها بهبود یابند.

یک تصویر شماتیک از نورون در یک سیستم عصبی موجود زنده در شکل ۱-۳ ترسیم شده است.



شکل ۱-۳- تصویر یک نورون در سیستم عصبی موجود زنده [۴۹]

در شکل ۱-۳، اطلاعات از چپ به راست پردازش می شوند. نورون ها توسط رشته های عصبی (آکسون ها^۳) به یکدیگر متصل هستند که شاخه دار می شوند و به سیناپس ها^۴ ختم می شوند. این سیناپس ها ارتباطات با نورون های دیگر را تشکیل می دهند و به دندریت ها^۵ متصل می شوند. دندریت، شاخه هایی است که از بدن سلول عصبی امتداد می یابند و برای جمع آوری ورودی از سایر نورون ها به شکل سیگنال های الکتریکی طراحی شده اند. یک نورون در مغز انسان ممکن است هزاران اتصال سیناپسی با نورون های دیگر داشته باشد. شبکه ی حاصل از نورون های متصل در قشر مغز مسئول پردازش داده های بصری، صوتی و حسی است [۴۹].

^۱ Neural networks

^۲ Neuron

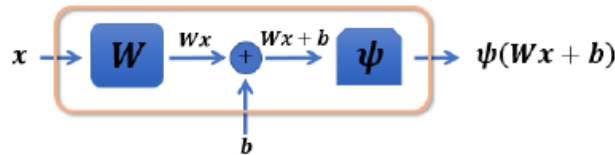
^۳ Axon

^۴ Synapses

^۵ Dendrite

الگوریتم‌های شبکه عصبی برای یادگیری ماشین از معماری و دینامیک شبکه‌های نورون‌ها در مغز الهام گرفته شده‌اند. شبکه‌های عصبی مصنوعی با تغییر ارتباطات بین نورون‌های خود یاد می‌گیرند و می‌توانند طیف وسیعی از وظایف پردازش اطلاعات را انجام دهند.

دیگرام یک شبکه عصبی ساده به صورت شکل ۲-۳ است.



شکل ۲-۳- شکل یک شبکه عصبی ساده [۵۰]

در شکل ۲-۳، x ورودی، w تابع وزن، b بایاس و φ تابع فعال ساز است.

هر نورون یک عمل ریاضی است که یک تابع فعال‌ساز را بر روی مجموع وزنی ورودی‌های خود به‌علاوه یک فاکتور بایاس^۱ (Bias) اعمال می‌کند [۴۹].

شبکه عصبی به صورت رابطه (۱-۳) در نظر گرفته می‌شود:

$$c(x, y, z, \dots) = \sigma \left(A_1 \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ \vdots \end{bmatrix} + B_1 \right) \quad (1-3)$$

در رابطه (۱-۳)، $x, y, z, \dots$ ورودی شبکه عصبی، A_i ماتریسی است که لایه پنهان^۲ را نشان می‌دهد، B_i نشان‌دهنده بردار بایاس، σ تابع فعال‌ساز^۳ غیرخطی و c خروجی شبکه است.

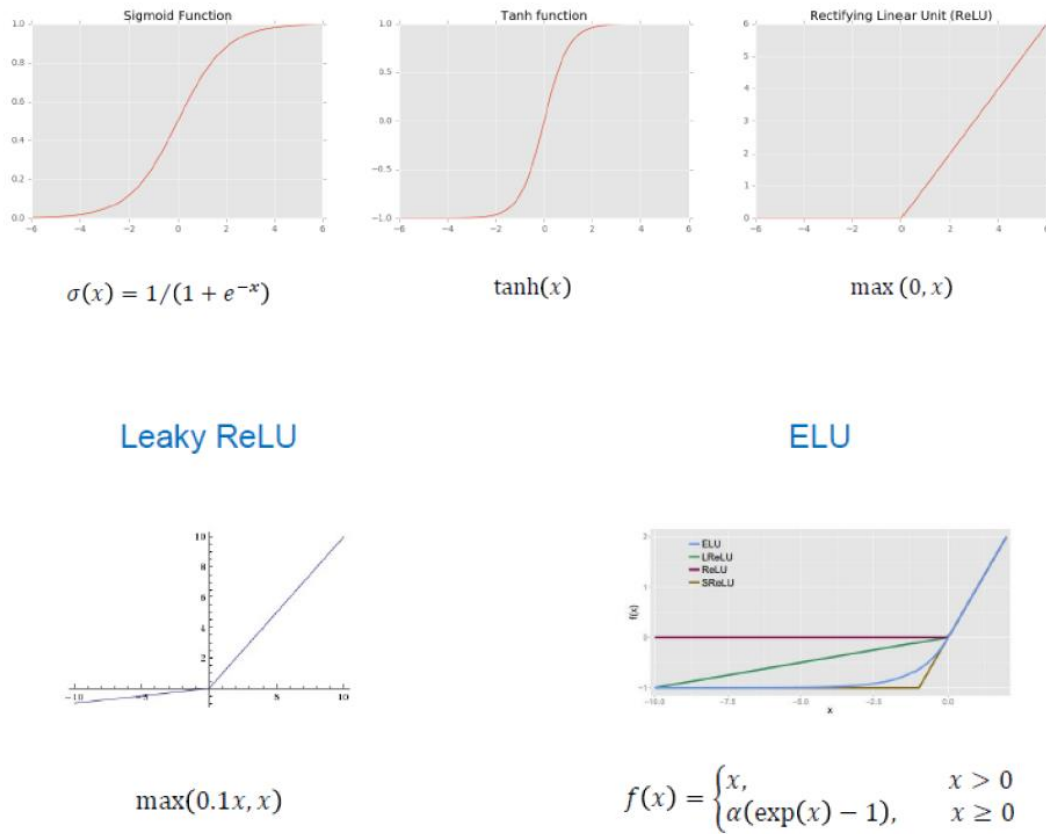
بیشتر شبکه‌های عصبی از لایه‌هایی تشکیل شده‌اند که تبدیل‌های خطی بر روی ورودی‌ها اعمال می‌شوند (مانند ضرب در وزن‌ها و اضافه کردن بایاس‌ها). با این حال، داده‌های پیچیده دنیای واقعی اغلب به مدل‌سازی روابط غیر خطی نیاز دارند. توابع فعال‌ساز، شبکه را به شکل غیرخطی تعریف می‌کنند و باعث می‌شوند که شبکه الگوهای پیچیده‌تر و ویژگی‌های انتزاعی را بیاموزند و نمایش دهند.

^۱ Bias

^۲ Hidden layers

^۳ Activation function

در شکل ۳-۳، اطلاعات مربوط به چند تابع فعال ساز مهم نمایش داده می شود.

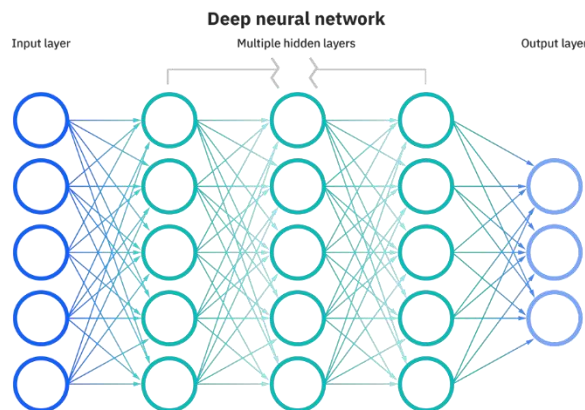


شکل ۳-۳- انواعی از مهم ترین توابع فعال ساز [۴۹].

۳-۲-۳ یادگیری عمیق

یادگیری عمیق یک زیرمجموعه از یادگیری ماشین است که بر استفاده از شبکه‌های عصبی عمیق (شبکه عصبی با چندین لایه پنهان) برای مدل‌سازی الگوهای پیچیده تر تمرکز دارد. این روش الهام گرفته از ساختار و عملکرد مغز انسان است که در آن نورون‌ها به‌طور سازماندهی شده و به هم متصل هستند و اجازه می‌دهند تا روابط و ویژگی‌های پیچیده درون مجموعه داده‌های بزرگ شناسایی شوند [۵۱].

شکل ۳-۴ یک شبکه عصبی عمیق را نشان می‌دهد که از تعداد زیادی لایه پنهان تشکیل شده است.



شکل ۳-۴- شبکه عصبی عمیق [۵۱].

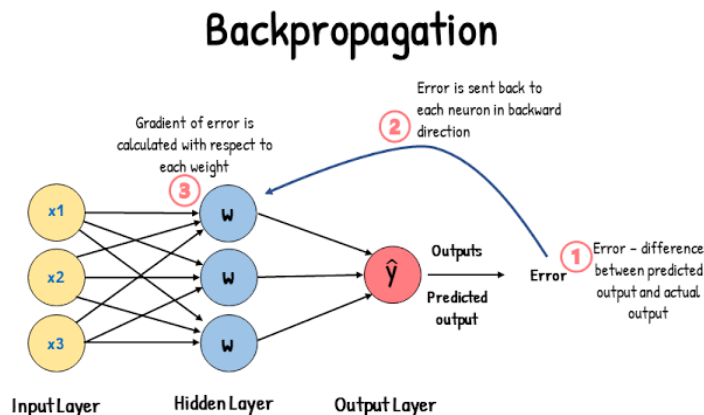
یکی از مزایای اصلی یادگیری عمیق توانایی آن برای استخراج خودکار ویژگی‌ها از داده‌های نظارت نشده است. شبکه‌های عمیق می‌توانند روابط غیرخطی را بین ورودی و خروجی یاد بگیرند و به این ترتیب الگوهای پیچیده‌ای را مدل‌سازی کنند که الگوریتم‌های ساده‌تر قادر به انجام آن نیستند.

۳-۲-۴ تکنیک پس انتشار

تکنیک پس انتشار^۱ به‌عنوان یک روش بهینه‌سازی برای به‌روزرسانی وزن‌های شبکه در طول آموزش عمل می‌کند [۵۱]. این فرآیند با یک عبور پیش‌خور^۲ آغاز می‌شود، جایی که ورودی‌ها با وزن‌های مشخص، به شبکه وارد می‌شود و با عبور از لایه‌های پنهان، خروجی تولید می‌شود. سپس خروجی با مقدار واقعی هدف مقایسه شده و اختلاف بین آن‌ها که به‌عنوان خطا شناخته می‌شود، محاسبه می‌شود. این خطا از طریق شبکه به‌طور معکوس و لایه به لایه پراکنده می‌شود. در طول عبور بازگشتی، وزن‌ها با استفاده از یک الگوریتم بهینه‌سازی، معمولاً نزول گرادیان تصادفی (SGD)، به‌روزرسانی می‌شوند. هر وزن در جهت معکوس گرادیان آن، با یک نرخ یادگیری که اندازه به‌روزرسانی را کنترل می‌کند، تغییر می‌کند. این فرآیند برای تعداد زیادی از تکرارها تکرار می‌شود و به تدریج خطا را کاهش داده و عملکرد شبکه را بر روی داده‌های آموزشی بهبود می‌بخشد. با گذشت زمان، پس انتشار به شبکه عصبی این امکان را می‌دهد که پیش‌بینی‌های دقیقی بر روی داده‌های ناشناخته انجام دهد و به‌طور مؤثری الگوها و روابط درون داده‌ها را یاد بگیرد. این روند در شکل ۳-۵ نشان داده می‌شود.

^۱ Backpropagation

^۲ forward pass



شکل ۳-۵- الگوریتم پس انتشار [۵۱]

۳-۲-۵ مشتق گیری خودکار

در شبکه های عصبی، لازم است که مشتقات خروجی های شبکه نسبت به ورودی های شبکه محاسبه شوند. روش های زیادی مانند مشتق تحلیلی، تفاضل محدود یا سایر تقریب های عددی برای مشتق گیری وجود دارد اما در شبکه عصبی، مشتقات با استفاده از پس انتشار که یک تکنیک مشتق گیری خودکار^۱ (AD) است، ارزیابی می شوند.

با توجه به این که شبکه عصبی نماینده ی یک تابع ترکیبی است، بنابراین مشتق گیری خودکار به طور مکرر از قاعده زنجیره ای^۲ برای محاسبه مشتقات استفاده می کند. در مشتق گیری خودکار دو مرحله وجود دارد: یک مرحله پیش رو^۳ برای محاسبه مقادیر تمامی متغیرها و یک مرحله پس رو^۴ برای محاسبه مشتقات. برای نشان دادن روند مشتق گیری خودکار، یک شبکه عصبی پیش خور (FNN) با دو ورودی (x_1 و x_2) با تنها یک لایه پنهان (v) و تابع فعال ساز (h) و یک خروجی y مطابق رابطه (۳-۲) در نظر گرفته می شود.

$$v = -2x_1 + 3x_2 + 0.5$$

$$h = \tanh v \quad (۳-۲)$$

$$y = 2h - 1$$

^۱ Automatic differentiation (AD)

^۲ chain rule

^۳ forward pass

^۴ backward pass

مرحله پیش رو و مرحله پس رو مشتق گیری خودکار برای محاسبه مشتقات جزئی در نقطه $(x_1, x_2) = (2, 1)$ در شکل ۳-۶ نشان داده شده است [۵۲].

TABLE 1
Example of AD to compute the partial derivatives $\frac{\partial y}{\partial x_1}$ and $\frac{\partial y}{\partial x_2}$ at $(x_1, x_2) = (2, 1)$.

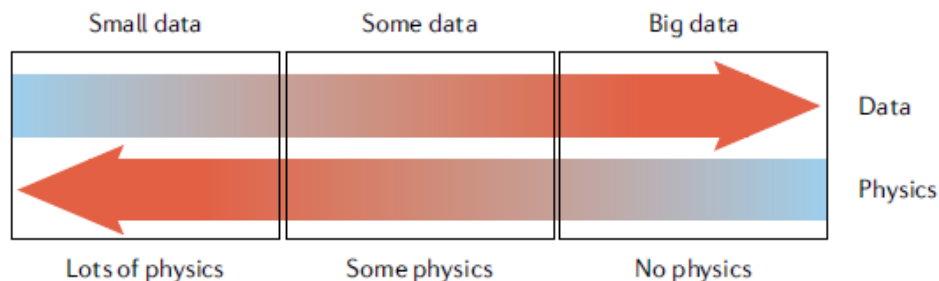
Forward pass	Backward pass
$x_1 = 2$	$\frac{\partial y}{\partial y} = 1$
$x_2 = 1$	
$v = -2x_1 + 3x_2 + 0.5 = -0.5$	$\frac{\partial y}{\partial h} = \frac{\partial(2h-1)}{\partial h} = 2$
$h = \tanh v \approx -0.462$	$\frac{\partial y}{\partial v} = \frac{\partial y}{\partial h} \frac{\partial h}{\partial v} = \frac{\partial y}{\partial h} \text{sech}^2(v) \approx 1.573$
$y = 2h - 1 = -1.924$	$\frac{\partial y}{\partial x_1} = \frac{\partial y}{\partial v} \frac{\partial v}{\partial x_1} = \frac{\partial y}{\partial v} \times (-2) = -3.146$
	$\frac{\partial y}{\partial x_2} = \frac{\partial y}{\partial v} \frac{\partial v}{\partial x_2} = \frac{\partial y}{\partial v} \times 3 = 4.719$

شکل ۳-۶- مثالی از مشتق گیری خودکار [۵۲].

مشاهده می شود که مشتق گیری خودکار، بدون توجه به بعد ورودی فقط به یک مرحله پیش رو و یک مرحله پس رو برای محاسبه تمامی مشتقات جزئی نیاز دارد، در مقابل، استفاده از روش تفاضل محدود برای محاسبه هر مشتق جزئی $\frac{\partial y}{\partial x}$ نیاز به ارزیابی دو تابع $y(x_1, \dots, x_i, \dots, x_{din})$ و $y(x_1, \dots, x_i + \Delta x_i, \dots, x_{din})$ برای یک عدد کوچک Δx_i دارد و بنابراین به طور کلی $d_{in} + 1$ مرحله پیش رو برای ارزیابی تمامی مشتقات جزئی نیاز است. از این رو، AD از نظر کارایی بسیار بهتر از تفاضل محدود است، به ویژه زمانی که بعد ورودی بالا باشد [۵۲].

۳-۳ دسته بندی مسائل فیزیکی موجود

شکل ۳-۷ به طور شماتیک سه دسته ممکن از مسائل موجود را نشان می دهد.



شکل ۳-۷- حالت های مختلف مسائل موجود [۴۶].

دسته اول (سمت راست) رویکرد داده محور را مطرح می کند، جایی که داده های زیادی موجود است و هیچ اطلاعات فیزیکی از مسئله در دسترس نمی باشد.

دسته سوم (سمت چپ) رویکرد فیزیک محور را بیان می کند، جایی که معادلات دیفرانسیل جزئی حاکم و پارامترهای مربوطه به طور دقیق شناخته شده اند اما تنها داده های موجود شرایط مرزی و اولیه هستند.

دسته دوم (وسط) جایی است که فیزیک به صورت جزئی شناخته شده است و تعدادی داده در دسترس است. اکثر مسائل در دنیای واقعی جزو این دسته قرار می گیرند. شبکه های عصبی مبتنی بر اطلاعات فیزیکی (PINNs) می توانند مسائلی را که با داده های کم یا مشاهدات تجربی پر نویز توصیف شده اند، حل کنند، زیرا این شبکه ها می توانند از داده های موجود استفاده کنند و در عین حال به هر قانون فیزیکی داده شده که توسط معادلات دیفرانسیل جزئی غیرخطی مشخص شده است، پایبند باشند.

۳-۴ یافتن داده های لازم مربوط به رشد تومور مغزی

با توجه به بررسی های انجام شده، یافتن داده های رشد تومور مغز در زمان به دلیل محرمانه بودن اطلاعات مرتبط با این پدیده، با چالش های بسیاری روبرو می باشد و اغلب به دلیل حساسیت اطلاعات، در دسترس عموم قرار نمی گیرند. با این حال داده های محدودی در برخی وبسایت های پایگاه داده موجود می باشد که برای تشکیل شبکه عصبی کافی به نظر نمی رسند.

۳-۵ تولید داده های لازم در محیط پایتون

با توجه به محدودیت های دسترسی به این نوع داده های معتبر، نیاز به تولید داده های قابل اعتماد توسط روش های عددی کارا می باشد. در این پژوهش از روش به کار رفته توسط بالکراک^۱ در محیط برنامه نویسی پایتون استفاده می شود [۱۸].

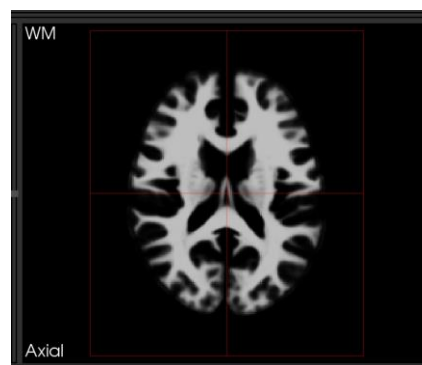
^۱ Balcerak

۳-۵-۱ به دست آوردن ضریب انتشار بافت مغز

برای تولید داده های لازم، ابتدا نیاز است که ضریب انتشار در نقاط مختلف بافت مغز محاسبه گردد. از این رو باید اسکن ماده سفید و ماده خاکستری مغز بیمار در قالب $NIfTI^1$ مطابق شکل ۳-۸ و ۳-۹ موجود باشد، $NIfTI$ متداول ترین فرمت داده های تصویربرداری عصبی است.



شکل ۳-۹- شکل ماده خاکستری مغز [۱۸].



شکل ۳-۸- شکل ماده سفید مغز [۱۸].

این اسکن ها به کتابخانه NiBabel داده می شوند که یک کتابخانه در زبان پایتون است که برای کار با فرمت های داده تصویربرداری عصبی از جمله $NIfTI$ طراحی شده است و بر روی پردازش داده های تصویربرداری عصبی کار می کند و ابزاری ضروری در زمینه علوم اعصاب و تحقیقات تصویربرداری پزشکی محسوب می شود. با تنظیم مقادیر بر اساس ویژگی های بافت های مجاور، مدل می تواند تغییرات مکانی بافت سفید و خاکستری مغز را به شکل واقعی تری به تصویر بکشد و به نتایج شبیه سازی دقیق تری دست یابد.

ضریب انتشار بافت مغز (D) در نواحی مختلف مغز (سفید، خاکستری و مایع نخاعی) مقدار متفاوتی دارد. ضریب انتشار برای ماده سفید و ماده خاکستری به ترتیب برابر با $D_w = 0.13$ و $D_g = 0.13$ می باشد، در حالی که در مایع مغزی نخاعی انتشار تومور امکان پذیر نیست و ضریب انتشار صفر است ($D = 0$)، زیرا از نظر فیزیولوژیکی تومورها نمی توانند در آن ناحیه رشد کنند [۵۳].

با استفاده از این کتابخانه مقدار درصد ماده سفید و خاکستری در دو راستای x و y در دو آرایه مشخص می شوند. (p_g و p_w) این کار برای تنظیم ضرایب انتشار با در نظر گرفتن انواع بافت مجاور انجام می شود. مقدار

^۱ Neuroimaging Informatics Technology Initiative

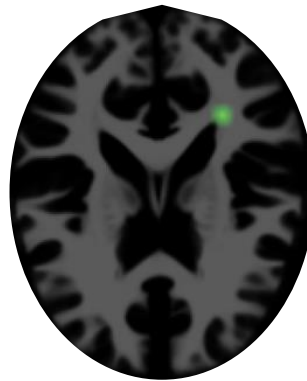
ضریب انتشار با استفاده از مقدار درصد ماده سفید و خاکستری در امتداد محور های مثبت و منفی x و y مطابق رابطه (۳-۳) محاسبه می شوند [۵۳].

$$D(x) = p_w D_w + p_g D_g \quad (3-3)$$

در رابطه (۳-۳) p_w و p_g به ترتیب نشان دهنده درصد بافت سفید و خاکستری مغز برای بیمار خاص هستند که از اسکن MRI بیمار با استفاده از کتابخانه NiBabel استخراج می شوند.

۳-۵-۲ انتخاب نقطه اولیه سلول تومور

نقطه ای دلخواه به عنوان مختصات سلول تومور اولیه مطابق شکل ۳-۱۰ در نظر گرفته می شود.

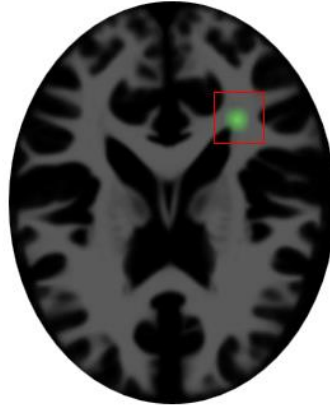


شکل ۳-۱۰ - نقطه اولیه سلول تومور [۱۸].

۳-۵-۳ فرمول بندی معادله حاکم به روش تفاضل محدود مرکزی

از آنجا که رشد تومور فقط در ناحیه ای محدود رخ می دهد، تنها یک ناحیه مربعی از مغز در اطراف تومور در نظر گرفته شده و معادله انتشار - واکنش حاکم به روش تفاضل محدود مرکزی^۱ فقط در ناحیه مربعی مطابق شکل ۳-۱۱ حل می شود.

^۱ Central difference



شکل ۳-۱۱ دامنه حل تفاضل محدود

معادله انتشار - واکنش به صورت رابطه (۴-۳) است :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x) \nabla c) + \rho c(1 - c) \quad (4-3)$$

در معادله (۴-۳) ρ سرعت تکثیر سلول های تومور، D ضریب انتشار بافت مغز و u چگالی سلول های تومور است.

در روش تفاضل محدود مرکزی، مولفه های گرادیان ∇c و $\nabla \cdot (\nabla c)$ و $\nabla \cdot (D \cdot \nabla c)$ به ترتیب به صورت روابط (۳-۵) تا (۷-۳) بیان می شوند:

$$\nabla c = \frac{\partial c}{\partial x} + \frac{\partial c}{\partial y} = \frac{c(i+1,j) - c(i-1,j)}{2\Delta x} + \frac{c(i,j+1) - c(i,j-1)}{2\Delta y} \quad (5-3)$$

$$\nabla \cdot (\nabla c) = \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} = \frac{c(i+1,j) - 2c(i,j) + c(i-1,j)}{\Delta x^2} + \frac{c(i,j+1) - 2c(i,j) + c(i,j-1)}{\Delta y^2} \quad (6-3)$$

$$\nabla \cdot (D \cdot \nabla c) = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(D \frac{\partial c}{\partial y} \right) \quad (7-3)$$

جمله اول و دوم رابطه (۵-۳) به ترتیب به صورت رابطه (۸-۳) و (۹-۳) بسط داده می شود :

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) = \frac{\partial D}{\partial x} \frac{\partial c}{\partial x} + D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (8-3)$$

$$\frac{\partial}{\partial y} \left(D \frac{\partial c}{\partial y} \right) = \frac{\partial D}{\partial y} \frac{\partial c}{\partial y} + D \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} \quad (9-3)$$

رابطه (۸-۳) به صورت رابطه (۱۰-۳) بازنویسی می شود:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) = \frac{\partial D}{\partial x} \frac{\partial c}{\partial x} + D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} = \frac{\partial D}{\partial x} \frac{c(i+1,j) - c(i-1,j)}{2\Delta x} + D \frac{c(i+1,j) - 2c(i,j) + c(i-1,j)}{\Delta x^2} \quad (10-3)$$

در رابطه (۱۰-۳)، از جمله اول صرف نظر می شود زیرا D به آرامی تغییر می کند و از نظر محاسباتی حذف $\frac{\partial D}{\partial x}$ تاثیر قابل توجهی ندارد. جمله دوم را می توان به صورت رابطه (۱۱-۳) نوشت :

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) = D \frac{c(i+1,j) - c(i,j)}{\Delta x^2} + D \frac{c(i-1,j) - c(i,j)}{\Delta x^2} \quad (11-3)$$

چون D متغیر است، نمی توان آن را در همه ی نقاط شبکه $(i-1, i, i+1)$ یکسان در نظر گرفت بلکه ضرایب انتشار بین نقاط شبکه به صورت میانگین مقادیر همسایگان آن ها محاسبه می شود.

بنابراین رابطه (۱۱-۳) به شکل رابطه (۱۲-۳) در می آید:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right) = \frac{1}{\Delta x^2} (D_{i+\frac{1}{2},j} (c(i+1,j) - c(i,j)) - D_{i-\frac{1}{2},j} (c(i-1,j) - c(i,j))) \quad (12-3)$$

در رابطه (۱۲-۳)، $D_{i+1/2}$ و $D_{i-1/2}$ به ترتیب مطابق روابط (۱۳-۳) و (۱۴-۳) محاسبه می گردند:

$$D_{i+\frac{1}{2},j} = \frac{D_{i,j} + D_{i+1,j}}{2} \quad (13-3)$$

$$D_{i-\frac{1}{2},j} = \frac{D_{i,j} + D_{i-1,j}}{2} \quad (14-3)$$

و به طور مشابه رابطه (۹-۳) به صورت رابطه (۱۵-۳) بازنویسی می شود.

$$\frac{\partial}{\partial y} \left(D \frac{\partial c}{\partial y} \right) = \frac{1}{\Delta y^2} (D_{i,j+\frac{1}{2}} (c(i+1,j) - c(i,j)) - D_{i,j-\frac{1}{2}} (c(i-1,j) - c(i,j))) \quad (15-3)$$

بنابراین، جمله اول معادله حاکم (رابطه ۴-۳) به صورت رابطه (۱۶-۳) نوشته می شود:

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (D \cdot \nabla c) = & \frac{1}{\Delta x^2} (D_{i+\frac{1}{2},j} (c(i+1,j) - c(i,j)) - D_{i-\frac{1}{2},j} (c(i-1,j) - c(i,j))) \\ & + \frac{1}{\Delta y^2} (D_{i,j+\frac{1}{2}} (c(i,j+1) - c(i,j)) - D_{i,j-\frac{1}{2}} (c(i,j-1) - c(i,j))) \end{aligned} \quad (۱۶-۳)$$

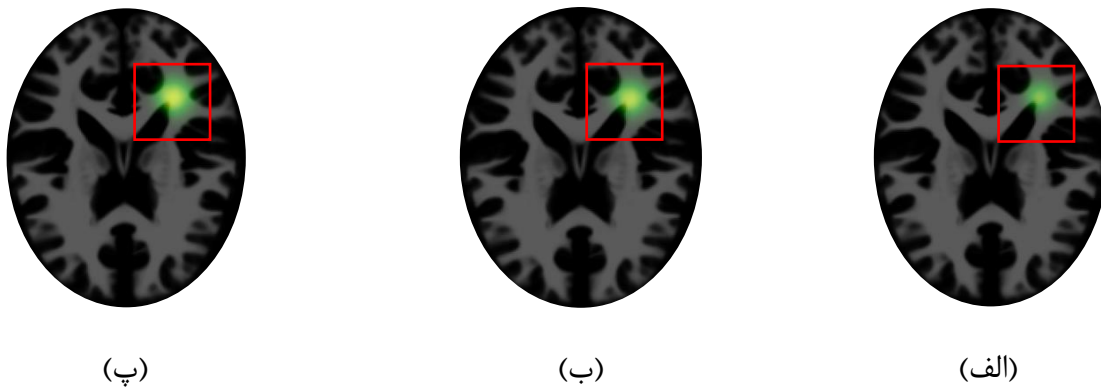
لذا، فرم کلی معادله حاکم (رابطه ۴-۳) بر اساس روش تفاضل محدود مرکزی به صورت رابطه (۱۷-۳) قابل بیان است:

$$\begin{aligned} \frac{\Delta c(i,j)}{\Delta t} = & \frac{1}{\Delta x^2} (D_{i+\frac{1}{2},j} (c(i+1,j) - c(i,j)) - D_{i-\frac{1}{2},j} (c(i-1,j) - c(i,j))) + \\ & \frac{1}{\Delta y^2} (D_{i,j+\frac{1}{2}} (c(i,j+1) - c(i,j)) - D_{i,j-\frac{1}{2}} (c(i,j-1) - c(i,j))) + \rho c(i,j)(1 - c(i,j)) \end{aligned} \quad (۱۷-۳)$$

بنابراین، مطابق رابطه (۱۷-۳) معادله انتشار - واکنش حاکم به روش تفاضل محدود مرکزی حل شده و خروجی چگالی سلول ها تومور (c) در اسکن های MRI بیمار نمایش داده می شوند.

۴-۵-۳ خروجی داده های تولید شده

به عنوان نمونه، خروجی c در لحظات $t=0/6$ ، $t=0/8$ و $t=1$ به ترتیب از راست به چپ در شکل ۱۲-۳ نشان داده می شود.

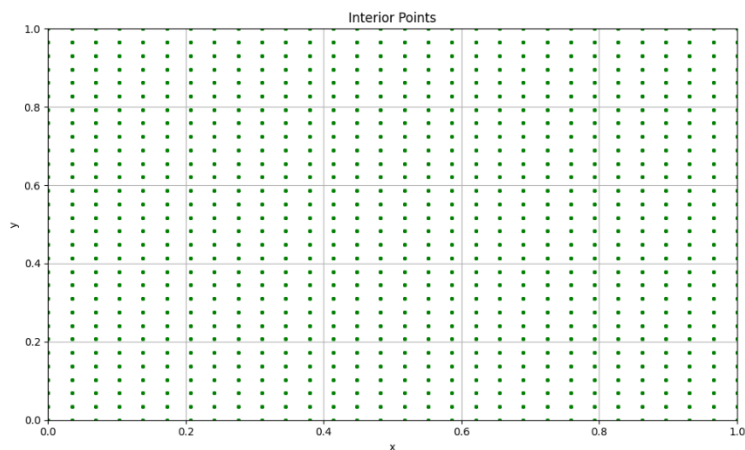


شکل ۱۲-۳- داده های تولید شده در سه بازه زمانی مختلف. (الف) زمان ۰/۶ (ب) زمان ۰/۸ (پ) زمان ۱

در این پژوهش به جای کار بر روی تصاویر که نیازمند تحلیل تخصصی تری می باشد، به صورت مستقیم ماتریس چگالی سلول های تومور (C) در هر لحظه از نرم افزار به دست آورده می شود.

۳-۶ طراحی شبکه عصبی

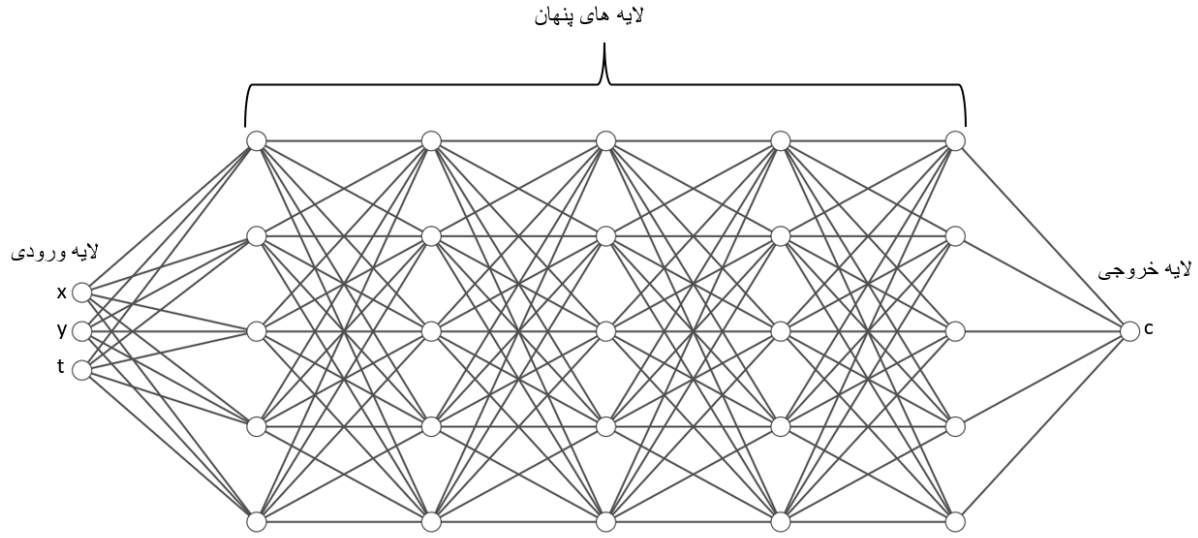
با فرض داشتن تعداد داده کافی، می توان شبکه عصبی را طراحی نمود. به این منظور، یک دامنه مربعی دو بعدی به طول واحد برای مدل سازی رشد تومور مغزی در نظر گرفته می شود. دامنه پیوسته با یک مجموعه نقاط محدود تقریب زده می شود و یک مجموعه x, y, t وجود خواهد داشت که به عنوان ورودی به شبکه عصبی داده می شود. (شکل ۳-۱۳). مطابق شکل، نقاط منظمی در سراسر دامنه در نظر گرفته می شود.



شکل ۳-۱۳ - دامنه شبکه عصبی

دیگرام شبکه عصبی مطابق شکل ۳-۱۴ شامل ۳ بخش، لایه ورودی، لایه های پنهان و لایه خروجی است.

که لایه ورودی مجموعه نقاط x, y, t و لایه خروجی چگالی سلول تومور (C) است.



شکل ۳-۱۴- دیاگرام شبکه عصبی

۳-۶-۱ تعریف خطا در شبکه عصبی

برای بررسی خطا در این شبکه عصبی، مقدار خروجی c با مقدار c واقعی که در بخش (۳-۵) تولید شد، به صورت رابطه (۳-۱۸) مقایسه می گردد :

$$L_{Data} = W_{data} MSE_{Data} = W_{data} \frac{1}{N_d} \sum_{i=1}^{N_d} \|c - c^*_i\|^2 \quad (3-18)$$

در رابطه (۳-۱۸)، c مقدار به دست آمده از شبکه عصبی و c^*_i مقدار واقعی چگالی و N_d تعداد داده های مسئله، MSE خطای میانگین مربعات و W_{data} ضرایب وزن خطای داده هاست.

۳-۷- طراحی شبکه عصبی فیزیک آگاه (PINNs) برای حل معادلات دیفرانسیل جزئی

معادله دیفرانسیل جزئی مطابق رابطه (۳-۱۹) برای حل $u(Z)$ با $Z = (Z_1, \dots, Z_d)$ که بر روی یک دامنه $Z \subset \mathbb{R}^d$ تعریف شده است، در نظر گرفته می شود [۵۴].

$$\mathcal{F}(u(Z); \gamma) = f(Z) \quad Z \text{ in } \Omega$$

$$\mathcal{B}(u(Z)) = g(Z) \quad Z \text{ in } \partial\Omega \quad (3-19)$$

$$I(u(Z)) = h(Z) \quad Z \text{ in } \Omega \text{ for } t = 0$$

در رابطه (۳-۱۹)، $u(Z)$ نشان دهنده جواب مسئله است که نامعلوم است، γ پارامترهای مربوط به فیزیک مسئله و معلوم می باشد، f تابعی است که داده های مسئله را مشخص می کند و $\mathcal{F}$ عملگر دیفرانسیل غیرخطی حاکم بر معادله است. $\mathcal{B}$ عملگری است که نشان دهنده شرایط مرزی مسئله است و g تابع مرزی مسئله است. I عملگری است که نشان دهنده شرایط اولیه مسئله است و h تابع مرزی مسئله است. هدف مسئله یافتن تابع u برای هر Z است.

الگوریتم PINN برای حل معادله دیفرانسیل ذکر شده به صورت گام های زیر است: [۵۲]

گام اول: در یک شبکه عصبی PINN، ابتدا یک شبکه عصبی $u^{\wedge}(Z; \theta)$ به عنوان نماینده ای از حل $u(x)$ در نظر گرفته می شود که ورودی Z را گرفته و یک بردار با همان ابعاد u به عنوان خروجی را می دهد. $\theta = \{W^L, b^L\}$ مجموعه ای از تمامی ماتریس های وزن و بردارهای بایاس در شبکه عصبی u است. یکی از مزایای PINN ها با انتخاب شبکه های عصبی به عنوان نماینده ای از u این است که می توان مشتقات $u^{\wedge}$ را نسبت به ورودی Z با استفاده از قاعده زنجیره ای برای مشتق گیری ترکیب های تابعی با استفاده از مشتق گیری خودکار محاسبه کرد.

گام دوم: در مرحله بعد، باید شبکه عصبی $u^{\wedge}$ محدود شود تا قوانین فیزیکی تحمیل شده توسط معادله دیفرانسیل جزئی و شرایط مرزی و اولیه را برآورده کند. در عمل، $u^{\wedge}$ بر روی برخی نقاط پراکنده (به عنوان مثال، نقاط توزیع شده به صورت تصادفی) در دامنه محدود می شود.

گام سوم: برای اندازه گیری خطا بین شبکه عصبی و قید های تعریف شده، تابع خطایی در نظر گرفته می شود که به معادله دیفرانسیل جزئی حاکم، شرایط مرزی، اولیه و داده های موجود وابسته است. تابع خطا مطابق رابطه (۳-۲۰) به صورت مجموعی از خطای میانگین مربعات مربوط به باقی مانده معادله حاکم، شرایط مرزی، اولیه و داده های موجود تعریف شده است که هر کدام به طور مناسبی وزن دهی می شوند:

$$Loss = W_{PDE}L_{PDE} + W_{BC}L_{BC} + W_{IC}L_{IC} + W_{data}L_{data} \quad (۳-۲۰)$$

در رابطه (۳-۲۰)، W_{PDE} ، W_{BC} ، W_{IC} و W_{data} به ترتیب ضرایب وزن خطای داده های موجود، خطای شرایط مرزی، خطای شرایط اولیه و خطای باقی مانده ی معادله حاکم است. L_{PDE} ، L_{BC} ، L_{IC} و L_{data} انواع خطاهای مسئله هستند که خطای داده های موجود مشابه بخش (۳-۶-۱) مطابق رابطه (۳-۱۸) و خطای شرایط

مرزی ، اولیه و باقی مانده ی معادله حاکم به ترتیب مطابق رابطه (۲۱-۳) ، (۲۲-۳) و (۲۳-۳) محاسبه می شوند.

$$L_{BC} = MSE_{BC} = \frac{1}{N_B} \sum_{i=1}^{N_B} \|B(u_{\theta}(z) - g(Z))\|^2 \quad (21-3)$$

$$L_{IC} = MSE_{IC} = \frac{1}{N_I} \sum_{i=1}^{N_I} \|I(u_{\theta}(z) - h(Z))\|^2 \quad (22-3)$$

$$L_{PDE} = MSE_{PDE} = \frac{1}{N_C} \sum_{i=1}^{N_C} \|\mathcal{F}(u_{\theta}(z) - f(Z))\|^2 \quad (23-3)$$

در روابط (۲۱-۳) ، (۲۲-۳) و (۲۳-۳) ، N_B و N_I و N_C به ترتیب نقاط روی مرز ، نقاط اولیه و نقاط داخلی دامنه هستند و مشتقات جزئی موجود در این روابط، از طریق مشتق گیری خودکار محاسبه می شود.

گام چهارم: فرآیند جستجو برای یافتن پارامترهای مناسب θ با کمینه سازی تابع خطا انجام می گیرد. با توجه به این که تابع هزینه نسبت به θ به شدت غیرخطی است، معمولاً از بهینه سازیهای مبتنی بر گرادیان، مانند نزول گرادیان، Adam و L-BFGS و ... برای کمینه سازی استفاده می شود.

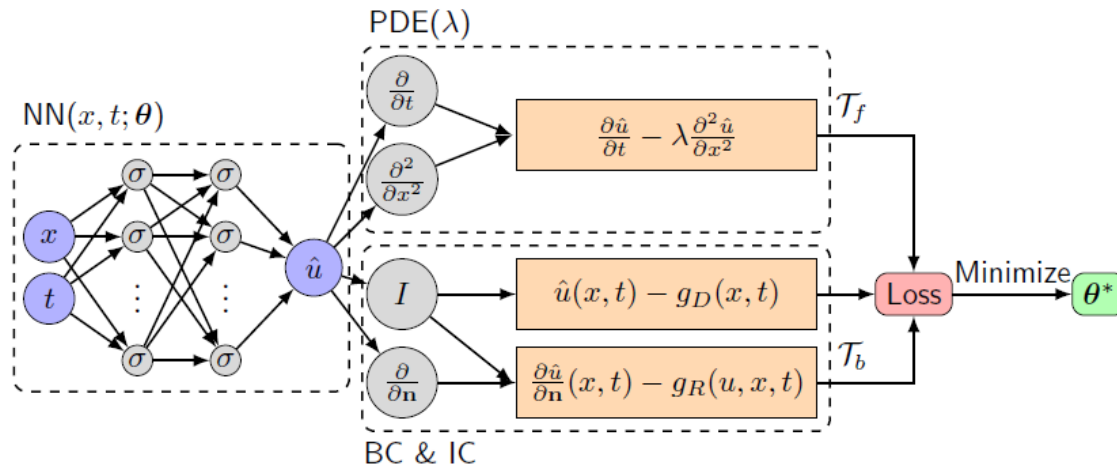
برای دستیابی به سطح مناسبی از دقت، نیاز است که تمام ابرپارامترها (مانند اندازه شبکه، نرخ یادگیری و تعداد نقاط دامنه) تنظیم شوند.

بنابراین روند کلی طراحی شبکه عصبی فیزیک آگاه به صورت جدول ۱-۳ می باشد.

جدول ۱-۳ : روند طراحی شبکه PINN

گام اول	شبکه عصبی u با پارامترهای $\theta = \{W^L, b^L\}$ ایجاد می شود.
گام دوم	مجموعه آموزشی برای معادله حاکم ، شرایط مرزی و اولیه مشخص می شود.
گام سوم	تابع خطا با جمع کردن نرم وزنی برای هر دو معادله باقیمانده معادله حاکم، شرط مرزی، اولیه و همچنین داده های موجود تعیین می شود.
گام چهارم	شبکه عصبی آموزش داده می شود تا با کمینه کردن تابع خطا، بهترین پارامترهای θ تخمین زده شود.

دیاگرام شبکه عصبی فیزیک آگاه مطابق شکل ۳-۱۵ است.



شکل ۳-۱۵- دیاگرام شبکه PINN [۵۲]

۳-۸- مقایسه بین روش PINN و اجزا محدود (FEM^1) [۵۲]

۱- در FEM ، حل u با یک چندجمله‌ای که مقادیر آن باید تعیین شود تقریب زده می شود، در حالی که در $PINN$ ، یک شبکه عصبی به عنوان مدل جایگزین ساخته می شود که پارامترهای آن شامل وزن ها و بایاس ها است.

۲- FEM نیاز به تولید شبکه دارد، در حالی که $PINN$ کاملاً بدون شبکه است و می توان از یک شبکه منظم یا نقاط تصادفی استفاده کرد.

۳- FEM یک معادله دیفرانسیل جزئی (PDE) را با استفاده از ماتریس سختی و ماتریس جرم به یک سیستم جبری تبدیل می کند در حالی که $PINN$ معادله PDE و شرایط مرزی را در تابع خطا جای می دهد.

۴- سیستم جبری در FEM به صورت دقیق توسط یک حل کننده خطی حل می شود، اما شبکه در $PINN$ توسط یک بهینه ساز مبتنی بر گرادیان یاد گرفته می شود.

^۱ Finite Element Method

۹-۳- فرمول بندی مسئله مدلسازی رشد تومور مغزی

۱-۹-۳ تعریف معادله حاکم

مدل ریاضی پاسخ تومور مغزی گلیوما به پرتودرمانی به صورت رابطه (۳-۲۴) است : [۵۵]

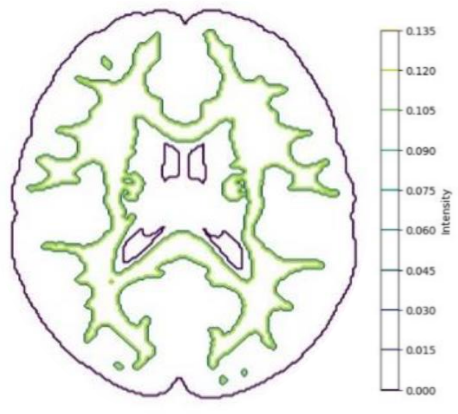
$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D(x)\nabla c) + \rho c(1 - c) - Rc \quad (۳-۲۴)$$

در معادله (۳-۲۴) ρ سرعت تکثیر سلول های تومور، D ضریب انتشار بافت مغز و u چگالی سلول های تومور و R احتمال مرگ سلول های تومور است.

۲-۹-۳ تعریف پارامترها در معادله حاکم

۱-۲-۹-۳ به دست آوردن ضریب انتشار بافت مغز

ضریب انتشار بافت مغز (D) در نواحی مختلف مغز (سفید، خاکستری و مایع نخاعی) مقدار متفاوتی دارد. مطابق روشی که در بخش (۳-۵-۱) بیان شد، ابتدا تصاویر ماده سفید و ماده خاکستری مغز به کتابخانه NiBabel داده می شوند. این کتابخانه داده ها را به منظور شناسایی نواحی مغز و ضرایب انتشار مربوط به آنها، درونیایی می کند. سپس، ضرایب انتشار برای هر ناحیه بر اساس مقادیر از پیش تعریف شده محاسبه می شوند. برای نمونه، ضریب انتشار برای هر نقطه مطابق شکل ۳-۱۶ به دست می آید.



شکل ۳-۱۶- توزیع ضریب انتشار بافت مغز

۳-۲-۹-۳ به دست آوردن پارامترهای مربوط به پرتودرمانی

احتمال مرگ سلول های تومور طبق رابطه (۲۵-۳) محاسبه می شود:

$$R = \begin{cases} 0 & \text{برای حالت بدون پرتو درمانی} \\ 1 - S & \text{برای حالت با پرتو درمانی} \end{cases} \quad (25-3)$$

در رابطه (۲۵-۳)، S احتمال بقای سلول تومور است که با دوز مؤثر بیولوژیکی (BED) مطابق رابطه (۲۶-۳) مرتبط می شود:

$$S = e^{-\alpha BED}, \quad BED = \alpha n(d + \frac{d^2}{\beta}) \quad (26-3)$$

در رابطه (۲۶-۳)، d مقدار دوز کل پرتو و n تعداد دوزها است و به این معنی است که دوز کل پرتو به چند دوز کوچکتر تقسیم می شود که طی n جلسه تجویز می شود. نسبت α/β نشان دهنده پاسخ بافت است که برای برای بافت سرطانی $\alpha/\beta = 10$ به کار می رود. α ضریب حساسیت به درمان است به این معنی که α بزرگ مقاومت کم (حساسیت بالا) به درمان و α کوچک نشان دهنده مقاومت بالا (حساسیت کم) به درمان است [۵۵]. مقادیر استفاده شده در مجموع معادلات بالا به صورت جدول ۲-۳ است.

جدول ۲-۳: پارامترهای استفاده شده در معادلات (۲۴-۳) تا (۲۶-۳)

پارامتر	مقدار، واحد و تعریف	مرجع
D	$\begin{cases} D_w = 0.13 \frac{mm^2}{day} & \text{ماده سفید مغز} \\ D_g = 0.013 & \text{ماده خاکستری مغز} \\ D = 0 & \text{مایع مغزی نخاعی} \end{cases}$	[۱۸]
ρ	$0.025 \frac{1}{day}$ سرعت تکثیر سلول های تومور	[۱۸]
α	0.01, 0.03 ضریب حساسیت به درمان	[۵۵]

n	28	تعداد دوزها	[۵۵]
d	61.2	مقدار دوز کل پرتو	[۵۵]
$\frac{\alpha}{\beta}$	10	پاسخ بافت	[۵۵]

۳-۹-۳ شرایط مرزی

از آنجایی که سلول های تومور نمی توانند به حجمه نفوذ کنند یا وارد بطن ها شوند ، مطابق رابطه (۳-۲۷) ، یک شرط مرزی بدون شار^۱ در لبه های دامنه محاسباتی محدود به بافت مغز اعمال می شود [۱۷] .

$$\nabla c \cdot \vec{n} = 0 \quad (۳-۲۷)$$

در رابطه (۳-۲۷) $\vec{n}$ نشان دهنده بردار سطح نرمال و $\partial\Omega$ مرز حجمه و بطن ها است [۱۷] .

۳-۹-۴ شرایط اولیه

غلظت تومور به صورت توزیع گاوسی^۲ مطابق رابطه (۳-۲۸) مقدار دهی اولیه می شود [۱۷] .

$$c_0(x) = 0.1 e^{-0.1|r-r_0|^2} \quad (۳-۲۸)$$

در رابطه (۳-۲۸) ، r_0 محل اولیه سلول تومور و r مختصات نقاط دامنه است.

۳-۱۰ طراحی شبکه عصبی فیزیک آگاه برای مسئله رشد تومور مغزی

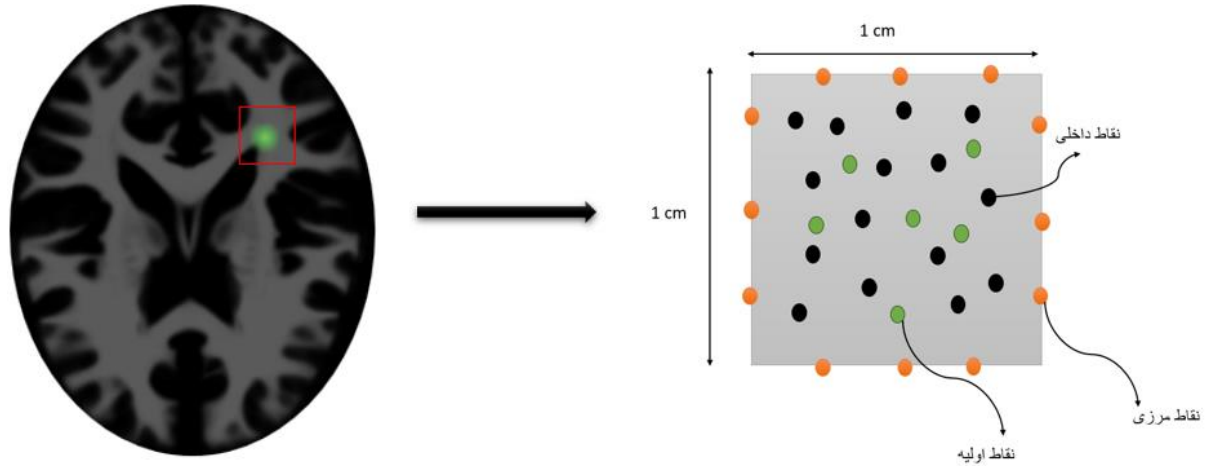
۳-۱۰-۱ تعریف دامنه مسئله

از آنجا که تمرکز این پژوهش بر روی رشد تومور است که فقط در ناحیه ای محدود درون بافت مغز رخ می دهد، شکل کلی مغز تأثیر چندانی بر حل مسئله ندارد. بنابراین، تنها یک ناحیه مربعی از مغز در اطراف تومور مطابق

^۱ no-flux boundary condition

^۲ Gaussians

شکل ۳-۱۶ در نظر گرفته شده است. علاوه بر این، فرض می‌شود که این ناحیه به اندازه‌ای بزرگ است که تومور به بافت مجاور نفوذ نمی‌کند. مطابق شکل ۳-۱۷ دامنه پیوسته با مجموعه نقاط محدودی تقریب زده می‌شود که شامل نقاط داخلی، مرزی و اولیه می‌باشند.



شکل ۳-۱۷- تعریف دامنه مسئله

۳-۱۰-۲ تعریف شبکه عصبی فیزیک آگاه در مسئله رشد تومور مغزی

شبکه عصبی فیزیک آگاه به صورت رابطه (۳-۲۹) در نظر گرفته می‌شود:

$$c(x, y, t) = A_n \sigma \left(\dots \sigma \left(A_1 \begin{bmatrix} x \\ y \\ t \end{bmatrix} + B_1 \right) + \dots + B_{n-1} \right) + B_n \quad (3-29)$$

در رابطه (۳-۲۹) A_i ماتریس‌هایی هستند که لایه‌های پنهان را نشان می‌دهند، B_i نشان‌دهنده بردارهای بایاس و σ تابع فعال‌سازی غیرخطی، ورودی شبکه مختصات نقاط x, y, t و خروجی شبکه چگالی سلول تومور (C) است.

۳-۱۰-۳ تعریف معادلات حاکم طبق شبکه عصبی

با جایگذاری شبکه عصبی تعریف شده (رابطه ۳-۲۹) در معادله ۳-۲۴، ۳-۲۷ و ۳-۲۸ به ترتیب، معادله حاکم بر مسئله، شرط اولیه و شرط مرزی به صورت رابطه (۳-۳۰) تا (۳-۳۲) تعریف می‌شوند:

$$\frac{\partial c(x, y, t)}{\partial t} - D \frac{\partial^2 c(x, y, t)}{\partial x^2} - D \frac{\partial^2 c(x, y, t)}{\partial y^2} - \rho c(x, y, t)(1 - c(x, y, t)) + R c(x, y, t) = 0$$

$$(۳۰-۳)$$

$$c(x, y, t) = c_0(x, y) = 0.1 e^{-0.1|x-x_0|^2} \quad (۳۱-۳)$$

$$\frac{\partial c}{\partial n} = 0 \quad (۳۲-۳)$$

۳-۱۰-۴ تعریف انواع خطا در شبکه عصبی فیزیک آگاه

تابع خطای معادله PDE حاکم در شبکه فیزیک آگاه مطابق رابطه (۳۳-۳) است که برای نقاط داخلی دامنه محاسبه می شود.

$$Loss_{PDE} = \sum_i^N \left(\frac{\partial c(x,y,t)}{\partial t} - D \frac{\partial^2 c(x,y,t)}{\partial x^2} - D \frac{\partial^2 c(x,y,t)}{\partial y^2} - \rho c(x,y,t)(1 - c(x,y,t)) + R c(x,y,t) \right)^2 \quad (۳۳-۳)$$

تابع خطای شرط اولیه در شبکه فیزیک آگاه مطابق رابطه (۳۴-۳) است که در نقاط اولیه دامنه محاسبه می شود.

$$Loss_{Initial} = \sum_i^N (c_0(x, y) - 0.1 e^{-0.1|x-x_0|^2})^2 \quad (۳۴-۳)$$

تابع خطای شرط مرزی در شبکه فیزیک آگاه مطابق رابطه (۳۵-۳) است که در نقاط مرزی دامنه محاسبه می شود.

$$Loss_{Boundary} = \sum_i^N \left(\frac{\partial c}{\partial n} \right)^2 \quad (۳۵-۳)$$

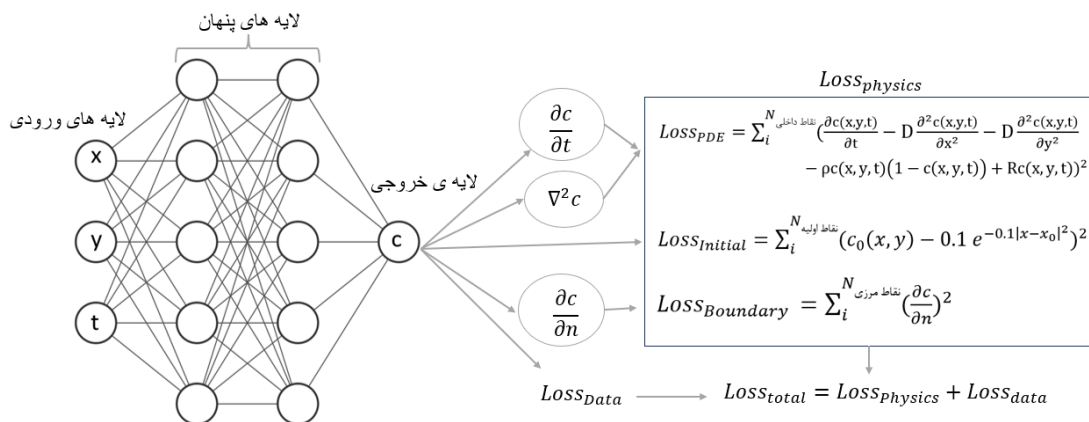
مجموع خطای باقی مانده ی معادله PDE حاکم ، شرط اولیه و شرط مرزی که هر نوع خطا به طور مناسبی وزن دهی می شوند، خطای ناشی از فیزیک مطابق رابطه (۳۶-۳) را تشکیل می دهند :

$$Loss_{physics} = W_{PDE} Loss_{PDE} + W_{IC} Loss_{Initial} + W_{BC} Loss_{BC} \quad (۳۶-۳)$$

و خطای کلی، مجموع خطای ناشی از فیزیک و داده ها مطابق رابطه (۳۷-۳) است.

$$Loss_{total} = Loss_{physics} + Loss_{data} \quad (۳۷-۳)$$

بنابراین دیاگرام کلی شبکه PINN به صورت شکل ۳-۱۸ است:



شکل ۳-۱۸- دیاگرام شبکه PINN برای مسئله رشد تومور مغزی

بنابراین روند کلی طراحی شبکه عصبی فیزیک آگاه برای مسئله رشد تومور مغز به صورت جدول ۳-۳ است.

جدول ۳-۳: روند طراحی شبکه PINN برای رشد تومور مغز

گام اول	برای مدلسازی رشد تومور مغزی، دامنه پیوسته با مجموعه نقاط محدودی تقریب زده می شود که شامل نقاط داخلی، مرزی و اولیه می باشند (شکل ۳-۱۶) و در این دامنه، شبکه عصبی u با پارامترهای $\theta = \{W^L, b^L\}$ ایجاد می شود. (رابطه ۳-۲۹)
گام دوم	تابع خطای ناشی از فیزیک مسئله شامل خطای باقی مانده معادله حاکم، شرایط مرزی و اولیه به ترتیب در نقاط داخلی، مرزی و اولیه محاسبه می شوند. (رابطه ۳-۳۳، ۳-۳۴ و ۳-۳۵)
گام سوم	تابع خطای ناشی از داده های موجود، محاسبه می شود. (رابطه ۳-۱۸)
گام چهارم	تابع خطا با جمع کردن نرم وزنی برای هر دو معادله باقیمانده معادله حاکم، شرط مرزی و اولیه و همچنین داده های موجود تعیین می شود. (رابطه ۳-۳۶ و ۳-۳۷)
گام پنجم	این روند تکرار می شود تا شبکه عصبی آموزش داده شود و با کمینه کردن تابع خطا، بهترین پارامترهای θ تخمین زده شود.

فصل ۴ - نتایج

۴-۱- مقدمه

در این فصل، ابتدا جزئیات معماری شبکه های عصبی و ابرپارامترهای استفاده شده و خطای به دست آمده در هر حالت ارائه می شود. در گام بعدی، شبکه عصبی به حالت فیزیک آگاه (PINN) ارتقا می یابد و معماری شبکه PINN، ابرپارامترهای استفاده شده و انواع خطا در هر حالت و شکل نهایی تومور ارائه و مورد بحث قرار می گیرد. در ادامه شبکه PINN در دو حالت بدون پرتودرمانی و با پرتودرمانی و با تغییر در پارامترهای موثر در درمان، بررسی می شود و برای بررسی تاثیر این نوع درمان، توزیع چگالی سلول های تومور در دو حالت مقایسه می شوند. سپس تحلیل حساسیتی در خصوص ویژگی هایی از دامنه انجام می شود و در انتها، شبیه سازی رشد تومور در موقعیت های اولیه ی متفاوت بررسی می شود.

۲-۴- تعریف دیتاست شبکه عصبی معمولی

دیتاست مسئله مطابق روند ذکر شده در در بخش ۳-۵، مقدار چگالی سلول های تومور در نقاط مختلف در ۳۰۰ گام زمانی است. داده های ورودی شبکه عصبی، مطابق روند بیان شده در بخش ۳-۶، نقاطی درون یک دامنه مربعی در ۳۰۰ گام زمانی است.

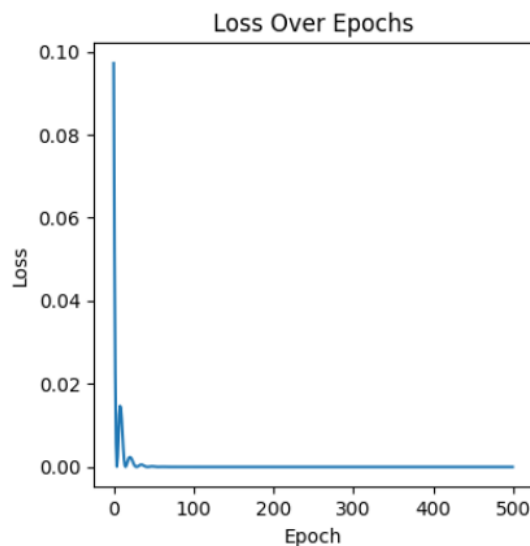
۱-۲-۴ ایجاد شبکه عصبی معمولی

در ابتدا، شبکه عصبی با هایپرپارامترهایی مطابق جدول ۱-۴ در نظر گرفته می شود.

جدول ۱-۴: ابرپارامتر های استفاده شده و خطا در شبکه عصبی معمولی

مقدار خطا در آخرین تکرار	ضریب تاثیر خطا	نرخ یادگیری	تعداد تکرار	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد لایه ها	شماره حالت ها
1.59e-07	1	0.01	500	5	3	1

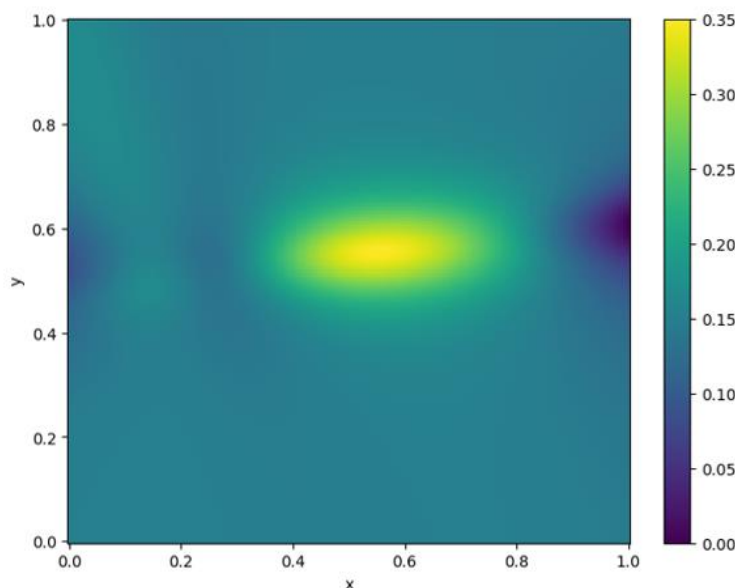
تابع خطا مربوط به حالت ذکر شده در جدول ۱-۴ مطابق شکل ۱-۴ رسم می شوند.



شکل ۱-۴- تابع خطا حاصل از شبکه عصبی معمولی جدول ۱-۴

مطابق شکل ۱-۴، این شبکه به خطای کلی ناچیزی در کل دامنه محاسباتی همگرا شده است.

۲-۲-۴ شکل پیش بینی شده نهایی تومور مطابق شبکه عصبی معمولی ایجاد شده



شکل ۲-۴- شکل حاصل از شبکه تشکیل شده طبق جدول ۱-۴

همان گونه که در شکل ۲-۴ مشاهده می شود، این شبکه علی رغم دستیابی به خطای کلی بسیار ناچیز در کل دامنه محاسباتی، نتوانسته است فیزیک مسئله را به طور دقیق مدل سازی کند. اگرچه مقدار خطا در کل دامنه کم است، اما در برخی نقاط خاص، خطا به طور قابل توجهی افزایش یافته است. به طور مشخص، نواحی دور از سلول تومور می بایست مقادیری نزدیک به صفر را نشان می دادند، اما در عمل، مقادیر برآورد شده در اکثر نقاط این نواحی در حدود ۰.۱۵ بوده اند که انحراف محسوسی از شرایط فیزیکی واقعی مسئله دارد. علاوه بر این، در ناحیه مجاور سلول تومور اولیه (نقطه $(0.6, 0.6)$)، اگرچه شبکه توانسته است افزایش چگالی توزیع سلول های تومور را نسبت به سایر نقاط به درستی تشخیص دهد، اما پدیده کشیدگی غیرواقعی در این ناحیه رخ داده است که نشان دهنده ضعف شبکه در بازتولید دقیق رفتار فیزیکی سیستم در برخی نقاط حساس می باشد. این نتایج حاکی از آن است که شبکه با مشخصات ذکر شده در جدول ۱-۴، علی رغم دقت عددی کلی بالا، در برخی مناطق خاص با خطاهای بزرگ تری مواجه است و نیاز است شبکه ارتقا داده شود. بنابراین نیاز است شبکه های عصبی مختلفی در نظر گرفته شود که هر کدام دارای تعداد متفاوتی از لایه ها، نورون ها در هر لایه، نرخ های یادگیری و

تعداد تکرارها^۱ هستند. بررسی تک تک هایپر پارامترها که منجر به کمترین میزان خطا می شوند، به صورت دستی امکان پذیر نیست، بنابراین باید از روشی استفاده شود که بهترین ابرپارامترهای موجود شناسایی شوند.

۳-۲-۴ انتخاب بهترین ابرپارامترهای موجود

برخلاف پارامترهای مدل که در طول آموزش، یادگرفته می شوند (مانند وزن ها در شبکه عصبی)، هایپر پارامترها تنظیمات از پیش تعریف شده ای هستند که فرآیند آموزش مدل را کنترل می کنند. این هایپر پارامترها بر نحوه یادگیری و تعمیم مدل از داده ها تأثیر می گذارند، اما در طول آموزش به روزرسانی نمی شوند. معماری شبکه عصبی به هایپر پارامترهای مختلفی مانند تعداد تکرارها، تعداد لایه ها، تعداد نورون ها در هر لایه، نرخ های یادگیری و ... وابسته است. برای به دست آوردن بهترین هایپر پارامترها که منجر به کم ترین مقدار خطا می شوند، از روش میزان سازی ابرپارامترها^۲ [۵۶] استفاده می شود که فرآیند انتخاب مقادیر بهینه برای هایپر پارامترهای یک مدل یادگیری ماشین به منظور بهبود عملکرد آن و رسیدن به بیشترین دقت است.

میزان سازی ابرپارامترها روش های متفاوتی دارد که در این پژوهش از روش جستجوی شبکه^۳ استفاده می شود که در این روش، ابتدا ابرپارامترها انتخاب می شود و فهرستی از مقادیر ممکن برای هر کدام تعیین می شود. سپس روش جستجوی شبکه، یک ماتریس از تمام ترکیبات ممکن از این مقادیر را ایجاد می کند و برای هر ترکیب، مدل آموزش داده شده و ارزیابی می شود. در نهایت ترکیبی که بهترین عملکرد (کمترین خطا یا بالاترین دقت) را دارد، انتخاب می شود. در این پژوهش، ابرپارامترها مطابق جدول ۴-۲ انتخاب می شوند و در همه ی حالات، تابع فعالساز، تانژانت هایپربولیک^۴ و تابع بهینه ساز، Adam می باشد.

جدول ۴-۲: ابرپارامترهای استفاده شده در شبکه عصبی معمولی

ضریب وزن خطا	نرخ یادگیری	تعداد تکرار	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد لایه ها
1, 2	0.01, 0.001	100, 500	10, 20, 30	5, 7, 9

^۱ Epochs

^۲ Hyperparameter tuning

^۳ Grid search

^۴ Tanh

۴-۲-۴ بررسی بهترین ابرپارامترهای موجود و خطاهای ناشی از آن

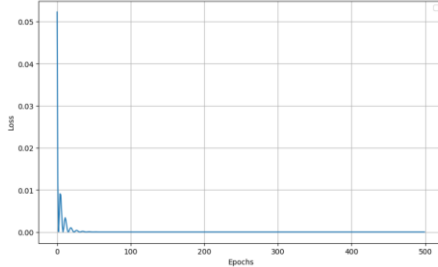
روش جستجوی شبکه تمام ترکیبات ممکن از مقادیر جدول ۲-۴ یعنی ۷۲ حالت مختلف را بررسی می کند. پس از بررسی انجام شده، پنج حالت با ابرپارامترهایی مطابق جدول ۳-۴ دارای کمترین مقدار خطا برآورد می شوند.

جدول ۳-۴ : پنج حالت از ترکیبات ابرپارامتر (مطابق جدول ۱-۴) با کمترین خطای ممکن برای مسئله با شبکه عصبی معمولی

مقدار خطا در آخرین تکرار	ضریب تاثیر خطا	نرخ یادگیری	تعداد تکرار	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد لایه ها	شماره حالت ها
2.64e-10	1	0.01	500	20	7	1
5.19e-10	1	0.01	500	10	9	2
8.41e-10	2	0.01	500	20	9	3
9.58e-10	1	0.001	500	30	9	4
1.44e-9	2	0.01	500	10	9	5

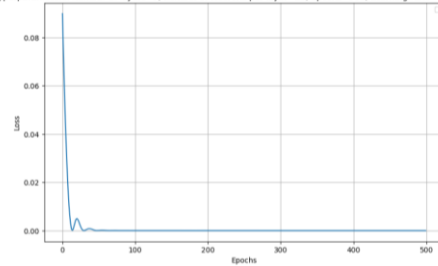
تابع خطا مربوط به ۵ حالت ذکر شده در جدول ۳-۴ مطابق شکل ۳-۴ رسم می شوند.

Loss for Hyperparameters: number of layers=9, number of Neurons per layer=10, Epochs=500, Learning Rate=0.01, Weight Data=1

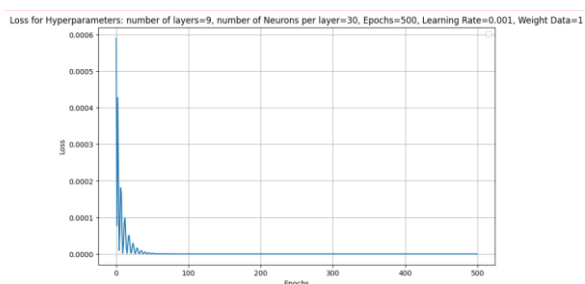


(ب)

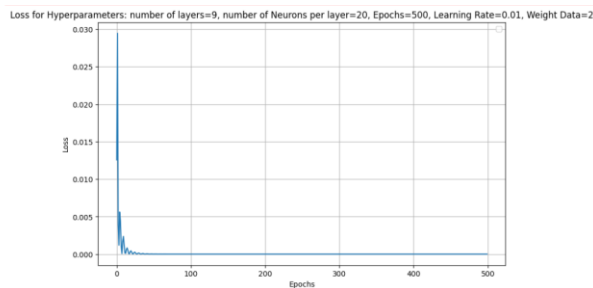
Loss for Hyperparameters: number of layers=7, number of Neurons per layer=20, Epochs=500, Learning Rate=0.001, Weight Data=1



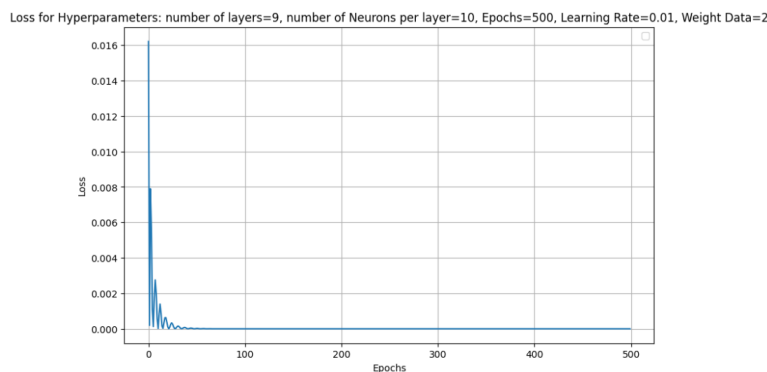
(الف)



(ت)



(پ)



(ث)

شکل ۴-۳- تابع خطا در حالت ۱-۵ جدول ۴-۲. (الف) حالت اول. (ب) حالت دوم. (پ) حالت سوم. (ت) حالت چهارم. (ث) حالت پنجم.

بررسی نتایج به دست آمده از جدول ۴-۳ بیان می کند که حالت اول نسبت به بقیه حالات، کمترین مقدار خطا را دارد که نشان می دهد تعداد متعادلی از لایه ها (۷) و نورون ها (۲۰) با نرخ یادگیری بالاتر (۰.۰۱) به مدل اجازه می دهد تا به طور مؤثر همگرا شود. این موضوع بیانگر این است که یک ساختار ساده تر (لایه های کمتر) می تواند بدون پیچیدگی بیش از حد به خوبی عمل کند.

در حالت دوم، با افزایش عمق و کاهش تعداد نورون ها در هر لایه، مدل نتوانسته به همان میزان همگرایی حالت ۱ برسد که نشان دهنده اهمیت بالانس بین عمق و عرض شبکه است؛ زیرا با افزایش تعداد لایه ها و کاهش نورون ها، مدل ممکن است ظرفیت کافی برای یادگیری جزئیات دقیق داده ها را نداشته باشد و در نتیجه منجر به دقت کمتری شود.

در حالت سوم، به رغم افزایش تعداد نورون ها نسبت به حالت ۲، باز هم خطا افزایش یافته است که ممکن است نشان دهنده این باشد که با افزایش تعداد لایه ها، مدل به سمت بیش برازش میل کرده است و با وجود ظرفیت

بیشتر، درک کلی از الگوهای اصلی داده را از دست داده است. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که تنها افزایش تعداد نورون‌ها در لایه‌ها، بدون توجه به سایر پارامترها، همیشه به بهبود نتایج منجر نمی‌شود و حتی ممکن است به خطای بیشتری ختم شود.

در حالت چهارم، با افزایش تعداد نورون‌ها و کاهش نرخ یادگیری، به نظر می‌رسد مدل به کندی همگرا شده است و دچار خطای بیشتری نسبت به حالت‌های قبلی شده است. کاهش نرخ یادگیری، اگرچه به مدل اجازه می‌دهد جزئیات بیشتری را در هر تکرار یاد بگیرد، اما به دلیل پیچیدگی بیش از حد، ممکن است مدل به سمت بهینه‌سازی ضعیف تر هدایت شود که نشان می‌دهد پیچیدگی زیاد، به همراه نرخ یادگیری پایین، می‌تواند مدل را از همگرایی موثر دور کند.

حالت پنجم، اگر چه شباهت زیادی با حالت دوم دارد و تنها تفاوت آن در ضریب تأثیر خطا می باشد، اما باعث ایجاد اختلاف خطای قابل توجهی می شود. این مقایسه بر اهمیت انتخاب ضریب تأثیر تأکید می‌کند، زیرا مستقیماً بر خطای کل و بازده همگرایی تأثیر می‌گذارد، حتی زمانی که بقیه ابرپارامترهای مدل ثابت بماند. به طور کلی نتایج نشان می‌دهند که افزایش عمق یا تعداد نورون‌ها همیشه به کاهش خطا منجر نمی‌شود، به‌ویژه وقتی نرخ یادگیری و تعداد تکرار ثابت باشد. به طور خاص، مشاهده می‌شود که شبکه های ساده‌تر (همچون حالت ۱) به نتایج بهتری دست یافته‌اند. این می‌تواند ناشی از تعادل بهتر بین پیچیدگی مدل و ظرفیت یادگیری باشد. همچنین، کاهش نرخ یادگیری همراه با افزایش پیچیدگی (مانند حالت ۴) باعث کاهش کارایی مدل شده است. این نتایج نشان‌دهنده این است که برای بهبود عملکرد و رسیدن به کمترین میزان خطا، باید تعادلی میان عمق، تعداد نورون‌ها، نرخ یادگیری و پیچیدگی مدل برقرار شود تا مدل به دقت مطلوبی برسد و از بیش‌برازش یا همگرایی ناقص جلوگیری شود.

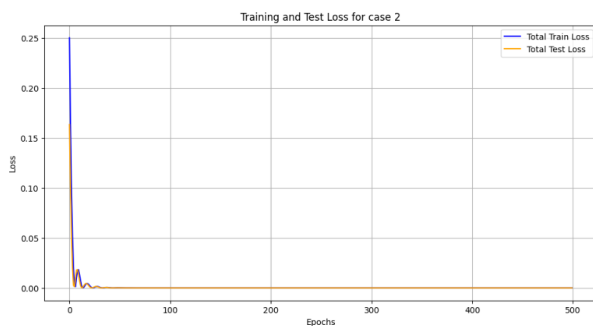
۴-۲-۵ جدا سازی داده های تست و آموزش و بررسی خطاهای ناشی از آن

داده‌ها به مجموعه‌های آموزشی و تست تقسیم می‌شود تا توانایی مدل برای تعمیم به داده‌های دیده نشده ارزیابی شود. مجموعه آموزشی برای آموزش الگوهای مدل در داده‌ها استفاده می‌شود، در حالی که مجموعه تست به عنوان یک معیار مستقل برای اندازه‌گیری میزان عملکرد مدل در نمونه‌های جدید و دیده نشده عمل می‌کند. این جداسازی از برازش بیش از حد جلوگیری می‌کند. در این پژوهش، داده‌ها به ۷۰٪ برای آموزش و ۳۰٪ برای تست تقسیم شده و برای حالت‌هایی مشابه جدول ۴-۳، نتایج در جدول ۴-۴ بررسی می‌شوند.

جدول ۴-۴: بررسی جداسازی داده های تست و آموزش (۷۰٪ آموزش و ۳۰٪ تست) برای مسئله با شبکه عصبی معمولی

شماره حالت ها	تعداد لایه ها	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد تکرار	نرخ یادگیری	ضریب تاثیر خطا	مقدار خطای داده های آموزش در آخرین تکرار (۷۰٪ آموزش)	مقدار خطای داده های تست در آخرین تکرار (۳۰٪ تست)
1	7	20	500	0.01	1	8.17e-10	1.55e-09
2	9	10	500	0.01	1	2.53e-09	3.94e-09
3	9	20	500	0.01	2	1.02e-09	6.08e-10
4	9	30	500	0.001	1	6.68e-10	8.33e-10
5	9	10	500	0.01	2	5.07e-09	3.94e-09

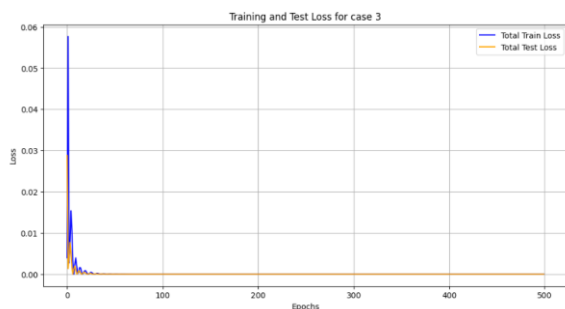
تابع خطای آموزش و تست مربوط به ۵ حالت ذکر شده در جدول ۴-۴ در شکل ۴-۴ رسم می شوند.



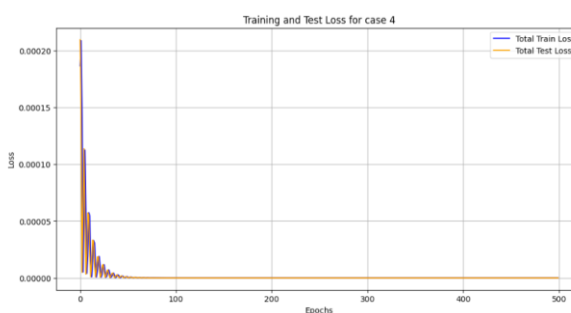
(ب)



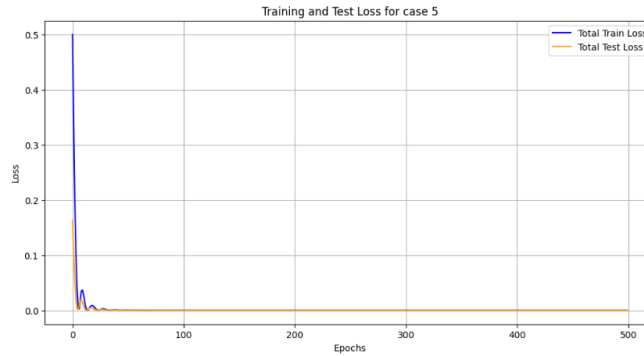
(الف)



(ت)



(پ)



(ث)

شکل ۴-۴- تابع خطای آموزش و تست در حالت ۱-۵ جدول ۳-۴. (الف) حالت اول. (ب) حالت دوم. (پ) حالت سوم. (ت) حالت چهارم. (ث) حالت پنجم.

مطابق جدول ۴-۴، با جدا کردن داده های آموزش و تست، خطای آموزش افزایش می یابد زیرا مدل فقط به یادگیری از مجموعه آموزشی محدود می شود و در معرض داده های تست قرار نمی گیرد. با این حال، این رویکرد توانایی مدل را برای تعمیم به داده های دیده نشده بهبود می بخشد، که منجر به عملکرد دقیق تر و قابل اعتمادتر در مجموعه آزمایشی و مدل می شود.

مقایسه ی خطای داده های تست جدول ۳-۴ و ۴-۴ نشان می دهد که وقتی داده ها تقسیم نمی شوند و مدل براساس همان داده هایی که روی آن آموزش داده شده ارزیابی می شود، به طور کلی تلفات کمتری را نشان می دهد، زیرا مدل تمام نمونه ها را در طول آموزش دیده است و می تواند پارامترهای خود را برای به حداقل رساندن آن ضرر خاص تنظیم کند. (حالت ۱ و ۲ و ۵ جدول ۴-۴) اما ممکن است خطای تست از خطای آموزش در حالتی که داده ها تقسیم نشده اند، کمتر باشد (حالت ۳ و ۴ جدول ۴-۴). دلیل این موضوع کم برآزش^۱ در طول فرایند آموزش است به این معنی که اگر مدل به اندازه کافی از داده های آموزشی یاد نگرفته باشد، ممکن است دارای خطای آموزش بالاتری باشد. دلیل محتمل دیگر تصادفی بودن در روش های آموزش است که می تواند باعث نوسانات در عملکرد شود، به طوری که مدل در برخی نقاط روی مجموعه تست بهتر عمل کرده و در نتیجه خطای تست کمتری داشته باشد. این موضوع نشان می دهد که مدل باید به خوبی تعمیم یابد و صرفاً داده های آموزشی را تطبیق ندهد.

^۱ underfitting

۴-۲-۶ روش اعتبارسنجی متقابل^۱ و بررسی خطاهای ناشی از آن

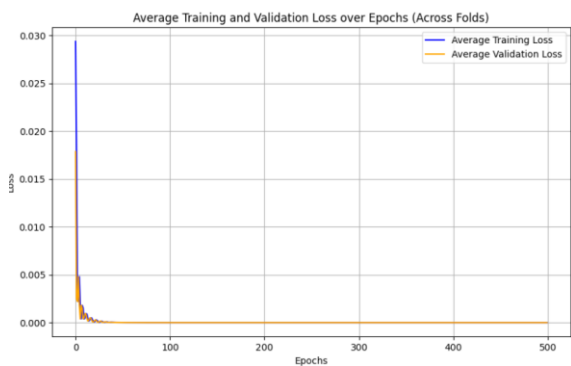
اعتبارسنجی متقابل برای ارزیابی و اعتبارسنجی مدل های یادگیری عمیق استفاده می شود، به طوری که داده ها به چندین زیرمجموعه^۲ تقسیم می شوند، مدل روی برخی از زیرمجموعه ها آموزش داده می شود و روی بقیه زیرمجموعه ها ارزیابی می شود. این تکنیک استفاده بهتری از داده ها را تضمین کرده، از بیش برآزش جلوگیری می کند و با میانگین گیری نتایج از چندین بخش، تخمین قابل اعتمادتری از عملکرد مدل ارائه می دهد. در این پژوهش، از ارزیابی متقابل ۵ تایی (KFold=5) برای ارزیابی عملکرد مدل استفاده می شود. به صورتی که مدل روی چهار تا از زیر نمونه ها آموزش داده می شود و یک زیر نمونه ی باقی مانده برای اعتبارسنجی استفاده می شود. این فرایند پنج بار تکرار می شود، به طوری که هر زیر نمونه یکبار به عنوان مجموعه اعتبارسنجی عمل می کند. با میانگین گیری نتایج از تمام پنج تکرار، KFold تخمینی دقیق تر از عملکرد مدل ارائه می دهد و کمک می کند تا تأثیر هر تقسیم بندی داده ای کاهش یابد. برای حالت هایی مشابه جدول ۴-۳، نتایج در جدول ۴-۵ بررسی می شوند.

جدول ۴-۵: بررسی اعتبار سنجی متقابل برای مسئله با شبکه عصبی معمولی

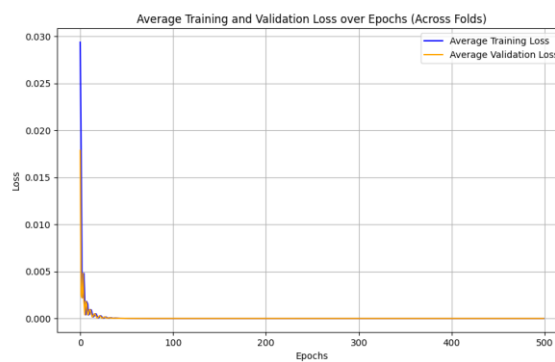
مقدار خطای داده های اعتبارسنجی در آخرین تکرار	مقدار خطای داده های آموزش در آخرین تکرار	ضریب تاثیر خطا	نرخ یادگیری	تعداد تکرار	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد لایه ها	شماره حالت ها
8.570e-10	8.083e-10	1	0.01	500	20	7	1
7.47e-9	2.44e-9	1	0.01	500	10	9	2
6.87e-10	7.43e-10	2	0.01	500	20	9	3
1.001e-9	1.019e-9	1	0.001	500	30	9	4
2.02e-9	2.29e-9	2	0.01	500	10	9	5

تابع خطای آموزش و اعتبارسنجی مربوط به ۵ حالت ذکر شده در جدول ۴-۵ در شکل ۴-۵ رسم می شوند.

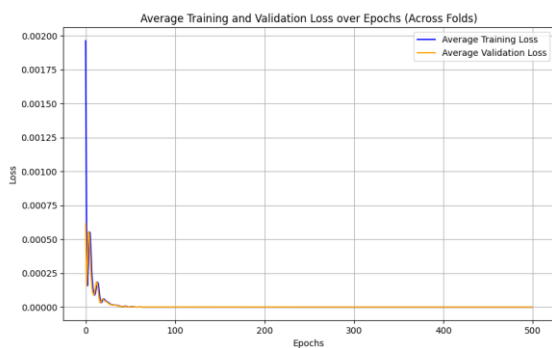
^۲ cross validation^۳ Fold



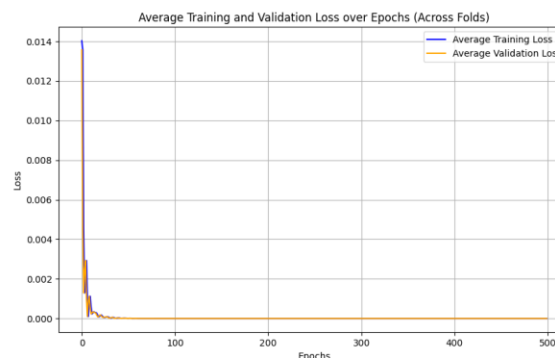
(ب)



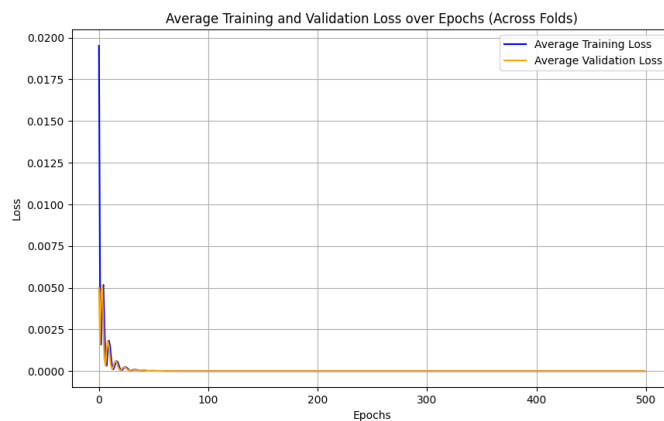
(الف)



(ت)



(پ)



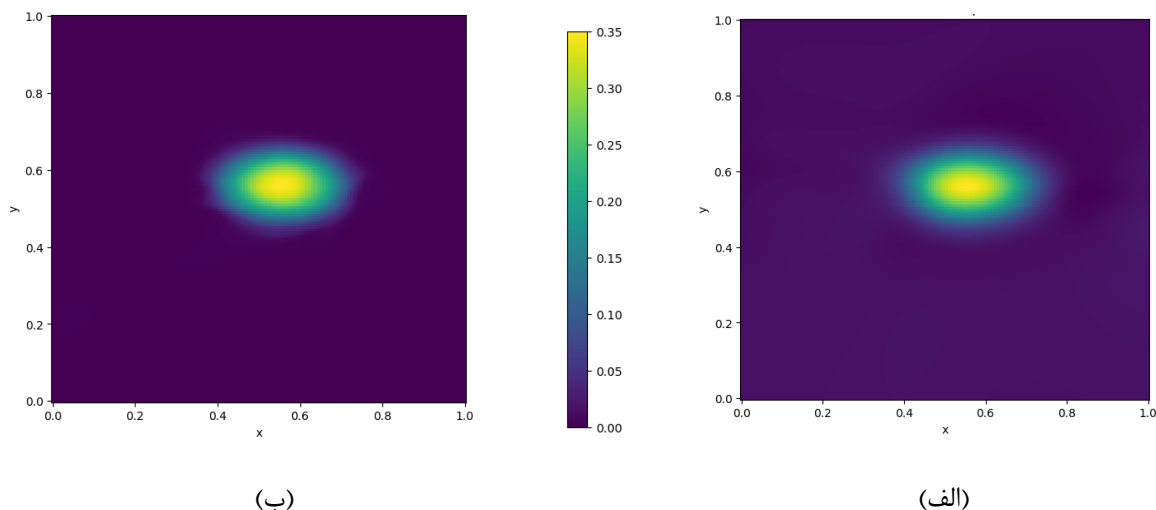
(ث)

شکل ۴-۵- تابع خطای آموزش و اعتبارسنجی در حالت ۱-۵ جدول ۳-۴. (الف) حالت اول. (ب) حالت دوم. (پ) حالت سوم. (ت) حالت چهارم. (ث) حالت پنجم.

در روش جداسازی داده های آموزش و تست (بخش ۴-۲-۵)، خطای آموزش معمولاً کمتر از خطای تست است، زیرا مدل فقط روی داده های آموزش دیده و هنگام ارزیابی روی داده های تست، که قبلاً مشاهده نکرده است، عملکرد ضعیف تری دارد. در برخی موارد، این اختلاف قابل توجه بوده که نشان دهنده بیش برآزش مدل است (مثلاً در حالت دوم و پنجم خطای تست به مراتب بیشتر از خطای آموزش است). در مقابل، در روش اعتبارسنجی متقابل مطابق جدول ۴-۵ و شکل ۴-۵، خطای آموزش و اعتبارسنجی به یکدیگر نزدیک تر شده اند، زیرا مدل چندین بار روی بخش های مختلف داده ها آموزش دیده و تست شده است. برای مثال، در حالت اول و سوم، اختلاف خطای آموزش و اعتبارسنجی نسبت به اختلاف خطای آموزش و تست در روش قبلی کمتر است، که نشان دهنده تعمیم بهتر مدل و کاهش بیش برآزش است. همچنین، در روش جداسازی داده های آموزش و تست، برخی موارد (مثل حالت سوم و چهارم) خطای تست کمتر از خطای آموزش شده که می تواند ناشی از کم برآزش یا نوسانات تصادفی در یادگیری مدل باشد، در حالی که در روش اعتبارسنجی متقاطع، این ناهمبستگی کمتر مشاهده شده و مدل به طور کلی رفتار پایدارتری داشته است.

۷-۲-۴ شکل پیش بینی شده نهایی تومور مطابق شبکه عصبی معمولی ایجاد شده

شکل نهایی تومور مطابق حالت ۴ جدول ۳-۴ و حالت ۴ جدول ۵-۴ به صورت شکل ۶-۴ است.



شکل ۶-۴- شکل نهایی با استفاده از شبکه عصبی معمولی. (الف) شکل حاصل از شبکه تشکیل شده طبق حالت ۴ جدول ۲-۴ (بخش ۳-۲-۴). (ب) شکل حاصل از شبکه تشکیل شده طبق حالت ۴ جدول ۴-۴ (با روش اعتبارسنجی متقابل مطابق بخش ۴-۵-۲)

این شبکه، در مقایسه با شکل ۲-۴ (شبکه‌ای که با مشخصات ذکر شده در جدول ۱-۴ طراحی شده است)، پیش‌بینی‌های دقیق‌تر و بهتری ارائه می‌دهد. به‌طور مشخص، برخلاف شبکه‌ای که در شکل ۲-۴ ایجاد شده، این شبکه توانسته است چگالی نواحی دور از تومور را به درستی و نزدیک به صفر برآورد کند، که نشان‌دهنده تطابق بهتر با شرایط فیزیکی واقعی مسئله است. این بهبود در پیش‌بینی، بیانگر توانایی بالاتر شبکه در نظر گرفته شده در این حالت در یادگیری رفتار مدل است. با این حال، علیرغم این پیشرفت، شبکه همچنان با چالش‌هایی مواجه است. به‌طور خاص، پدیده کشیدگی غیرواقعی در نواحی نزدیک به تومور مشاهده می‌شود که با شرایط فیزیکی مسئله همخوانی ندارد و نشان‌دهنده ضعف شبکه در مدل‌سازی دقیق‌تر این نواحی است.

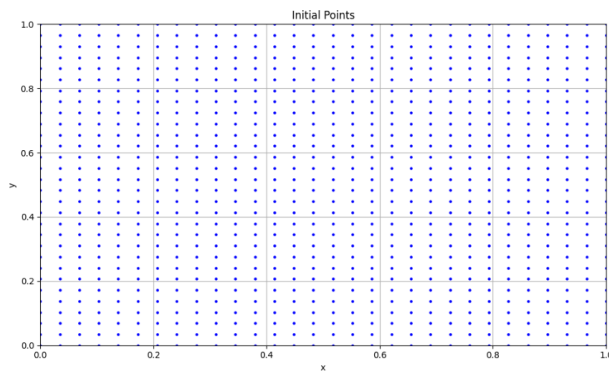
علیرغم استفاده از روش اعتبارسنجی متقابل که در شکل ۶-۴ قسمت ب نشان داده شده است، شبکه مورد نظر نتوانسته است فیزیک مسئله را به‌طور دقیق و صحیح پیش‌بینی کند. این موضوع نشان‌دهنده آن است که روش‌های مرسوم، حتی با وجود به‌کارگیری تکنیک‌های پیشرفته‌ای مانند اعتبارسنجی متقابل، قادر به بازتولید کامل و دقیق رفتار فیزیکی سیستم نیستند. به‌ویژه، خطاهای مشاهده شده در نواحی حساس، مانند اطراف تومور، بیانگر محدودیت‌های ذاتی این شبکه‌ها در مدل‌سازی دقیق پدیده‌های فیزیکی است.

بنابراین، با توجه به ناتوانی شبکه های مرسوم در پیش بینی صحیح فیزیک مسئله، حتی با وجود استفاده از روش های اعتبارسنجی، به کارگیری شبکه های عصبی PINN به عنوان یک راه حل کارآمد و ضروری پیشنهاد می شود. این رویکرد می تواند به بهبود چشمگیر در دقت و قابلیت اطمینان مدل های پیش بینی منجر شود.

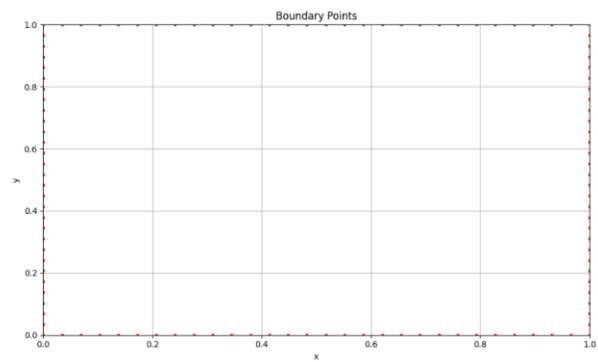
۳-۴ ایجاد شبکه عصبی فیزیک آگاه

۱-۳-۴ تعریف دیتاست شبکه عصبی فیزیک آگاه

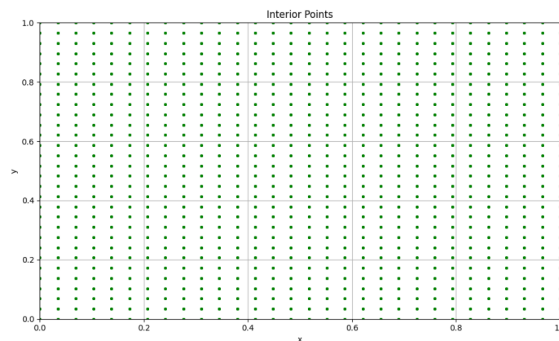
یک دامنه مربعی دو بعدی به طول واحد در نظر گرفته می شود. مطابق شکل ۷-۴ دامنه پیوسته با مجموعه نقاط محدودی تقریب زده می شود که شامل ۲۷۰۰۰ نقطه داخلی، ۳۶۰۰ نقطه مرزی و ۹۰۰ نقطه اولیه می باشد که مطابق بخش ۳-۱۰-۴ به ترتیب برای محاسبه ی خطای معادله حاکم، خطای شرایط مرزی و خطای شرایط اولیه به کار می روند.



(ب)



(الف)



(پ)

شکل ۷-۴- تعریف دامنه مسئله. (الف) نقاط مرزی. (ب) نقاط اولیه (پ) نقاط داخلی

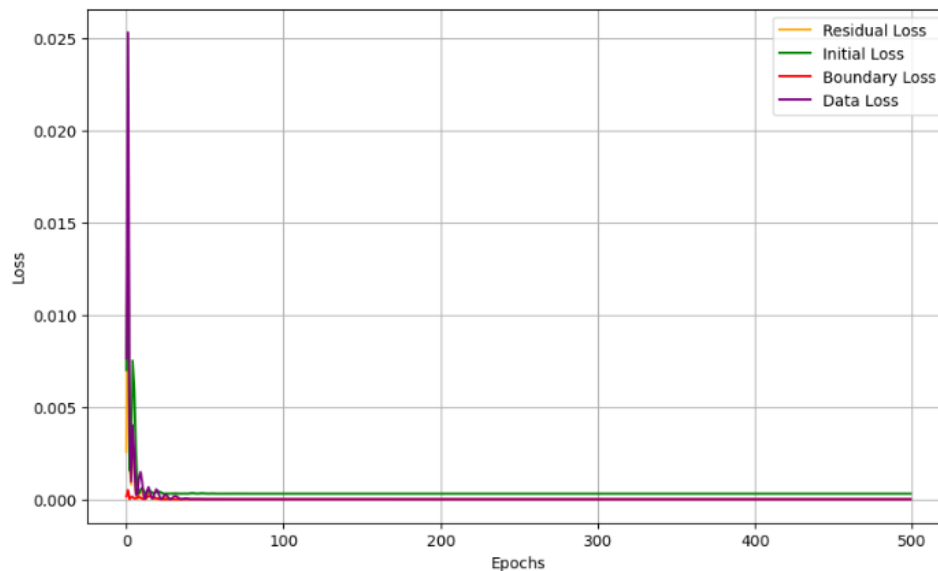
۲-۳-۴ ارتقای شبکه معمولی به شبکه PINN

در ابتدا، شبکه PINN به شبکه معمولی که در بخش ۱-۲-۴ ایجاد شده بود، ارتقا داده می شود و تاثیر PINN بررسی می شود. هایپرپارامترهای مسئله مشابه با جدول ۲-۴ می باشد و مقدار هر خطا مطابق جدول ۶-۴ به دست می آید.

جدول ۶-۴: ابرپارامترهای استفاده شده و انواع خطا در شبکه عصبی PINN

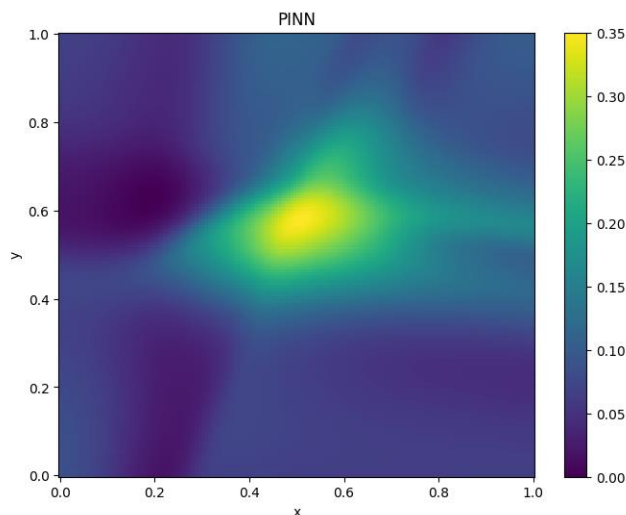
مقدار خطای کل	خطای داده ها	خطای شرایط مرزی	خطای شرایط اولیه	خطای باقی مانده ی معادله حاکم	نرخ یادگیری	تعداد تکرار	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد لایه ها
0.00618	0.00617	6.92e-07	6.42e-06	1.12e-05	0.001	500	5	3

تابع خطا مربوط به حالت ذکر شده در جدول ۶-۴ مطابق شکل ۸-۴ رسم می شود.



شکل ۸-۴- انواع تابع خطا حاصل از شبکه عصبی PINN جدول ۶-۴

۳-۳-۴ شکل پیش بینی شده نهایی تومور مطابق شبکه PINN ایجاد شده



شکل ۴-۹- شکل پیش بینی شده نهایی تومور مطابق شبکه PINN ایجاد شده جدول ۴-۶

شکل ۴-۹، در مقایسه با شبکه‌ی مشابه بدون استفاده از PINN (شکل ۴-۲)، بهبود قابل توجهی در پیش‌بینی فیزیک مسئله نشان می‌دهد. به‌طور مشخص، برخلاف شبکه‌ی بدون PINN که در نواحی دور از سلول‌های تومور مقادیر غیرصفر قابل توجهی را پیش‌بینی کرده بود، این شبکه توانسته است در اکثر نقاط این نواحی، مقادیری نزدیک به صفر را برآورد کند. این بهبود، نشان‌دهنده‌ی افزایش دقت مدل در تطابق با فیزیک مسئله است. با این حال، نکته‌ای که باید به آن توجه کرد، وجود پدیده‌ی کشیدگی تومور در خروجی مدل است. اگرچه مدل مبتنی بر PINN نیز این کشیدگی را نشان می‌دهد، اما میزان آن به‌طور محسوسی نسبت به حالت بدون PINN کاهش یافته است. این کاهش کشیدگی، نشان‌دهنده‌ی بهبود عملکرد مدل و تطابق بهتر آن با فیزیک مسئله است. این نتایج به وضوح نشان می‌دهند که استفاده از شبکه‌های PINN می‌تواند به پیش‌بینی‌های دقیق‌تر و هماهنگ‌تر با قوانین فیزیکی مسئله منجر شود. با این حال، برای دستیابی به پیش‌بینی دقیق‌تر، بهینه‌سازی بیشتر مدل و تنظیم دقیق‌تر پارامترها، مشابه آنچه در بخش ۴-۲-۴ انجام شد، انجام می‌شود.

۴-۳-۴ بررسی بهترین هایپر پارامترهای موجود

مشابه روشی که در بخش ۴-۲-۲ ذکر شد، بهترین ابر پارامترهای موجود به دست آورده می شوند. برای شبکه PINN، ابرپارامترها مطابق جدول ۷-۴ انتخاب می شوند و در همه ی حالات، تابع فعالساز، تانژانت هایپربولیک و تابع بهینه ساز، Adam می باشد.

جدول ۷-۴: ابرپارامترهای استفاده شده در شبکه عصبی PINN

ضریب تاثیر خطای شرایط اولیه	ضریب تاثیر خطای معادله حاکم	ضریب تاثیر خطای داده ها	نرخ یادگیری	تعداد تکرار	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد لایه ها
1, 2	1, 2	1, 2	0.01, 0.001	100, 500	10, 20, 30	5, 7, 9

۴-۳-۵ بررسی بهترین ابرپارامترهای موجود و خطاهای ناشی از آن

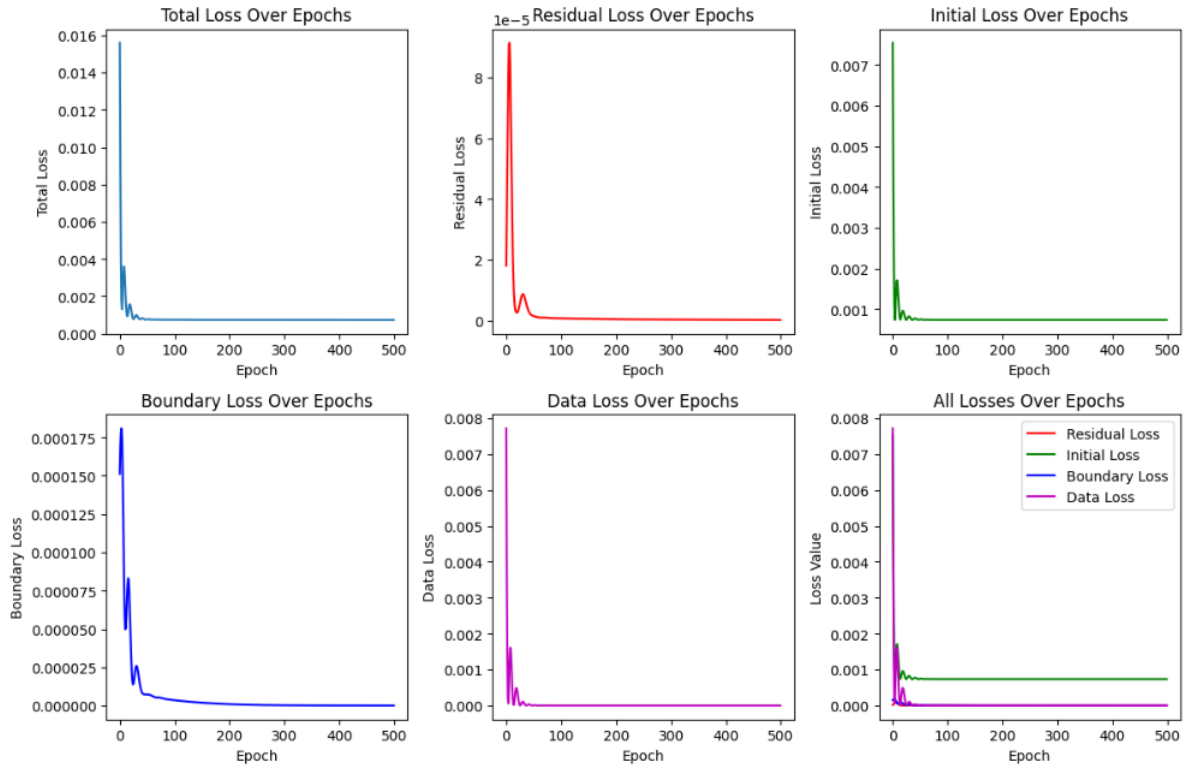
روش جستجوی شبکه تمام ترکیبات ممکن از مقادیر جدول ۷-۴ یعنی ۵۷۶ حالت مختلف را بررسی می کند و پنج حالت با ابرپارامترهایی مطابق جدول ۸-۴ دارای کمترین مقدار خطا برآورد می شوند.

جدول ۸-۴: پنج حالت از ترکیبات ابرپارامتر (مطابق جدول ۷-۴) با کمترین خطای ممکن برای مسئله با شبکه عصبی PINN

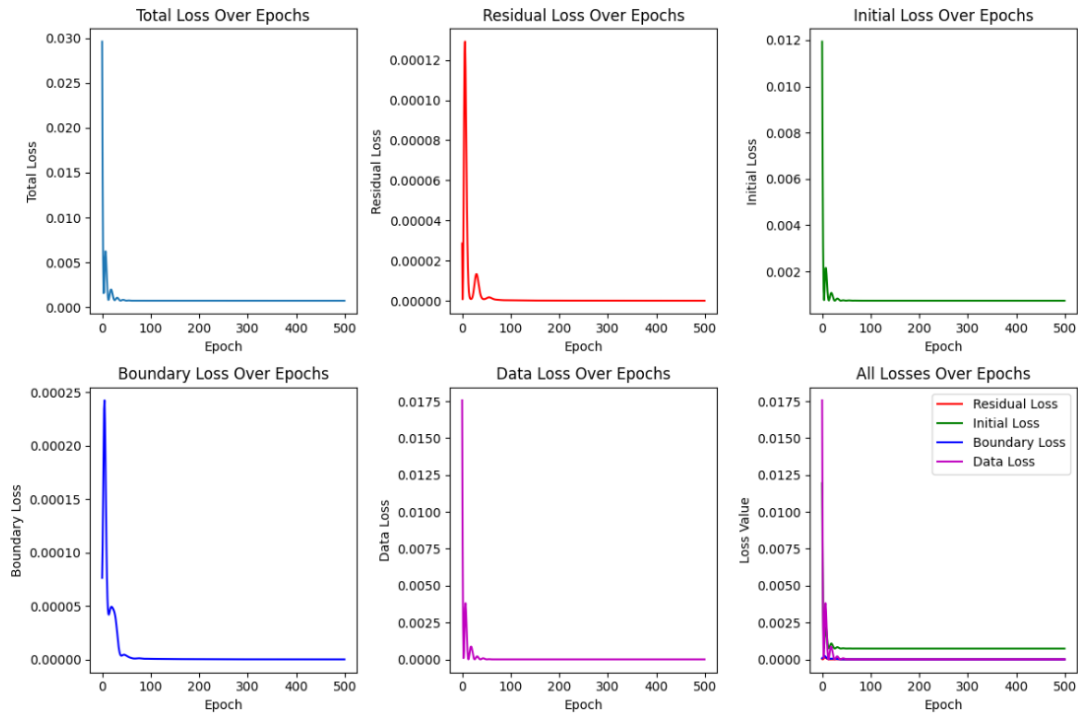
مقدار خطای کل	خطای داده ها	خطای شرایط مرزی	خطای شرایط اولیه	خطای باقی مانده ی معادله حاکم	نرخ یادگیری	تعداد تکرار	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد لایه ها	شماره حالت ها
0.000737279	2.77e-07	1.59e-07	0.00073658	4.59e-08	0.001	500	20	5	1
0.000737289	4.89e-07	3.80e-07	0.0007362	4.51e-07	0.001	500	30	5	2
0.00073732	3.88e-07	2.58e-07	0.00073654	1.24e-07	0.01	500	20	5	3
0.000737335	3.80e-07	3.11e-07	0.0007364	1.49e-07	0.01	500	30	7	4
0.000737362	2.48e-07	2.83e-07	0.0007367	1.11e-07	0.01	500	20	9	5

در حالت اول جدول ۸-۴، ضریب تاثیر خطای باقی مانده ی معادله حاکم و شرایط اولیه، ۲ برابر سایر خطاها و در حالت دوم تا پنجم، ضریب تاثیر همه ی خطاها یکسان و برابر واحد است.

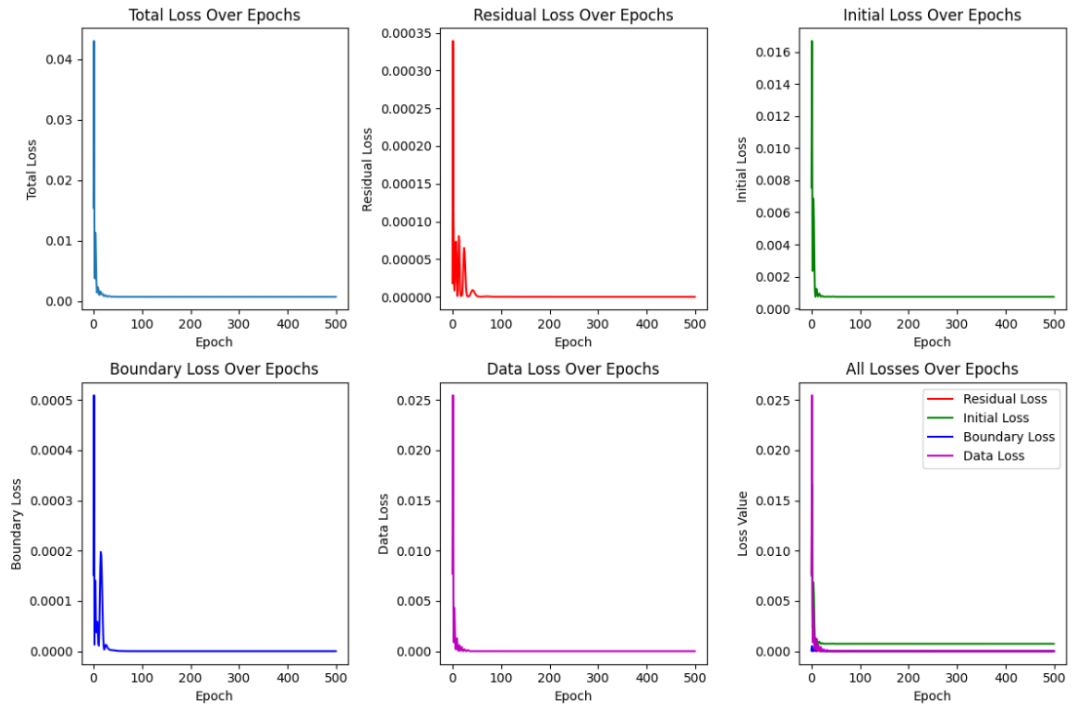
تابع خطا مربوط به ۵ حالت ذکر شده در جدول ۸-۴ مطابق شکل ۴-۱۰ رسم می شوند.



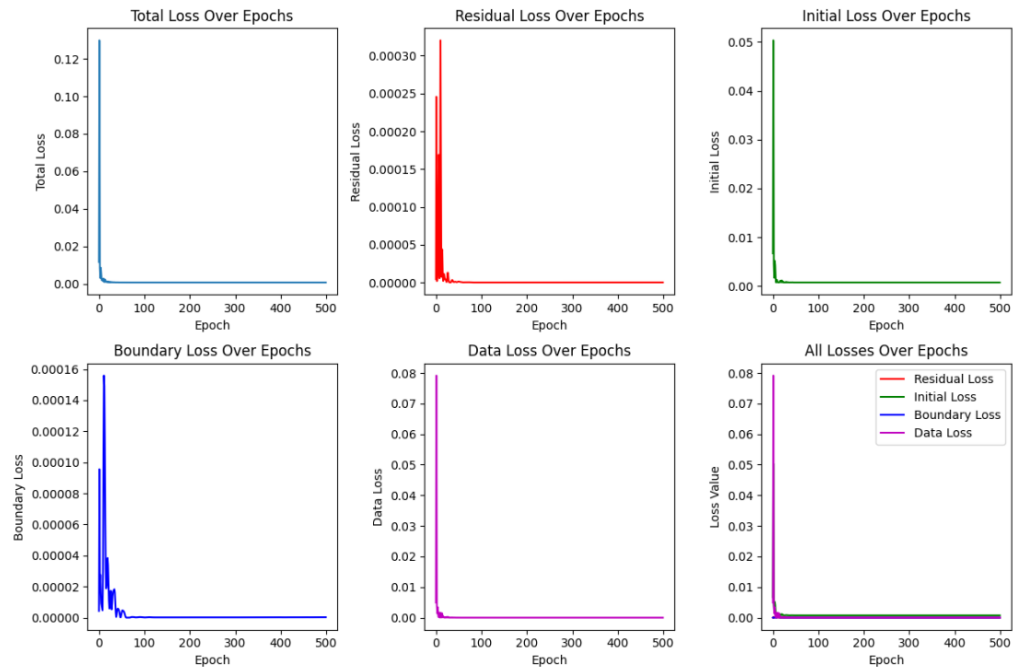
(الف)



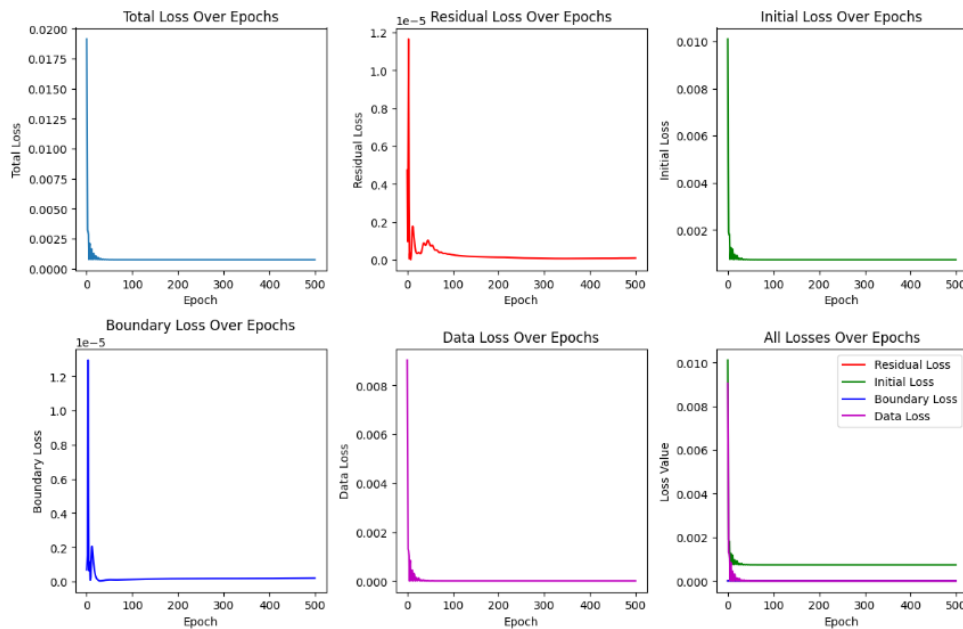
(ب)



(پ)



(ت)



(ث)

شکل ۴-۱۰- توزیع انواع تابع خطا در حالت ۵-۱ جدول ۵-۴. (الف) حالت اول. (ب) حالت دوم. (پ) حالت سوم. (ت) حالت چهارم. (ث) حالت پنجم.

بررسی نتایج به دست آمده از جدول ۴-۸ نشان می دهد که حالت اول نسبت به بقیه حالات، کمترین مقدار خطای کل را دارد. به کارگیری ضرایب تأثیر ۲ برابر برای خطاهای باقی مانده معادله حاکم و شرایط اولیه، باعث می شود که مدل تمرکز خود را روی این دو نوع خطا معطوف کرده و به کاهش چشمگیر خطای معادله حاکم و شرایط اولیه منجر شود. این حالت نشان می دهد که اولویت بندی مناسب خطاهای مهم باعث می شود مدل روی آن خطاها تمرکز کرده و با وجود تعداد متوسط نورون ها و لایه ها، به یک پیکربندی متوازن و دقیق برسد.

در حالت دوم، زمانی که تعداد نورون ها در هر لایه نسبت به حالت اول افزایش یافته، در حالی که نرخ یادگیری و تعداد تکرارها حفظ شده و ضرایب تأثیر برابر واحد هستند، خطای کل کمی افزایش می یابد. نسبت به حالت اول، خطای باقیمانده معادله حاکم به طور قابل توجهی افزایش می یابد که نشان دهنده از دست دادن تمرکز بر این نوع خطا به دلیل وزن دهی یکنواخت است. این موضوع نشان می دهد که افزایش تعداد نورون ها به تنهایی، به ویژه زمانی که نرخ یادگیری پایین است، عملکرد مدل را بهبود نمی بخشد. شباهت عملکرد این حالت با حالت

۱ بیانگر این است که اضافه کردن پیچیدگی از طریق تعداد نورون‌ها، بدون اولویت‌بندی خطاهای کلیدی، تأثیر چشمگیری ندارد.

در حالت سوم، نرخ یادگیری بالاتر منجر به افزایش خطای باقی‌مانده معادله حاکم و خطاهای شرایط مرزی و داده‌ها شده است. در حالی که خطای شرایط اولیه همچنان در حدود ثابتی مشابه دو حالت قبلی است، این نتایج نشان می‌دهد که نرخ یادگیری بالاتر می‌تواند باعث ناپایداری و جلوگیری از همگرایی مؤثر در طول آموزش شود. این حالت بر اهمیت تنظیم دقیق نرخ یادگیری تأکید دارد، زیرا نرخ‌های بیش از حد بالا می‌توانند حتی با معماری یکسان و تعداد تکرار مشابه، آموزش را ناپایدار کنند.

در حالت چهارم، خطای باقی‌مانده معادله حاکم، شرایط مرزی و داده‌ها بیشتر شده‌اند. در حالی که خطای شرایط اولیه مشابه با حالت‌های دیگر است. در این حالت، اضافه کردن لایه‌ها و نورون‌های بیشتر نمی‌تواند تأثیر نرخ یادگیری بالا را جبران کند و احتمالاً باعث بیش‌برازش یا ناپایداری در فرایند آموزش شده است که نشان می‌دهد افزایش پیچیدگی مدل به‌تنهایی عملکرد را بهبود نمی‌بخشد و تعادل بین اندازه معماری و سایر ابرپارامترها اهمیت دارد.

در حالت پنجم، خطای باقی‌مانده کمی کاهش یافته است، اما معماری عمیق‌تر نتوانسته پیچیدگی خود را به طور مؤثری به کار گیرد، که احتمالاً به دلیل نرخ یادگیری بالا بوده است که تأکید می‌کند افزایش لایه‌ها به‌تنهایی برای کاهش خطا کافی نیست و نیاز به تنظیم دقیق سایر پارامترها دارد.

به طور کلی تأثیر هر کدام از ابرپارامترها به صورت زیر تحلیل می‌شود:

- تعادل بین نرخ یادگیری و تعداد دوره‌ها: برای دستیابی به خطای پایین، تعادل بین نرخ یادگیری و تعداد دوره‌ها ضروری است. نرخ‌های یادگیری بالاتر زمانی می‌توانند مفید باشند که با تعداد دوره‌های متوسط همراه شوند، در حالی که نرخ‌های یادگیری پایین ممکن است در صورتی که تعداد دوره‌ها بسیار زیاد باشد، منجر به عدم همگرایی شوند.

- تأثیر تعداد نورون‌ها: افزایش تعداد نورون‌ها به‌تنهایی، تضمینی برای کاهش خطا نیست و تعداد نورون‌ها باید با تنظیمات مناسب وزن‌ها و نرخ یادگیری همراه باشد.

- تاثیر ضرایب تاثیر انواع خطا: خطاها با ضرایب تاثیر متفاوت، مانند حالت ۱، خطای کمتری نسبت به ضرایب یکنواخت ایجاد می کنند و اهمیت تمایز بین انواع خطا در اجزای مدل برای دستیابی به عملکرد بهینه را نشان می دهند.

این مقایسه، نیاز به تنظیم دقیق ابرپارامترهای شبکه عصبی را برجسته می کند، جایی که نرخ یادگیری، تعداد دوره ها، تعداد نورون ها و تنظیمات وزن باید به طور دقیق متعادل شوند تا خطا به حداقل برسد و عملکرد بهینه حاصل شود.

۴-۳-۶ جداسازی داده های تست و آموزش شبکه PINN و بررسی خطاهای ناشی از آن

به منظور جلوگیری از برازش بیش از حد مطابق حالت ۴-۲-۵، داده ها به ۸۰٪ برای آموزش و ۲۰٪ برای تست تقسیم شده اند و برای حالت هایی مشابه جدول ۴-۸، نتایج در جدول ۴-۹ بررسی می شوند.

جدول ۴-۹: بررسی جداسازی داده های تست و آموزش (۸۰٪ برای آموزش و ۲۰٪ برای تست) برای مسئله با شبکه PINN

مقدار خطای کل (۱۰۰ درصد داده ها) (مطابق جدول ۴-۵)	مقدار خطای کل برای داده های تست (۲۰ درصد داده ها)	مقدار خطای کل برای داده های آموزش (۸۰ درصد داده ها)	نرخ یادگیری	تعداد تکرار	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد لایه ها	شماره حالت ها
0.000737279	0.0013308	0.0013307	0.001	500	20	5	1
0.000737289	0.001603	0.001604	0.001	500	30	5	2
0.00073732	0.00086249	0.00086248	0.01	500	20	5	3
0.000737335	0.000966	0.000965	0.01	500	30	7	4
0.000737362	0.0021	0.0020	0.01	500	20	9	5

جدول ۴-۹ نشان می دهد که در حالت ۳ و ۴ خطای تست و آموزش هر دو نزدیک به خطای داده های کامل (بدون جداسازی داده های آموزش و تست) هستند. اما در حالت های ۱ و ۲ و ۵ خطای تست و آموزش به طور قابل توجهی بیشتر از خطای داده های کامل هستند.

در حالت ۳ و ۴، نرخ یادگیری بالاتر (۰/۰۱) باعث می شود که مدل سریع تر همگرا شده و به خوبی تعمیم یابد، به همین دلیل، خطای آموزش و تست در این حالات کم و نزدیک به خطای کل است.

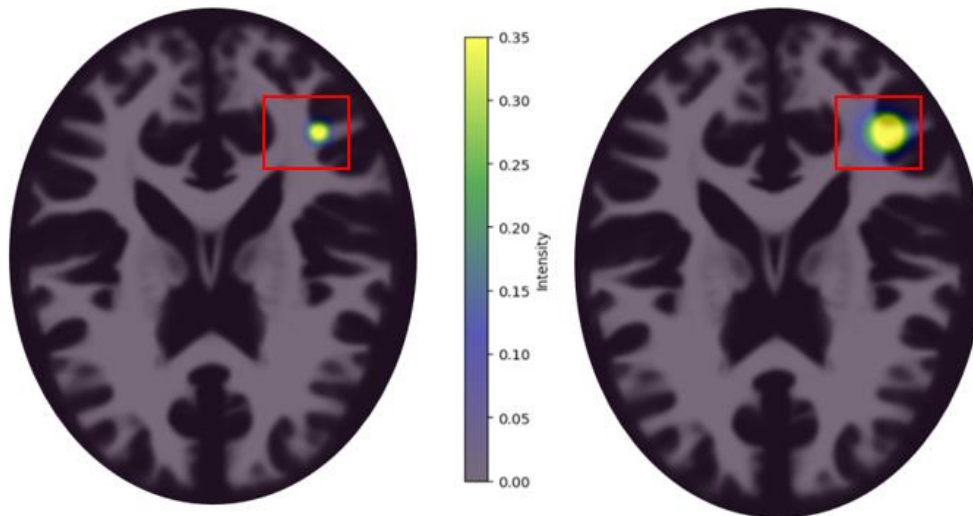
در حالت ۱ و حالت ۲، نرخ یادگیری پایین تر (۰/۰۰۱) باعث می شود که مدل به طور کندتری همگرا شود و نتواند در طول تعداد تکرارهای مشخص به یک راه حل بهینه دست یابد که منجر به خطای بیشتر در آموزش و تست نسبت به خطای داده های کامل می شود.

حالت ۵ به دلیل داشتن تعداد لایه های بیشتر، پیچیده تر است. این مدل، با نرخ یادگیری بالاتر (۰/۰۱) ممکن است ابتدا سریع تر همگرا شود، اما افزایش لایه ها منجر به بیش برآزش می شوند که باعث می شود مدل به داده های آموزشی بیش از حد حساس شود و نتواند به خوبی روی داده های تست عمل کند.

در همه ی این ۵ حالت، مقادیر خطای آموزش و تست به یکدیگر بسیار نزدیک هستند. این موضوع نشان می دهد که مدل ظرفیت کافی مانند تعداد مناسب نورون ها یا لایه ها، برای یادگیری الگوهای موجود در داده های آموزشی را بدون بیش برآزش دارد. در نتیجه، مدل به طور مؤثری به داده های دیده نشده تعمیم می یابد و مقادیر خطا برای هر دو مجموعه داده مشابه هستند. علاوه بر این، زمانی که مجموعه داده آموزشی به اندازه کافی بزرگ و متنوع باشد، تعمیم بهتر به مجموعه داده تست رخ می دهد و اختلاف خطاهای آموزشی و آزمایشی کاهش می یابد.

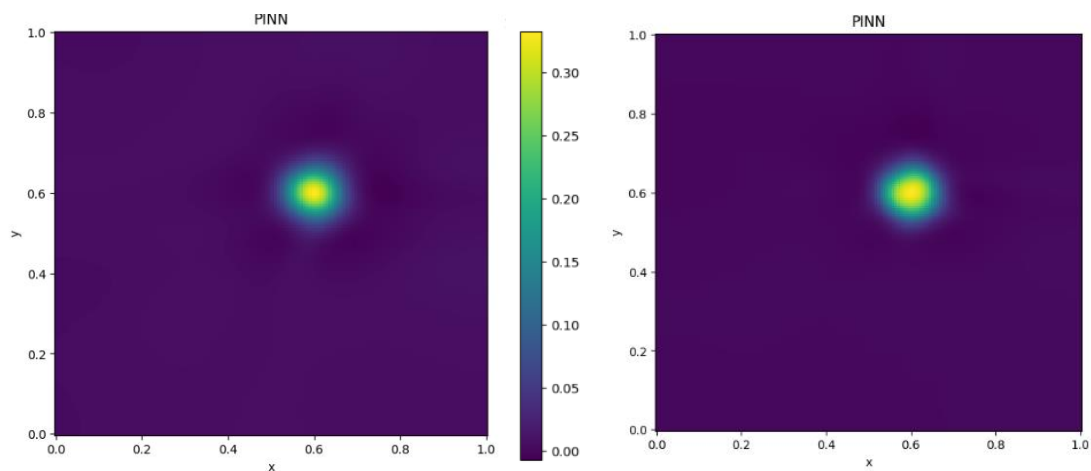
۷-۳-۴ مقایسه شکل نهایی تومور حاصل از شبکه PINN بهینه شده با شکل واقعی داده تولید شده

شکل نهایی تومور در حالت بدون درمان و تحت درمان، طبق داده های تولید شده در بخش ۳-۵، مطابق شکل ۴-۱۱ می باشد [۱۷].



شکل ۴-۱۱- شکل نهایی تومور بدون درمان و تحت درمان (از راست به چپ) [۱۷].

شکل اولیه و نهایی تومور با استفاده از شبکه PINN ایجاد شده در حالت ۳ جدول ۴-۸ مطابق شکل ۴-۱۲ می باشد.



شکل ۴-۱۲- شکل نهایی تومور در حالت بدون درمان و تحت درمان (از راست به چپ) با استفاده از شبکه PINN ایجاد شده طبق حالت ۳ جدول ۴-۸

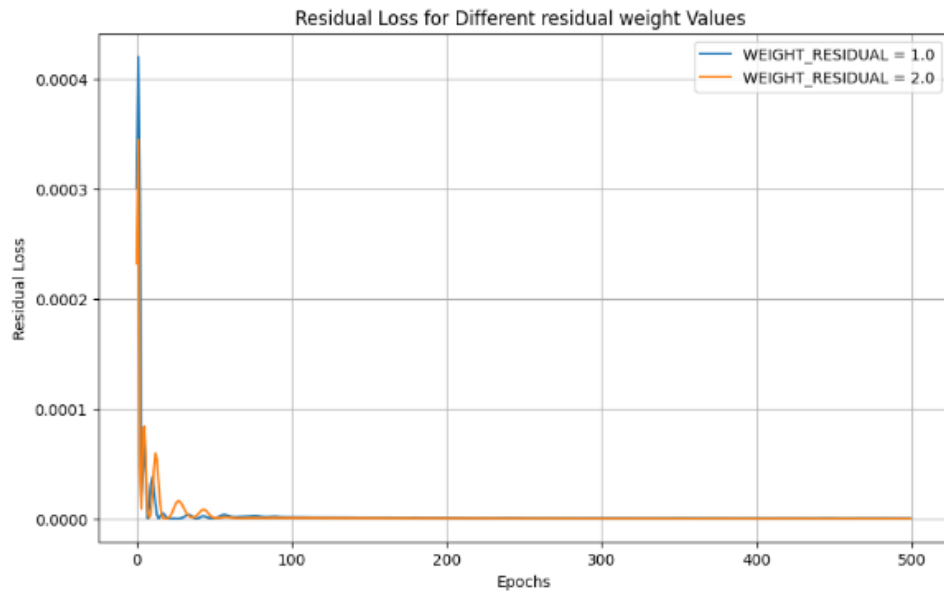
نتایج به دست آمده از شکل ۴-۱۲ نشان می دهد که این شبکه توانسته است در نواحی دور از سلول های تومور، مقادیر صفر را به درستی پیش بینی کند، که این موضوع نشان دهنده ی تطابق دقیق تر مدل با فیزیک مسئله است. برخلاف شبکه ی PINN که در شکل ۴-۹ مشاهده شد و در برخی نواحی دور از سلول های تومور، مقادیر غیر صفر را پیش بینی کرده بود، این شبکه تمامی نواحی دور از تومور را به طور دقیق صفر برآورد کرده است. علاوه بر این، پدیده ی کشیدگی تومور که در شکل ۴-۲ رخ داده بود و یک خطای فیزیکی محسوب می شد، در این مدل به طور کامل حذف شده است. این موضوع نه تنها نشان دهنده ی پیش بینی دقیق تر مدل است، بلکه تأکیدی بر بهبود عملکرد آن در تطابق با شرایط واقعی مسئله می باشد. حذف کشیدگی غیر واقعی تومور، گامی مهم در جهت افزایش قابلیت اطمینان مدل و کاهش خطاهای غیر منطبق با فیزیک مسئله است.

به طور کلی، این نتایج نشان می دهند که مدل ارائه شده توانسته است عملکرد خود را به طور قابل توجهی بهبود بخشد. این بهبودها بیانگر آن است که مدل های PINN، در صورت بهینه سازی مناسب، می توانند به پیش بینی هایی دقیق تر و هماهنگ تر با قوانین فیزیکی دست یابند.

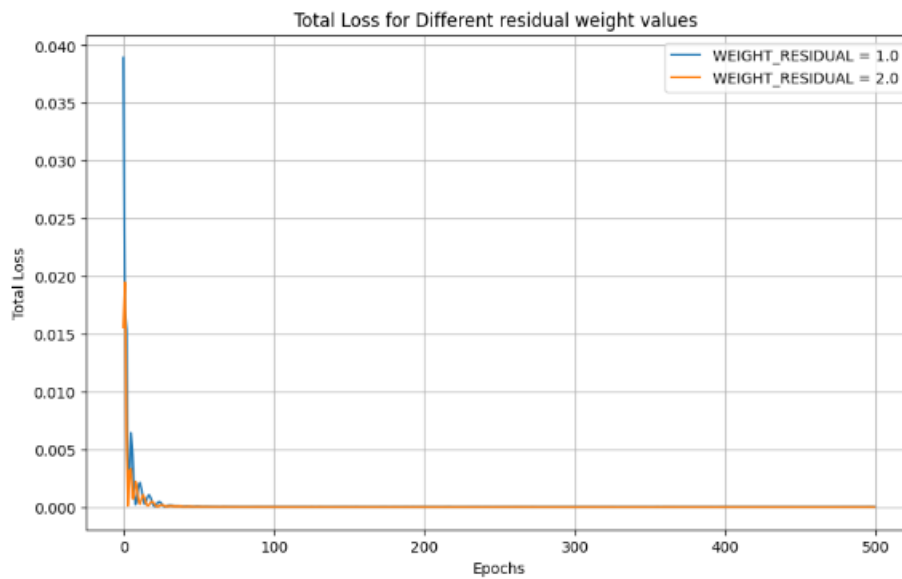
همچنین، طبق دیتاست تولید شده مطابق شکل ۴-۱۱ [۱۷]، در حالت بدون درمان، توزیع مقدار چگالی سلول ها افزایش و در حالت تحت درمان، توزیع مقدار چگالی سلول ها کاهش می یابد و بیشترین مقدار چگالی، $0/35$ است. نتایج به دست آمده در شکل ۴-۱۱ نیز این موضوع را تایید می کنند و نشان می دهند که توزیع چگالی تحت درمان 60% کاهش یافته است. (در حالت بدون درمان، بیشترین مقدار چگالی $0/35$ و در حالت تحت درمان بیشترین مقدار چگالی $0/14$ می باشد).

۴-۳-۸ بررسی ضرایب تاثیر انواع خطا

به دلیل بیشتر بودن تعداد نقاط داخلی که به ازای آنها خطای ناشی از باقی مانده ی معادله حاکم محاسبه می شود، به نظر می رسد که این نوع خطا از اهمیت بیشتری برخوردار است و ضریب تاثیر آن باید بیشتر از سایر خطاها در نظر گرفته شود. به این منظور، برای حالت ۳ و ۴ در جدول ۴-۸، ضریب تاثیر خطای معادله حاکم ۲ برابر در نظر گرفته می شود و با حالت قبل (ضریب تاثیر ۱) مقایسه می شود و توزیع تابع خطای باقی مانده ی معادله حاکم و خطای کل برای این دو حالت به ترتیب در شکل ۴-۱۳ و ۴-۱۴ نشان داده می شود. مقدار این دو نوع خطا برای دو حالت یاد شده به ترتیب در جدول ۴-۱۰ و ۴-۱۱ ذکر می شود.



(الف)

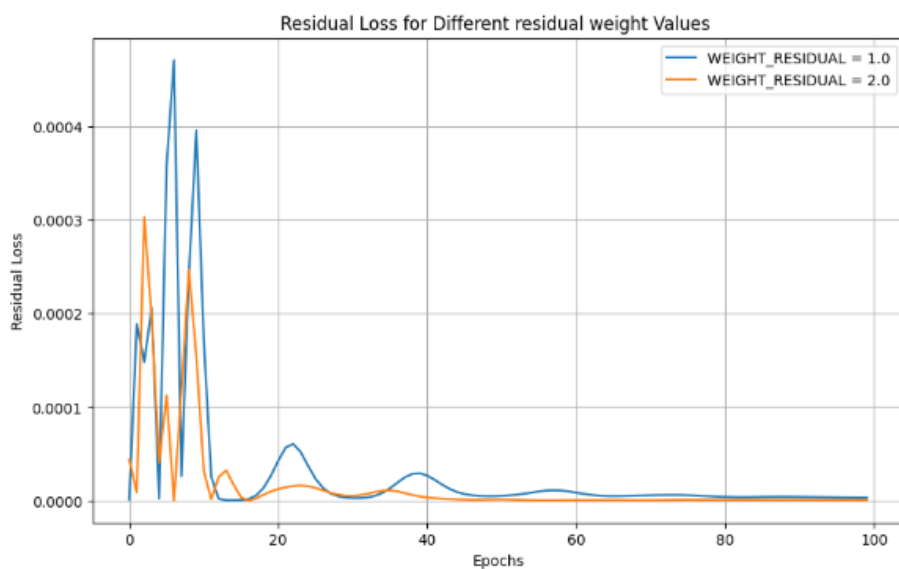


(ب)

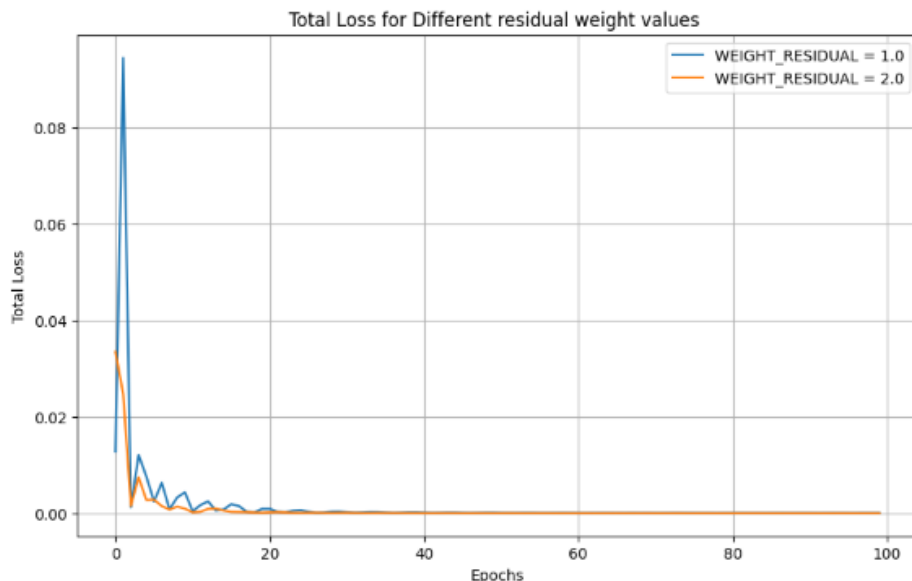
شکل ۴-۱۳- تغییرات تابع خطا در حالت ۳ جدول ۴-۵. (الف) خطای باقی مانده معادله حاکم (ب) خطای کل

جدول ۴-۱۰: مقدار خطای باقی مانده ی معادله حاکم و خطای کل در حالت ۳ جدول ۴-۵

خطای کل	خطای باقی مانده ی معادله حاکم	ضریب تاثیر خطای باقی مانده ی معادله حاکم
0.0007373	1.23e-7	1
0.0007375	2.05e-08	2



(الف)



(ب)

شکل ۴-۱۴- تغییرات تابع خطا در حالت ۴ جدول ۴-۵. (الف) خطای باقی مانده معادله حاکم (ب) خطای کل

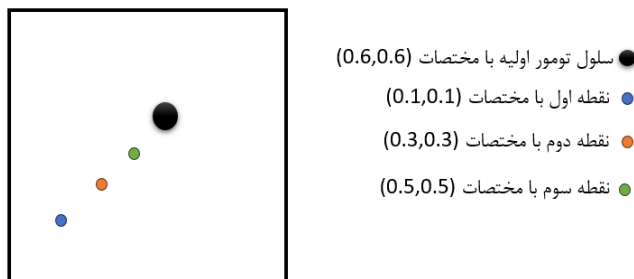
جدول ۴-۱۱ : مقدار خطای باقی مانده ی معادله حاکم و خطای کل در حالت ۴ جدول ۴-۵

خطای کل	خطای باقی مانده معادله حاکم	ضریب تاثیر خطای معادله حاکم
0.00073733	1.49e-07	1
0.00073738	9.49e-08	2

نتایج به دست آمده از جدول ۴-۱۰ و ۴-۱۱ نشان می دهد که با افزایش ضریب تاثیر خطای باقی مانده معادله حاکم، مقدار این خطا در آخرین تکرار کاهش می یابد اما خطای کل روند معکوسی را نشان می دهد و مقدار خطای کل افزایش می یابد. این موضوع نشان می دهد که تمرکز بر روی یک خطای خاص، باعث کاهش این نوع خطا می شود اما توجه به سایر مقادیر خطاها را کاهش می دهد و باعث افزایش خطای کلی می شود.

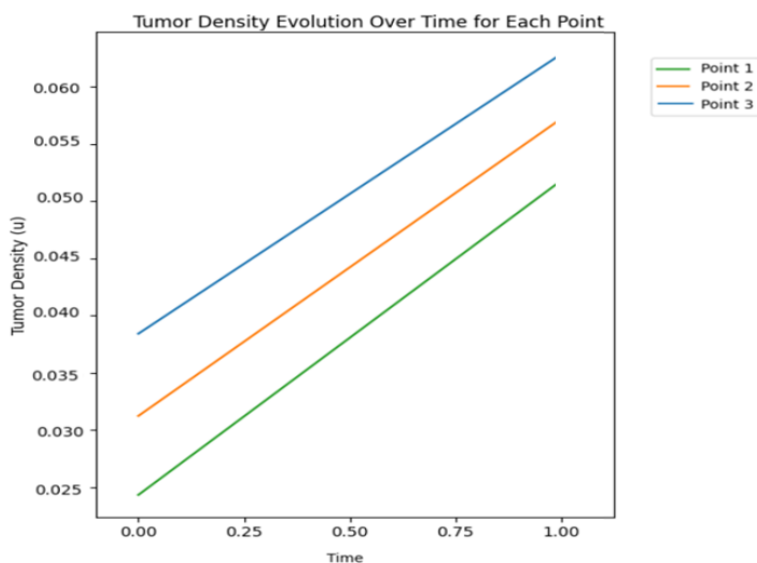
۹-۳-۴ بررسی تاثیر پرتو درمانی بر توزیع چگالی تومور

برای بررسی تاثیر پرتو درمانی، مقدار چگالی سلول های تومور برای حالت ۳ جدول ۴-۸ مقایسه می شوند. چگالی های ۳ نقطه انتخابی با مختصات $(0.1, 0.1)$ و $(0.3, 0.3)$ و $(0.5, 0.5)$ و $(0.6, 0.6)$ مطابق شکل ۴-۱۵ در دو حالت با درمان و بدون درمان با یکدیگر مقایسه شوند.

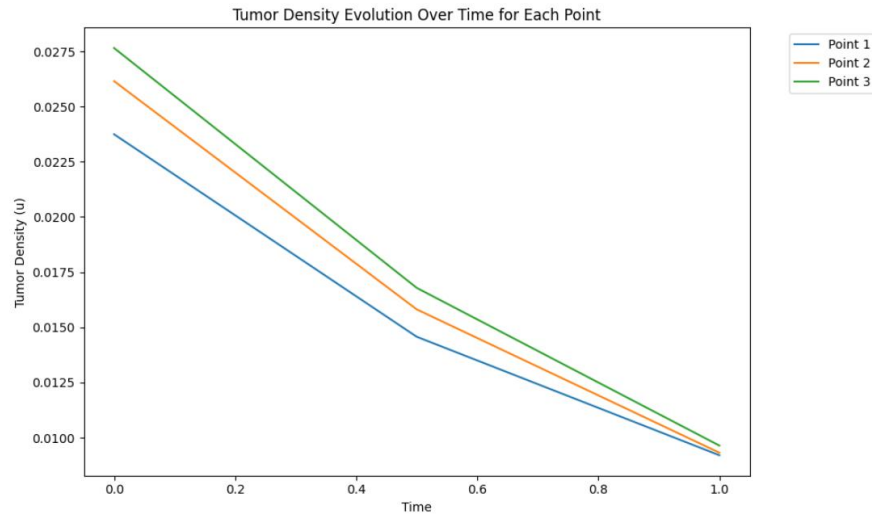


شکل ۴-۱۵- مختصات نقاط انتخابی و سلول تومور اولیه

پس از آموزش، مقدار چگالی سلول تومور در حالت بدون درمان و با درمان در آخرین تکرار، به ترتیب مطابق شکل های ۴-۱۶ و ۴-۱۷ می باشد:



شکل ۴-۱۶- تغییرات چگالی سلول تومور در نقاط انتخابی در حالت بدون درمان



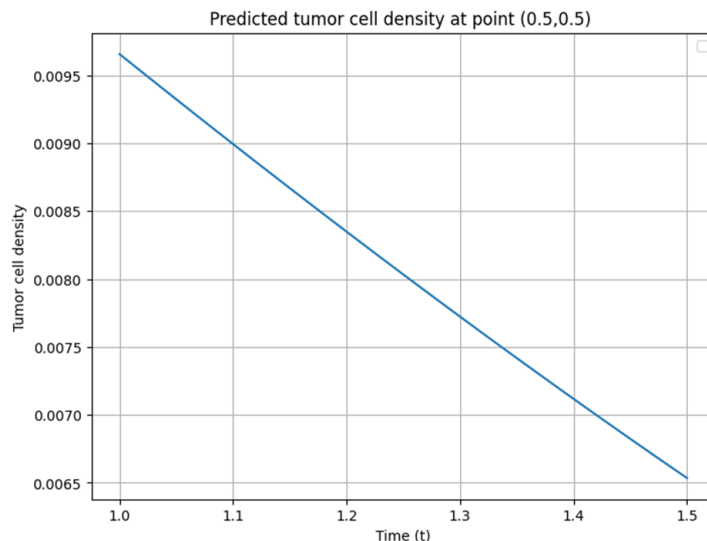
شکل ۴-۱۷- تغییرات چگالی سلول تومور در نقاط انتخابی تحت درمان

شکل ۴-۱۶ نشان می دهد که در حالت بدون درمان، مقدار چگالی سلول ها افزایش پیدا کرده است. (بیشترین افزایش چگالی $\% 66/67$ در نقطه سوم رخ داده است). همچنین نقطه سوم که نزدیکترین نقطه به سلول تومور اولیه است، بیشترین مقدار چگالی را دارد که می توان نتیجه گرفت که نقاط نزدیکتر به سلول تومور، دارای چگالی بیشتری نسبت به نقاط دورتر هستند. همچنین شکل ۴-۱۷ نشان می دهد که تحت پرتو درمانی، مقدار چگالی سلول ها در حدود $0/017$ کاهش داشته اند (بیشترین کاهش چگالی $\% 63$ در نقطه سوم رخ داده است) که بیانگر تاثیر مثبت درمان می باشد. همچنین مشابه حالت بدون درمان، نقاط نزدیکتر به سلول تومور اولیه، دارای چگالی بیشتری نسبت به نقاط دورتر هستند.

۴-۳-۱۰ پیش بینی مقدار چگالی سلول تومور در زمان جدید

پس از آموزش مدل، می توان از آن برای پیش بینی رشد تومور در زمان های جدیدی که در داده های آموزشی وجود نداشتند، استفاده کرد. مدل با بهره گیری از الگوهای یادگرفته شده، قادر به تعمیم و برآورد رفتار تومور فراتر از داده های مشاهده شده را فراهم می کند.

به طور مثال چگالی نقطه سوم (مطابق شکل ۴-۱۵) در زمان $t = 1$ تا $t = 1.5$ به صورت شکل ۴-۱۸ تخمین زده می شود.

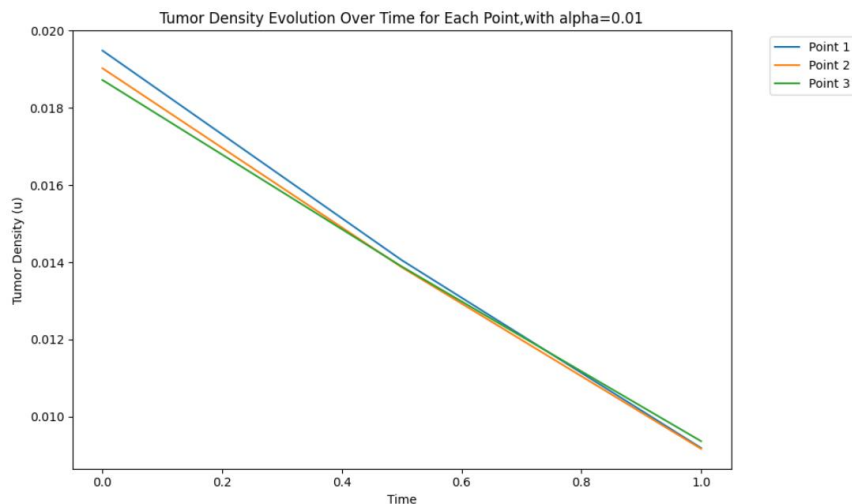


شکل ۴-۱۸- پیش‌بینی کاهش چگالی سلول‌های تومور در اثر ادامه روند درمان

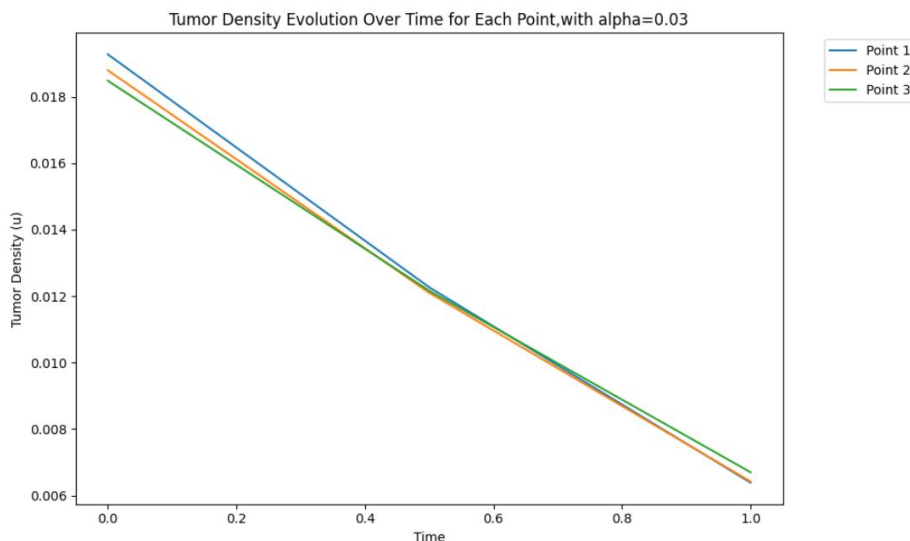
شکل ۴-۱۸ نشان می‌دهد که در صورت ادامه ی روند درمان، چگالی سلول تومور همچنان کاهش می‌یابد. نکته قابل توجه این است که علی‌رغم زمان ۶ ساعته‌ای که برای آموزش مدل صرف شده است، پیش‌بینی وضعیت‌های جدید در زمان‌های آینده در کمتر از یک دقیقه به‌دست می‌آید. این سرعت در پیش‌بینی، به‌ویژه در مواقعی که نیاز به تحلیل سریع وضعیت بیمار و تصمیم‌گیری‌های درمانی وجود دارد، حائز اهمیت است و توانایی مدل در انجام پیش‌بینی‌های سریع و دقیق می‌تواند در بهبود کارایی سیستم‌های درمانی و پزشکی و کاهش زمان‌های پاسخ‌دهی به نیازهای بالینی نقش مهمی ایفا کند.

۴-۳-۱۱ بررسی تاثیر پارامترهای پرتو درمانی بر چگالی تومور

در این بخش، تأثیر تغییرات در پارامترهای کلیدی درمان، مانند α (ضریب حساسیت به درمان) بررسی می‌شود. به این منظور، برای حالت ۳ جدول ۴-۸، مسئله یک بار با $\alpha = 0.01$ و بار دیگر با $\alpha = 0.03$ حل می‌شود و مقدار چگالی سلول‌های تومور در نقاطی مشابه بخش ۴-۳-۹، مطابق شکل ۴-۱۹ و ۴-۲۰ برای این دو حالت بررسی می‌شوند.



شکل ۴-۱۹- چگالی سلول های تومور با ضریب حساسیت به درمان $\alpha = 0.01$



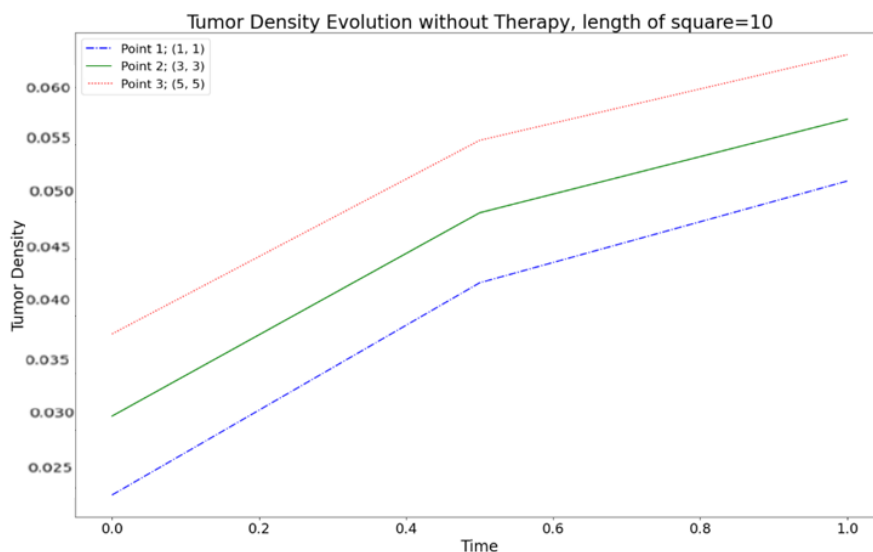
شکل ۴-۲۰- چگالی سلول های تومور با ضریب حساسیت به درمان $\alpha = 0.03$

با توجه به ادبیات موجود [۵۴]، α بزرگ نشان دهنده مقاومت کم (حساسیت بالا) به درمان و α کوچک نشان دهنده مقاومت بالا (حساسیت کم) به درمان است. این مشاهدات با نتایج به دست آمده در شکل ۴-۱۹ و ۴-۲۰ نیز مطابقت دارد، به این صورت که در زمان $t=1$ ، برای حالت $\alpha = 0.01$ ، مقدار چگالی سلول های تومور، 0.009 و برای حالت $\alpha = 0.03$ ، مقدار چگالی سلول های تومور برابر 0.006 می باشد.

۱۲-۳-۴ تحلیل حساسیت

۱-۱۲-۳-۴ تحلیل حساسیت اندازه دامنه مسئله

برای بررسی تأثیر اندازه دامنه مسئله، مسئله با اندازه‌های متفاوت (بعد 10×10) حل می شود. در این حالت، موقعیت فیزیکی نقاط نسبت به موقعیت‌های اولیه تومور ثابت باقی می ماند. همان‌طور که در شکل ۲۱-۴ نشان داده شده است، نتایج به دست آمده کاملاً مشابه نتایج شکل ۱۶-۴ (بعد 1×1) هستند که این امر نشان می‌دهد که حل مسئله به انتخاب اندازه ناحیه وابسته نیست، به شرطی که سلول تومور در حال رشد به مرزهای دامنه نرسد.



شکل ۲۱-۴ چگالی تومور بدون درمان پرتودرمانی در حالت ۳، با بعد 10×10

۴-۳-۱۲ تحلیل حساسیت تعداد نقاط

برای بررسی تأثیر تعداد نقاط استفاده شده برای محاسبه خطا در شبکه PINN، مجموعه‌های مختلفی از نقاط در نظر گرفته شده و برای حالت ۱ جدول ۴-۸ نتایج به دست آمده به صورت جدول ۴-۱۲ است.

جدول ۴-۱۲: مجموعه‌های مختلف نقاط برای تعیین انواع خطا

	تعداد نقاط داخلی	تعداد نقاط اولیه	تعداد نقاط مرزی	مقدار خطای کل	زمان مورد نیاز برای آموزش
1	27000	900	3600	0.000737	6 ساعت
2	64000	1600	6400	0.000735	14 ساعت

نتایج به دست آمده از جدول ۴-۱۲ نشان می‌دهد که هیچ تفاوت معناداری در خطای کل بین این دو حالت مشاهده نمی‌شود. بنابراین، برای مدل‌سازی، از اولین مجموعه نقاط نمونه‌برداری که به‌طور مؤثری زمان آموزش را کاهش می‌دهد، استفاده شده است. این انتخاب باعث بهینه‌سازی زمان محاسباتی بدون تأثیر منفی بر دقت نتایج می‌شود.

۴-۳-۱۳ شبیه‌سازی رشد تومور در موقعیت‌های اولیه متفاوت

شبکه‌ای با هایپرپارامترهای مشابه با حالت سوم جدول ۴-۸ در نظر گرفته شده است که قادر است حالت‌های متفاوتی از محل اولیه سلول تومور را شبیه‌سازی کند. در جدول ۴-۱۳، مختصات نقاط اولیه سلول تومور برای چهار حالت مختلف ارائه شده است.

جدول ۴-۱۳: مختصات نقطه سلول اولیه تومور

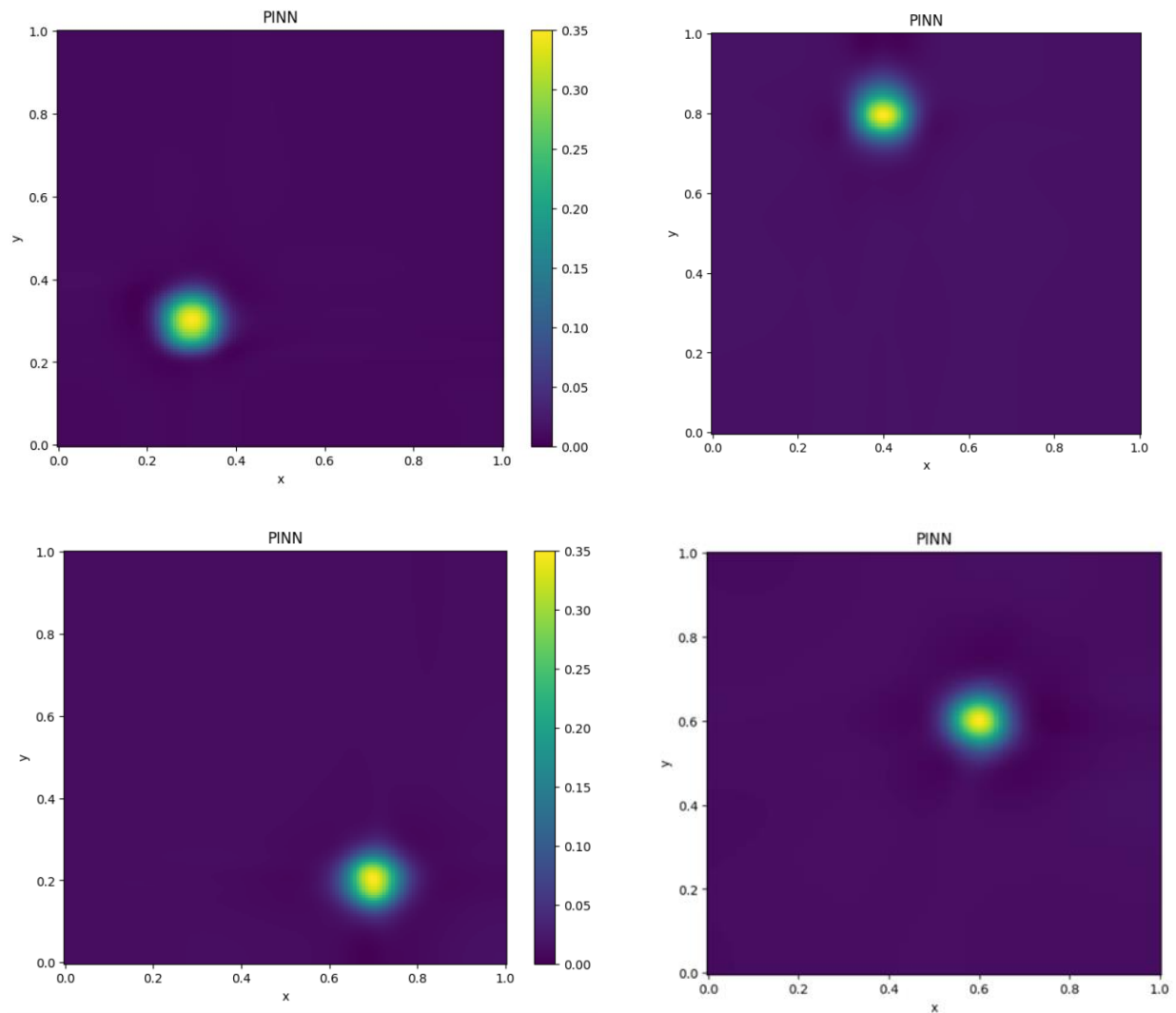
مختصات نقطه سلول اولیه تومور	حالت اول	حالت دوم	حالت سوم	حالت چهارم
x_0	0.3	0.4	0.6	0.7
y_0	0.3	0.8	0.6	0.2

ابریارامترهای شبکه و مقادیر خطای به دست آمده به صورت جدول ۴-۱۴ می باشند.

جدول ۴-۱۴: ابریارامترها و انواع خطا در شبکه PINN

مقدار خطای کل	خطای داده ها	خطای شرایط مرزی	خطای شرایط اولیه	خطای باقی مانده ی معادله حاکم	نرخ یادگیری	تعداد تکرار	تعداد نورون ها در هر لایه	تعداد لایه ها
0.0009	9.51e-05	3.51e-06	0.0008	1.38e-06	0.001	500	20	5

پیش بینی این شبکه از رشد تومور در نقاط مختلف، مطابق شکل ۴-۲۲ نشان داده شده است.



شکل ۴-۲۲- پیش بینی شبکه PINN از رشد تومور در موقعیت های اولیه ی متفاوت

نتایج به دست آمده نشان می دهد که این شبکه قادر است رشد تومور را در موقعیت های اولیه ی مختلف با دقت قابل توجهی پیش بینی کند. این توانایی نه تنها بیانگر قدرت مدل در بازتولید دقیق رفتار فیزیکی سیستم است، بلکه نشان دهنده ی انعطاف پذیری بالای آن در شبیه سازی شرایط متنوع فیزیکی می باشد.

فصل ۵ - جمع بندی و پیشنهادها

۵-۱ مقدمه

در فصل های سوم و چهارم، ساختار محاسباتی حاکم بر شبکه های عصبی فیزیک آگاه و نتایج حاصل از آن ارائه شد. در این فصل، ابتدا به تشریح و تفسیر نتایج به دست آمده پرداخته می شود و سپس پیشنهاد هایی در مورد مدل شبکه های عصبی فیزیک آگاه حاکم بر مسئله رشد تومور مغزی برای پژوهش های آینده بیان می شود.

۵-۲ جمع بندی نتایج به دست آمده

این پژوهش با تاکید بر اهمیت مدل سازی دقیق و آگاه از فیزیک مسئله، نشان می دهد که شبکه های عصبی معمولی که به صورت مستقیم از داده ها آموزش می بینند، ممکن است علی رغم داشتن مقادیر خطای کم، نتایج غیرقابل اعتمادی ارائه دهند. به همین دلیل، ضرورت استفاده از شبکه های عصبی فیزیک آگاه مطرح می شود، چرا که این نوع شبکه ها قادرند از روابط فیزیکی حاکم بر مسئله برای بهبود دقت و قابل اعتماد بودن پیش بینی ها استفاده کنند.

در این پژوهش، تاثیر انواع مختلف ابرپارامترهای شبکه عصبی، مانند تعداد لایه‌ها، تعداد نورون‌ها، و نرخ یادگیری مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد که افزایش بیش از حد تعداد لایه‌ها و نورون‌ها نه تنها منجر به بهبود عملکرد مدل نمی‌شود، بلکه ممکن است باعث افزایش خطا یا پیچیدگی محاسبات شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که برای دستیابی به عملکرد بهینه، باید تعادل مناسبی میان ابرپارامترها برقرار شود. به این منظور، از فرآیند میزان‌سازی ابرپارامترها در این پژوهش برای یافتن ابرپارامترهایی که منجر به کمترین خطا می‌شوند، استفاده شده است.

برای ارزیابی توانایی تعمیم مدل به داده‌های جدید، دو مجموعه داده‌ی جداگانه شامل داده‌های آموزشی و تست استفاده شده‌اند. این تفکیک، به جلوگیری از مسئله برازش بیش از حد کمک می‌کند و توانایی مدل را در پیش‌بینی داده‌هایی که قبلاً دیده نشده‌اند، می‌سنجد.

یکی از نتایج این تحقیق، بررسی تاثیر ضرایب خطای عوامل مختلف بر عملکرد مدل است. مشاهده می‌شود که تمرکز بیش از حد بر کاهش یک نوع خطا (مانند خطای مربوط به باقی مانده معادله حاکم) به بهبود آن خطای خاص منجر می‌شود، اما در عین حال خطای کلی مدل را افزایش می‌دهد. این موضوع نشان می‌دهد که تنظیم متوازن ضرایب خطا نقش کلیدی در بهبود عملکرد کلی مدل دارد.

این پژوهش همچنین نشان می‌دهد که استفاده از پرتودرمانی، توزیع چگالی سلول‌های تومور را کاهش می‌دهد که اثربخشی مثبت این نوع درمان را تأیید می‌کند. در نهایت، تاثیر تغییر در پارامترهای موثر بر درمان بررسی می‌شود. نتایج نشان می‌دهند که ضریب حساسیت به درمان نقش قابل توجهی در موفقیت درمان ایفا می‌کند و تغییرات هدفمند در این پارامتر، می‌تواند به بهبود نتایج درمانی منجر شود. در جمع بندی کلی، این نتایج نشان‌دهنده اهمیت استفاده از روش PINN برای پیش‌بینی دقیق تر رشد تومور است که در تحلیل و بهینه‌سازی فرایندهای درمانی کاملاً موثر خواهد بود.

۳-۵ پیشنهادها برای پژوهش‌های آتی

در این پژوهش، به دلیل ساده‌سازی‌های لازم برای روند حل مسئله، برخی محدودیت‌ها وجود داشته است که پیشنهادها مطرح‌شده برای تحقیقات آتی می‌تواند به رفع این محدودیت‌ها و ارتقای دقت مدل کمک کند. این پیشنهادها به شرح زیر هستند:

- استفاده از رویکرد چندمقیاسی

در این مطالعه، رشد تومور مغزی به صورت تکمقیاسی در نظر گرفته شده است. این رویکرد ساده سازی شده است، اما در عمل، فرایند رشد تومور شامل تعاملات پیچیده ای در مقیاس های مختلف (مانند سلولی، بافتی، و ارگانی) است. اعمال یک رویکرد چندمقیاسی در شبکه PINN می تواند این تعاملات را به صورت دقیق تر مدل سازی کند. چنین رویکردی نیازمند ترکیب داده ها و قوانین حاکم بر مقیاس های مختلف است و می تواند به درک عمیق تری از فرایند رشد تومور منجر شود.

- در نظر گرفتن اثر بافت ناهمگن و محیط ویسکوالاستیک:

در واقعیت، مغز یک محیط ناهمگن و ویسکوالاستیک است. اضافه کردن ویژگی های بافت مغز به معادلات و پیاده سازی آن ها در شبکه PINN می تواند مدل را به شرایط واقعی نزدیک تر کند و دقت پیش بینی ها را افزایش دهد. برای این منظور، لازم است ویژگی های مکانیکی و ساختاری بافت مغز به طور دقیق استخراج و در مدل گنجانده شوند.

-تقریب دامنه شبکه با هندسه های پیچیده تر:

در این پژوهش، دامنه ی مدل سازی برای سادگی با فرضیات هندسی ساده سازی شده به شکل مربع تقریب زده شده است. استفاده از هندسه های پیچیده تر و واقعی تر مغز می تواند در افزایش دقت مدل موثر باشد.

- تحلیل تصاویر رشد تومور به کمک شبکه PINN:

شبکه PINN قابلیت تحلیل و پردازش تصاویر را نیز داراست. یکی از پیشنهادها، استفاده از این شبکه برای تحلیل داده های تصویری رشد تومور است. این کار می تواند با استفاده از تصاویر MRI یا CT اسکن انجام شود و داده های به دست آمده برای آموزش و ارزیابی مدل مورد استفاده قرار گیرند.

-استفاده از داده های واقعی بیماران:

در این پژوهش، از داده های عددی تولید شده برای آموزش مدل استفاده شده است. با این حال، دسترسی به داده های واقعی بیماران (از پایگاه های داده پزشکی) می تواند نتایج را به شرایط واقعی نزدیک تر کند. ترکیب داده های واقعی با رویکرد PINN، مدل را هم از نظر دقت و هم از نظر کاربرد بالینی بهبود می بخشد.

- [1] Shahi S and Mohammadi S, A Multiscale Finite Element Simulation of Human Aortic Heart Valve, Appl. Mech. Mater., vol. 367, pp. 275–279, Aug. 2013, doi: 10.4028/www.scientific.net/AMM.367.275
- [۲] جان فدا م، "شبیه سازی چندمقیاسی آسیب مغز تحت بارگذاری ضربه ای"، دانشگاه تهران، ۲۰۱۸.
- [۳] خاکسار ک، "شبیه سازی پدیده ترمیم محیطهای آسیب دیده با تاکید بر سیستمهای نرم بیومکانیکی"، دانشگاه تهران، ۲۰۲۰.
- [۴] زمانی م، "شبیه سازی عددی فرآیند بهبود شکستگی در بافت های سخت بیولوژیکی"، دانشگاه تهران، ۲۰۲۲.
- [۵] عباسی ا، "بررسی ارتعاشات بافت های نرم آسیب دیده"، دانشگاه تهران، ۲۰۲۴.
- [6] Mohammadi S. Multiscale Biomechanics: Theory and Applications. John Wiley & Sons; 2023 Jun 9.
- [7] <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/brain-tumor/symptoms-causes/syc-20350084>
- [8] <https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/tumors/choroid-plexus-tumors>
- [9] <https://neurochirurgie.insel.ch/en/what-we-treat/brain-tumor/pineal-tumor>
- [10] Swanson KR, Alvord Jr EC, Murray JD. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. Cell proliferation. 2000 Oct;33(5):317-29.
- [11] Galanis E, Buckner J. Chemotherapy for high-grade gliomas. British journal of cancer. 2000 Apr;82(8):1371-80.
- [12] Martens C, Rovai A, Bonatto D, Metens T, Debeir O, Decaestecker C, Goldman S, Van Simaey G. Deep learning for reaction-diffusion glioma growth modeling: Towards a fully personalized model?. Cancers. 2022 May 20;14(10):2530.
- [13] Brain-Tumor-Progression_masktumoronly, Kaggle , Jan 10, 2022, <https://www.kaggle.com/datasets/sosonger/braintumorprogressionmasktumoronly>
- [14] Kaggle.com
- [15] Subramanian S, Gholami A, Biros G. Simulation of glioblastoma growth using a 3D multispecies tumor model with mass effect. Journal of mathematical biology. 2019 Aug 15;79:941-67.
- [16] Segel LA, JD Murray: Mathematical Biology , Volume I (An Introduction) and Volume II (Spatial Models and Biomedical Applications). Mathematical Medicine and Biology: A Journal of the IMA. 2003 Dec;20(4):377-8.

- [17] Özüğurlu E. A note on the numerical approach for the reaction–diffusion problem to model the density of the tumor growth dynamics. *Computers & Mathematics with Applications*. 2015 Jun 1;69(12):1504-17.
- [18] Balcerak M, Ezhov I, Karnakov P, Litvinov S, Koumoutsakos P, Weidner J, Zhang RZ, Lowengrub JS, Wiestler B, Menze B. Individualizing glioma radiotherapy planning by optimization of a data and physics informed discrete loss. *arXiv preprint arXiv:2312.05063*. 2023 Dec 8.
- [19] Sakai K, Hayashi T, Sakai Y, Mada J, Tonami K, Uchijima Y, Kurihara H, Tokihiro T. A three-dimensional model with two-body interactions for endothelial cells in angiogenesis. *Scientific Reports*. 2023 Nov 23;13(1):20549.
- [20] Tang L, Van De Ven AL, Guo D, Andasari V, Cristini V, Li KC, Zhou X. Computational modeling of 3D tumor growth and angiogenesis for chemotherapy evaluation. *PloS one*. 2014 Jan 3;9(1):e83962.
- [21] Nikmaneshi MR, Firoozabadi B. Investigation of cancer response to chemotherapy: a hybrid multi-scale mathematical and computational model of the tumor microenvironment. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2022 Aug;21(4):1233-49.
- [22] Nikmaneshi MR, Jain RK, Munn LL. Computational simulations of tumor growth and treatment response: Benefits of high-frequency, low-dose drug regimens and concurrent vascular normalization. *PLoS Computational Biology*. 2023 Jun 8;19(6):e1011131.
- [23] Vavourakis V, Wijeratne PA, Shipley R, Loizidou M, Stylianopoulos T, Hawkes DJ. A validated multiscale in-silico model for mechano-sensitive tumour angiogenesis and growth. *PLoS computational biology*. 2017 Jan 26;13(1):e1005259.
- [24] Zheng X, Sweidan M. A mathematical model of angiogenesis and tumor growth: analysis and application in anti-angiogenesis therapy. *Journal of Mathematical Biology*. 2018 Nov;77:1589-622.
- [25] Fredrich T, Rieger H, Chignola R, Milotti E. Fine-grained simulations of the microenvironment of vascularized tumours. *Scientific Reports*. 2019 Aug 12;9(1):11698.
- [26] Yanagisawa H, Sugimoto M, Miyashita T. Mathematical simulation of tumour angiogenesis: angiopoietin balance is a key factor in vessel growth and regression. *Scientific reports*. 2021 Jan 11;11(1):419.
- [27] ElKalaawy N, Wassal A. Methodologies for the modeling and simulation of biochemical networks, illustrated for signal transduction pathways: A primer. *Biosystems*. 2015 Mar 1;129:1-8.
- [28] Jenner AL, Kelly W, Dallaston M, Araujo R, Parfitt I, Steinitz D, Pooladvand P, Kim PS, Wade SJ, Vine KL. Examining the efficacy of localised gemcitabine therapy for the treatment of pancreatic cancer using a hybrid agent-based model. *PLOS Computational Biology*. 2023 Jan 17;19(1):e1010104.

- [29] Ji Z, Zhao W, Lin HK, Zhou X. Systematically understanding the immunity leading to CRPC progression. *PLoS computational biology*. 2019 Sep 10;15(9):e1007344.
- [30] Rahman MM, Feng Y, Yankeelov TE, Oden JT. A fully coupled space–time multiscale modeling framework for predicting tumor growth. *Computer methods in applied mechanics and engineering*. 2017 Jun 15;320:261–86.
- [31] Jafari Nivlouei S, Soltani M, Shirani E, Salimpour MR, Travasso R, Carvalho J. A multiscale cell-based model of tumor growth for chemotherapy assessment and tumor-targeted therapy through a 3D computational approach. *Cell proliferation*. 2022 Mar;55(3):e13187.
- [32] Mlynarski P, Delingette H, Criminisi A, Ayache N. Deep learning with mixed supervision for brain tumor segmentation. *Journal of Medical Imaging*. 2019 Jul 1;6(3):034002.
- [33] Mittal M, Goyal LM, Kaur S, Kaur I, Verma A, Hemanth DJ. Deep learning based enhanced tumor segmentation approach for MR brain images. *Applied Soft Computing*. 2019 May 1;78:346–54.
- [34] Sun L, Zhang S, Chen H, Luo L. Brain tumor segmentation and survival prediction using multimodal MRI scans with deep learning. *Frontiers in neuroscience*. 2019 Aug 16;13:810.
- [35] Saeedi S, Rezayi S, Keshavarz H, R. Niakan Kalhori S. MRI-based brain tumor detection using convolutional deep learning methods and chosen machine learning techniques. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2023 Jan 23;23(1):16.
- [36] Abdusalomov AB, Mukhiddinov M, Whangbo TK. Brain tumor detection based on deep learning approaches and magnetic resonance imaging. *Cancers*. 2023 Aug 18;15(16):4172.
- [37] Tampu IE, Haj-Hosseini N, Blystad I, Eklund A. Deep learning-based detection and identification of brain tumor biomarkers in quantitative MR-images. *Machine Learning: Science and Technology*. 2023 Sep 4;4(3):035038.
- [38] Solanki S, Singh UP, Chouhan SS, Jain S. A systematic analysis of magnetic resonance images and deep learning methods used for diagnosis of brain tumor. *Multimedia Tools and Applications*. 2024 Mar;83(8):23929–66.
- [39] Kumar PS, Sakthivel VP, Raju M, Sathya PD. Brain tumor segmentation of the FLAIR MRI images using novel ResUnet. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2023 Apr 1;82:104586.
- [40] Zhang RZ, Ezhov I, Balcerak M, Zhu A, Wiestler B, Menze B, Lowengrub JS. Personalized predictions of glioblastoma infiltration: Mathematical models, physics-informed neural networks and multimodal scans. *Medical Image Analysis*. 2024 Dec 12:103423.
- [41] Rodrigues JA. Using Physics-Informed Neural Networks (PINNs) for Tumor Cell Growth Modeling. *Mathematics*. 2024 Apr 16;12(8):1195.

- [42] Marušić M, Bajzer Ž, Freyer JP, Vuk-Pavlović S. Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models. *Cell proliferation*. 1994 Feb;27(2):73-94.
- [43] Weidner J, Ezhov I, Balcerak M, Metz MC, Litvinov S, Kaltenbach S, Feiner L, Lux L, Kofler F, Lipkova J, Latz J. A Learnable Prior Improves Inverse Tumor Growth Modeling. *arXiv preprint arXiv:2403.04500*. 2024 Mar 7.
- [44] Lipková J, Angelikopoulos P, Wu S, Alberts E, Wiestler B, Diehl C, Preibisch C, Pyka T, Combs SE, Hadjidakis P, Van Leemput K. Personalized radiotherapy design for glioblastoma: integrating mathematical tumor models, multimodal scans, and Bayesian inference. *IEEE transactions on medical imaging*. 2019 Feb 27;38(8):1875-84.
- [45] Shen D, Liu T, Peters TM, Staib LH, Essert C, Zhou S, Yap PT, Khan A, editors. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention—MICCAI 2019: 22nd International Conference, Shenzhen, China, October 13–17, 2019, Proceedings, Part II*. Springer Nature; 2019 Oct 10.
- [46] Karniadakis GE, Kevrekidis IG, Lu L, Perdikaris P, Wang S, Yang L. Physics-informed machine learning. *Nature Reviews Physics*. 2021 Jun;3(6):422-40.
- [47] Hastie, Trevor; Tibshirani, Robert (2009). *The Elements of Statistical Learning: Data mining, Inference, and Prediction* (). New York: Springer. pp. 485–586
- [48] Mitchell TM. *Machine learning*. New York: McGraw-hill; 1997 Mar 1.
- [49] Mehlig B. *Machine learning with neural networks: an introduction for scientists and engineers*. Cambridge University Press; 2021 Oct 28.
- [50] Shiloh-Perl L, Giryas R. Introduction to deep learning. In *Machine Learning for Data Science Handbook: Data Mining and Knowledge Discovery Handbook 2023* Feb 26 (pp. 301-338). Cham: Springer International Publishing.
- [51] Bengio Y, Goodfellow I, Courville A. *Deep learning*. Cambridge, MA, USA: MIT press; 2017.
- [52] Lu L, Meng X, Mao Z, Karniadakis GE. DeepXDE: A deep learning library for solving differential equations. *SIAM review*. 2021;63(1):208-28.
- [53] Swanson KR, Alvord Jr EC, Murray JD. A quantitative model for differential motility of gliomas in grey and white matter. *Cell proliferation*. 2000 Oct;33(5):317-29.
- [54] Cuomo S, Di Cola VS, Giampaolo F, Rozza G, Raissi M, Piccialli F. Scientific machine learning through physics-informed neural networks: Where we are and what's next. *Journal of Scientific Computing*. 2022 Sep;92(3):88.

- [55] Rockne R, Alvord EC, Rockhill JK, Swanson KR. A mathematical model for brain tumor response to radiation therapy. *Journal of mathematical biology*. 2009 Apr;58:561-78.
- [56] Liashchynskyi P, Liashchynskyi P. Grid search, random search, genetic algorithm: a big comparison for NAS. *arXiv preprint arXiv:1912.06059*. 2019 Dec 12.

Abstract

Recent advances in computational methods and the development of artificial intelligence tools, particularly in deep learning and neural networks, have opened new horizons in the analysis and prediction of complex problems across various fields such as engineering, fundamental physics and biology. One of the most significant research challenges in this area is the study of tumor growth in different tissues, which faces numerous difficulties due to biological complexities and limited access to reliable clinical data.

This research, which focuses on the study of brain tumor growth, initially generates reliable synthetic data by solving the partial differential equations governing the physics of the problem. These data are utilized as a substitute for real-world data, which are less accessible due to various limitations. Next, a Physics-Informed Neural Network (PINN) approach is applied, utilizing the governing equations of tumor growth alongside available data sets to provide accurate predictions of tumor dynamics over time and space.

The PINN network combines the simulation data, derived from the governing equations of tumor growth, with deep learning to provide high-precision predictions of tumor progression. Incorporating the physical laws that govern the physiological problem allows for predictions that are more consistent with the actual behavior of tumor growth.

The goal of this study is to develop a model capable of simulating brain tumor growth and predicting its temporal and spatial changes for both treatment and non-treatment cases, based on limited available data without requiring very complex computational analysis. The results of this model could serve as a valuable tool for medical teams in evaluating the effectiveness of therapeutic methods.

Keywords: Brain Tumor Growth, Artificial Intelligence, Deep Learning, Physics-Informed Neural Network



University of Tehran
College of Engineering
School of Civil Engineering



Development of a physics informed neural network (PINN) method for soft tissue growth modelling

A thesis submitted to the Graduate Studies Office

In partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Civil Engineering

By:

Motahare Matin

Supervisor:

Dr. Soheil Mohammadi

January 2025