

بهینه‌سازی سامانه چینش اپتیکی در تصویربرداری فلورسنت مولکولی جهت بهبود دقت مرحله بازسازی از طریق محاسبه ماتریس ژاکوبین

خلاصه

مقدمه: توموگرافی فلورسنت مولکولی یک روش تصویربرداری از حیوانات کوچک است و امکان مشاهده سه‌بعدی توزیع فلورسنت را فراهم می‌کند. اما به دلیل غالب بودن پدیده پراکندگی در بافت‌های بیولوژیک، بخش زیادی از اطلاعات از دست می‌رود. از دست دادن بخشی از اطلاعات منجر به ایجاد مسئله ill posed در مرحله بازسازی و کاهش دقت بازسازی می‌شود. در این تحقیق نشان داده می‌شود مسئله ill posed بودن بازسازی تا حد زیادی می‌تواند از طریق بهینه‌سازی هندسه منبع- آشکارساز بهبود یابد.

روش بررسی: ابتدا طی یک مطالعه شبیه‌سازی با نرم‌افزار NIRFAST با استفاده از یک الگوریتم بهینه‌سازی و با کاربرد Curvature Parameter تابع جمعی حساسیت، هندسه بهینه آشکارسازی تعیین شد. جهت مقایسه با پارامتر CP، پارامتر دیگری تحت عنوان Total Variation محاسبه شد. سپس یک سیستم تصویربرداری فلورسنت مولکولی با چینش ویژه طراحی شد. در نهایت، طی یک مطالعه تجربی کیفیت تصاویر بازسازی شده در دو هندسه بهینه و مرجع با استفاده از سه پارامتر MSE, SNR, AUC of ROC مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته‌ها: مقادیر دو پارامتر u و TV به ترتیب در هندسه بهینه $2/38$ و $100/66$ و در هندسه مرجع $30/54$ و 1260 می‌باشد. مقادیر سه پارامتر AUC of ROC , SNR , MSE در هندسه بهینه به ترتیب $10^{-4} \times 0.35$ ، $26/7$ ، 0.98 و در هندسه مرجع $10^{-4} \times 0.174$ ، $23/82$ ، 0.97 است که مطابق با بررسی‌های آماری انجام شده در دو هندسه مذکور، تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: هندسه بهینه‌شده توسط الگوریتم بهینه‌سازی موجب ارتقاء دقت بازسازی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: توموگرافی فلورسنت مولکولی، تابع حساسیت کلی

آنیسا ابراهیم پور^۱
مرجانه حجازی^۲
بهادر مکی آبادی^۴

۱. کارشناسی ارشد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. دانشیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی مرکز تصویربرداری سلولی-مولکولی بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. استادیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول: مرجانه حجازی، تلفن: ۰۲۱-۶۶۴۳۹۸۳۱
پست الکترونیک: mhejazi.tums.ac.ir

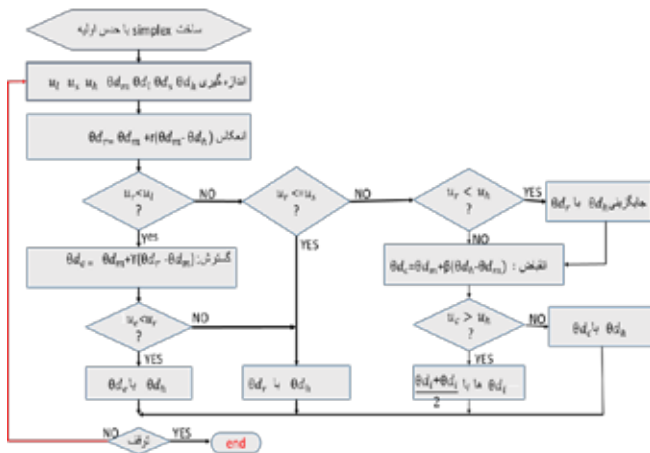
مقدمه

برش‌نگاری فلورسنت مولکولی (FMT)، روشی غیرتهاجمی و غیریونیزان برای تعیین ضایعات در حد سلولی با هدف تصویربرداری از حیوانات درحوزه‌های تحقیقاتی و کلینیکی می‌باشد. در حال حاضر در زمینه شناسایی سرطان، مکان‌یابی تومور، بررسی سیر پیشرفت بیماری و متاستاز، بررسی اثرات داروهای جدید بر حیوانات کوچکی مانند موش بدون برش بافتی و درخصوص تشخیص، طبقه‌بندی و ارزیابی اختلالات نورولوژیک نقش مهمی را ایفا می‌کند و عملکرد آن بر اساس توانایی ماده فلورسنت به جذب پرتو در طول موجی خاص و ساطع کردن پرتو در طول موج‌های بالاتر می‌باشد. اما آنچه قابل ذکر و تأمل است از دست دادن بخش زیادی از اطلاعات به دلیل وجود پراکندگی الاستیک فوتون‌های عبوری از بافت می‌باشد. برای جبران این نقیصه می‌بایست تمهیداتی اندیشید. یکی از روش‌هایی که صورت می‌پذیرد کاربرد اطلاعات ساختاری و آناتومیکی است که مستلزم کاربرد دستگاه‌هایی نظیر سی‌تی‌اسکن و ام‌آر‌آی می‌باشد. دیگری بررسی و بهینه‌سازی هندسه نسبی آشکارسازها نسبت به منبع است تا از این طریق محتوای اطلاعات دریافتی توسط آشکارسازها افزایش یابد.

یافتن هندسه بهینه منبع-آشکارساز به جهت ارتباط تنگاتنگ آن با کیفیت تصاویر بازسازی‌شده در بین محققان سال‌ها موضوعی چالش برانگیز بوده است. در گذشته پارامترهای مختلفی نظیر SVD و تعامد جهت ارزیابی هندسه‌های مختلف منبع-آشکارساز استفاده شده است [۱-۳]. در سال ۲۰۰۱، کالور و همکاران جهت ارزیابی هندسه‌های مختلف منبع-آشکارساز با به کارگیری شبیه‌سازی دوبعدی (در هندسه عبوری صفحه موازی) و در سیستم‌های توموگرافی انتشار نوری از تکنیک SVD استفاده کردند [۴]. آن‌ها این روش را در شرایط گوناگون بازه نمونه‌برداری و میدان دید با هدف بهینه‌سازی آن‌ها انجام دادند. به این صورت که ابتدا به صورت پیش فرض فاصله میان آشکارسازها را مساوی در نظر گرفتند. سپس از طریق تغییر میدان دید با تعداد ثابت آشکارسازها و ایجاد دانسیته‌های نمونه‌برداری مختلف، به ارزیابی شرایط گوناگون پرداختند. روش مذکور بر روی ماتریس ژاکوبین اعمال می‌شود و با تعیین میزان داده‌های مفید (مقادیر ویژه) و مستقل (Independence) موجود در ماتریس ژاکوبین در شرایط مختلف هندسی، آن‌را ارزیابی می‌کند. در سال ۲۰۰۳، دهقانی و همکاران در جستجوی بهینه‌سازی موقعیت فیبرهای ورودی و خروجی به بافت برای مطالعه مغز حیوانات کوچک از شبیه‌سازی استفاده کردند و برای ارزیابی موقعیت‌های مختلف روش SVD را به کار بردند [۵]. در سال ۲۰۰۹، تیان و همکاران جهت ارزیابی ۶ هندسه مختلف در سیستم‌های توموگرافی انتشار نوری و با کاربرد فیبر بین منبع-آشکارساز، صرفاً از ارزیابی کیفی تصاویر بازسازی بهره جستند [۶]. در سال ۲۰۱۰، لبلون دلایلی برای محدودیت‌های SVD

یافت. در روش SVD، ماتریس ژاکوبین به سه ماتریس حاوی داده‌های اندازه‌گیری شده آشکارسازها تجزیه می‌شود و با توجه به ابعاد بسیار بزرگ ماتریس ژاکوبین زمان بسیار زیادی صرف خواهد شد. در گذشته برای استفاده از روش مذکور محققان ملزم به استفاده از هندسه دوبعدی و یا سه‌بعدی بسیار ساده بودند و با تعداد گره‌ها را تا حد امکان کاهش می‌دادند تا مشکل صرف زمان را مرتفع سازند [۷]. در سال ۲۰۱۲، بنفرت و همکاران برای بررسی هندسه‌های مختلف از تکنیک تعامد ماتریس ژاکوبین استفاده کردند تا دریابند میزان اطلاعات غیر قابل بازسازی در روند بازسازی در هندسه‌های مختلف چه میزان است [۸]. اما، روش‌های مذکور (SVD و تعامد) به‌تنهایی نمی‌توانند هندسه‌های مختلف را ارزیابی کنند زیرا به دلیل ماهیتشان با تغییر جایگاه منبع-آشکارساز به‌طور پیوسته تغییر نمی‌کنند [۹]. لذا در این پروژه از تغییرات تابع جمعی حساسیت جهت ارزیابی هندسه‌های مختلف استفاده شد [۱۰-۱۳]. دهقانی در سال ۲۰۰۹ و ژان در سال ۲۰۱۲ به این مسئله که یکنواختی حساسیت کلی تابعی از هندسه تصویربرداری و استراتژی نمونه‌برداری است، توجه نمودند. آن‌ها منبع-آشکارساز را در فاصله‌های مختلف بر روی سر انسان (سیستم DOT) قرار دادند و تابع جمعی حساسیت متناسب با آن را محاسبه کردند و برای بررسی میزان تغییرات حساسیت، پروفایل آن‌را ترسیم نمودند [۱۴ و ۱۵]. گوان‌زو و همکاران در سال ۲۰۱۲ با ایجاد تغییراتی در موقعیت منبع-آشکارساز در مد تصویربرداری بازتابی، غیریکنواختی تابع حساسیت را بهینه نمودند و جهت ارزیابی میزان غیریکنواختی در تابع حساسیت، پروفایل تابع جمعی حساسیت آن‌را ترسیم نمودند [۱۶]. استفاده از پروفایل در تغییرات حساسیت نوعی ارزیابی کیفی و نظری می‌باشد. لذا برای ارزیابی کمی تغییرات از پارامتر Curvature Parameter استفاده شد. این پارامتر از اعمال یک اپراتور لاپلاسین بر روی تابع جمعی حساسیت به دست می‌آید. هولت و همکاران در سال ۲۰۱۴ طی یک روند شبیه‌سازی، درصد بهینه‌سازی موقعیت آشکارسازها در سیستم‌های تصویربرداری توموگرافی انتشار نوری (DOT) برآمدند و میزان غیریکنواختی تابع جمعی حساسیت (CP) را به‌عنوان یک پارامتر مناسب جهت ارزیابی هندسه‌های مختلف منبع-آشکارساز معرفی نمودند [۹، ۱۷ و ۱۸]. همچنین در سال ۲۰۱۴ نمایی و همکاران با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو برای بهینه‌سازی هندسه تصویربرداری از پارامتر CP استفاده نمودند [۱۹]. پارامتر مذکور تابع پیوسته‌ای از موقعیت هندسی آشکارسازها می‌باشد و از طریق پیش‌بینی کیفیت تصویربرداری امکان جستجوی یک هندسه بهینه را فراهم می‌آورد. در اجماع می‌توان گفت یک تابع جمعی حساسیت یکنواخت‌تر، مبین یک هندسه مناسب‌تر است. لذا برای جستجوی هندسه‌ای که دارای غیریکنواختی نسبتاً کمتری باشد، از یک الگوریتم مینیمم‌سازی استفاده شده است. هدف اصلی این تحقیق این است که از طریق بهینه‌سازی موقعیت آشکارسازها در مقابل منبع، گامی در جهت

مختلف قرار می‌دهد و در هر جایگشت مقدار تابع u را محاسبه می‌کند. در نهایت هندسه‌ای از آشکارسازها که تابع u آن مقدار کمتری دارد را به‌عنوان هندسهٔ بهینه معرفی می‌کند. مطابق شکل (۱) ابتدا یک سیمپلکس (ساده‌ترین شکل هندسی) با حدس اولیه تشکیل شد و سپس طی مراحل انعکاس، انبساط و یا انقباض مینیمم‌سازی تابع ارزیابی صورت پذیرفت [۲۰ و ۲۱].



شکل ۱: دیاگرام مراحل الگوریتم مینیمم‌سازی

در فلوچارت بالا متغیرهای به‌کاررفته شامل d_i - نقاط رؤس شکل هندسی (سیمپلکس)، u_i - مقادیر تابع به‌ازای رؤس سیمپلکس (مقدار پارامتر u به‌ازای چینش‌های مختلف هندسی)، θd_i - نقطه‌ای از سیمپلکس که مقدار تابع (u) در آن بیشترین است، θd_s - نقطه‌ای از سیمپلکس که مقدار آن دومین مقدار ماکزیمم تابع است، θd_l - نقطه‌ای از سیمپلکس که مقدار تابع در آن کمترین است، θd_m - مرکز ثقل همهٔ نقاط سیمپلکس غیر از نقطهٔ ماکزیمم، γ - ضریب انعکاس، β - ضریب انقباض می‌باشد.

۲-۱-۲- ماتریس ژاکوبین

همان‌طور که ذکر شد، الگوریتم مینیمم‌سازی نوشته‌شده به یک تابع جهت ارزیابی شرایط گوناگون هندسی نیازمند است. لذا، از ویژگی‌های این ماتریس جهت ارزیابی آشکارسازها در چینش‌های گوناگون هندسی استفاده شد. ماتریس ژاکوبین توسط نرم‌افزار NIRFAST و با استفاده از روش $adjoint$ محاسبه شد [۲۲ و ۲۳]. ماتریس ژاکوبین بیان‌کنندهٔ یک رابطه بین تغییرات ایجادشده در اطلاعات دریافتی آشکارسازها به تغییرات جزئی در خصوصیات نوری بافت می‌باشد. درواقع، درایه‌های ماتریس ژاکوبین مبین حساسیت گره‌های مش است. این ماتریس از دو زیرماتریس تشکیل شده و بیان‌کنندهٔ نسبت تغییرات شدت دریافتی آشکارسازها نسبت به تغییرات در دو مؤلفه از ویژگی‌های نوری شامل ضریب جذب و ضریب دیفیوژن است.

ارتقاء کیفیت تصاویر بازسازی‌شده بر دارد. قابل ذکر است بهینه‌سازی موقعیت آشکارسازها در سیستم‌های FMT با توجه به کاربرد دوربین CCD در فاز نمونه‌برداری از داده‌ها به‌کار می‌رود.

روش بررسی

۱-۲- بخش شبیه‌سازی

در این بخش از نرم‌افزار NIRFAST در فضای matlab جهت شبیه‌سازی استفاده شد که با استفاده از روش اجزای محدود (FEM) در فضای دوبعدی و سه‌بعدی طراحی شده است. ابتدا، یک مش دوبعدی جهت شبیه‌سازی بافت بدن موش با شعاع ۲۰ میلی‌متر، مختصات مرکز (۰،۰) میلی‌متر، فاصلهٔ گره‌ها ۰/۲۸ میلی‌متر، تعداد گره‌ها ۷۹۸۷ میلی‌متر تعداد عناصر تشکیل‌دهنده ۵۵۰۰ و با ضریب جذب ۰/۱۱ $1/cm$ و ضریب پراکندگی کاهش‌یافته ۸/۱ $1/cm$ ساخته شد. ۳۶ منبع با فاصلهٔ ۱۰ درجه حول مش چیده شد. در مقابل هر منبع ۱۰ آشکارساز در یک میدان بادبزی ۱۰ درجه و با فاصلهٔ مساوی (هندسهٔ مرجع) قرار گرفت. هدف اصلی این تحقیق بهینه‌سازی موقعیت آشکارسازها در مقابل منبع می‌باشد. لذا به این منظور، یک الگوریتم مینیمم‌سازی در محیط نرم‌افزار matlab نوشته شد. این الگوریتم، آشکارسازها را در موقعیت‌های مختلف قرار می‌دهد و ضمن ارزیابی و مقایسهٔ چیدمان‌های گوناگون، در نهایت بهترین موقعیت را برمی‌گزیند. الگوریتم نوشته‌شده جهت یافتن هندسهٔ بهینه به دو ورودی تحت‌عنوان تابع ارزیابی و حدس اولیه نیاز دارد. الگوریتم مذکور برای یافتن بهترین هندسه، آشکارسازها را در هر جایگشت توسط پارامتری به‌نام (u) Curvature Parameter مورد ارزیابی قرار می‌دهد و آنرا مینیمم می‌سازد. پارامتر مذکور تابعی پیوسته از موقعیت آشکارسازها می‌باشد و با آن دارای ارتباط تنگاتنگی است. جهت محاسبهٔ پارامتر u متعلق به یک هندسه ابتدا ماتریس ژاکوبین و سپس تابع جمعی حساسیت محاسبه می‌شود. در نهایت، با اعمال یک اپراتور لاپلاسیان بر تابع جمعی حساسیت، عدد غیر یکنواختی تعیین می‌شود که در ادامه به تفصیل توضیح داده خواهد شد. الگوریتم بهینه‌سازی، علاوه بر یک تابع ارزیابی، به ورودی دیگری هم تحت عنوان حدس اولیه نیاز دارد. با اعمال حدس اولیه برای الگوریتم تعیین می‌شود که در چه محدوده‌ای جستجو کند. چند ردیف حدس اولیه از جایگاه آشکارسازها در یک میدان بادبزی ۱۰ درجه در مقابل منبع به‌صورت کاملاً رندوم و تصادفی برای الگوریتم تعیین می‌شود. سپس الگوریتم در همان محدوده جایگشت‌های مختلف هندسی را با استفاده از تابع ارزیابی محک می‌زند و در نهایت بهترین موقعیت را تعیین می‌کند.

۱-۲-۱- الگوریتم مینیمم‌سازی

الگوریتم مینیمم‌سازی نوشته‌شده آشکارسازها را در موقعیت‌های

آن‌ها را ارزیابی می‌کند و هندسه متعلق به کمترین مقدار پارامتر CP را به‌عنوان بهترین هندسه معرفی می‌کند. غیریکنواختی تابع جمعی حساسیت پارامتری است که با تغییرات موقعیت منبع و آشکارساز به‌طور پیوسته تغییر می‌کند. اهمیت یکنواختی به این دلیل است که چنانچه منطقه تصویربرداری همگن باشد، انتظار می‌رود که حساسیت یکنواختی در حیطه تصویربرداری نیز وجود داشته باشد. جهت ارزیابی و مقایسه یکنواختی تابع حساسیت از پارامتری به‌نام Curvature Parameter استفاده شده است. این پارامتر همان‌طور که از نامش پیداست، غیر یکنواختی‌ها و انحنایها را از طریق رابطه (۴) برجسته و مشخص می‌کند.

$$u = \|LS\| \quad (4)$$

در معادله بالا u - پارامتر CP، L - پراتور لاپلاسی و S - تابع حساسیت کلی است.

۲-۱-۵- ارزیابی نتایج حاصل از الگوریتم بهینه‌سازی با پارامتر تغییرات کلی (Total Variation)

پارامتر TV، جهت ارزیابی میزان همواری و یکنواختی یک تابع و گراف به‌کار می‌رود. در یک بیان جامع این پارامتر برابر است با:

$$V = \|\text{grad}(S)\| \quad (5)$$

S - تابع حساسیت کلی

۲-۲- بخش تجربی

۲-۲-۱- طراحی سامانه تصویربرداری

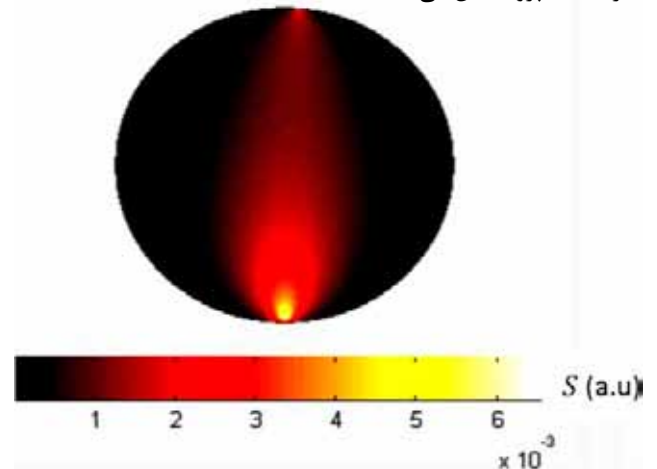
در ابتدا سیستم تصویربرداری نوری فلورسنت براساس قوانین اپتیکی طراحی شد (شکل ۳). دستگاه توموگرافی نوری که براساس برخورد نور لیزر به بافت و ثبت پرتوهای عبوری و پراکنده توسط دوربین عمل می‌کند، شامل اجزای اعم از لیزر، آینه، جایگاه مدور قرارگیری نمونه، فیلتر، دوربین و عدسی آبجکتیو است. در این سامانه سه عدد لیزر DPSS با طول موج‌های ۴۷۳، ۵۳۲ و ۷۸۷ نانومتر مورد استفاده قرار گرفته است. در طراحی سیستم تصویربرداری از دو آینه با اندکی فاصله میان رئوس آن جهت هدایت پرتوهای سه لیزر به یک مسیر استفاده شده است. پرتوی لیزر ۷۸۷ نانومتر از فاصله میان رئوس آینه‌ها بدون شکست عبور می‌کند. پرتوی لیزرهای ۵۳۲ و ۴۷۳ نانومتر از طرفین به رئوس آینه‌ها برخورد می‌کند و در راستای افق شکسته می‌شود. پرتوی سه لیزر تا حدودی تطابق می‌یابند و توسط سایر آینه‌ها به سمت نمونه چرخان رهنمون می‌شوند. پس از برخورد پرتوها به نمونه یا فانتوم، پرتوهای پراکنده از فیلتر مناسب عبور می‌کند. ماده فلورسنت به‌کاررفته در این تحقیق فلورسین است که در طول موج ۴۷۳ نانومتر بیشترین تحرک و در طول موج ۵۳۲ نانومتر بیشترین شدت تهییجی را دارد. لذا، از لیزر ۴۷۳ نانومتر استفاده و برای ممانعت از ورود پرتوی لیزر به دوربین

$$J_{\mu_a} = \begin{bmatrix} \frac{\delta \ln I_1}{\delta \mu_{a1}} & \dots & \frac{\delta \ln I_1}{\delta \mu_{aNN}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\delta \ln I_{NM}}{\delta \mu_{a1}} & \dots & \frac{\delta \ln I_{NM}}{\delta \mu_{aNN}} \end{bmatrix} \quad (1)$$

$$J_K = \begin{bmatrix} \frac{\delta \ln I_1}{\delta K_1} & \dots & \frac{\delta \ln I_1}{\delta K_{NN}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\delta \ln I_{NM}}{\delta K_1} & \dots & \frac{\delta \ln I_{NM}}{\delta K_{NN}} \end{bmatrix} \quad (2)$$

در معادلات بالا J - ماتریس ژاکوبین، I - شدت دریافتی در آشکارسازها، μ_a - ضریب جذب، NN - تعداد گره‌ها، NM - تعداد اندازه‌گیری‌ها توسط آشکارسازها است.

تعداد ستون ماتریس ژاکوبین معرف تعداد گره‌ها و تعداد ردیف‌های آن بیان‌کننده تعداد پروجکشن‌ها است. در شکل (۲) یک ردیف از ماتریس ژاکوبین به تصویر کشیده شده است که نشان دهنده حساسیت گره‌ها به‌ازای یک پروجکشن می‌باشد.



شکل ۲: تصویر یک ردیف از ماتریس ژاکوبین و حساسیت گره‌های مش

۲-۱-۳- تابع حساسیت کلی (تابع جمعی حساسیت)

در هر ردیف از ماتریس ژاکوبین، اطلاعات مربوط به یک پروجکشن به‌ازای همه گره‌ها موجود است. لذا، آنچه مورد نیاز است حساسیت گره‌ها به‌ازای همه پروجکشن‌ها است که این امر از طریق جمع ردیف‌های ماتریس ژاکوبین میسر می‌شود.

$$S = \sum_i^m = {}_1 J_{ij} \quad (3)$$

در معادله بالا S - تابع حساسیت کلی، m - تعداد اندازه‌گیری‌ها و J - ماتریس ژاکوبین است.

۲-۱-۴- غیریکنواختی تابع حساسیت کلی (CP)

الگوریتم بهینه‌سازی براساس پارامتر CP در هر جایگشت آشکارسازها،

۲-۲-۳- ارزیابی نتایج به‌دست آمده در بهینه‌سازی موقعیت آشکارسازها از طریق بازسازی و ارزیابی کیفیت تصاویر

پس از یافتن هندسهٔ بهینهٔ آشکارسازها از طریق پارامتر CP تابع حساسیت کلی، جهت مقایسهٔ کیفیت تصاویر حاصل از هندسهٔ مرجع و هندسهٔ بهینه بازسازی صورت گرفته است. همان‌طور که ذکر شد یک فانتوم استوانه‌ای جهت شبیه‌سازی بافت بدن موش تهیه شد. در این مرحله یک لولهٔ موبین حاوی محلول فلورسین، در نقطه‌ای به مختصات مرکز $x = 3$, $y = 0$, $z = 0$ قرار گرفت. سپس نمونه در جایگاه مدور و در مقابل دوربین جهت تصویربرداری واقع شد. پس از آماده‌سازی نمونه، تصویربرداری به‌صورت توموگرافی و در ۳۶ گام ۱۰ درجه صورت گرفت. سپس با استخراج شدت تصاویر در مختصات هندسی مربوط به هندسهٔ بهینه و مرجع مرحلهٔ بازسازی با استفاده از نرم‌افزار NIRFAST انجام شد و کیفیت تصاویر بازسازی‌شده توسط سه پارامتر MSE , SNR , AUC of ROC مورد ارزیابی قرار گرفت.

۲-۲-۳-۱- تفاوت مربع میانگین تصویر اصلی و تصویر بازسازی‌شده (MSE)

این پارامتر بیان می‌کند که در هر هندسه، ویژگی اپتیکی هر گره چگونه بازسازی خواهد شد. پارامتر MSE در واقع مربع میانگین اختلاف ویژگی نوری در تصویر اصلی و تصویر بازسازی شده است و هرچه این اختلاف کمتر باشد به معنای تطابق بیشتر تصویر اصلی و تصویر بازسازی‌شده می‌باشد.

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (X_j - X_0)^2 \quad (6)$$

N - تعداد گره‌ها، X_0 - ویژگی نوری گره‌ها (ضریب جذب فلورسنت) در تصویر اصلی، X - ویژگی نوری گره‌ها در تصویر بازسازی‌شده است.

۲-۲-۳-۲- نسبت سیگنال به نویز (SNR)

پارامتر نسبت سیگنال به نویز در ارزیابی کیفیت تصاویر کاربرد دارد و نسبت میان مقادیر ممکن سیگنال و مقدار نویز را بیان می‌کند. به دلیل وسعت دامنهٔ دینامیکی سیگنال (نسبت بین بیشترین و کمترین مقادیر)، در مقیاس لگاریتمی (برحسب دسی‌بل) تعریف می‌شود.

$$SNR = 10 \log_{10} \left(\frac{MAX_{X_0}}{\sqrt{MSE(X-X_0)}} \right) \quad (7)$$

MAX_{X_0} - ماکزیمم ضریب جذب فلورسنت

۲-۲-۳-۳- ROC منحنی

منحنی ROC جهت ارزیابی کیفیت و دقت بازسازی به کار می‌رود. جهت رسم آن آستانهٔ شدت فلورسنت در مقادیر مختلف میان عدد صفر و مقدار بیشینهٔ متعلق به هر گره تنظیم می‌شود که با تعداد نقاط روی منحنی تطابق دارد. برای هر آستانه، مقادیر هر گره به‌صورت دو پارامتر

و عبور پرتوهای تهیه‌ی مادهٔ فلورسنت، از یک فیلتر عبوری میان‌گذر (band pass) از ۴۹۵ تا ۱۰۰۰ نانومتر، ساخت کارخانهٔ (Thorlabs) استفاده شده است. پرتو پس از عبور از فیلتر، وارد دوربین (EMCCD) می‌گردد و اطلاعات دریافتی به‌صورت تصویر ثبت می‌شود. این دوربین ساخت کارخانهٔ Andor می‌باشد و در دمای ۲۰- درجه کار می‌کند. دوربین CCD با نویز خوانش بسیار پایین قابلیت داده‌گیری در شدت بسیار کم را دارد. در مقابل دوربین یک عدسی آبجکتیو از نوع عدسی دابلت آکرومات (Thorlabs, US, AC254-030-B) با قطر ۲/۵۴ سانتی‌متر و فاصلهٔ کانونی مؤثر ۳۰ میلی‌متر قرار گرفته است.

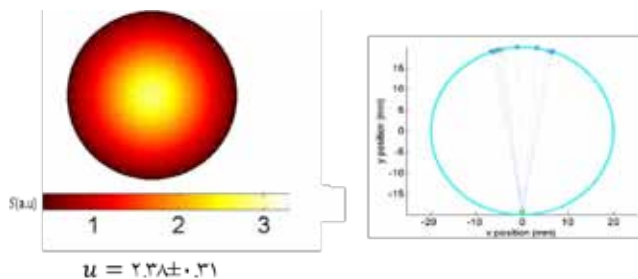
پس از طراحی سیستم به منظور ارزیابی، حساسیت و تابع نقطه‌گستر آن محاسبه گردید. در تعیین حساسیت غلظت مرجع ۱/۱۰ محلول فلورسین، ۸ بار رقیق گردید و میزان شدت دریافتی توسط دوربین در غلظت‌های گوناگون تعیین شد. جهت تعیین تابع نقطه‌گستر یک منبع نقطه‌ای حاوی فلورسنت در مقابل سیستم قرار گرفت و پس از ترسیم پروفایل، FWHM آن محاسبه شد.



شکل ۳: تصویر سامانهٔ تصویربرداری طراحی شده

۲-۲-۳-۲- ساخت فانتوم و تعیین ویژگی‌های اپتیکی

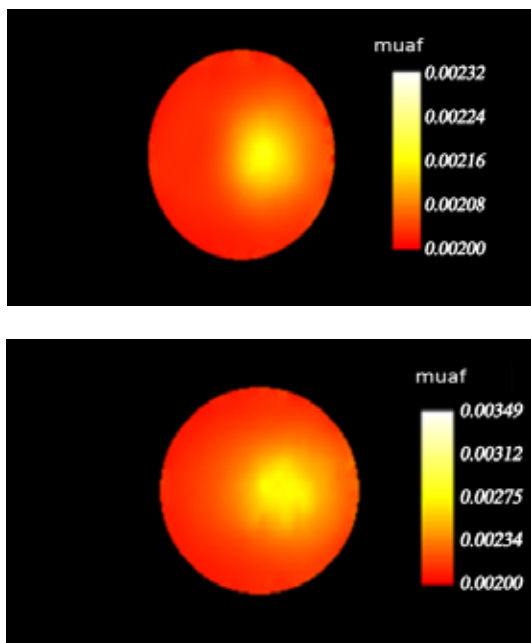
در محیط تصویربرداری نوری، فانتوم درحقیقت محیطی حاوی موادی با خصوصیات نوری مشابه خصوصیات بافت بدن می‌باشد و جهت شبیه‌سازی بافت موجود زنده به کار می‌رود. فانتوم استفاده‌شده در این پایان‌نامه توسط دکتر حجازی و همکاران معرفی و ارائه شد. جهت ساخت فانتوم از ۴ میلی‌لیتر اینترالیپید و ۳ میکرولیتر جوهر هندی استفاده شده است که با ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر دوبار تقطیر شده ترکیب شد. فانتوم ساخته‌شده دارای شعاع ۲۰ میلی‌متر ضریب جذب ۰/۱۱ $cm/1$ و ضریب پراکندگی کاهش‌یافته ۸/۱ $cm/1$ می‌باشد [۲۴].



شکل ۴: نحوه قرارگیری آشکارسازها در هندسه بهینه به‌ازای یک منبع و تابع جمعی حساسیت متناظر آن.

۲-۳- بخش تجربی

مطابق شکل (۳) یک سامانه تصویربرداری با چینش ویژه طراحی شد و مورد ارزیابی قرار گرفت. تابع نقطه‌گستر سامانه 0.1 ± 0.638 میلی‌متر است و کمترین شدت دریافتی توسط دوربین در غلظت 0.05 مولار محلول فلورسین می‌باشد که معرف حساسیت سیستم تصویربرداری می‌باشد. پس از ساخت فانتوم استوانه‌ای و قراردادن ماده فلورسنت در داخل آن، مراحل تصویربرداری و بازسازی در دو هندسه مرجع و بهینه مطابق شکل (۵) انجام شد.



شکل ۵: تصاویر بازسازی‌شده در دو هندسه مرجع و بهینه

هندسه بهینه (تجربی)

هندسه مرجع (تجربی)

TPR و FPR تعیین می‌گردد. پارامتر TPR متعلق به محور عمودی منحنی و FPR متعلق به محور افقی است. پس از رسم منحنی، مساحت زیر سطح منحنی (AUC) تعیین شد. مقدار بهینه AUC برای یک هندسه بسیار عالی ۱ می‌باشد که بیشینه مساحت زیر منحنی است.

$$TPR = \frac{TP}{N_a} \quad (8)$$

$$FPR = \frac{FP}{N - N_a} \quad (9)$$

در معادله بالا TP- تعداد گره‌هایی که دارای مقادیری بزرگ‌تر از آستانه می‌باشند و در داخل حجم ماده فلورسنت واقع‌اند، FP- تعداد گره‌هایی که دارای مقادیری بزرگ‌تر از آستانه می‌باشند و در خارج حجم ماده فلورسنت واقع‌اند، N- تعداد کل گره‌ها، N_a - تعداد کل گره‌های ناهمگن (داخل حجم ماده فلورسنت) می‌باشد.

یافته‌ها

۱-۳- بخش شبیه‌سازی

پس از ساخت مش دوبعدی و چیدن ۳۶ منبع حول مش، در مقابل هر منبع، ۱۰ آشکارساز در یک میدان بادبزی ۱۰ درجه با فاصله مساوی (هندسه مرجع) قرار گرفت. جهت بهینه‌سازی موقعیت آشکارسازها از الگوریتم بهینه‌سازی استفاده شد. این الگوریتم موقعیت‌های مختلف آشکارسازها را ایجاد کرد و در هر موقعیت، ماتریس ژاکوبین، تابع جمعی حساسیت و میزان غیریکنواختی تابع جمعی حساسیت را محاسبه نمود. الگوریتم مینیمم‌سازی در نهایت مطابق جدول (۱) توزیع زاویه‌ای از آشکارسازها را که دارای میزان غیریکنواختی کمتری است، به‌عنوان هندسه بهینه معرفی نموده است شکل (۴). مطابق مقایسه آماری انجام‌شده بین هندسه مرجع و بهینه، مقدار پارامتر CP در هندسه مرجع 0.34 ± 0.54 و در هندسه بهینه 0.31 ± 0.38 است. میزان غیریکنواختی تابع حساسیت با پارامتر دیگری تحت عنوان TV مورد ارزیابی قرار گرفت. مطابق مقایسه آماری صورت گرفته بین هندسه مرجع و هندسه بهینه مقدار این پارامتر در هندسه مرجع 0.07 ± 1260 و در هندسه مرجع 0.05 ± 210 است که در هر دو پارامتر تست آماری انجام‌شده تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0.05$).

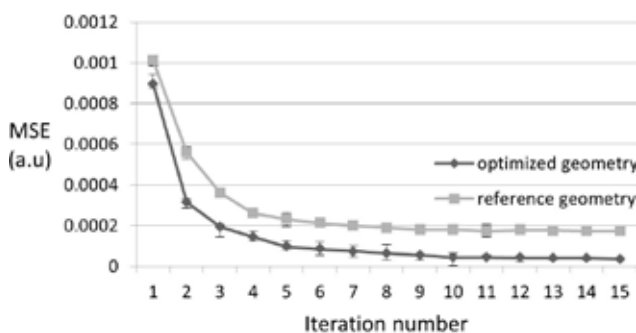
آشکارساز	۱-۲	۲-۳	۳-۴	۴-۵	۵-۶	۶-۷	۷-۸	۸-۹	۹-۱۰
زاویه میان آشکارسازها (درجه)	۰/۲	۰/۵	۲	۳/۱	۲/۵	۰/۶	۰/۴	۰/۵	۰/۲

جدول ۱: فاصله زاویه‌ای بهینه ۱۰ آشکارساز در یک میدان بادبزی ۱۰ درجه در مقابل منبع

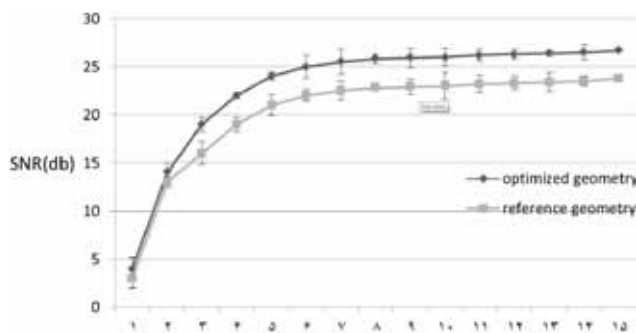
بحث و نتیجه‌گیری

هدف اصلی این تحقیق تعیین جایگاه‌های بهینهٔ آشکارسازها در مقابل منبع می‌باشد. به این منظور با استفاده از نرم‌افزار NIRFAST و با اجرای الگوریتم بهینه‌سازی، جایگاه بهینهٔ آشکارسازها در مقابل منبع در یک میدان بادبزی ۱۰ درجه تعیین شد. الگوریتم بهینه‌سازی با مینیمم‌سازی پارامتر CP تابع جمعی حساسیت، نقاط بهینه را تعیین می‌کند. مطابق جدول (۱) فاصلهٔ زاویه‌ای بهینهٔ آشکارسازهای مجاور به ترتیب ۰/۲، ۰/۵، ۰/۴، ۰/۶، ۲/۵، ۳/۱، ۲، ۰/۵، ۰/۲، ۰/۲ درجه می‌باشد که دارای یک ماهیت غیریکنواخت و نسبتاً متقارن است. هولت و همکاران در سال ۲۰۱۳ موقعیت آشکارسازها را در یک میدان وسیع (سیستم DOT) و با استفاده از الگوریتم مینیمم‌سازی بهینه کردند و جهت ارزیابی هندسه‌های مختلف از پارامتر CP استفاده نمودند [۹، ۱۷، ۱۸]. فاصلهٔ زاویه‌ای ارائه‌شده توسط هولت و همکاران به ترتیب به‌طور تقریبی ۰/۷، ۰/۵، ۰/۲، ۰/۳، ۰/۲، ۰/۵، ۰/۲، ۰/۲، ۰/۲ درجه است. توزیع زاویه‌ای ارائه‌شده در جدول (۱) نسبت به زوایای پیشنهادی توسط هولت و همکاران یک تقارن نسبی را در جایگاه آشکارسازها نشان می‌دهد. سه آشکارساز اول و سه آشکارساز آخر کاملاً متقارن هستند. طبق تحقیقات صورت گرفته اغلب هندسه‌های منبع-آشکارساز دارای تقارن یک یا دوبعدی هستند [۶ و ۱۱]. زیرا توزیع حساسیت عموماً در جهت تقارن، بجز در نقاط نزدیک منبع-آشکارساز، یکنواخت است (یکنواختی جانبی). ولی در جهت عمود بر تقارن که در راستای عمق نمونه می‌باشد، حساسیت فضایی تغییر می‌کند [۱۶]. لذا، وجود تقارن هندسی نسبی از برتری‌های این پروژه نسبت به کار هولت و همکاران است. از جمله ویژگی مشترک جایگاه بهینهٔ آشکارسازها در هر دو تحقیق، توزیع زاویه‌ای غیریکنواخت آشکارسازها می‌باشد. در گذشته تعیین هندسهٔ بهینه میان منبع-آشکارساز منحصر به بهینه‌سازی در چند پارامتر نظیر تعداد نمونه‌برداری‌ها و میدان دید بوده است [۴ و ۷] و در یک میدان دید و تعداد ثابت آشکارسازها، فاصلهٔ میان آن‌ها به صورت پیش‌فرض مساوی در نظر گرفته می‌شد [۴]. الگوی چینش بهینهٔ آشکارسازها با الگوی پراکندگی پرتوها تطابق دارد. عبور نور در بافت در یک مسیر مستقیم رو به جلو نمی‌باشد و از یک الگوی یکنواخت پراکندگی تبعیت نمی‌کند. توزیع پرتوهای پراکنده به اطراف و نیز دانسیتهٔ فوتون در سطح نمونه یکنواخت نمی‌باشد. به دلایل مذکور توزیع بهینهٔ آشکارسازها نیز یکنواخت نبوده است. در این تحقیق مقدار پارامتر CP در هندسهٔ مرجع ۳۰/۷۵ بوده و در هندسهٔ پیشنهادی به ۲/۲۴ رسیده است و با مقایسهٔ آماری انجام‌شده بین مقادیر مذکور تفاوت معنی‌داری مشاهده شده است ($p = ۰/۰۱۲$). مطابق گزارش هولت و همکاران، میزان پارامتر u در یک هندسه با غیریکنواختی زیاد، ۲۹/۰۵ و در یک هندسهٔ یکنواخت ۴/۰۳ بوده است. مطابق

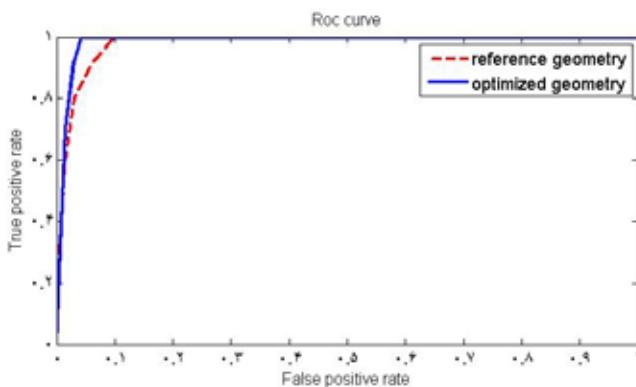
کیفیت تصاویر بازسازی‌شده توسط سه پارامتر، AUC of ROC، SNR، MSE مورد ارزیابی قرار گرفت. مطابق شکل (۶) عدد میانگین MSE در آخرین Iteration از مقدار $۱۰^{-۴} \times (۰/۳ \pm ۱/۷۴)$ به‌ازای هندسهٔ مرجع به $۱۰^{-۴} \times (۰/۲ \pm ۰/۳۵)$ به‌ازای هندسهٔ رسیده است ($p < ۰/۰۵$). مطابق شکل (۷) عدد میانگین SNR در آخرین Iteration از مقدار میانگین $۲۳/۸۲ \pm ۰/۱۲$ دسی‌بل به‌ازای هندسهٔ مرجع به عدد $۲۶/۷ \pm ۰/۰۸$ دسی‌بل به‌ازای هندسهٔ بهینه رسیده است ($p < ۰/۰۵$). و مطابق شکل (۸) عدد مساحت زیر سطح منحنی از $۰/۹۷ \pm ۰/۰۰۲$ به $۰/۹۸ \pm ۰/۰۰۱$ به ترتیب از هندسهٔ مرجع به هندسهٔ بهینه رسیده است ($p < ۰/۰۵$).



شکل ۶: مقایسهٔ کیفیت تصاویر بازسازی‌شده (تجربی) با پارامتر MSE در دو هندسهٔ مرجع و بهینه در Iteration‌های مختلف



شکل ۷: مقایسهٔ کیفیت تصاویر بازسازی‌شده با پارامتر SNR در دو هندسهٔ مرجع و بهینه در Iteration‌های مختلف



شکل ۸: منحنی ROC جهت مقایسهٔ آماری تصاویر بازسازی‌شده در هندسهٔ مرجع و هندسهٔ بهینه

مقدار ۰/۹۷ است و در هندسه پیشنهادی به مقدار ۰/۹۸ رسیده است. این امر نشان می‌دهد که با کاهش میزان غیریکنواختی تابع حساسیت، تطابق مقادیر ضریب جذب فلورسنت در تصاویر بازسازی و مقادیر واقعی و نسبت TPR به FPR افزایش می‌یابد. در نهایت، مساحت زیر سطح منحنی نیز افزایش خواهد یافت و این به معنای ارتقاء دقت بازسازی می‌باشد. کیفیت تصاویر بازسازی شده با پارامتر MSE نیز ارزیابی شده است. در کار هولت و همکاران پارامتر MSE از $10^{-3} \times 1/1$ در هندسه یکنواخت تا مقدار $10^{-3} \times 1/55$ در یک هندسه دارای غیریکنواختی زیاد تغییر می‌کند. مطابق شکل (۶) در این تحقیق پارامتر MSE در هندسه مرجع از مقدار $10^{-4} \times 1/74$ تا مقدار $10^{-4} \times 0/35$ در هندسه پیشنهادی تغییر کرده است. با مقایسه آماری انجام شده بین مقادیر مذکور، تفاوت معنی‌داری مشاهده شده است ($p < 0/05$) و نشان می‌دهد که با افزایش میزان غیریکنواختی، خطای بازسازی افزایش می‌یابد. به علاوه مقدار پارامتر SNR به ترتیب در هندسه مرجع و بهینه ۲۳/۸۲ و ۲۶/۷ می‌باشد. مقایسه آماری صورت گرفته تفاوت معنی‌داری را بین هندسه مرجع و بهینه نشان می‌دهد ($p > 0/05$). مقدار این پارامتر (نسبت سیگنال به نویز) در هندسه بهینه افزایش یافته است و این امر بیان می‌کند که به دلیل بهینه‌سازی در موقعیت آشکارسازها، اطلاعات دقیق‌تری توسط آن‌ها ثبت گردیده است. در انتها، پیشنهاد می‌شود برای بهینه‌سازی جایگاه آشکارسازها ابتدا با استفاده از متد ارائه شده، میدان چینش آشکارسازها در مقابل منبع متناسب با دوربین CCD و زوایای چرخش در هر گام در هندسه توموگرافی بهینه گردد. ضمناً با استفاده از روش ارائه شده در این تحقیق می‌توان جایگاه آشکارسازها را در مد انعکاسی تصویربرداری نوری بهینه ساخت.

اعداد گزارش شده، هندسه بهینه در مطالعه کنونی دارای میزان غیریکنواختی کمتری است. بهتر بودن یکنواختی حساسیت در این تحقیق به دلیل افزایش دانسیته نمونه‌برداری است. با قرار دادن ۱۰ آشکارساز در یک میدان بسیار وسیع (مطابق با سیستم‌های DOT) فاصله نمونه‌برداری داده‌ها در مقابل منبع بسیار افزایش می‌یابد و بخشی از پرتوها در فاصله زیاد میان آشکارسازها از بین می‌رود. اما هنگامی که همان تعداد آشکارساز (۱۰ آشکارساز) در یک میدان محدودتری (مطابق با سیستم FMT) در مقابل منبع قرار می‌گیرد، با افزایش دانسیته نمونه‌برداری داده‌ها در مقابل منبع، امکان ثبت پرتوها توسط آشکارساز افزایش می‌یابد. البته قابل ذکر است طبق مطالعات گذشته افزایش میدان چینش آشکارسازها متناسب با افزایش تعداد نمونه‌برداری‌ها مطلوب می‌باشد [۷]. اما، در کار هولت و همکاران با وجود یک میدان وسیع، تعداد نمونه‌برداری‌ها به‌ازای یک منبع نوری، محدود می‌باشد و این مسئله کاهش دانسیته نمونه‌برداری و به تبعیت از آن از دست دادن بخشی از اطلاعات را با خود به همراه دارد. ضمناً همان‌طور که ذکر شد، وجود تقارن در هندسه منجر به یکنواختی جانبی در تابع حساسیت می‌شود. کاهش غیریکنواختی در پروژۀ کنونی نسبت به پروژۀ هولت و همکاران به دلیل وجود تقارن نسبی در هندسه بهینه و افزایش میزان یکنواختی جانبی نیز می‌باشد. پس از تعیین موقعیت بهینه آشکارسازها توسط اعمال اپراتور لاپلاسی بر روی تابع جمعی حساسیت، میزان غیریکنواختی آن با پارامتر دیگری تحت عنوان TV مورد ارزیابی واقع شد. طبق گزارش هولت دامنه تغییرات پارامتر TV از ۲۰۰ تا ۱۲۰۰ بوده است [۱۶]. در این تحقیق مقدار این پارامتر در هندسه مرجع ۱۲۶۰ بوده و در هندسه پیشنهادی به ۱۰۰ رسیده است. با مقایسه آماری انجام شده بین مقادیر مذکور، تفاوت معنی‌داری مشاهده شده است ($p = 0/012$). پارامتر TV به معنای تعیین اندازه تغییرات حساسیت کلی می‌باشد و از نظر مفهوم و کارایی با پارامتر CP تطابق دارد و مطابق با پارامتر CP از هندسه مرجع تا هندسه بهینه روند کاهشی دارد و این به معنای تطابق این دو پارامتر می‌باشد. پس از تعیین موقعیت و جایگاه بهینه آشکارسازها با استفاده از فانتوم استوانه‌ای تصویربرداری انجام شد. سپس با استفاده از داده‌های به دست آمده مرحله بازسازی صورت پذیرفت و کیفیت تصاویر به دست آمده با استفاده از سه پارامتر AUC of ROC, MSE, SNR مورد ارزیابی قرار گرفت.

هولت و همکاران در سال ۲۰۱۳ در پی یافتن هندسه بهینه آشکارسازها در همان شرایط شبیه‌سازی و با قراردادن آشکارسازها در موقعیت‌های مختلف، روند بازسازی را انجام دادند و نتایج را مورد ارزیابی قرار دادند [۱۷ و ۱۸]. طبق نتایج گزارش شده، پارامتر AUC از هندسه مرجع به میزان ۰/۹۷، به عدد ۰/۹۸ در هندسه بهینه رسیده است. مطابق شکل [۸] میزان AUC در هندسه مرجع دارای

References

1. Xing X, Lee K, Choe R, Yodh A, editors. Optimization of the Source-detector Geometry for Diffuse Optical Tomography. Biomedical Topical Meeting; 2006: Optical Society of America.
2. Serdaroglu A, Yazici B, Kwon K. Optimum source design for detection of heterogeneities in diffuse optical imaging. Biomedical Optics 2006; 2006: International Society for Optics and Photonics.
3. Zhang X, Badea C. Effects of sampling strategy on image quality in noncontact panoramic fluorescence diffuse optical tomography for small animal imaging. Optics express. 2009; 17(7): 5125-38.
4. Culver J, Ntziachristos V, Holboke M, Yodh A. Optimization of optode arrangements for diffuse optical tomography: A singular-value analysis. Optics letters. 2001; 26(10): 701-3.
5. Xu H, Dehghani H, Pogue BW, Springett R, Paulsen KD, Dunn JF. Near-infrared imaging in the small animal brain: optimization of fiber positions. Journal of Biomedical Optics. 2003; 8(1): 102-10.
6. Tian F, Alexandrakis G, Liu H. Optimization of probe geometry for diffuse optical brain imaging based on measurement density and distribution. Applied optics. 2009; 48(13): 2496-504.
7. Leblond F, Tichauer KM, Pogue BW. Singular value decomposition metrics show limitations of detector design in diffuse fluorescence tomography. Biomedical optics express. 2010; 1(5): 1514-31.
8. Bonfert-Taylor P, Leblond F, Holt RW, Tichauer K, Pogue BW, Taylor EC. Information loss and reconstruction in diffuse fluorescence tomography. JOSA A. 2012; 29(3): 321-30.
9. Holt RW, Leblond F, Pogue BW, editors. Toward ideal imaging geometry for recovery independence in fluorescence molecular tomography. SPIE BiOS; 2013: International Society for Optics and Photonics.
10. Lin Z-J, Niu H, Li L, Liu H. Volumetric diffuse optical tomography for small animals using a CCD-camera-based imaging system. International Journal of Optics. 2012;2012.
11. Kepshire DS, Davis SC, Dehghani H, Paulsen KD, Pogue BW. Subsurface diffuse optical tomography can localize absorber and fluorescent objects but recovered image sensitivity is nonlinear with depth. Applied optics. 2007; 46(10): 1669-78.
12. Tokala KT. A Geometric-Sensitivity-Difference Algorithm For Fluorescence Diffused Optical Tomography Reconstruction: Oklahoma State University; 2013.
13. Correia T, Banga A, Everdell N, Gibson AP, Hebden JC. A quantitative assessment of the depth

sensitivity of an optical topography system using a solid dynamic tissue-phantom. *Physics in medicine and biology*. 2009; 54(20): 6277.

14. Dehghani H, White BR, Zeff BW, Tizzard A, Culver JP. Depth sensitivity and image reconstruction analysis of dense imaging arrays for mapping brain function with diffuse optical tomography. *Applied optics*. 2009; 48(10): D137-D43.

15. Zhan Y, Eggebrecht AT, Culver JP, Dehghani H. Image quality analysis of high-density diffuse optical tomography incorporating a subject-specific head model. *Frontiers in neuroenergetics*. 2012; 4.

16. Xu G, Piao D. A geometric-sensitivity-difference based algorithm improves object depth-localization for diffuse optical tomography in a circular-array outward-imaging geometry. *Medical physics*. 2013; 40(1): 013101.

17. Holt RW, Leblond FL, Pogue BW. Methodology to optimize detector geometry in fluorescence tomography of tissue using the minimized curvature of the summed diffuse sensitivity projections. *JOSA A*. 2013; 30(8): 1613-9.

18. Holt RW. Image Reconstruction Optimization and Quantification for Image-Guided Luminescent Tomography A Thesis Submitted to the Faculty: Dartmouth College Hanover, New Hampshire; 2014.

19. Nemani A, Intes X, De S, editors. Monte Carlo Based Simulation of Sensitivity Curvature for Evaluating Optimal Probe Geometry. *Biomedical Optics*; 2014: Optical Society of America.

20. Nelder JA, Mead R. A simplex method for function minimization. *The computer journal*. 1965; 7(4): 308-13.

21. Lagarias JC, Reeds JA, Wright MH, Wright PE. Convergence properties of the Nelder--Mead simplex method in low dimensions. *SIAM Journal on optimization*. 1998; 9(1): 112-47.

22. Arridge SR, Schweiger M. Photon-measurement density functions. Part 2: Finite-element-method calculations. *Applied Optics*. 1995; 34(34): 8026-37.

23. Wang KY, Lary D, Shallcross D, Hall S, Pyle J. A review on the use of the adjoint method in four-dimensional atmospheric-chemistry data assimilation. *Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society*. 2001; 127(576): 2181-204.

24. Marjaneh H, Florian S, Divya V, Markus R. Improving the accuracy of a solid spherical source radius and depth estimation using the diffusion equation in fluorescence reflectance mode. *BioMedical Engineering OnLine*. 9.