

Makale / Research Paper

## Lazer Tomografi Yöntemi ile Akciğer Dokusunun İncelenmesi

Hüseyin Özgür KAZANCI<sup>1</sup> ve Murat ODUNCUOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Biomedical Engineering, Faculty of Engineering, Akdeniz University, 07058 Antalya

<sup>2</sup> Technical Sciences, University of Gaziantep, 27310 Gaziantep

[ozgurkazanci@akdeniz.edu.tr](mailto:ozgurkazanci@akdeniz.edu.tr) [oduncuoglu@gmail.com](mailto:oduncuoglu@gmail.com)

**Özet:** Güncel klinik uygulamalarda akciğer kanseri tanı ve takibinde kullanılmakta olan tekniklere alternatif yeni yöntemler araştırılmaktadır. Umut verici bir görüntüleme sistemi olan optik görüntüleme sistemleri dokuların optik özelliklerine bağlı olarak incelenmesine ve kanserli bölgelerin belirlenmesine imkân sağlamıştır. Bu makalede, akciğer kanserlerinin teşhisi ve görüntülenmesi amacıyla büyük ölçekli kaynak ve dedektör yerleşimine sahip, bir sürekli dalga difüz optik tomografi sistemi optod yapısı tasarlandı. Üzerinde toplam 48 kaynak ve 48 dedektör pozisyonu olan petek şeklinde tasarlanan difüz optik tomografi sistemi görüntüleyici ucun yerleşim düzenlerinin ve alınan sonuçların doğruluğu kontrol edildi. Işığın akciğer dokusu içerisinde ilerleme simülasyonları için 2 boyutlu Monte Carlo (MC) çalıştırılıp elde edilen foton enerjisi akı dağılımları geometrinin ölçüm alacağı uzaya nakledildi. Gerçekleştirilecek petek geometrisinin sonuçlarının test ve analizleri için ANSI C dilinde yazılmış olan iki boyutlu (2D) MC simülasyon kodları [1-8] özel olarak Akciğer doku tipine uygun olarak hazırlanıp çalıştırıldı. Elde edilen foton akısı dağılımları MATLAB™ programlama ortamına aktararak geçiş modeli [9, 10] yöntemi kullanılarak akciğer dokusu için foton akı dağılımı ileri modeli (forward model) oluşturuldu. Ayrıca bir kaynak-dedektör modeli oluşturuldu ve bu modelin çalışma doğruluğu test edildi. Bu amaçla programlama ortamında doku içerisine yapay olarak belirli derinlik ve farklı konumda, farklı şekillerde yapılar gömüldü ve homojen akciğer doku tipi içerisinde bu tümörlü yapılar görüntüledi ve hazırlanan algoritmalar yardımıyla tümörün yerini tespit edildi. Elde edilen sonuçlar gelecek için ümit verici olmakla birlikte kullanılan geometrik şekil, soluk alıp vermeye bağlı olarak değişen dokunun optik soğurma ve saçılma katsayılarındaki ani değişimler bu ön çalışmanın önündeki engeller olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunların aşılması ve akciğer kanseri tanı ve takibinde kullanılmakta üzere güncel bir difüz optik tomografi sistemi tasarımı ve çalışmaları devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sürekli dalga difüz optik tomografi sistemi, Monte Carlo simülasyon, ileri model, akciğer kanseri.

## Investigation of Human Lung by Laser Tomography

**Abstract:** Today, the alternative new clinical techniques are investigated for monitoring and diagnosing the lung cancer. Optical imaging systems appears a promising technique for examining optical properties of tissue and determination of cancer. In this paper, the continuous wave diffuse optical tomography optod system with the source and detector are designed for the imaging and diagnosis of lung cancer. The diffuse optical tomography system is designed with 48 detectors and 48 sources and positioned as honeycomb shape. The accuracy of these sources and detector's positions and the reconstructed images are checked. The two dimensional (2D) Monte Carlo simulation (MC) [1-8] are prepared by using ANSI C programming language for lung tissue and its optical properties. The resulting photon flux distributions for lung tissue are transferred to MATLAB programming environment. The transition model [9, 10] is used to create photon flux distribution model (forward model). In addition, the prepared source-detector models are worked and tested. For this

*Bu makaleye atıf yapmak için*

Kazancı, HO, Oduncuoğlu M, "Lazer Tomografi Yöntemi ile Akciğer Dokusunun İncelenmesi" El-Cezerî Fen ve Mühendislik Dergisi 2015, 2(3); 75-81

*How to cite this article*

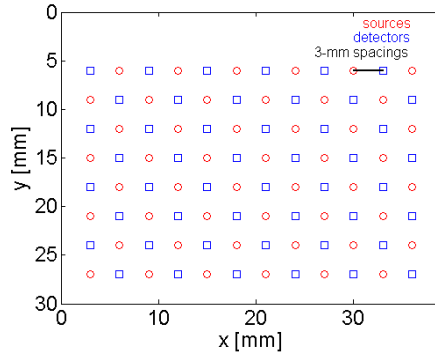
Kazancı, HO, Oduncuoğlu M, "Investigation of Human Lung by Laser Tomography" El-Cezerî Journal of Science and Engineering, 2015, 2(3); 75-814

purpose, the artificial tumour at a certain depth and locations is placed into the lung tissue and the location of the tumour visualized and detected with the help of prepared algorithms. The obtained results are promising for the future, but the abrupt changes in optical absorption and scattering coefficients of the tissue due to changing breathing emerges as the obstacles of this preliminary study. This study provide guidance for future works for designing a new diffuse optical tomography system for lung cancer diagnosis.

Keywords: Continuous wave diffuse optical tomography system, Monte Carlo simulation, forward model, lung cancer.

## 1. Giriş

Işık fotonlarının kullanıldığı ve aslında spektroskopik bir görüntüleme yöntemi olan Difüz Optik Tomografi (DOT) sistemi için üzerinde çalışılacak olan doku tipinin bir ileri model foton akı dağılımının oluşturulması gerekmektedir. Bu yapılırken çoğunluklu olarak MC simülasyonları kullanılmaktadır. Dokunun yapay olarak bir benzeşimi simülasyon ortamında oluşturulmakta ve fotonlar doku ortamı içerisine gönderilerek ilerleme durumları tespit edilmekte ve kaydedilmektedir. Fotonlar doku içerisinde hücreler arası lipid hücre membranları, hücre organelleri ve özellikle hücre çekirdeğinde doku tipine bağlı olarak saçılmaktadır. Matematiksel olarak saçılmalar Mie veya Henyey-Greenstein faz fonksiyonları yardımıyla hesaplanmakta ve matematiksel olarak bu fonksiyonlar formül şekline getirilmektedir. Saçılmanın yanı sıra bir diğer önemli doku optik parametresi dokunun ilgili dalga boyundaki ışığı soğurma katsayıdır. Soğurma katsayıları her doku tipi için ayrı ayrı spektrometrik olarak ölçülerek belirlenmiş ve aynı zamanda bunların formülü de oluşturulmuştur. Bu iki optik özellik fotonların doku içerisindeki yayılımlarını yani bir başka ifade ile difüzyonunu belirlemektedir. DOT sistemleri isimlerini fotonların doku içerisindeki ilerlemelerinden ve bu şekilde modellenmelerinden almaktadır. MC simülasyonları fotonun doku içerisindeki davranışlarına bağlı olarak doku içerisindeki foton akı dağılımlarını oluşturmaktadır. Fotonlar hem parçacık hem de dalga özelliği taşımaktadır. Fotonlar hem parçacık hem de dalga özelliği gösterdikleri için fotonların dalga özelliğinden yararlandığı modellerde Radyatif Taşıma Eşitliği (RTE) kullanılmaktadır. Yoğun teorik fizik hesabı gerektiren bu incelemeler çok zaman almakta ve çok fazla fiziksel parametre içermektedir. Bu çalışmada fotonların parçacık özelliklerinden yararlanılarak doku benzeri ortam içerisinde nasıl ilerledikleri anlatıldı ve elde edilen sonuçlar yardımıyla görüntüler oluşturuldu. Fotonların akciğer doku tipi içerisinde ilerlemeleri MC yardımıyla simüle edildi ve elde edilen sonuçlar MATLAB™ görüntü oluşturma (image reconstruction) program algoritması içerisine geçiş modeli aktarım yöntemi kullanılarak aktarıldı [11-15]. 2D simülasyon yönteminden elde edilen foton akı dağılımı kullanılarak lineer hale getirilen ileri model difüzyon denklemi için foton akıları oluşturuldu. Bu aşamada teorik dalga modeli ile teorik olmayan sayısallaştırılmış parçacık modeline göre çalışan MC simülasyon modeli birleştirildi. Teorik olarak RTE eşitliğinin zamandan bağımsız olarak indirgenmiş olan Rytov ya da Born Difüzyon eşitliklerindeki Taylor açılımına göre birinci terimlerinin kullanıldığı lineer hale getirilmiş ileri modelindeki [5, 16-18] foton akı dağılımı yerine MC simülasyonlarından elde edilen foton akısı dağılımları koyuldu ve böylelikle lineer olmayan zamandan bağımsız difüzyon denklemi elde edilip lineer hale getirildi. Lineer denklem  $y = Ax$  formuna indirgendi ve ters problem (inverse problem) çözüm algoritmaları kullanarak çözüldü. Lineer hale getirilen denklem sistemindeki A ile gösterilen terim ağırlık matrisini ifade etmektedir. Ağırlık matrisi MC simülasyonlarından elde edilerek oluşturulan foton akısı ve kaynak-dedektör pozisyonlarındaki dağılımlarının birbiri ile çarpımları ile bulundu. Doku içerisindeki foton akısı dağılımlarını oluşturabilmek için her denklemle denklemin bağımlı olduğu değişkenler ilişkilendirildi. Lineer hale getirilen denklem sistemindeki A ağırlık matrisinin her bir satırı bir kaynak-dedektör eşleşmesine karşılık gelecek şekilde düzenlendi. Şekil 1.'de kaynak ve dedektörlere ait optod yerleşim düzeni gösterilmiştir.



Şekil 1. Akciğer görüntüleme modeli için oluşturulmuş kaynak-dedektör optod yerleşimi.

Herhangi bir kaynak pozisyonundan gönderilen fotonların doku içerisinde ilerleyip yayıldıktan (difüzyon) sonra zamandan bağımsız son halleri kaynak-dedektör eşleşmeleri için ilişkilendirildi ve görüntülenmek istenilen doku ortamı çok küçük eşit hacimli ve eşdeğer parçalara yani voksellere (küçükçüklere) bölündü. Bu küçükçüklere aktarılan foton akısı dağılımları MC simülasyon kodları çalıştırılarak elde ettiğimiz foton akı dağılımlarıdır. Foton akısı dağılımları foton sayılarıyla doğru orantılı olup formülle belirtilmiştir. Bu çalışmada kullanılan yöntem ve modeller detaylı olarak anlatıldı. İleri model foton ağırlık matrisinin oluşturulması, lineer hale getirilmesi, difüzyon denkleminin çözümü ile ilgili olarak ters problem çözüm algoritmaları ve kullandığımız “subspace” yöntemlerinden “Conjugated Gradient (CG)” yöntemi anlatıldı. Son bölümde ise kullanılan yöntem ve oluşturulan görüntüler incelendi ve yorumlandı.

## 2. Yöntem

### 2.1 İleri Model Problemi: MC Işık Dağılım Yöntemi

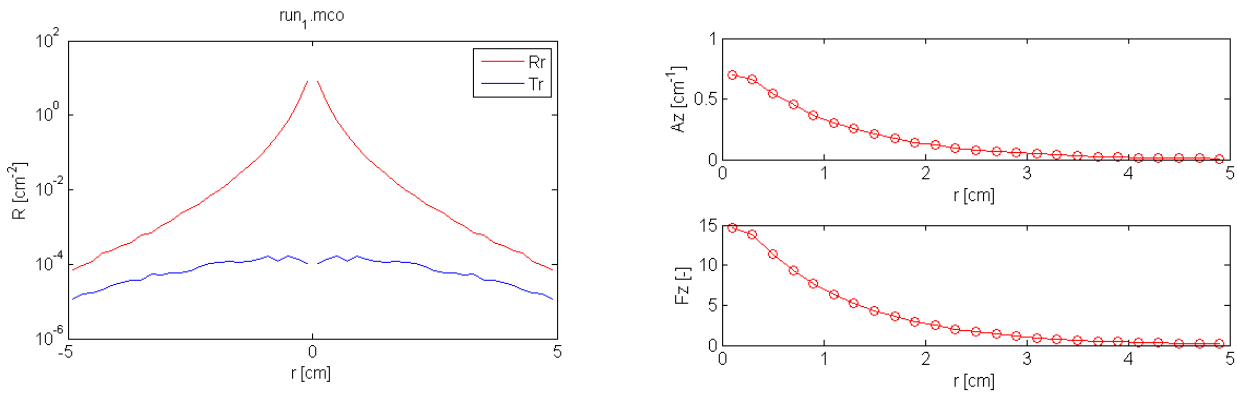
MC Simülasyon yöntemi ışığın parçacık özelliğini kullanarak fotonların doku içerisindeki yayılımları sırasında hareketlerini tahmin etmektedir. Birçok alanlarda kullanılan MC yöntemi olasılık dağılım fonksiyonundan yararlanan genel bir yöntemdir. Bu tahmin için bir olasılık dağılım fonksiyonundan yararlanıldı ve simülasyon çekirdeğine bu olasılık dağılım fonksiyonunu eklenerek çalıştırıldı. Fotonlar doku içerisinde dokunun homojen ya da heterojen yapısına göre, katmanlar arasındaki fizyolojik özelliklerinin farklı olmasına bağlı olarak soğurular ya da saçılır. Fotonlar doku içerisinde ilerlemeleri sırasında iç enerjilerini dokunun sahip olduğu soğurma katsayılarına bağlı olarak diğer parçacıklara aktararak yok olmaktadır.

Foton sayılarından bağımsız olarak soğurma olayı gerçekleşmektedir ve neticede ilgili küçükçüklerde sahip oldukları foton akısı dağılımları belirlenmektedir. Foton akılarının belirlenmesi için kullanılan MC simülasyon yöntemi fotonların parçacık özelliğini kullandığı için foton sayılarına bağımlıdır. Fotonlar en hafif parçacıklardır ve eş evreli (koherens) ışık şiddeti çok düşük şiddette tutularak dokuya hiç zarar vermeden görüntüleme sağlanabilmektedir. Fotonlar ışık kaynağı konumundan belirli aralıklarla (darbe), sürekli olarak veya belirli bir frekansta gönderilebilmektedir. Bu çalışmada sürekli dalga DOT sistemi üzerinde çalışıldı. Sürekli dalga çalışma modu teorik olarak sürekli dalga difüzyon denklemi ile ilişkilidir ve benzerdir. Doku içerisindeki foton yörüngeleri sürekli zamanlı dalga modunda çalışılan modele göre yapıldı. Teorik zamandan bağımsız difüzyon denklemindeki foton akıları MC simülasyon yönteminden elde edilen foton sayıları sayesinde bulundu. Doku tipi olarak akciğer doku tipi seçildi ve homojen olduğu varsayılarak foton akısı dağılımı oluşturuldu. Bu çalışmada homojen akciğer doku tipi için ışık absorpsiyon katsayısı  $\mu_a=0.048 \text{ cm}^{-1}$ , saçılma katsayısı  $\mu_s=86.853 \text{ cm}^{-1}$ , anizotropi katsayısı  $g=0.926$  olarak seçildi. Işık

soğurma ve saçılma katsayıları değerleri çalışılan lazer dalga boyuna göre değişmektedir ve her temel doku tipinin soğurma ve saçılma katsayısı değerleri spektral kütüphane oluşturularak elde edilmiştir. MC simülasyonları çalıştırılacağı zaman bu kütüphanelerden yararlanılmaktadır. Bu çalışmada bu simülasyonlar neticesinde elde edilen foton dağılımları tek tip katman için yapılmıştır. İlgili açıya bağlı olarak belirlenen olasılık dağılım fonksiyonu  $p(x)$ , ve fotonun adım mesafesi  $x$  olarak ifade edilmektedir [1-4]. Bu saçılma açısı aynı zamanda Henye-Greenstein ya da Mie faz açısı fonksiyonlarıyla da ifade edilmektedir. Hazırlanan program soğurma ve saçılma katsayılarına bağlı olarak üslü (exponansiyel) olarak azalan fonksiyon ile rastgele üretilen bir sayıya bağlı olarak fotonların her bir temasta doku içerisindeki adım mesafelerini tahmin etmek üzere tasarlandı. Başlangıçta her bir fotonun ağırlığı  $W=1$  olarak kabul edildi ve doku içerisinde ilerlemeleri ve yayılmalarına bağlı olarak ağırlık değerinde değişme ve azalmalar belirlendi. Fotonların her bir adım mesafesinden sonra sahip oldukları yeni ağırlık değerleri bir fraksiyon sayısı ile çarpılarak bulundu. Bu fraksiyon katsayısı  $(1-\alpha)$  olup her bir piksel ya da küpçüklerde depolanan enerji

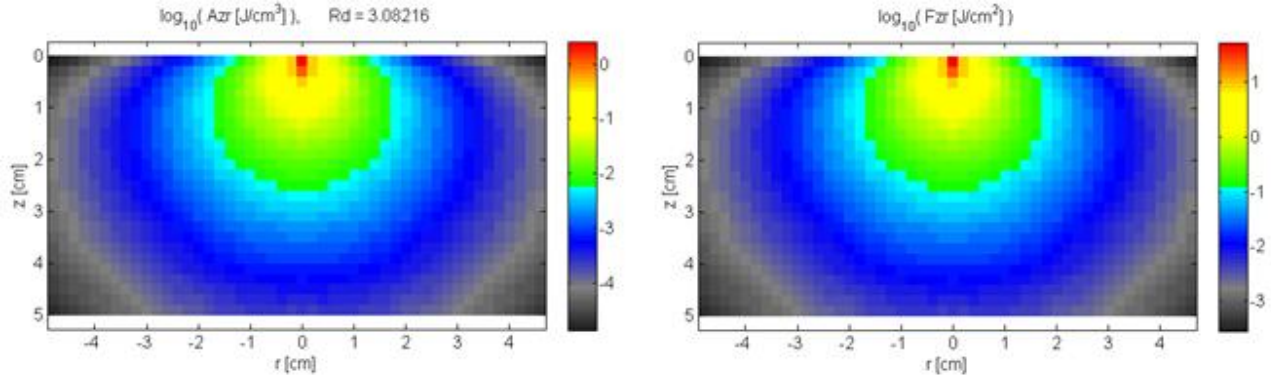
$$A(ir, iz) = (1-\alpha)W \quad (1)$$

formülü ile belirlenmektedir. Burada  $W$  başlangıçta değeri bir (1) alınan ve zamanla azalan ağırlık katsayısıdır.  $\alpha$  sayısı ise albedo değeridir ve saçılma katsayısının soğurma ve saçılma katsayılarının toplamına olan oranıdır. Fotonun ilerlemesi boyunca kalan ağırlığı da  $W' = \alpha W$  ile ifade edilir.



**Şekil 2.** (a) MC Simülasyonu sonucu elde edilen difüz yansımaya ve yayılma grafiği (b) Kaynaktan uzaklaşıldıkça görülen foton enerjisi ve akı yoğunluğu değişimi

Silindirik koordinat sistemindeki merkezden  $r$  yarıçapı kadar olan mesafe indisi ve  $z$  derinliği sırasıyla  $ir$  ve  $iz$  terimleri temsil etmektedir. MC simülasyonu silindirik koordinat sistemi temel alınarak çalıştırıldı. Bu şekilde çok sayıda foton, doku içerisine gönderildikten sonra her bir küpçük veya piksel dizisinde depolanan foton ağırlığı birçok ağırlığın toplamı olmakta yani tek foton için yapılan ağırlık varsayımları çok sayıda foton için tekrarlanacağı için elde edilen değer normalize edildi. Daha sonra her birim hacim başına düşen foton ağırlığı bulundu. Benzer şekilde depolanan enerjinin ilgili birim hacimdeki etkin soğurma katsayısına bölünmesi ile foton akı oranı bulundu [4-8]. Şekil 2’de, noktasal ışık kaynağından (pencil beam) yayılan foton akı dağılımları, uzaklığa bağlı olarak değişen difüz geri yansımaya ve yayılma grafikleri verildi. Şekil 3’de, uzaklığa bağlı olarak değişen depolanan enerji ve akı yoğunluğu görülmektedir. Bu sonuçlara Intel i7 işlemcili, 6 çekirdekli ve 4.35 GHz mikroişlemcili bir bilgisayar yardımıyla 240 saniye süren MC simülasyonu ile toplam 50071 adet foton doku benzeri ortam içerisine gönderildi. 2 boyutlu silindirik simülasyon ortamının silindirik  $r$  yarıçapındaki piksellerin adım uzunlukları,  $dr = 0.2$  cm, ve  $z$  derinliğindeki adım derinliği,  $dz = 0.2$  cm, olarak seçildi. Seçilen  $r$  silindirik mesafesinde ve  $z$  derinlik mesafesinde her ikisinde de 26 adet bin piksel kullanıldı ve MC simülasyonunun çalıştığı mesafeler bu durumda  $0.2$  cm  $\times$  26 = 5.2 cm oldu.

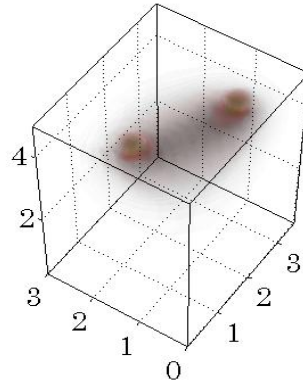


Şekil 3. Elde edilen foton enerji ve akı yoğunluğu dağılımı

MC simülasyon neticesinde küpçükler üzerinde elde edilen foton akıları dağılımları (photon fluence rate distributions) görüntü oluşturma algoritmasına aktarıldı ve bunun neticesinde ileri model ağırlık matrisi oluşturuldu. Daha sonra bu ağırlık matrisi, ters problem çözümünde kullanıldı.

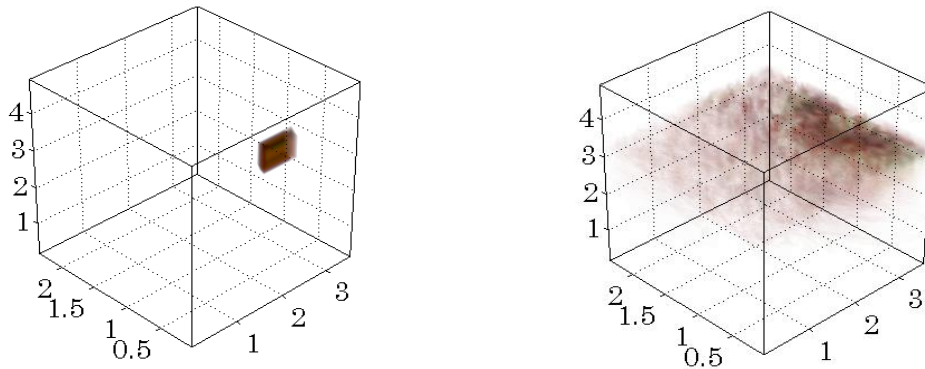
### 3. Bulgular ve Tartışma

Bu aşamada CG ters problem çözüm algoritması kullanılarak yapay olarak oluşturulan tümör iki farklı pozisyon için bulunmaya çalışıldı.



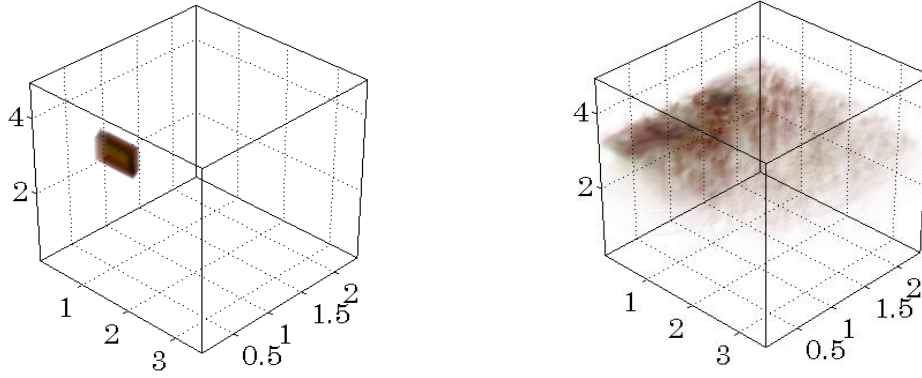
Şekil 4. 26. Kaynak ve 10. dedektöre ait ileri model ağırlık matrisi görünümü

26. kaynağın 10. komşuluğuna ait olan ileri model ağırlık matrisi Şekil 4.'de verilmiştir.



Şekil 5. Tümörün (a) gerçek yeri (solda), (b) CG algoritması ile oluşturulmuş yeri (sağda).

Gerçek tümör solda, görüntüsü CG algoritma yöntemiyle oluşturulan tümör sağda görülmektedir.



**Şekil 6.** Tümörün (a) gerçek yeri (solda), (b) CG algoritması ile oluşturulmuş yeri (sağda).

Güncel klinik uygulamalarda akciğer kanseri tanı ve takibinde kullanılan yöntemde toraksta solunum-kalp hareketleri, vasküler atımlar, hava ve dokulardaki ara yüzlerden kaynaklanan duyarlılık artefaktları ile akciğerlerin düşük yoğunluğundan kaynaklanan düşük proton miktarı ölçüm metotları kullanımında önemli kısıtlayıcılarıdır. Yapılan ölçümlerde net sonuçlar alınamamasına sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu noktalar göz önüne alınarak simülasyon programları ve metotlar geliştirilmektedir. Bu amaçla MC simülasyonları çok katmanlı, her katmana farklı ışık soğurma ve saçılma katsayısı değerleri yüklenerek çalışmalar yapılmaktadır.

#### 4. Sonuç

Optik görüntüleme çok umut verici bir görüntüleme tekniğidir. Hazırlanan algoritmalar yardımıyla tümörün yeri tespit edilebildi fakat net sonuçlar elde edilemedi. Tümörün soğurma katsayısı  $\mu_a=48 \text{ cm}^{-1}$  değiştirildi ve 50 CG iterasyon ile tekrar edildi. Elde edilen sonuçlar geometrik şeklin, farklı katmanlara ait saçılma katsayısı ve heterojen akciğer dokusu ortamı ve soluk alıp vermeye bağlı olarak değişen dokunun optik soğurma ve saçılma katsayılarındaki ani değişimler bu ön çalışmanın gerçekleştirilmesinde önemli engeller olarak tartışılmaya devam etmekte ve üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

#### Teşekkür

Bu çalışma

1. TUBITAK tarafından 110E263 kodlu proje kapsamında,
2. Yazarlardan H.O.K TUBITAK tarafından 2214-A (2013) Yurt Dışı Doktora Sırası Araştırma Burs Programı ile,
3. Akdeniz Üniversitesi, BAP Proje Destekleri kapsamında a. Proje No.: 2009.02.0122.003, b. Proje No: 2014.03.0122.001, c. Proje No:2009.02.01.22.003 d. Proje No: 694 kodlu projelerle

desteklenmiştir.

#### Kaynaklar

- [1] Wang, L. and S.L. Jacques, "Optimized radial and angular positions in Monte Carlo modeling". **21** (1994). Medical physics, (7) 1081-1083.
- [2] Jacques, S.L. and L. Wang, "Monte Carlo modeling of light transport in tissues", in *Optical-thermal response of laser-irradiated tissue*. (1995), Springer. p. 73-100.
- [3] Wang, L., S.L. Jacques, and L. Zheng, "MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues". **47** (1995). Computer methods and programs in biomedicine, (2) 131-146.

- [4] Wang, L., S.L. Jacques, and L. Zheng, "*CONV—convolution for responses to a finite diameter photon beam incident on multi-layered tissues*". **54** (1997). Computer methods and programs in biomedicine, (3) 141-150.
- [5] Jacques, S.L. "*Modeling tissue optics using Monte Carlo modeling: a tutorial*". in *Biomedical Optics (BiOS) 2008*. 2008. International Society for Optics and Photonics.
- [6] Prahl, S.A., M. Keijzer, S.L. Jacques, and A.J. Welch, "*A Monte Carlo model of light propagation in tissue*". **5** (1989). Dosimetry of laser radiation in medicine and biology, 102-111.
- [7] Feng, S.C., F. Zeng, and B. Chance. "*Monte Carlo simulations of photon migration path distributions in multiple scattering media*". in *OE/LASE'93: Optics, Electro-Optics, & Laser Applications in Science & Engineering*. 1993. International Society for Optics and Photonics.
- [8] Jacques, S.L., "*Optical properties of biological tissues: a review*". **58** (2013). Physics in medicine and biology, (11) R37.
- [9] Kazancı, H.O., "*Weight Matrix Analysis for Back Reflection Continuous Wave Diffuse Optical Tomography (CWDOT) systems: Translational Method*". (2015). Submitted
- [10] Kazancı, H.O., "*Laser Tomography Banana Mask Forward Model*". (2015). Submitted
- [11] Jacques, S.L. and H.O. Kazancı, "*Biophotonics Internet Invited Lecture*". (2014).
- [12] Jacques, S.L. and H.O. Kazancı, "*Diffuse Light Tomography to Detect Blood Vessels Using Tikhonov Regularization*", in *Optical Technologies in Biophysics & Medicine XVII* (2014): Saratov, RUSSIA.
- [13] Kazancı, H.O. and M. Canpolat, "*Mathematical method for diffuse optical tomography imaging: A Research Study*". **1** (2014). El-Cezerî Journal of Science and Engineering, (3) 40-48.
- [14] Kazancı, H.O. and M. Canpolat, "*Depth Normalization Algorithm for Continuous Wave Reflectance Diffuse Optical Tomography System*". **2** (2015). El-Cezerî Journal of Science and Engineering, (1) 40-46.
- [15] Kazancı, H.O. and M. Canpolat, "*Continuous Wave Diffuse Optical Tomography System with High Resolution Current to Voltage Analog Digital Converter*". **2** (2015). El-Cezerî Journal of Science and Engineering, (1) 68-77.
- [16] Jacques, S.L. and B.W. Pogue, "*Tutorial on diffuse light transport*". **13** (2008). Journal of Biomedical Optics, (4) 041302-041302-041319.
- [17] Beek, J., H. van Staveren, P. Posthumus, H. Sterenborg, and M. Van Gemert, "*The optical properties of lung as a function of respiration*". **42** (1997). Physics in medicine and biology, (11) 2263.
- [18] Wang, L.V. and H.-i. Wu, "*Biomedical optics: principles and imaging*". (2012): John Wiley & Sons.