

Esophageal Epithelium Modeling based on Globally Coupled Maps with the approach of Precancerous Lesions Diagnosis

Hosseini, Zahra Sadat¹ / Hashemi Golpayegani, S. Mohammad Reza^{2*}

¹ - Ph.D. Student, Bioelectric Department, Biomedical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

² - Professor, Bioelectric Department, Biomedical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

DOI: 10.22041/IJBME.2019.98543.1423

Received: 27 November 2018

Revised: 10 February 2019

Accepted: 15 February 2019

KEYWORDS

Squamous Cell Dysplasia
Behavioral Modeling
Coupled Maps Lattice
Uncertainty
Fractal Dimension

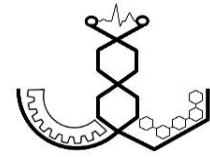
ABSTRACT

The esophageal carcinoma is the eight most predominate malignancy in the world and the sixth deadliest cancer. 80% of esophageal cancers occur in squamous cells. In Iran, this type of cancer is more prevalent in Golestan province. Before the onset of this type of cancer, histological precursor lesions emerge in the epithelial tissue of esophageal mucosa that their progression and penetration into the underlying layers of epithelium lead to cancer. This disease starts from a pre-clinical phase in most patients. In most cases, the disease progresses to the same clinical stage in the absence of appropriate therapeutic interventions. In the literature of this cancer, there is no model for the progression of these lesions (dysplasia) at the mesoscopic level. In this study, by using microscopic images of normal and low-grade dysplasia biopsy samples, we proposed a dynamical model based on the globally coupled logistic maps. The model was designed and its parameters were set based on the assumptions of the esophageal epithelium structure, functionality and using the information about the fractal geometry of this tissue. The model performance was evaluated by computation the pattern of Lyapunov exponent variations across the epithelium thickness. In this model, the decreasing trend of this index for normal tissue had a reasonable accuracy and sensitivity to diagnose it from the low-grade dysplasia. Besides, the model results show that it can be a direct relationship between the structural complexity of this biological system and its timeliness uncertainty.

*Corresponding Author

Address	Bioelectric Department, Biomedical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran		
Postal Code	1591634311	Tel	+98-21-64542370
E-Mail	mrhashemigolpayegani@aut.ac.ir	Fax	+98-21-66468186





مدل‌سازی بافت اپیتلیوم مری بر مبنای شبکه‌ای از نگاشت‌های کوپله با رویکرد تشخیص ضایعات پیش‌سرطانی

حسینی، زهرا السادات^۱ / هاشمی گلپایگانی، سید محمدرضا^{۲*}

^۱ - دانشجوی دکتری مهندسی پزشکی، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
^۲ - استاد، گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

مشخصات مقاله

شناسه‌ی دیجیتال: 10.22041/IJBME.2019.98543.1423

پذیرش: ۲۶ بهمن ۱۳۹۷

بازنگری: ۲۱ بهمن ۱۳۹۷

ثبت در سامانه: ۶ آذر ۱۳۹۷

چکیده

واژه‌های کلیدی

سرطان مری هشتمین سرطان شایع و ششمین سرطان منجر به مرگ در جهان می‌باشد. ۸۰٪ از سرطان‌های مری در سلول‌های سنگ‌فرشی رخ می‌دهند. در ایران، این نوع سرطان در استان گلستان شیوع بیش‌تری دارد. پیش از بروز این سرطان، ضایعاتی در بافت اپیتلیوم مری به وجود می‌آید که پیش‌رفت و نفوذ این ضایعات به لایه‌های زیرین، منجر به بروز سرطان می‌شود. این بیماری در اکثر بیماران از یک مرحله‌ی پیش‌بالینی قابل تشخیص شروع می‌شود. این بیماری در صورت عدم مداخله‌ی درمانی مناسب، در اکثر موارد به سمت یک مرحله‌ی بالینی پیش‌رفت می‌کند. در مطالعات انجام شده پیرامون این نوع سرطان، مدلی برای پیش‌رفت این ضایعات (دیسپلازی) در سطح مزوسکوپیک ارائه نشده است. در این مقاله، مدلی بر پایه‌ی شبکه‌ای از نگاشت‌های لاجستیک کوپل شده برای مدل‌سازی عمل‌کرد بافت اپیتلیوم ارائه شده است. از تصاویر میکروسکوپیک مربوط به نمونه‌های بیوپسی بافت سالم و بافت با دیسپلازی خفیف، به عنوان دادگان این مطالعه استفاده شده است. طراحی ساختار و تنظیم پارامترهای این مدل بر مبنای فرضیاتی از ساختار و عمل‌کرد بافت اپیتلیوم، با وارد نمودن اطلاعاتی از هندسه‌ی فرکتالی این بافت انجام شده است. عمل‌کرد مدل، بر مبنای تغییرات نمای لیاپانوف در راستای ضخامت اپیتلیوم مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این مدل، الگوی کاهشی این شاخص برای بافت سالم، از صحت و حساسیت مناسبی در تشخیص بافت سالم از بافت با دیسپلازی خفیف برخوردار است. نتایج این مدل‌سازی نشان می‌دهد که بین پیچیدگی ساختاری این سیستم زیستی و عدم قطعیت رفتار زمانی آن، می‌تواند ارتباط مستقیمی وجود داشته باشد.

دیسپلازی سلول‌های سنگ‌فرشی
مدل‌سازی رفتاری
شبکه‌ی نگاشت‌های کوپله
عدم قطعیت
بعد فرکتال

*نویسنده‌ی مسئول

گروه بیوالکتریک، دانشکده‌ی مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

نشانی

تلفن ۹۸-۲۱-۶۴۵۴۲۳۷۰

۱۵۹۱۶۳۴۳۱۱

کد پستی

دورنگار ۹۸-۲۱-۶۶۴۶۸۱۸۶

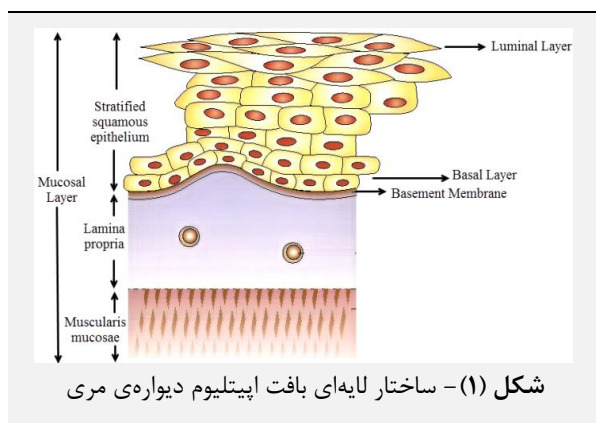
mrhashemigolpayegani@aut.ac.ir

پست الکترونیک



۱- مقدمه

دیسپلازی متوسط و شدید به این بیماری، قابل توجه بوده است (به ترتیب با احتمال ۵۰٪ و ۷۴٪) [۱۰]. بنابراین تشخیص صحیح درجه‌ی این بیماری و پیش‌بینی دینامیک رشد آن می‌تواند باعث کاهش امکان توسعه‌ی ESD به ESCC گردد. بر اساس مطالعات انجام شده، تا کنون مدل‌سازی پیش‌رفت ESD و ESCC با استفاده از تصاویر میکروسکوپیک نمونه‌های بیوپسی بافت مری انجام نشده است. اما در زمینه‌ی تشخیص شدت پیش‌رفت بیماری بر مبنای تصاویر میکروسکوپیک، مطالعاتی در جهت درجه‌بندی تومورهای ESCC صورت گرفته است [۱۱]، [۱۲]. نویسندگان این مقاله برای تشخیص شدت توسعه‌ی دیسپلازی بافت مری، با استفاده از تصاویر میکروسکوپیک بافت اپیتلیوم در دو سطح سالم و دیسپلازی خفیف (LGD)، این دو سطح را بر مبنای استاندارد وینا طبقه‌بندی کرده‌اند [۱۳].



شکل (۱) - ساختار لایه‌ی بافت اپیتلیوم دیواره‌ی مری

به طور کلی، مدل‌سازی ریاضی عمل‌کرد بافت اپیتلیوم در ارگان‌های بدن توسط محققان زیادی انجام شده است. بافت اپیتلیوم شامل سلول‌هایی به هم چسبیده است که در آرایشی لایه‌ای روی هم قرار گرفته‌اند. در مطالعه‌ی این بافت، با در نظر گرفتن سلول‌ها به عنوان زیرسیستم‌های این سیستم زیستی، روش‌های صریح^۷ مدل‌سازی مبتنی بر المان‌های سازنده‌ی سیستم (IBM^۸)، بسیار مورد توجه می‌باشند [۷]. روش IBM، با توجه به نوع تعریف المان در آن به دو دسته‌ی کلی off-lattice (مدل‌هایی که با در نظر گرفتن شکل هندسی برای هر سلول و غالباً با استفاده از ولتاژ رئوس یا مرکز آن به عنوان متغیر مدل، طراحی می‌شوند) و on-lattice (هر یک یا چند المان می‌تواند معرف یک سلول بوده، سلول‌های مختلف با اندیس‌های مختلف مشخص شده و هر المان چند حالت محدود

سرطان مری هشتمین سرطان شایع در جهان بوده [۱]، شایع‌ترین نوع آن مربوط به سلول‌های سنگ‌فرشی مری (ESCC^۱) است و در میان کشورهای در حال توسعه شیوع بیش‌تری دارد [۲]. در ایران، استان گلستان به عنوان یک منطقه‌ی پرخطر از نظر ابتلا به سرطان مری شناخته شده و حدود ۹۰٪ از موارد سرطان در این استان از نوع ESCC می‌باشد [۳]. میانگین بقای بیماران مبتلا به سرطان مری در ایران حدوداً ۷ ماه بوده و احتمال بقای ۵ ساله‌ی بیماران کم‌تر از ۵٪ می‌باشد [۴]. این بیماری در همه یا اکثر بیماران، از یک مرحله‌ی پیش‌بالینی قابل تشخیص شروع شده که در صورت عدم مداخله‌ی درمانی مناسب، در اکثر موارد به سمت یک مرحله‌ی بالینی پیش‌رفت می‌نماید [۵].

سرطان ESCC از پیش‌رفت ضایعات پیش‌سرطانی (دیسپلازی) در سلول‌های سنگ‌فرشی بافت اپیتلیوم مری (ESD^۲) ایجاد می‌شود [۶]. اپیتلیوم، بافت پوششی سطوح حفره‌های داخلی و سطوح خارجی بدن (پوست) می‌باشد. نوع و آرایش قرارگیری سلول‌ها در این بافت بسته به مکان و عمل‌کرد آن‌ها متفاوت است. ۹۰٪ از تومورهای جامد در بدن از اپیتلیوم شروع شده و توسعه می‌یابند [۷]. دیسپلازی در اپیتلیوم مری عمل‌کرد و ساختار مورفولوژیک سلول را تحت تاثیر قرار داده و مقدمه‌ای برای خروج سلول از عمل‌کرد طبیعی خود می‌باشد [۸]. این ضایعه از لایه‌ی اتصال دهنده‌ی اپیتلیوم به بافت‌های داخلی‌تر (لایه‌ی بازال^۳) آغاز شده و با پیش‌رفت در راستای ضخامت بافت اپیتلیوم، به سمت خارجی‌ترین لایه‌ی این بافت (لایه‌ی لومینال^۴) توسعه می‌یابد. با توجه به روند مشخص پیش‌رفت دیسپلازی در اغلب بیماران مبتلا به سرطان مری، یک سیستم استاندارد (وینا^۵) برای درجه‌بندی شدت ضایعات دیسپلازی معرفی شده است. این روش تشخیصی، بر اساس مشاهده‌ی کیفی تصاویر میکروسکوپی مربوط به بیوپسی‌های آندوسکوپی عمل می‌کند [۹].

بررسی آسیب‌شناسی ضایعات (پاتولوژی^۶)، روش مطمئنی برای پیش‌بینی امکان ابتلا به ESCC است [۶، ۱۰]. در کشور چین با پیگیری وضعیت سلامت ۶۸۲ بیمار در طول ۱۳ سال، مشاهده شده که خطر ابتلای افراد با دیسپلازی خفیف به ESCC اندک بوده (با احتمال ۰.۲۵٪)، در حالی که خطر ابتلای افراد با

^۵ Vienna^۶ Pathology^۷ Explicit Methods^۸ Individual Based Modeling (IBM)^۱ Esophageal Squamous Cell Cancer (ESCC)^۲ Esophageal Squamous Cell Dysplasia (ESD)^۳ Basal Layer^۴ Luminal Layer



نگاشتی (با حالات پیوسته) در نظر گرفته می‌شود. نگاشت‌ها در CML به صورت سیستم‌های آشوب‌گونه با تعداد متغیر حالت کم (ابعاد پایین) هستند که در تعامل با یک‌دیگر قرار داده می‌شوند [۱۸]. در روش CML، مدل‌سازی بخشی از دینامیک پیچیده‌ی سیستم، توسط نگاشت معرف هر زیرسیستم انجام می‌شود. نگاشت‌ها به عنوان یک مدل جعبه‌ی سیاه، رفتار محلی سیستم را به صورت کیفی بازنمایی می‌کنند. بنابراین نیاز به استفاده از مکانیسم‌های گسترده در بازنمایی اثر متقابل زیرسیستم‌ها بر هم، کاهش یافته و سیستم در دو بعد مکان و زمان مطالعه می‌شود.

انتخاب نوع نگاشت و طراحی کوپلینگ‌ها می‌تواند بر اساس ساختار سیستم زیستی مورد مطالعه و قابلیت رفتاری مورد انتظار از شبکه، صورت پذیرد. با توجه به غنای عمل‌کردی نگاشت‌ها، اغلب مدل‌های تعریف شده دارای کوپلینگ‌های ساده هستند. تا کنون طیف وسیعی از تعاملات، از ایزوله در نظر گرفتن هر المان تا برقراری اتصالات منظم و سراسری (کامل)، مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است [۱۸]. بروز سنکرون در خروجی زمانی المان‌ها، از جمله مسائلی است که برای بررسی عمل‌کرد شبکه‌های CML به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۹-۲۱]. هم‌چنین، عمل‌کرد این شبکه‌ها بر اساس دسته‌بندی نوع جاذب‌های تولیدی، محاسبه‌ی نمای لیاپانوف و آنتروپی کل شبکه نیز بسیار مورد بررسی قرار گرفته است [۲۲-۲۴]. در شبکه‌ای که کوپلینگ در آن به صورت کامل است (GCM)، تمایل به نوسان‌های سنکرون وجود دارد. جاذب‌ها در یک شبکه‌ی GCM، با دسته‌بندی المان‌ها در یک دسته با رفتار آسنکرون و یا با دسته‌هایی با رفتار سنکرون زمانی، مورد بررسی قرار می‌گیرند [۲۵].

وجود دینامیک زمانی در خروجی هر المان شبکه‌ی CML، باعث به کارگیری آن در مدل‌سازی شبکه‌های نورونی شده است [۲۶-۳۰]. برای مدل‌سازی ادراک بینایی در انسان، دو دسته‌ی نورون‌های مهاری و تحریک کننده، به عنوان المان‌های شبکه هستند که با توجه به نوع نورون، رابطه‌ی تعاملاتی آن با سایر نورون‌های شبکه بر اساس فاصله‌ی هندسی آن‌ها از یک‌دیگر تعریف شده است [۳۱].

بر خلاف نورون‌ها که اطلاعات عمل‌کردی آن‌ها به صورت تغییرات ولتاژ غشای سلول‌ها در الگوهای مختلف زمانی بروز می‌کند، در سلول‌های بافت اپیتلیوم مری، تغییرات ولتاژ در غشا

دارد، مانند اتوماتای سلولی و CPM^1 تقسیم می‌شود. در این رویکرد، غالباً با در نظر گرفتن لایه‌ی اپیتلیوم به صورت تک‌لایه، از مکانیسم‌های مختلف تاثیرگذاری سلول‌ها روی هم برای مدل‌سازی (رشد و تکثیر سلول‌ها، به خط شدن، حفظ و شکل‌گیری آرایش سلول‌ها، ترمیم و بررسی برخی از خصوصیات مکانیکی بافت) استفاده می‌شود. بنابراین، این روش‌ها تغییرات هندسی و معماری بافت را در طول زمان مدل می‌کنند. از روش CPM برای مدل‌سازی مرتب شدن سلول‌ها با آرایشی مشخص در بافت اپیتلیوم جنین استفاده شده است [۱۴]. در این مطالعه، با تعریف تابع هم‌پلتونین، انرژی ناشی از چسبندگی سلول‌های مختلف و کشش سطحی در غشای سلول‌ها، بر اساس تغییر محیط و مساحت سلول‌ها، مدل‌سازی شده و از روش مونت‌کارلو^۲ برای شبیه‌سازی دینامیک سلول‌ها استفاده شده است [۱۴]. در مقاله‌ی [۱۵]، روند سرطانی شدن بافت سینه با در نظر گرفتن اطلاعات مربوط به اسیدی شدن بافت، با استفاده از روش اتوماتای سلولی مورد بررسی قرار گرفته است.

در مدل‌های بر پایه‌ی IBM، اطلاعات متنوعی از بافت مورد استفاده قرار گرفته و غالباً ارزیابی مدل با رویکردی کیفی صورت می‌گیرد، به همین دلیل امکان مقایسه‌ی مدل‌ها حتی در یک زمینه‌ی مدل‌سازی مشترک نیز دشوار می‌باشد. ارتباط بین معادلات مکانیسم‌های مختلف بافت که به لحاظ مقیاس زمانی و مکانی نامتجانس هستند، مساله‌ی مهم و چالش برانگیزی است. هم‌چنین به کارگیری مکانیسم‌های متعدد در مدل، باعث تولید فضای پارامتری بزرگ می‌شود. تنظیم پارامترها، به دادگان مناسب در مقیاس‌های مختلف نیاز دارد [۷، ۱۶] که دسترسی به چنین دادگانی همواره امکان‌پذیر نمی‌باشد. مدل‌سازی با دید ماکروسکوپی برای سلول‌ها در شبکه‌های سلولی، به عنوان راه‌کاری برای کاهش پیچیدگی و تعداد پارامترهای مدل معرفی شده است [۱۶]. هم‌چنین، به دلیل بالا بودن هزینه‌های محاسباتی در شبیه‌سازی و پردازش مدل‌های IBM، استفاده از شبکه‌های مبتنی بر نگاشت‌های کوپله CML^3 ، به عنوان روشی برای تخمین الگوهای مقیاس‌بزرگ^۴ در IBM پیشنهاد شده است [۱۷].

روش CML یکی از روش‌های مدل‌سازی سیستم‌های دارای زیرسیستم‌های متعامل است. در این روش بر خلاف روش‌هایی مانند اتوماتای سلولی و CPM که در آن‌ها هر المان شبکه دارای تعداد حالات گسسته و محدودی است، برای هر المان، یک مدل

^۱ Coupled Map Lattice (CML)

^۲ Large-Scale

^۳ Cellular Potts Model (CPM)

^۴ Monte Carlo

است. بنابراین، برای بازنمایی عمل کرد سلول‌ها در بخش‌های مختلف بافت، از نگاشت لاجستیک به عنوان مدل جعبه‌ی سیاه استفاده شده است. این نگاشت به عنوان یک مدل جمعیتی در زمینه‌های مختلف کاربرد دارد [۳۰]. از این رو مدل مناسبی برای یک یا مجموعه‌ای از سلول‌های اپیتلیال به شمار آمده و با دینامیک‌هایی شناخته شده، توانایی تولید جذب‌های مختلف (آشوب‌گونه و پرپودیک) را دارد [۳۹]. ساختار این مدل بر اساس شبکه‌ای از نگاشت‌های لاجستیک کوپله بوده و طراحی و تنظیم پارامترهای آن بر مبنای اطلاعات کلی از عمل کرد این بافت و مطالعه‌ی [۱۳] صورت گرفته است. در ادامه، دینامیک جذب‌های تولیدی مدل با کمک نمای لیاپانوف مورد بررسی قرار گرفته است. مدل پیشنهادی می‌تواند چارچوبی برای مدل‌سازی کیفی دینامیک پیش‌رفت ضایعات دیسپلازی باشد.

۲- بافت اپیتلیوم و ضایعات دیسپلازی

اپیتلیوم به عنوان ناحیه‌ی بروز ضایعات پیش‌سرطانی ESCC، خارجی‌ترین لایه در بافت مری است، که خود دارای ساختاری لایه‌ای می‌باشد (شکل ۱). لایه‌ی لومینال دارای سلول‌های سنگ‌فرشی پهن با اتصالات محکم است که از ورود مواد از لومن^۲ به درون این بافت جلوگیری کرده و در برابر فشارهای مکانیکی مقاومت می‌کند. لایه‌ی بازال، اپیتلیوم را به بافت‌های زیرین متصل کرده، تنها لایه با خاصیت تکثیر سلولی بوده و سلول‌های آن به صورت مکعبی-استوانه‌ای، متراکم و با تعداد بالا می‌باشند. در فرایند نو شدن بافت، با ریزش سلول‌های مرده‌ی لایه‌ی لومینال در لومن، سلول‌های بازال با حرکت به سمت لومینال به بلوغ رسیده و تغییر شکل می‌دهند، به طوری که ضخامت بافت اپیتلیوم در طول زمان ثابت باقی می‌ماند. با توجه به عدم امکان حضور سلول‌های ایمنی در اپیتلیوم مری، اجزای اصلی این بافت همان سلول‌های پوششی با ساختار هندسی متفاوت هستند. مواد غذایی، شیمیایی و فراورده‌های متابولیکی از طریق منفذهای چندده نانومتری موجود بین سلول‌های این بافت انتقال می‌یابند [۴۰، ۴۱].

فرایند دیسپلازی از لایه‌ی بازال و به صورت تغییرات سیتولوژیک^۳ و تغییر در معماری و چینش سلول‌ها آغاز می‌شود. بیش‌تر تغییرات سیتولوژیک به تغییرات ایجاد شده در هسته‌ی سلول‌ها نسبت داده می‌شود. این تغییرات شامل مواردی مانند کمبود کروماتین^۴، افزایش نسبت سایز هسته به

به صورت نوسان‌هایی بدون الگوهای شناسایی شده می‌باشد. سلول‌های بافت اپیتلیوم مری تحریک‌پذیر نیستند، بنابراین همان‌طور که اشاره شد، اطلاعات عمل‌کردی در تغییرات هندسه، معماری و آرایش این سلول‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. در مقاله‌ی [۱۳] با بررسی الگوی تغییر بعد فرکتال در راستای ضخامت این لایه، نشان داده شده است که تغییر هندسه و آرایش چینش سلول‌ها در بافت سالم اپیتلیوم، الگویی نزولی دارد. بعد فرکتال برای لایه‌ی بازال و لایه‌های مجاور آن مقداری بیشینه دارد، اما مقدار این شاخص با در نظر گرفتن اثر سایر لایه‌ها کاهش می‌یابد. در مطالعه‌ی حاضر سعی می‌شود تا با معرفی یک مدل دینامیکی، ارتباطی بین این ساختار هندسی و عمل کرد زمانی بافت برقرار گردد. در پردازش دینامیک زمانی سیستم، شاخص بعد فرکتال به تعداد درجه‌ی آزادی^۱ موثر سیستم (تعداد متغیرهای حالت برای مدل‌سازی) اشاره دارد [۳۲، ۳۳]. بنابراین سیستمی با درجه‌ی آزادی بالاتر، توانایی تولید دینامیک‌های غنی‌تری را دارد. بعد فرکتال ساختاری بافت با بروز و پیش‌رفت سرطان افزایش می‌یابد [۳۴، ۳۵] که این الگو با روند پیش‌رفت ناهنجاری‌های عمل‌کردی بافت و تغییر عدم قطعیت دینامیک این ضایعات هماهنگی دارد [۳۶، ۳۷]. از این رو، فرض بر آن است که یک سیستم زیستی با ساختار هندسی پیچیده‌تر (بعد فرکتال ساختاری بالاتر)، ظرفیت تولید دینامیک زمانی پیچیده با عدم قطعیت بالاتر را دارد.

در مطالعات انجام شده روی ضایعات دیسپلازی بافت اپیتلیوم مری، تا کنون مدلی دینامیکی برای تشخیص سرطان ESCC معرفی نشده است. هدف از انجام این مطالعه ارائه‌ی مدلی برای بافت اپیتلیوم سالم است که بتوان با تنظیم پارامترهای آن، بافت سالم را از LGD تشخیص داد. همان‌طور که اشاره شد، تغییرات میکروسکوپی در ساختار و عمل کرد سلول‌های اپیتلیال ناشی از بروز ضایعات دیسپلازی و سرطان، منجر به ایجاد اختلال عمل‌کردی در سطح ماکروسکوپی این سیستم زیستی می‌شود. این دینامیک بر مبنای تئوری آشوب، حساسیت به شرط اولیه و تغییرات اندک در سیستم می‌باشد [۱۸، ۳۸]. هم‌چنین ساختار فرکتالی در بافت، محصول مصور یک دینامیک آشوب‌گونه نامیده می‌شود [۳۸]. در نتیجه با ویژگی‌های بیان شده، مدل بافت اپیتلیوم می‌تواند یک مدل غیرخطی با قابلیت تولید دینامیک‌های آشوب‌گونه باشد. اطلاعات محاسباتی اندکی از عمل کرد این سیستم در دسترس

^۱ Cytologic

^۲ Coarse Chromatin

^۱ Degree of Freedom

^۲ Lumen



۱- سلول‌های لایه‌ی بازال، به دلیل توانایی تکثیر و نیز وجود کانال‌های ارتباطی بین آن‌ها و بافت همبند زیرین و عروق خونی و عصبی [۴۰]، نسبت به سلول‌های لایه‌های خارجی تر اپیتلیوم از دینامیک عمل‌کردی قوی‌تر و پیچیدگی رفتاری بیش‌تری برخوردار هستند.

۲- سلول‌های لایه‌ی لومینال، به دلیل وجود اتصالات محکم بین آن‌ها، دارای هم‌رفتاری بیش‌تری بوده [۴۰] و عدم قطعیت کم‌تری در عمل‌کرد آن‌ها وجود دارد.

۳- در مسیر بلوغ سلول‌ها در طول ضخامت اپیتلیوم از فعالیت‌های سلول کاسته می‌شود (موارد ۱ و ۲). بسیاری از این فعالیت‌ها با جابه‌جایی یون‌ها و در نتیجه تغییر ولتاژ غشای سلول‌ها صورت می‌پذیرند [۴۲، ۴۳]. لازمه‌ی این عمل‌کرد، کنترل و تنظیم ولتاژ غشای سلول در طول زمان است. بنابراین، هر چه مجموعه‌ی فعالیت‌های سلول بیش‌تر باشد، عوامل بیش‌تری در تعیین مقدار ولتاژ سلول تاثیرگذار هستند. در نتیجه می‌توان این فرض را در نظر گرفت که با دور شدن از لایه‌ی بازال و نزدیک شدن به لایه‌ی لومینال، از پیچیدگی و عدم قطعیت رفتاری بافت کاسته می‌شود. برای مطالعه‌ی عمل‌کرد سلول بر اساس شاخص‌های سنجش پیچیدگی و عدم قطعیت (مانند نمای لیاپانوف) می‌توان رفتار را که دینامیک متغیر حالتی از این سیستم است (مانند ولتاژ غشا) انتخاب نمود.

۴- از آن‌جا که مسیر بخش عمده‌ای از اطلاعات وارد شده به اپیتلیوم (ماده، انرژی و پیام عصبی)، از سمت بازال به سمت لومینال است [۴۱]، می‌توان فرض کرد که سلول‌ها در کسب اطلاعات و پیام، بیش‌تر تحت تاثیر اطلاعات جدیدتری از سلول‌های زیرین خود قرار دارند.

۵- بررسی آسیب‌های ساختاری وارد شده به سلول در تشخیص میزان دیسپلازی بافت از اهمیت زیادی برخوردار بوده و این تغییرات مورفولوژیک در فرایند سطح‌بندی بیماری مورد بررسی قرار می‌گیرند [۸]. بنابراین، می‌توان فرض کرد که حجم قابل توجهی از دینامیک بروز یافته‌ی بافت، ناشی از دینامیک ذاتی در نظر گرفته شده برای سلول‌ها است. در واقع، دینامیک سلول نیز مانند ساختار آن از اهمیت زیادی برخوردار است.

۶- سلول‌های اپیتلیوم به دلیل وجود کانال‌های مختلف بین سلولی با اتصالات محکمی کنار هم قرار گرفته‌اند [۴۲، ۴۳]. بنابراین با افزایش فاصله‌ی سلول‌ها از یک‌دیگر از میزان پتانسیل

کل سلول، هایپرکروما^۱ و چندریختی^۲ هسته می‌باشد. تغییرات معماری نیز شامل مواردی چون فقدان قطبیت سلول^۳، هم‌پوشانی هسته‌ها و کمبود بلوغ سطوح^۴ می‌باشد [۸]. با پیش‌رفت بیماری، این ناهنجاری‌ها به سمت لایه‌ی لومینال کشیده می‌شود. بر اساس استاندارد وینا، اگر پیش‌رفت این ضایعات کم‌تر از نصف ضخامت اپیتلیوم باشد، دیسپلازی در مرحله‌ی خفیف (LGD) بوده و اگر میزان پیش‌رفت بیش‌تر از این مقدار باشد، دیسپلازی از نوع شدید (HGD) می‌باشد. تا زمانی که این ناهنجاری تنها در اپیتلیوم مری قرار داشته باشد به آن دیسپلازی گفته می‌شود، اما در صورت عبور این ناهنجاری از سد غشای پایه که در زیر لایه‌ی بازال اپیتلیوم قرار دارد، آن را سرطان مهاجم می‌نامند. در این زمان بافت آسیب‌دیده توانایی خیلی بیش‌تری برای تهاجم^۵ و متاستاز^۶ داشته و از حیطه‌ی کنترل خارج می‌شود، اما در دیسپلازی خفیف میزان تهاجم بالا نبوده و متاستاز رخ نمی‌دهد [۹].

۳- مدل سازی بافت سالم اپیتلیوم مری

مدل سازی بافت اپیتلیوم با روش GCM انجام شده است. در این مدل سازی برای تشخیص بافت LGD از بافت سالم، کیفیت عمل‌کرد سلول‌ها در بخش‌های مختلف بافت با استفاده از جاذبه‌هایی با دینامیک‌های متنوع بازنمایی شده است. دادگان این مطالعه شامل تصاویر میکروسکوپی از بیوپسی‌های آندوسکوپی بافت مری، در دو گروه سالم (۱۶ داده) و LGD (۲۱ داده) می‌باشد. این تصاویر با بزرگ‌نمایی $20 \times$ تهیه شده، عرض آن‌ها برابر با ۲۵۰ پیکسل و طول آن‌ها برابر با بیش‌ترین ضخامت بافت اپیتلیوم در ناحیه‌ی تصویربرداری می‌باشد. در مطالعه‌ی اخیر انجام شده توسط نویسندگان این مقاله [۱۳]، طبقه‌بندی دادگان با استفاده از محاسبه‌ی الگوی تغییرات بعد فرکتال صورت گرفته است که از این الگو برای تنظیم پارامترهای مدل پیشنهادی در مقاله‌ی حاضر استفاده شده است. در ادامه، با بیان فرضیات مدل سازی به معرفی مدل پیشنهادی پرداخته می‌شود.

۳-۱- فرضیات مدل سازی

با توجه به شواهد آناتومیکی و فیزیولوژیکی بافت پوششی مری، فرض‌های زیر برای طراحی مدل در نظر گرفته شده است.

^۱ Lack of Surface Maturation

^۵ Invasion

^۶ Metastasis

^۱ Hyperchromasia

^۲ Pleomorphism

^۳ Loss of Polarity

سلول تاثیر می‌گذارند. این عمل‌کرد نقش مهمی در انتقال پیام‌ها، مواد غذایی و جهت‌دهی ترشحات سلولی در مسیر مناسب و همچنین پاسخ به تحریک‌ها و جریان‌های یونی درون بافت ایفا می‌کند [۴۲، ۴۳]. بنابراین تغییر ولتاژ غشای سلول‌ها، در تعیین دینامیک سلول دارای اهمیت است. در مدل پیشنهادی، متغیر x را می‌توان به عنوان ولتاژ سطح غشای سلول‌ها در نظر گرفت.

$$x_{k+1}^{ij} = (1 - \alpha)F(x_k^{ij}) + \alpha H\{\alpha_0, x_k^{rs} | r \neq i, s \neq j\} \quad (1)$$

$$F(x_k^{ij}) = A^{ij} x_k^{ij} (1 - x_k^{ij}) \quad (2)$$

$$H = \frac{1}{(N_{row} - 1)(N_{col} - 1)} \sum_{r=1}^{N_{row}} \sum_{s=1}^{N_{col}} W^{rs} G(x_k^{rs}) \quad (3)$$

$$W^{rs} = \frac{\alpha_0 + |\cos(\theta^{rs})|}{\rho^{rs}} \quad (4)$$

$$\theta^{rs} = \tan^{-1} \left(\frac{i-r}{j'-s} \right), j' = \frac{N_{col}}{2} \quad (5)$$

$$\rho^{rs} = \sqrt{(i-r)^2 + (j'-s)^2} \quad (6)$$

$$G(x_k^{rs}) = \begin{cases} x_k^{rs} & r > i \\ G(x_k^{rs}) & r \leq i \end{cases} \quad (6)$$

در رابطه‌ی (۱)، x_{k+1}^{ij} بیان‌گر حالت سلول در مختصات (i, j) شبکه و در تکرار $k+1$ -ام است. همچنین $F(x_k^{ij})$ نگاشت غیرخطی لاجستیک برای بازنمایی دینامیک ذاتی سلول اپیتلیوم (دینامیک محلی زیرسیستم)، α ضریب اثرپذیری سلول از وضعیت سایر سلول‌های بافت و N_{row} و N_{col} به ترتیب تعداد المان‌های شبکه در راستای عرض (افقی) و طول (ضخامت بافت اپیتلیوم) می‌باشند. ابعاد شبکه در طول زمان ثابت فرض شده است. اثرگذاری المان‌های شبکه بر یکدیگر با استفاده از رابطه‌ی $W^{rs}G(x_k^{rs})$ تعریف شده است. تابع W^{rs} بنا بر فرض‌های ۶ و ۷، برای بیان نحوه‌ی اثرگذاری ولتاژ غشای سلول‌ها بر هم و اثر موقعیت مکانی سلول‌ها نسبت به یکدیگر تعریف شده است. رابطه‌ی معکوس اثرگذاری ولتاژ و فاصله‌ی سلول‌ها از یکدیگر در رابطه‌ی (۴) لحاظ شده است. در این رابطه α_0 برابر با مقداری پایه برای بازنمایی میزان اثرگذاری سلول‌ها بر یکدیگر بوده و عوامل مختلفی می‌تواند باعث تقویت یا تضعیف آن شود. عبارت $|\cos(\theta^{rs})|$ برای تقویت نیروی چسبندگی بین سلول‌های هم‌لایه در رابطه‌ی (۴) قرار داده شده است. برای از بین بردن اثر محدود بودن عرض شبکه بر تاثیر

ارتجاعی^۱ کاسته می‌شود [۴۴]. همچنین تغییر پتانسیل غشای سلول باعث ایجاد میدان الکتریکی در بافت می‌شود. از این رو سلول‌ها پتانسیل غشای یکدیگر را تحت تاثیر قرار می‌دهند که این تاثیر رابطه‌ی معکوسی با افزایش فاصله دارد. بنابراین، در اثرگذاری متقابل سلول‌های بافت، می‌توان فرض کرد که تمام سلول‌ها در بافت با یکدیگر در تعامل بوده و شدت این اثرگذاری با فاصله‌ی اقلیدوسی سلول‌ها از هم رابطه‌ی عکس دارد.

۷- مشاهده می‌شود که از هم گسستگی‌های ایجاد شده در بافت سالم (در جریان نمونه‌برداری و تهیه‌ی لام)، به صورت لایه‌به‌لایه است (شکل ۲). بنابراین می‌توان فرض کرد که اتصالات موجود بین سلول‌های یک لایه بسیار قوی‌تر از اتصال بین لایه‌های است.



۸- فرض می‌شود که سلول‌های هر لایه از لحاظ عمل‌کردی با هم شباهت دارند. در مقالات، در نظر گرفتن چنین فرضی برای سلول‌هایی که در یک دسته قرار داده می‌شوند (مثلاً سالم)، متداول است [۱۴، ۱۶].

۳-۲- مدل پایه‌ی بافت اپیتلیوم

مدل پیشنهادی با استفاده از رابطه‌ی (۱) به صورت شبکه‌ای دوبعدی از نگاشت‌های لاجستیک کوپله تعریف شده است. این نگاشت در بازنمایی دینامیک سلول‌های پوششی به عنوان مدلی برای یک یا مجموعه‌ای از سلول‌های یک لایه در نظر گرفته می‌شود. کانال‌های ارتباطی بین سلول‌ها در بافت اپیتلیوم (مانند TJs^۲)، با تنظیم و کنترل اختلاف غلظت مواد شیمیایی و ایجاد اختلاف پتانسیل الکتریکی مناسب در بافت، بر دینامیک

^۱ Tight Junctions

^۲ Elastic

می‌شود [۹]. بنابراین تغییر دینامیک، در راستای نفوذ بیماری (بعد طولی شبکه) و با توجه به دینامیک مدل (دینامیک نگاشت‌ها) محاسبه شده است.

نمای لیپانوف (LE^2) یک شاخص دینامیک در تعیین میزان آشوبی بودن سیگنال و عدم قطعیت آن است [۴۵]. برای بررسی عمل کرد مدل، ابتدا جاذب نگاشت‌های هر ردیف از شبکه بر مبنای نمای لیپانوف سنجیده شده (هر ردیف از شبکه معرف یک لایه از بافت اپیتلیوم است)، سپس میانگین مقادیر محاسبه شده به عنوان شناسه‌ی عمل‌کردی آن ردیف (لایه) معرفی می‌شود. الگوی تغییر دینامیک، دنباله‌ای از شناسه‌ی لایه‌ها است که از سمت لایه‌ی بازال به سمت لومینال پشت سر هم قرار داده شده و در نهایت در بازه‌ی [۰,۱] نرمالیزه می‌شود. از آن‌جا که نمای لیپانوف به عنوان شاخصی برای کمی‌سازی دینامیک یک سری زمانی شناخته شده است، الگوی به دست آمده در خروجی، الگوی رفتاری یا عمل‌کردی نامیده می‌شود. برای تنظیم مشخصات مدل بافت سالم، از ۷۵٪ دادگان هر دو گروه سالم و LGD به صورت تصادفی برای تنظیم شرایط اولیه و مقادیر پارامترها (فاز طراحی) و از ۲۵٪ دادگان برای ارزیابی عمل کرد بافت سالم استفاده شده است (فاز ارزیابی).

۳-۴- تنظیم پارامترهای مدل

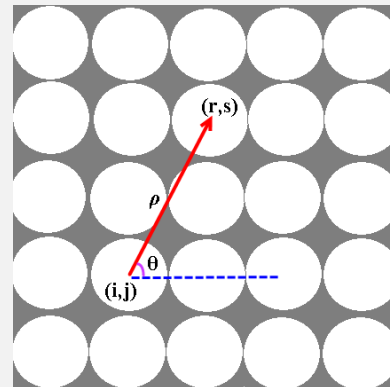
ابعاد شبکه ($N_{row} \times N_{col}$) با توجه به اندازه‌ی هر داده تعیین می‌شود. از آن‌جا که تمام تصاویر مورد مطالعه دارای عرض یکسانی هستند (۲۵۰ پیکسل)، مقدار N_{col} در تمام شبیه‌سازی‌ها ثابت است. اما با توجه به تفاوت ضخامت اپیتلیوم در نمونه‌ها و در نتیجه تفاوت طول تصاویر، مقدار N_{row} برای هر داده، متناسب با ضخامت اپیتلیوم آن در نظر گرفته می‌شود (رابطه‌ی ۷).

$$N_{row} = \left\lceil \frac{L_{image}}{W} \right\rceil \quad (7)$$

در این رابطه، L_{image} طول تصویر بر حسب تعداد پیکسل و W مقداری ثابت است.

در بررسی عمل‌کرد مدل (رابطه‌ی ۱) از سه نوع پارامتر شامل پارامتر نگاشت‌ها، پارامتر کوپلینگ (α) و پارامتر وزن‌دهی اثر سلول‌ها بر هم (α_0) برای کنترل رفتار مدل استفاده شده است. مقدار پارامتر نگاشت لاجستیک، تعیین‌کننده‌ی دینامیک عمل‌کردی آن است. در واقع، این پارامتر می‌تواند بازنمایی

متقابل سلول‌های شبکه بر یک‌دیگر، از روش مرز چرخشی^۱ استفاده شده است. در این روش هر سلول به لحاظ موقعیت عرضی، در وسط عرض شبکه در نظر گرفته شده و سپس کمیت‌های فاصله و زاویه برای آن محاسبه می‌شود. از آن‌جا که تمام سلول‌های بافت تحت تاثیر میدان الکتریکی یک‌دیگر قرار دارند، تعاملات تعریف شده از نوع سراسری بوده و شبکه به صورت GCM طراحی شده است. با توجه به فرض ۵ و ویژگی‌های بیان شده برای بافت اپیتلیوم، جریان اطلاعات در بافت عمدتاً از لایه‌ی بازال به سمت لومینال است، بنابراین تغییر وضعیت سلول از حالتی (x_k^{ij}) به حالت دیگر (x_{k+1}^{ij}) می‌تواند تحت تاثیر اطلاعات جدیدتری از سلول‌های لایه‌ی زیرین خود باشد (رابطه‌ی ۶).



شکل (۳) - محاسبه‌ی فاصله و زاویه‌ی سلول‌ها نسبت به یک‌دیگر

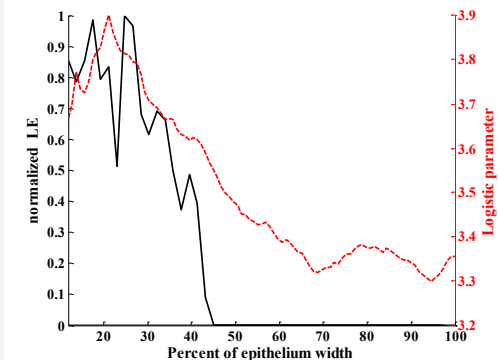
۳-۳- خروجی و عمل‌کرد مدل

با تنظیم شرایط اولیه و پارامترهای مدل می‌توان در هر ناحیه‌ی (i,j) عمل‌کرد سیستم را با دینامیک x^t در جاذب آن بازنمایی کرد. تغییر پارامترها و به دنبال آن تغییر دینامیک در زیربخش‌های مختلف این بافت، به معنای تغییر در سطح سلامت آن است. برای تعیین خروجی مدل و ارزیابی آن، به شاخصی نیاز است که بتواند این تغییر دینامیک را بازنمایی کرده و تمایز قابل قبولی را بین سطوح مختلف سلامت بافت ایجاد کند.

سلول‌ها در لایه‌های مختلف بافت اپیتلیوم، ساختار و عمل‌کرد متفاوتی دارند. تشخیص شدت بیماری در این بافت بر مبنای میزان نفوذ این بیماری (از سمت لایه‌ی بازال به سمت لایه‌ی لومینال) و میزان تغییرات غیرطبیعی سلول‌ها صورت گرفته و خروجی مدل بر مبنای اصول تشخیص بیماری در بافت تعیین

^۱ Lyapunov Exponent (LE)

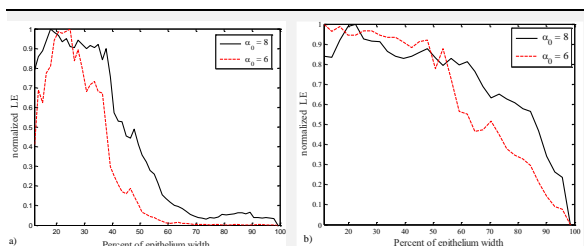
^۱ Periodic Boundary



شکل (۴) - خروجی شبکه به ازای $\alpha=0$ به همراه منحنی تغییرات پارامتر نگاشت‌ها در راستای طول شبکه

مقدار پارامترهای α و α_0 به گونه‌ای انتخاب می‌شود که تشابه بین الگوهای خروجی مدل در دادگان سالم افزایش یافته و تمایزپذیری دادگان دو گروه بر اساس صحت طبقه‌بندی دادگان افزایش پیدا کند. در ادامه، نمونه‌هایی از خروجی مدل با مقادیر پارامتری مختلف ارائه شده است.

ساختار سلول‌ها نقش بسیار مهمی در تشخیص میزان سلامت بافت دارد، بنابراین دینامیک آن‌ها نیز می‌تواند نقش مهمی در عمل کرد بافت داشته باشد (فرض ۵). در تنظیم پارامترها، ابتدا پارامتر α (اثر سایر سلول‌ها بر دینامیک یک سلول) با مقداری ثابت و کم‌تر از $0/5$ در نظر گرفته شده و سپس مقدار مناسب برای پارامتر α_0 انتخاب می‌شود. با در نظر گرفتن الگوی تغییرات بعد لیپانوف در راستای طول شبکه به عنوان خروجی مدل (PLV^2)، پارامتر مناسب دارای مقداری است که بتواند الگویی با تشابه قابل قبول برای خروجی مدل به دست آمده از دادگان گروه سالم ارائه دهد. الگوی تغییرات نمای لیپانوف نرمالیزه شده در بازه‌ی $[0, 1]$ ، برای نمونه‌هایی از دادگان سالم و LGD، برای $\alpha=0/1$ و با $\alpha_0=6$ و $\alpha_0=8$ در شکل (۵) ارائه شده است.



شکل (۵) - اثر پارامتر α_0 بر تغییر رفتار خروجی مدل، شرط اولیه‌ی تمامی نگاشت‌ها در کلیه‌ی شبیه‌سازی‌ها $0/2$ است (a) پاسخ مدل برای نمونه‌ای از بافت سالم، (b) پاسخ مدل برای نمونه‌ای از بافت LGD

کننده‌ی دینامیک درونی سیستم و اثر محیط بر سیستم باشد. بنابراین با توجه به فرض‌های ۱ تا ۳ که درباره‌ی دینامیک سلول‌های لایه‌های مختلف اپیتلیوم بیان شده است، بازه‌ی تغییرات پارامتر لاجستیک برای لایه‌های بافت اپیتلیوم تعیین می‌شود. با توجه به روند پریود دابلینگ به سمت آشوب در این نگاشت، افزایش پارامتر لاجستیک در بازه‌ی عمل کردی آن، معرف آشوب‌گونه‌تر شدن و افزایش عدم قطعیت در خروجی آن است که از این خصوصیت برای مقداردهی پارامتر نگاشت‌ها استفاده می‌شود [۴۵]. از آن‌جا که دینامیک لایه‌ی بازال با عدم قطعیت بالا فرض شده است، پارامترهای نگاشت لاجستیک در محدوده‌ی رفتار آشوب‌گونه در نظر گرفته شده و برای نگاشت‌های لایه‌ی لومینال که رفتاری با عدم قطعیت پایین برای آن‌ها فرض شده است، پارامتر نگاشت‌ها در محدوده‌ی رفتار پریودیک مقداردهی می‌شوند. در گام بعد، برای مدل‌سازی کاهش عدم قطعیت از لایه‌ی بازال به سمت لایه‌ی لومینال (فرض ۳)، باید تابعی با الگوی نزولی تعیین گردد. در [۱۳] نشان داده شده است که تغییرات بعد فرکتال در راستای ضخامت اپیتلیوم برای دادگان سالم غالباً روندی نزولی دارد. از آن‌جا که شاخص بعد فرکتال مکانی، نشان دهنده‌ی پیچیدگی هندسی و ساختاری بافت است، از این الگو که به عنوان یک مشخصه‌ی مقاوم^۱ برای تشخیص دادگان سالم از LGD معرفی شده است، برای تنظیم پارامتر نگاشت‌های لاجستیک در شبکه استفاده می‌شود. با در نظر گرفتن بازه‌ی $[3/3, 3/9]$ برای تغییرات پارامتر لاجستیک در ردیف‌های شبکه، الگوی تغییرات بعد فرکتال در راستای ضخامت اپیتلیوم در این بازه نرمالیزه شده و مقدار پارامتر نگاشت متناظر با هر ردیف شبکه به آن نسبت داده می‌شود. سلول‌های هر لایه از لحاظ عمل‌کردی مشابه هم فرض شده‌اند (فرض ۸). بنابراین پارامتر نگاشت‌های هر ردیف بر اساس مقداری تصادفی از بردار رابطه‌ی (۸) انتخاب می‌شود. کمینه و بیشینه‌ی مقدار امان‌های این بردار برابر با مقادیر پایه‌ی نگاشت برای دو ردیف متوالی در شبکه بوده و طول بردار به اندازه‌ی تعداد نگاشت‌های بعد افقی شبکه است.

$$A' = \left[A^{ij}; \frac{A^{i(j+1)} - A^{ij}}{N_{col}}; A^{i(j+1)} \right] \quad (8)$$

خروجی شبکه به ازای $\alpha=0$ (بیان‌گر عدم تاثیرپذیری سلول‌ها از یک‌دیگر)، به همراه منحنی تغییرات پارامتر نگاشت‌های لاجستیک در طول شبکه، در شکل (۴) ارائه شده است.

^۲ Pattern of Lyapunov Exponent Variations (PLV)

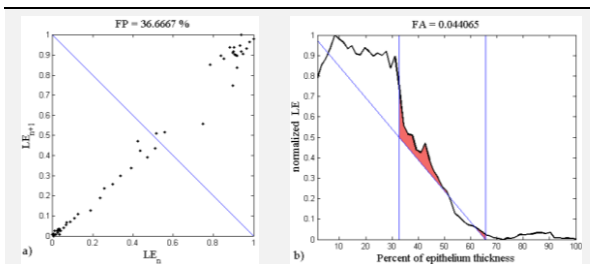
^۱ Robust

۳-۶- استخراج ویژگی

الگوی تغییرات بعد لیاپانوف (PLV) برای نمونه‌های بافت سالم در خروجی مدل دارای روندی نزولی است. برای کمی‌سازی این الگو، دو ویژگی زیر از منحنی استخراج شده است (شکل ۷).

۱- روند نزولی PLV با یک خط مرجع مقایسه می‌شود. این خط بیشینه‌ی مقدار نمای لیاپانوف (۱) در لایه‌ی بازال را به مقدار کمینه‌ی آن (۰) در دوسوم ضخامت اپیتلیوم وصل می‌کند. مساحت محصور بین این خط و منحنی PLV که متناسب با طول تصویر نرمالیزه شده است، به عنوان یک ویژگی (FA) از خروجی مدل در نظر گرفته می‌شود. دوسوم پایینی ضخامت اپیتلیوم، ناحیه‌ی تمایز دهنده‌ی بافت سالم از بافت با ضایعات خفیف است [۱۳].

۲- با بازنمایی PLV در یک فضای فاز دوبعدی، مختصات هر نقطه از این فضا برابر با (LE_n, LE_{n+1}) می‌باشد. با توجه به الگوی تغییرات نمای لیاپانوف، اگر نقاط این فضا در یک مربع فرض شده و قطر آن ترسیم شود، مشاهده می‌شود که تجمع نقاط در مثلث بالایی کم‌تر است. درصد نقاط در این مثلث (FP)، به عنوان یک ویژگی دیگر از خروجی مدل در نظر گرفته می‌شود.



شکل (۷) - استخراج ویژگی از الگوی تغییر نمای لیاپانوف در راستای ضخامت اپیتلیوم، الف) استخراج FA بر مبنای مورفولوژی الگو، ب) استخراج FP در فضای فاز

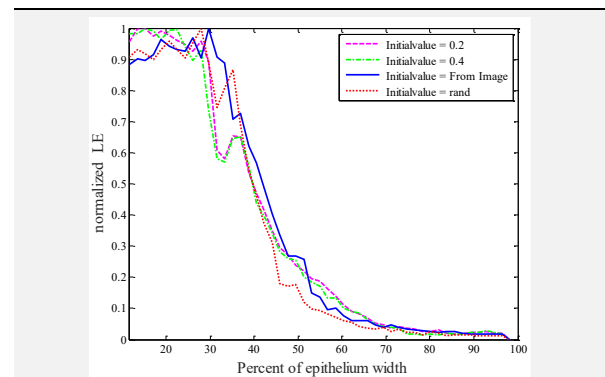
۴- ارزیابی مدل بافت سالم

مشخصه‌های مدل با استفاده از ۷۵٪ از دادگان (هر دو گروه سالم و LGD) در نظر گرفته شده برای فاز طراحی، تنظیم شده است. در این مرحله، شرط اولیه‌ی تمام نگاشت‌ها به صورت $\alpha_0 = 0.7$ و $N_{row} = N_{col} = 9$ متناسب با ضخامت اپیتلیوم هر داده (رابطه‌ی ۷)، مقدار α برابر با ۰/۱ و پارامتر نگاشت‌ها متناسب با تغییرات بعد فرکتال داده در راستای ضخامت اپیتلیوم آن، مقداردهی شده است. برای مقداردهی پارامتر α_0 دو مقدار ۶ و ۸ انتخاب شده که در هر دو مقدار، مدل عمل کرد قابل قبولی از خود نشان داده است. با تنظیم مشخصه‌های مدل بر اساس دادگان گروه سالم، نتایج بررسی مدل بر اساس محاسبه‌ی

افزایش پارامتر α_0 به معنای تاثیرپذیری بیش‌تر هر سلول از سایر سلول‌های شبکه است. مشاهده می‌شود که یک‌سوم میانی عرض شبکه که از لحاظ مقداردهی پارامتر لاجستیک مربوط به ناحیه‌ی گذر از رفتار آشوب‌گونه به پرودیک است، بیش‌تر تحت تاثیر انتخاب پارامتر α_0 قرار دارد. در شبیه‌سازی‌های انجام شده، وجود رفتار نزولی در خروجی مدل، یکی از شاخصه‌های رفتاری بافت سالم است که در بخش ۳-۶ ویژگی‌هایی برای کمی‌سازی این الگو تعریف شده است.

۳-۵- اثر شرط اولیه بر عمل کرد مدل

با توجه به حساسیت رفتار آشوب‌گونه به تغییرات شرط اولیه، میزان اثرپذیری مدل از این عامل، با طراحی چهار آزمایش به صورت کیفی بررسی شده است (شکل ۶). در آزمایش اول و دوم، شرط اولیه‌ی ۰/۲ و ۰/۴ برای تمام نگاشت‌ها در نظر گرفته شده است. در آزمایش سوم، با توجه به ابعاد مدل $(N_{row} \times N_{col})$ ، تصویر متناظر آن با اندازه‌ی $N_{row} \times N_{col}$ شبکه‌بندی شده است. از این رو متناظر با هر نگاشت در مدل، پنجره‌ای روی تصویر قرار دارد. میانگین شدت روشنایی برای هر پنجره محاسبه و در بازه‌ی [۰، ۰/۵] نرمالیزه شده است. شرط اولیه‌ی هر نگاشت با استفاده از شاخص شدت روشنایی پنجره‌ی مربوطه، مقداردهی شده است. در آزمایش چهارم، شرط اولیه‌ی نگاشت‌ها به صورت تصادفی از بازه‌ی [۰، ۰/۵] انتخاب شده است.



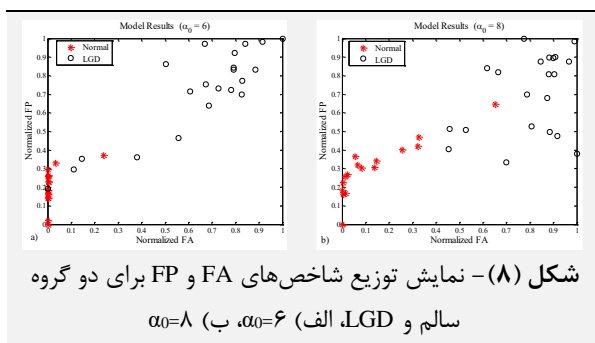
شکل (۶) - بررسی اثر شرط اولیه بر رفتار مدل برای نمونه‌هایی از بافت سالم، $\alpha_0 = 0.7$ و $\alpha = 0.1$

شبیه‌سازی‌های انجام شده نشان می‌دهند که مدل به مقدار اولیه‌ی نگاشت‌ها حساس است، اما این حساسیت به گونه‌ای نیست که باعث تغییر الگوی خروجی یا ناپایداری آن گردد. با این حال، برای کنترل بیش‌تر روی رفتار مدل و مطالعه‌ی تاثیر سایر پارامترهای شبکه، شرط اولیه برای تمام نگاشت‌ها می‌تواند برابر با یک مقدار ثابت در نظر گرفته شود.

جدول (۲) - ارزیابی عمل کرد مدل بافت سالم در تشخیص بیماری

α_0	فاز	FA	FP	تعداد نمونه
۸	طراحی	0.60 ± 0.11	$65/26 \pm 17/13$	۱۵
	ارزیابی	0.53 ± 0.16	$68/32 \pm 17/44$	۶
۶	طراحی	0.58 ± 0.20	$66/13 \pm 18/57$	۱۵
	ارزیابی	0.39 ± 0.33	$54/89 \pm 26/74$	۶

مقایسه‌ی جدول‌های (۱) و (۲) نشان می‌دهد که متوسط مقدار ویژگی‌های استخراج شده از خروجی مدل، برای دو گروه سالم و LGD تفاوت قابل توجهی دارد. برای نمایش بهتر این اختلاف، مقادیر FA و FP برای هر دو گروه در بازه‌ی [۰، ۱] نرمالیزه شده و در نمودار دوبعدی شکل (۸) ارائه شده است.



مطابق شکل (۸)، دادگان دو گروه با استفاده از طبقه‌بند خطی به راحتی قابل تفکیک هستند. به ازای $\alpha_0=8$ تنها یک داده از گروه سالم و به ازای $\alpha_0=6$ از هر گروه یک داده به اشتباه طبقه‌بندی شده است. با توجه به عمل کرد مدل، مقدار α_0 به عنوان مشخصه‌ی ثابت مدل در بازنمایی عمل کرد بافت سالم برابر با ۸ تنظیم شده است. فلوجارت روند تشخیصی مدل در شکل (۹) نشان داده شده است.

ویژگی‌های FA و FP در ردیف طراحی و نتایج بررسی مدل بر اساس ۲۵٪ از دادگان در نظر گرفته شده برای فاز ارزیابی نهایی در ردیف ارزیابی جدول (۱) ارائه شده است.

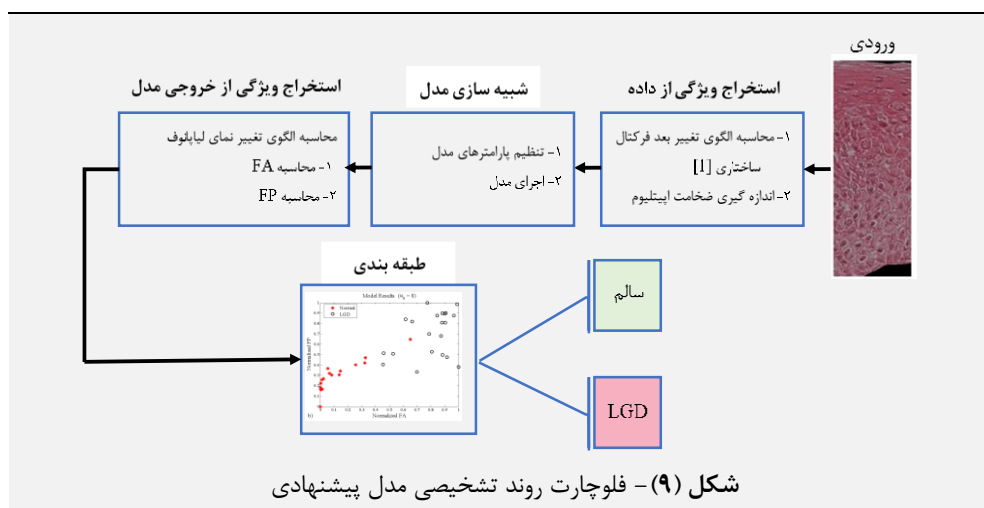
جدول (۱) - ارزیابی عمل کرد مدل بافت سالم

α_0	فاز	FA	FP	تعداد نمونه
۸	طراحی	0.09 ± 0.14	$33/89 \pm 12/60$	۱۲
	ارزیابی	0.12 ± 0.10	$38/28 \pm 4/90$	۴
۶	طراحی	0.02 ± 0.06	$21/11 \pm 8/84$	۱۲
	ارزیابی	0.01 ± 0.01	$24/98 \pm 5/68$	۴

محدوده‌ی تغییرات این نتایج در فازهای بررسی شده شبیه هم بوده در نتیجه عمل کرد مدل برای تمام دادگان گروه سالم تقریباً مشابه است. برای تشخیص مقدار مناسب پارامتر α_0 لازم است تا عمل کرد مدل در تشخیص سطح بیماری ارزیابی شود.

۴-۱- ارزیابی مدل سالم در تشخیص بیماری

برای ارزیابی بهتر عمل کرد مدل پیشنهادی، توانایی این مدل در تشخیص دادگان LGD مورد بررسی قرار گرفته است. مشابه ارزیابی دادگان سالم، برای مدل‌سازی هر داده از گروه LGD با الگوریتم معرفی شده، شرایط اولیه و پارامترها تنظیم می‌شوند. شرط اولیه‌ی نگاشت‌ها به صورت $X_0^j = 0.2$ و $N_{col} = 9$ ، مقدار α برابر با 0.1 ، α_0 با دو مقدار ۶ و ۸، پارامتر N_{row} متناسب با ضخامت اپیتلیوم داده (رابطه‌ی ۷) و پارامتر نگاشت‌ها متناسب با تغییرات بعد فرکتال داده در راستای ضخامت اپیتلیوم آن مقداردهی شده است. مدل بر اساس دادگان LGD (در دو دسته‌ی فاز طراحی و فاز ارزیابی) تنظیم شده و عمل کرد آن بر اساس استخراج ویژگی‌های FA و FP از خروجی مورد بررسی قرار گرفته است (جدول ۲).





شرط‌های اولیه‌ی N_{col} ، α و α_0 به صورت ثابت در نظر گرفته شده و بعد طولی شبکه (ضخامت اپیتلیوم) و مقدار پارامتر نگاشت‌ها بر اساس تغییرات بعد فرکتال داده تنظیم شده است. خروجی مدل بر مبنای اصول تشخیص بیماری در این بافت (راستای نفوذ بیماری و ساختار سلول‌ها)، با استفاده از الگوی تغییرات نمای لیاپانوف در راستای بعد طولی شبکه و دینامیک نگاشت‌ها، مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به اطلاعات محاسباتی اندک و در نتیجه فرض‌هایی که بر مبنای میزان عدم قطعیت تغییرات پتانسیل غشای سلول‌ها بیان شده است، این شاخص با ارزیابی کمی میزان آشوب‌گونگی و عدم قطعیت یک دینامیک، سازگاری خوبی با معیار ارزیابی عمل کرد بافت در این مقاله دارد.

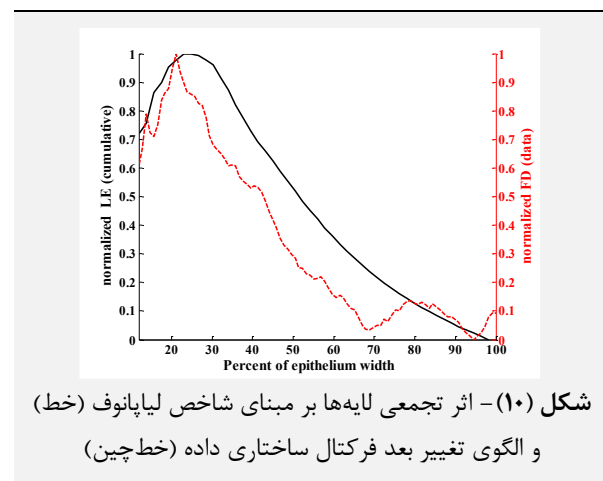
۵-۱- بررسی عمل کردی مدل

در مدل سازی سیستم‌های زیستی به روش CML، عمل کرد مدل به ازای مقادیر مختلف پارامتری به صورت کیفی بررسی می‌شود [۲۷، ۲۹]. در سایر مطالعات، علاوه بر بررسی کیفی مدل، پارامترهای مدل نیز بر اساس دادگان تنظیم می‌شوند [۴۶]. با طراحی آزمایش‌های تجربی، مقدار برخی از پارامترها به صورت مستقیم قابل اندازه‌گیری است اما برای اکثر پارامترها امکان طراحی آزمایش‌های تجربی وجود ندارد. برخی از پارامترها معادل فیزیکی ندارند، بنابراین در روش‌های متداول، پارامترها به گونه‌ای تنظیم می‌شوند که طی روابط بهینه‌سازی، خطای خروجی مدل با دادگان کمینه گردد. دست‌یابی به کمینه‌های سراسری از چالش‌های تنظیم پارامترها است. عدم امکان تنظیم دقیق پارامترها به دلیل وجود کمینه‌های محلی باعث می‌شود که به ازای پارامترهای مختلف، یک پاسخ در خروجی مدل تولید شود [۴۷]. از طرفی، دادگان معمولاً در شرایط خاصی ثبت شده که این شرایط همواره برقرار نمی‌باشد. از این رو مدل‌ها نمی‌توانند رفتار سیستم را برای مدت طولانی به صورت کمی بازنمایی کنند.

در مقاله‌ی [۴۸] با معرفی یک مدل تکاملی و استفاده از روابط غیرخطی در تعریف مکانیسم اثرگذاری فاکتورهای رشد در پیشرفت سرطان، نشان داده شده است که روابط غیرخطی نسبت به روابط خطی (مقاله‌ی [۴۹]) توانایی بیشتری در تولید دینامیک‌های مختلف در خروجی مدل و در نتیجه بازنمایی عمل کرد سیستم دارند. بنابراین به دلیل حساسیت بالای خروجی مدل‌های غیرخطی به روابط و مقادیر پارامترهای آن، لازم است تا مدل بر اساس اطلاعاتی مقاوم طراحی و تنظیم گردد [۴۸]. در مطالعه‌ی حاضر، در گام اول، اطلاعاتی مقاوم از

۴-۲- ارتباط عمل کرد زمانی و اطلاعات ساختاری

نویسندگان این مقاله در مطالعه‌ی [۱۳] نمونه‌های بیوپسی بافت سالم مری را با استفاده از محاسبه‌ی بعد فرکتال برای پنجره‌هایی با طول جمعی روی تصاویر میکروسکوپی این بافت‌ها مورد بررسی قرار داده‌اند. برای یک پنجره با عرضی معادل عرض تصویر و طولی معادل طول پوشش دهنده‌ی لایه‌ی بازال و لایه‌های مجاور آن، بعد فرکتال به مقدار بیشینه‌ی خود رسیده و با افزایش طول پنجره و وارد کردن سایر لایه‌های بافت، الگویی کاهشی پیدا می‌کند. مطابق مطالعه‌ی [۱۳]، عمل کرد مدل پیشنهادی با سنجش الگوی تغییرات نمای لیاپانوف با در نظر گرفتن اثر جمعی لایه‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. این بررسی نشان می‌دهد، از آن‌جا که دینامیک عمل کردی زیرسیستم‌ها در مدل بر مبنای شاخص لیاپانوف الگویی نزولی دارد، الگوی اثر جمعی لایه‌ها نیز روندی کاهشی دارد (شکل ۱۰).



شکل (۱۰) - اثر جمعی لایه‌ها بر مبنای شاخص لیاپانوف (خط) و الگوی تغییر بعد فرکتال ساختاری داده (خط چین)

۵- بحث

در این مقاله اولین مدل دینامیکی در سطح مزوسکوپی برای بازنمایی عمل کرد بافت اپیتلیوم مری معرفی شده است. در طراحی این مدل از ویژگی‌های ساختاری و رفتاری سلول‌ها در بخش‌های مختلف بافت استفاده شده است. با توجه به فرض‌های در نظر گرفته شده، جاذب‌هایی به عمل کرد زیرسیستم‌های مختلف بافت مری نسبت داده شده و سپس دینامیک ناشی از تعامل زیرسیستم‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. از مدل نگاشت آشوب‌گونه به دلیل امکان تولید جاذب‌های متنوع و بار محاسباتی کم‌تر در تولید شبکه استفاده شده است. نگاشت لاجستیک به عنوان یک مدل جمعیتی می‌تواند مدلی برای یک و یا مجموعه‌ای از سلول‌های یک لایه به شمار آید. برای تنظیم پارامترها متناسب با هر داده در ساختار مدل بافت سالم، مقادیر

پارامترها بازنمایی شده که با استفاده از آن‌ها دو گروه دادگان با دقت خوبی از هم تفکیک شده‌اند. همان‌طور که آسیب به بافت اپیتلیوم شامل آسیب به معماری و آرایش سلول‌ها در بافت است، تغییر در پارامترهای کوپلینگ مدل نیز می‌تواند نتیجه‌ی تشخیصی مدل را تغییر دهد. بنابراین با در نظر گرفتن سهمی از آسیب در این پارامترها، می‌توان دقت مدل در تشخیص سطوح بیماری را افزایش داد.

ارزیابی مدل بر اساس شاخص نمای لیاپانوف نشان می‌دهد که عدم قطعیت رفتاری در طول ضخامت بافت سالم اپیتلیوم مری، الگویی نزولی دارد. هم‌رفتاری این الگو با الگوی تغییر بعد فرکتال ساختاری می‌تواند به عنوان یک مشخصه‌ی دینامیکی برای دادگان گروه سالم در این مطالعه به شمار آید.

شبه‌سازی‌ها نشان می‌دهند که میزان حساسیت مدل نسبت به تغییر پارامترها و شرط‌های اولیه، در یک‌سوم میانی ضخامت بافت بیش‌تر است. این ناحیه در تشخیص بافت سالم از LGD از اهمیت زیادی برخوردار است [۸، ۱۳]. بنابراین می‌توان با وارد کردن اطلاعات بیش‌تری از عمل‌کرد بافت، از ظرفیت دینامیکی مدل برای مدل‌سازی پیش‌رفت بیماری بهره گرفت.

۵-۳- تشخیص دیسپلازی سلول‌های سنگ‌فرشی

در مقاله‌ی [۵۰] با رویکردی آماری و مطالعه‌ی عوامل خطر مانند سن، جنسیت، سابقه‌ی مصرف دخانیات، سلامت دهان و دندان و ...، به تشخیص و پیش‌بینی سرطان ESCC و ضایعات دیسپلازی سلول‌های سنگ‌فرشی مری پرداخته شده است. از آن‌جا که تغییرات بیولوژیک به صورت دنباله‌ای از رخدادها قانون‌مند و ممکن و نه احتمالاتی و تصادفی است و دادگان موجود غالباً ظرفیت تخمین درست تابع توزیع احتمال را ندارند [۵۱]، در مطالعه‌های [۵۱، ۵۲] دو روش شبکه‌ی نوروفازی با ساختار متغیر^{۲۹} و حداقل خطای طبقه‌بندی^{۳۰} برای طراحی طبقه‌بند معرفی شده است. در مطالعه‌ی [۱۳]، با پردازش تصاویر بیوپسی اندوسکوپیک مری، صحت تشخیص دیسپلازی نسبت به مطالعات پیشین در حدود ۱۰٪ بهبود یافته است. در این مطالعات، مدل‌های معرفی شده برای پیش‌بینی کیفیت دادگان و طبقه‌بندی آن‌ها به صورت عام بوده و روابط آن‌ها سختی با ساختار و دینامیک سیستم مورد مطالعه ندارد. از این رو این مدل‌ها نمی‌توانند اطلاعاتی در مورد دینامیک پیشرفت بیماری ارائه دهند. اما با توجه به سهولت ثبت دادگان در مطالعه‌های [۵۰-۵۲]، امکان مطالعه در فضای جمعیتی بالاتر فراهم شده است. در مطالعه‌ی حاضر که دقت عمل‌کردی

سیستم زیستی و دادگان استخراج شده است (فرضیات مدل، روند تغییر بعد فرکتال در راستای ضخامت اپیتلیوم [۱۳])، در گام دوم، بر مبنای فرضیات سیستم، مدلی به روش GCM طراحی شده است. در گام سوم، با بررسی عمل‌کرد مدل طراحی شده، از اطلاعات استخراجی از سیستم به طور مستقیم برای تنظیم پارامترهای آن استفاده شده است (تنظیم پارامتر نگاشت‌ها و طول شبکه). در گام آخر، بر مبنای دینامیک مدل، سایر پارامترها به گونه‌ای تنظیم شده تا بستر جاذب‌های شکل گرفته در غایت امکان طبقه‌بندی دوکلاسه‌ی دادگان را فراهم سازند. بنابراین تنظیم مقادیر پارامتری متناسب با اطلاعات مقاوم دادگان و شناخت عمل‌کردی مدل، باعث تولید جاذب‌هایی تفکیک‌پذیر در خروجی مدل شده است.

بررسی لحظه‌ای المان‌های شبکه در دسته‌های سنکرون و آسنکرون، یکی از روش‌های متداول در ارزیابی شبکه‌های مبتنی بر نگاشت‌های کوپله است [۱۸]. در این مقاله، کیفیت جاذب‌ها در غایت مورد بررسی قرار گرفته است. بنابراین برای بررسی عمل‌کرد مدل، به جای در نظر گرفتن سنکرونی‌های لحظه‌ای، از محاسبه‌ی نمای لیاپانوف در طول یک بازه‌ی زمانی استفاده شده است.

در مدل پیشنهادی، بعد طولی شبکه در راستای ضخامت اپیتلیوم بوده و مقدار پایه‌ی پارامتر نگاشت‌ها در هر لایه، با توجه به الگوی تغییرات بعد فرکتال در این راستا تعیین می‌شود. در نتیجه بزرگ‌تر بودن بعد طولی شبکه به معنای دقت بیش‌تر در بازنمایی اطلاعات ساختاری مدل است. هم‌چنین، بعد عرضی مدل متناظر با سلول‌های هم‌رفتار یک لایه است. پارامتر نگاشت‌ها در این بعد، در هر لایه، نزدیک به هم فرض شده است. از آن‌جا که بافت به طور کامل همگن نیست، این بعد باعث ایجاد عدم قطعیت رفتاری در شبکه شده که در انتقال پیام به لایه‌های بالاتر از اهمیت زیادی برخوردار است. بنابراین تغییر در اندازه‌ی این ابعاد می‌تواند دینامیک خروجی مدل را تحت تاثیر قرار دهد. از این رو تعیین مقادیر بهینه‌ی این پارامترها در ادامه‌ی این مطالعه باعث بهبود عمل‌کرد مدل و هم‌چنین کاهش بار محاسباتی می‌شود.

۵-۲- ارتباط نتایج و فیزبولوژی بافت

در تشخیص دادگان LGD از سالم بر مبنای استاندارد وینا، تغییرات ظاهری سلول‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است. در مدل پیشنهادی، تغییر پارامتر نگاشت‌ها، معادل تغییر دینامیک ذاتی سلول‌ها است. بنابراین آسیب وارد شده به بافت، در این

^{۳۰} The Minimum Classification Error

^{۲۹} A Variable Structure Fuzzy Neural Network



پیشنهادی می‌تواند به عنوان موضوعی برای ادامه‌ی این مطالعه مورد توجه قرار گیرد. هم‌چنین در راستای بهبود مدل پیشنهادی، می‌توان انتخاب اندازه‌ی ابعاد شبکه و نیز نحوه‌ی آرایش نگاشت‌ها در شبکه را مورد بررسی بیشتر قرار داد.

۷- مراجع

- [1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, and F. Bray, "Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012," *Int. J. Cancer*, vol. 136, no. 5, pp. E359–E386, Mar. 2015.
- [2] A. Jemal, F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, and D. Forman, "Global cancer statistics," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 61, no. 2, pp. 69–90, Mar. 2011.
- [3] F. Islami, P. Boffetta, J.-S. Ren, L. Pedoeim, D. Khatib, and F. Kamangar, "High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk—A systematic review," *Int. J. Cancer*, vol. 125, no. 3, pp. 491–524, Aug. 2009.
- [4] K. Aghcheli, H.-A. Marjani, D. Nasrollahzadeh, F. Islami, R. Shakeri, M. Sotoudeh, B. Abedi-Ardekani, M.-R. Ghavamnasiri, E. Razaeei, E. Khalilipour, S. Mohtashami, Y. Makhdoomi, R. Rajabzadeh, S. Merat, R. Sotoudehmanesh, S. Semnani, and R. Malekzadeh, "Prognostic Factors for Esophageal Squamous Cell Carcinoma—A Population-Based Study in Golestan Province, Iran, a High Incidence Area," *PLoS One*, vol. 6, no. 7, p. e22152, Jul. 2011.
- [5] G. Roshandel, S. Semnani, and R. Malekzadeh, "None-endoscopic Screening for Esophageal Squamous Cell Carcinoma—A Review.," *Middle East J. Dig. Dis.*, vol. 4, no. 2, pp. 111–24, Apr. 2012.
- [6] P. R. Taylor, C. C. Abnet, and S. M. Dawsey, "Squamous Dysplasia—The Precursor Lesion for Esophageal Squamous Cell Carcinoma," *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, vol. 22, no. 4, pp. 540–552, Apr. 2013.
- [7] O. J. Maclaren, H. M. Byrne, A. G. Fletcher, and P. K. Maini, "Models, measurement and inference in epithelial tissue dynamics," *Math. Biosci. Eng.*, vol. 12, no. 6, pp. 1321–1340, 2015.
- [8] M. Shimizu, K. Nagata, H. Yamaguchi, and H. Kita, "Squamous intraepithelial neoplasia of the esophagus: past, present, and future," *J. Gastroenterol.*, vol. 44, no. 2, pp. 103–112, Feb. 2009.
- [9] R. J. Schlemper, "The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia," *Gut*, vol. 47, no. 2, pp. 251–255, Aug. 2000.
- [10] G. Q. Wang, C. C. Abnet, Q. Shen, K. J. Lewin, X. D. Sun, M. J. Roth, Y. L. Qiao, S. D. Mark, Z. W. Dong, P. R. Taylor, and S. M. Dawsey,

آن مشابه مطالعه‌ی [۱۳] است، با طراحی مدل بر اساس فرض‌هایی از ساختار و دینامیک عمل‌کردی این بافت، زمینه‌ی لازم برای انجام مطالعات بیشتر فراهم شده است. این مطالعات می‌توانند در راستای شناخت بیشتر این سیستم زیستی و درمان ضایعات مربوط به آن باشند. از عوامل محدود کننده‌ی این مطالعه می‌توان به محدودیت در دسترسی به دادگان پاتولوژیک مناسب اشاره کرد.

۶- نتیجه‌گیری

در این مقاله با در نظر گرفتن فرضیاتی برای ساختار و عمل‌کرد بافت مری، چارچوبی برای مدل‌سازی بافت اپیتلیوم معرفی شده است. با تنظیم مدل بر اساس تصویر میکروسکوپی که نشان دهنده‌ی ساختار بافت در یک زمان و ناحیه‌ی مشخص است، خروجی مدل بیان‌گر وضعیت سلامت داده‌ی مورد مطالعه در آن شرایط می‌باشد. بنابراین دینامیک مدل در غایت، بازنمایی کننده‌ی دینامیک بافت مبنی بر حالتی است که داده در آن قرار دارد. اگر بافت سالم باشد، دینامیک مدل وضعیت سلامت را نشان داده و اگر بافت LGD باشد، دینامیک مدل این حالت را نشان می‌دهد. این ویژگی مدل پیشنهادی که تغییر مقدار پارامترها بر اساس دادگان، باعث تفاوت در غایت مدل شده و امکان تشخیص سطح بیماری را فراهم می‌سازد، بیان‌گر خاصیت پیش‌بینی‌کنندگی آن است. نتایج قابل قبول این مطالعه نشان می‌دهد که روش ارائه شده برای مدل‌سازی، دقیق بوده و نسبت به خطاهای انسانی مقاوم است.

با در اختیار داشتن مدل بافت سالم، می‌توان بیمار شدن بافت را معادل با خروج عمل‌کرد مدل بافت سالم از بستر جاذب خود در نظر گرفت. این اثر با تغییر پارامترهای مدل و تغییر در ساختار روابط موجود در آن امکان‌پذیر است (برای مثال تغییر در نحوه‌ی اثرپذیری سلول‌ها از یک‌دیگر). بنابراین، در ادامه‌ی این مطالعه می‌توان مدل پیشنهادی را به عنوان مدلی پایه برای مدل‌سازی دینامیک پیشرفت ضایعات دیسپلازی در نظر گرفت. به طوری که با تنظیم پارامترهای بافت سالم در وضعیت عمل‌کردی مطلوب، غایت آن را به عنوان شرایط اولیه برای مدل بافت بیمار در نظر گرفت. سپس پارامترهای مدل را به صورت متغیر با زمان به گونه‌ای طراحی کرد که پس از اجرای برنامه‌ی مدل سالم، با رعایت مقیاس زمانی لازم به سمت بیمار شدن هدایت شود. از آن‌جا که در طراحی این‌گونه مدل‌های دینامیکی، در تغییر از حالتی به حالت دیگر، مقدار نگاشت‌ها در زمان تغییر حالت به عنوان شرط اولیه‌ی حالت جدید در نظر گرفته می‌شود، بررسی دقیق‌تر اثر شرط اولیه در مدل



- Synchronization in Coupled Map Lattices,” 2001.
- [23] A. M. Batista and R. L. Viana, “Lyapunov exponents of a lattice of chaotic maps with a power-law coupling,” *Phys. Lett. Sect. A Gen. At. Solid State Phys.*, vol. 286, no. 2–3, pp. 134–140, 2001.
- [24] A. M. Batista and R. L. Viana, “Kolmogorov–Sinai entropy for locally coupled piecewise linear maps,” *Phys. A Stat. Mech. its Appl.*, vol. 308, no. 1–4, pp. 125–134, May 2002.
- [25] K. Kaneko, “From globally coupled maps to complex-systems biology,” *Chaos An Interdiscip. J. Nonlinear Sci.*, vol. 25, no. 9, p. 097608, Sep. 2015.
- [26] P. Weber, “Switzerland: New medical informatics curriculum,” in *Studies in Health Technology and Informatics*, 2000, vol. 57, no. 4, pp. 46–50.
- [27] J. Hizanidis, V. G. Kanas, A. Bezerianos, and T. Bountis, “Chimera States in Networks of Nonlocally Coupled Hindmarsh–Rose Neuron Models,” *Int. J. Bifurc. Chaos*, vol. 24, no. 03, p. 1450030, Mar. 2014.
- [28] J. M. Casado, “Transient Activation in a Network of Coupled Map Neurons,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 91, no. 20, p. 208102, Nov. 2003.
- [29] Ç. Tuncay, “On the space and time evolution of regular or irregular human heart or brain signals,” *EPL (Europhysics Lett.)*, vol. 85, no. 1, p. 10002, Jan. 2009.
- [30] R. Pashaie and N. H. Farhat, “Self-Organization in a Parametrically Coupled Logistic Map Network: A Model for Information Processing in the Visual Cortex,” *IEEE Trans. Neural Networks*, vol. 20, no. 4, pp. 597–608, Apr. 2009.
- [31] M. Beigzadeh and S. M. R. H. Golpayegani, “A macroscopic chaotic model of visual perception,” in *Biomedical Engineering and 2016 1st International Iranian Conference on Biomedical Engineering (ICBME), 2016 23rd Iranian Conference on*, 2016, pp. 187–192.
- [32] S. Mitra, P. G. Amazeen, and M. T. Turvey, “Intermediate motor learning as decreasing active (dynamical) degrees of freedom,” *Hum. Mov. Sci.*, vol. 17, no. 1, pp. 17–65, 1998.
- [33] B. A. Kay, “The dimensionality of movement trajectories and the degrees of freedom problem: A tutorial,” *Hum. Mov. Sci.*, vol. 7, no. 2–4, pp. 343–364, 1988.
- [34] A. N. Esgiar, R. N. G. Naguib, B. S. Sharif, M. K. Bennett, and A. Murray, “Fractal analysis in the detection of colonic cancer images,” *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.*, vol. 6, no. 1, pp. 54–8, 2002.
- [35] W. Klonowski, M. Pierzchalski, P. Stepien, R. Stepien, R. Sedivy, and H. Ahammer, “Application of Higuchi’s fractal dimension in analysis of images of Anal Intraepithelial Neoplasia,” *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 48, no. 3, pp. 54–60, Mar. 2013.
- [36] H. D. Appelman, “What Is Dysplasia in the “Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population,” *Gut*, vol. 54, no. 2, pp. 187–192, 2005.
- [11] P. S. Hiremath and Y. Humnabad Iranna, “Automated cell nuclei segmentation and classification of squamous cell carcinoma from microscopic images of esophagus tissue,” in *Proceedings - 2006 14th International Conference on Advanced Computing and Communications, ADCOM 2006, 2006*, pp. 211–216.
- [12] P. S. Hiremath and Y. H. Iranna, “Fuzzy rule based classification of microscopic images of squamous cell carcinoma of esophagus,” *Int J Comput Appl*, vol. 25, pp. 30–33, 2011.
- [13] Z. S. Hosseini, S. M. R. Hashemi Gholpayeghani, M. Sotoudeh, and R. Malekzadeh, “A fractal based approach to evaluate the progression of esophageal squamous cell dysplasia,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 48, pp. 273–289, Feb. 2019.
- [14] F. Graner and J. A. Glazier, “Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended Potts model,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 69, no. 13, pp. 2013–2016, Sep. 1992.
- [15] R. A. Gatenby, K. Smallbone, P. K. Maini, F. Rose, J. Averill, R. B. Nagle, L. Worrall, and R. J. Gillies, “Cellular adaptations to hypoxia and acidosis during somatic evolution of breast cancer,” *Br. J. Cancer*, vol. 97, no. 5, pp. 646–653, Aug. 2007.
- [16] A. G. Fletcher, J. M. Osborne, P. K. Maini, and D. J. Gavaghan, “Implementing vertex dynamics models of cell populations in biology within a consistent computational framework,” *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 113, no. 2, pp. 299–326, Nov. 2013.
- [17] A. BRANNSTROM and D. SUMPTER, “Coupled map lattice approximations for spatially explicit individual-based models of ecology,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 67, no. 4, pp. 663–682, Jul. 2005.
- [18] K. Kaneko and I. Tsuda, *Complex Systems: Chaos and Beyond*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2001.
- [19] S. Jalan, J. Jost, and F. M. Atay, “Symbolic synchronization and the detection of global properties of coupled dynamics from local information,” *Chaos An Interdiscip. J. Nonlinear Sci.*, vol. 16, no. 3, p. 033124, 2006.
- [20] W. Lu, B. Liu, and T. Chen, “Cluster synchronization in networks of coupled nonidentical dynamical systems,” *Chaos An Interdiscip. J. Nonlinear Sci.*, vol. 20, no. 1, p. 013120, Mar. 2010.
- [21] X. F. A. N. Wang, “SYNCHRONIZATION IN SMALL-WORLD DYNAMICAL NETWORKS,” vol. 12, no. 1, pp. 187–192, 2002.
- [22] J. Jost and M. P. Joy, “Spectral Properties and

- [46] G. Lillacci and M. Khammash, "Parameter Estimation and Model Selection in Computational Biology," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 6, no. 3, p. e1000696, Mar. 2010.
- [47] H. G. Bock, T. Carraro, W. Jäger, S. Körkel, R. Rannacher, and J. P. Schlöder, Eds., *Model Based Parameter Estimation*, vol. 4. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- [48] J. Sartakhti, M. Manshaei, and M. Archetti, "Game Theory of Tumor–Stroma Interactions in Multiple Myeloma: Effect of Nonlinear Benefits," *Games*, vol. 9, no. 2, p. 32, May 2018.
- [49] J. S. Sartakhti, M. H. Manshaei, S. Bateni, and M. Archetti, "Evolutionary Dynamics of Tumor–Stroma Interactions in Multiple Myeloma," *PLoS One*, vol. 11, no. 12, p. e0168856, Dec. 2016.
- [50] A. Etemadi, C. C. A. Mph, A. G. Mph, R. Malekzadeh, and S. M. Dawsey, "Modeling the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Squamous Dysplasia in a High Risk Area in Iran," vol. 15, no. 1, pp. 2–5, 2012.
- [51] M. Moghtadaei, M. R. Hashemi Golpayegani, and R. Malekzadeh, "A variable structure fuzzy neural network model of squamous dysplasia and esophageal squamous cell carcinoma based on a global chaotic optimization algorithm," *J. Theor. Biol.*, vol. 318, no. June 2015, pp. 164–172, 2013.
- [52] M. Moghtadaei, M. R. Hashemi Golpayegani, F. Almasganj, A. Etemadi, M. R. Akbari, and R. Malekzadeh, "Predicting the risk of squamous dysplasia and esophageal squamous cell carcinoma using minimum classification error method," *Comput. Biol. Med.*, vol. 45, no. 1, pp. 51–57, 2014.
- Gastrointestinal Tract?," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 129, no. 2, pp. 170–173, Feb. 2005.
- [37] Y. B. Gao, Z. L. Chen, J. G. Li, X. Da Hu, X. J. Shi, Z. M. Sun, F. Zhang, Z. R. Zhao, Z. T. Li, Z. Y. Liu, Y. Da Zhao, J. Sun, C. C. Zhou, R. Yao, S. Y. Wang, P. Wang, N. Sun, B. H. Zhang, J. S. Dong, Y. Yu, M. Luo, X. L. Feng, S. S. Shi, F. Zhou, F. W. Tan, B. Qiu, N. Li, K. Shao, L. J. Zhang, L. J. Zhang, Q. Xue, S. G. Gao, and J. He, "Genetic landscape of esophageal squamous cell carcinoma," *Nat. Genet.*, vol. 46, no. 10, pp. 1097–1102, 2014.
- [38] A. Mashiah, O. Wolach, J. Sandbank, O. Uziel, P. Raanani, and M. Lahav, "Lymphoma and leukemia cells possess fractal dimensions that correlate with their biological features," *Acta Haematol.*, vol. 119, no. 3, pp. 142–150, 2008.
- [39] R. C. Hilborn and J. C. Sprott, "Chaos and Nonlinear Dynamics: An Introduction for Scientists and Engineers," *Am. J. Phys.*, vol. 62, no. 9, pp. 861–862, Sep. 1994.
- [40] A. L. Mescher, *Junqueira's basic histology: text and atlas*. McGraw-hill, 2013.
- [۴۱] ج. س. راد، بافت شناسی، پنجم. تهران: گلبان، AD.۹۰
- [42] A. Tokes, Z. Schaff, A. M. Szasz, and J. Kulka, *Tight Junctions in Cancer Metastasis*, vol. 19. 2013.
- [43] T. A. Martin and W. G. Jiang, "Loss of tight junction barrier function and its role in cancer metastasis," *Biochim. Biophys. Acta - Biomembr.*, vol. 1788, no. 4, pp. 872–891, 2009.
- [44] T. J. Newman, "Modeling Multicellular Systems Using Subcellular Elements," *Math. Biosci. Eng.*, vol. 2, no. 3, pp. 613–624, 2005.
- [45] R. C. Hilborn and J. C. Sprott, "Chaos and Nonlinear Dynamics: An Introduction for Scientists and Engineers," *Am. J. Phys.*, vol. 62, no. 9, pp. 861–862, Sep. 1994.