

## طراحی رویتگر عصبی برای تخمین متغیرهای حالت

### کلاس خاصی از سیستم دینامیکی سرطان خون\*

یوسف فرشیدی<sup>۱</sup>

رضا قاسمی<sup>۲</sup>

امین شرفیان اردکانی<sup>۳</sup>

#### چکیده

در این مقاله هدف طراحی رویتگر شبکه عصبی<sup>۴</sup> برای تخمین متغیرهای حالت<sup>۵</sup> دینامیک غیرخطی سرطان خون<sup>۶</sup> (لوسمی) به ویژه تعداد سلول‌های سرطانی می‌باشد، برای این منظور از یک شبکه عصبی رو به جلو<sup>۷</sup> دولایه استفاده می‌شود. وزن‌های هر دو لایه متغیر در نظر گرفته می‌شود. برای تنظیم وزن‌های شبکه عصبی از الگوریتم پس انتشار خطا<sup>۸</sup> استفاده می‌شود. در این الگوریتم ابتدا با وزن‌های تصادفی خروجی سیستم معین می‌شود سپس خطا اندازه‌گیری می‌شود و به سیستم باز می‌گردد تا وزن‌ها بروزرسانی شده و دوباره این حلقه تکرار می‌شود تا خطا در همسایگی صفر محدود شود. با مقایسه این رویتگر با یک رویتگر کلاسیک کارایی بهتر رویتگر عصبی مشخص می‌شود. استفاده از این روش با تخمین متغیرهای حالت سلول‌های سرطانی، باعث کاهش تعداد دفعات آزمایش و نمونه برداری شده که باعث کاهش هزینه و جلوگیری از اتلاف وقت می‌شود.

**کلمات کلیدی:** سرطان خون، سیستم‌های غیرخطی<sup>۹</sup>، رویتگر شبکه عصبی، رویتگر بهره بالا<sup>۱۰</sup>

\* تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۳/۱۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۰۷.

۱. کارشناسی ارشد، مهندسی برق-کنترل، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه قم، قم، ایران

۲. استادیار، دکترای مهندسی برق-کنترل، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه قم، قم، ایران

۳. دانشجوی دکترا، مهندسی برق-کنترل، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه قم، قم، ایران

r.ghasemi@qom.ac.ir

amin.sharafian@gmail.com

4. Neural observer

5. State variable

6. Chronic myelogenous leukemia

7. Feed forward

8. Error back propagation

9. Nonlinear systems

10. High gain observer

## مقدمه

سرطان به معنی رشد، تکثیر و گاهی انتشار غیرطبیعی سلول‌های بدن می‌باشد. سرطان خون بر تولید و عملکرد سلول‌های خونی تاثیر می‌گذارد. بیشتر انواع سرطان خون در مغز استخوان شروع به رشد می‌کنند. سلول‌های بنیادی درون مغز استخوان می‌توانند به سه نوع سلول خونی شامل سلول‌های قرمز خون، سلول‌های سفید خون و یا پلاکت‌ها تبدیل می‌شوند. در اکثر موارد سرطان خون به گونه‌ای است که فرآیند تولید سلول‌های خون بهم ریخته و باعث می‌شود، مغز استخوان شروع به تولید کنترل نشده و غیرطبیعی بعضی از انواع سلول‌های خونی کند (پدهی و همکاران، ۲۰۰۶) (پاکوین و همکاران، ۲۰۱۱).

سرطان خون لوکمی یا لوسمی یکی از انواع سرطان‌های درون مغز استخوان بوده، واژه لوسمی به معنی خون سفید است و شامل تولید غیرطبیعی سلول‌های خونی سفید می‌شود. لوسمی یکی از چهار سرطان شایع در میان کودکان است. تعداد بالای سلول‌های سفید باعث اختلال توانایی این سلول‌ها در مبارزه با عفونت‌ها شده و همچنین باعث نقص توانایی مغز استخوان برای ساختن سلول‌های قرمز و پلاکت خون می‌شود (ناندا و همکاران، ۲۰۰۷).

مسئله تخمین متغیرهای حالت سیستم سرطان خون می‌تواند کمک بسزایی در درمان بیماران سرطانی و کاهش هزینه درمان به علت کاهش دفعات نمونه‌برداری باشد. به علت پیچیدگی‌های سیستم‌های طبیعی، تخمین متغیرهای حالت سیستم سرطان تاکنون توسط هیچ روینگری انجام نشده است و همچنین تخمین آن توسط روینگرهای کلاسیک غیرممکن است. مهم‌ترین مشکل در طراحی روینگرهای کلاسیک این است که باید دینامیک سیستم و حتی دینامیک اعوجاج خارجی در دسترس باشد (ونگ و همکاران، ۲۰۱۶). حتی تئوری کنترل تطبیقی<sup>۱</sup> نیز نتوانسته مشکل اعوجاج‌های خارجی مانند

نویز را بر روی خروجی و یا متغیرهای حالت درونی سیستم برطرف کند (شرفیان و قاسمی، ۲۰۱۷) (قاسمی و خویگانی، ۲۰۱۶).

در این مقاله ابتدا توضیحاتی در مورد دینامیک سرطان خون داده می‌شود. همچنین پاسخ سیستم بدون اعمال درمان مورد بررسی قرار می‌گیرد. هدف از انجام این مقاله تخمین متغیر تعداد سلول‌های سرطانی در بیماران مبتلا است که این پارامتر در نحوه دارودهی به این بیماران بسیار ضروری است. تاکنون رویتگری برای تخمین متغیرهای حالت بیماری سرطان خون اجرا نشده است. با اعمال رویتگر عصبی به گونه‌ای که وزن‌های لایه پنهان و لایه خروجی متغیر در نظر گرفته می‌شود و با استفاده از الگوریتم پس انتشار خطا و سپس مقایسه آن با رویتگر بهره بالا، کارایی این نوع رویتگر را بر روی سیستم‌های سرطانی مورد بررسی قرار می‌دهیم. در انتها نیز با استفاده از شبیه‌سازی خروجی هر دو رویتگر را با خروجی سیستم مقایسه می‌کنیم و نتایج پژوهش نشان می‌دهد که رویتگر عصبی بهتر از رویتگر بهره بالا در تخمین دینامیک سرطان خون عمل می‌کند که این خود باعث پیشرفت در پروسه درمانی سرطان خون و کاهش هزینه‌ها می‌شود.

بخش‌های آتی این مقاله به این صورت است که ابتدا مروری بر پیشینه پژوهش که در آن مقالاتی که مدل‌های مختلف سرطان خون را ارائه داده‌اند مورد بررسی قرار می‌دهیم، سپس در قسمت روش‌شناسی پژوهش مدل مورد استفاده در این مقاله به صورت گسترده توضیح می‌دهیم و همچنین چگونگی عملکرد تخمین‌گر عصبی برای تخمین سلول‌های سرطانی می‌پردازیم. در ادامه در قسمت یافته‌های پژوهش به امر شبیه‌سازی رویتگر ذکر شده بر روی مدل سرطان خون می‌پردازیم و در نهایت در قسمت پایانی نتیجه‌گیری و پیشنهاداتی برای تحقیقات آتی بیان خواهیم کرد.

## پیشینه پژوهش

تاکنون مدل‌های زیادی برای دینامیک سرطان خون ارائه شده است که هر کدام از این مدل‌ها دارای مزیت‌های خاص خود می‌باشند. وجه اشتراک کلیه این مدل‌ها وجود

قسمت غیرخطی پیچیده‌ای است که کار تخمین متغیرهای حالت سیستم را بسیار مشکل می‌کند. در ادامه به معرفی بعضی از این مدل‌ها می‌پردازیم.

در سال ۲۰۰۶ مدلی توسط پدهی و همکارانش برای درمان سرطان خون از روش کنترل عصبی - تطبیقی ارائه شده است. در ابتدا سلول‌های بدن قدرت مقابله با سلول‌های سرطانی را ندارند اما در این مطالعه با آموزش شبکه عصبی و پس از مدتی (حدود یک هفته) رفتار رشد و تکثیر سلول‌های بدن که قادر به اقدام فوری برای مقابله با سلول‌های سرطانی است تغییر می‌کند و باعث از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌شود (پدهی و همکاران، ۲۰۰۶).

در مدلی دیگر که توسط ناندا و همکارانش ارائه شد از کنترل بهینه برای درمان سرطان خون استفاده شده است. در این پژوهش با استفاده از روش همیلتونیان مقدار بهینه دوز دارو را بدست آورده و سپس با روش‌های عددی بر روی دو بیمار فرضی، تأثیر آن روی سلول‌های درگیر نشان داده شده است (ناندا و همکاران، ۲۰۰۷).

محققان داخلی مدلی را طراحی کردند که در آن تغییرات چهار جمعیتی سلولی، غلظت داروی شیمیایی مورد استفاده و نیز میزان سمیت آن را بررسی می‌کند. در مدل ارائه شده رشد سلول‌های سالم و سرطانی همگن و تابع رشد آن‌ها به صورت نمایی فرض شده است. تغییرات جمعیت سلول‌های سرطانی در فازهای مختلف چرخه تکثیر سلولی بصورت مجزا در نظر گرفته شده و نیز زمان گذر سلول‌ها از فاز میانی لحاظ شده است. رقابت سلول‌های ایمنی و سلول‌های سرطانی بصورت مدل شکار- شکارچی<sup>۱</sup> آورده شده و فرض شده که داروی شیمیایی تزریق شده به بیمار بلافاصله با پلاسمای خون مخلوط شده و تأثیر خود را بر بافت سرطانی می‌گذارد. تأثیر سمیت ناشی از داروی شیمیایی بر روی سلول‌های ایمنی نیز آورده شده است. بر این اساس، مدل به

طراحی رویتر عصبی برای تخمین متغیرهای حالت کلاس خاصی از سیستم // ۱۳

صورت یک دسته معادلات دیفرانسیل تأخیری (DDE) ارائه شده است (غفاری و همکاران، ۲۰۱۲).

استفاده از رویتر عصبی برای تخمین متغیرهای حالت روش نوینی است که در سال‌های اخیر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. قاسمی و خویگانی در تحقیقی به بررسی کاربرد رویتر عصبی برای تخمین متغیرهای حالت سیستم گسسته در زمان دست ربات پرداخته است، در این تحقیق کاربرد رویتر مذکور در سیستم‌های گسسته در زمان مورد بحث قرار گرفته است (قاسمی و خویگانی، ۲۰۱۵). در مبحث دیگری کاربرد رویتر مذکور بر روی سیستم‌های چند ورودی چند خروجی مورد بررسی قرار گرفته است (خویگانی و قاسمی ۲۰۱۶). در سال ۲۰۱۷ شرفیان و قاسمی استفاده از شبکه عصبی برای تخمین متغیرهای حالت سیستم‌های مرتبه کسری مورد استفاده قرار گرفته است و نتایج مناسبی به دست آمده است (شرفیان و قاسمی، ۲۰۱۷). در تحقیق دیگری رویتر عصبی برای تخمین سیستم سرومکانیزم چندموتوره اسفاده شده است (ونگ و رن ۲۰۱۶) اما تا کنون کاربرد شبکه عصبی بر روی سیستم‌های زیستی مانند سرطان‌ها، سیستم‌های موجود در طبیعت و بیماری‌های ویروسی مورد توجه قرار نگرفته است. این مقاله می‌تواند خلاء موجود در این زمینه را پوشش دهد و مورد استفاده پژوهشگران در تحقیقات آینده قرار بگیرد.

## روش‌شناسی پژوهش

این مقاله مسئله تخمین دینامیک سیستم سرطان خون توسط رویتر شبکه عصبی را مورد بررسی قرار داده است. در این روش ابتدا دینامیک غیرخطی سرطان خون مورد بررسی قرار گرفته و سپس قسمت‌هایی از دینامیک مورد نظر نامعین فرض شده است. در ادامه با استفاده از دینامیک نامعین و یکی از خروجی‌های دینامیک معین تخمینی از مدل غیرخطی سرطان توسط شبکه عصبی با یک لایه پنهان به دست می‌آید.

این مهم می‌تواند خروجی‌های دیگر سیستم سرطان را به دست آورده و تخمین

بزنند. در قسمت شبیه‌سازی، خروجی‌های بدست آمده از شبکه عصبی با مدل اصلی و همچنین رویکردهای دیگر مورد مقایسه قرار گرفته و نتایج به دست آمده حاکی از کارایی مناسب شبکه عصبی است.

### دینامیک سیستم سرطان خون (لوسمی)

دینامیک سیستم سرطان خونی که برای این تحقیق در نظر گرفته شده است شامل پنج متغیر حالت و دارای ترم‌های بسیار غیرخطی است و مشخصاً طراحی روی‌تگر با دقت بالا برای چنین سیستم‌هایی مشکل است. مدل طراحی شده برای سرطان خون توسط داده‌های بدست آمده در مطالعات چن و همکارانش مشخص شده است، سپس در مقاله کیم و همکاران متغیر دیگری تحت عنوان غلظت سلول‌های ضد سرطانی  $T$  نیز به سیستم پیشنهادی اضافه شد. دینامیک ارائه شده برای سیستم سرطان به صورت زیر است (چن و همکارانش، ۲۰۰۸) (کیم و همکارانش، ۲۰۰۸):

$$\begin{aligned} \dot{y}_0 &= [r_y - d_0]y_0 - q_c p(C, T)y_0 \\ \dot{y}_1 &= a_y y_0 - d_1 y_1 - q_c p(C, T)y_1 \\ \dot{y}_2 &= b_y y_1 - d_2 y_2 - q_c p(C, T)y_2 \\ \dot{y}_3 &= c_y y_2 - d_3 y_3 - q_c p(C, T)y_3 \\ \dot{T} &= s_T - d_T T - p(C, T)C + 2^n p(C_{nr}, T_{nr})q_T C_{nr} \end{aligned} \quad \text{رابطه (۱)}$$

$$p(C, T) = p_0 e^{-c_c C} k T, \quad C = y_0 + y_1 + y_2 + y_3$$

$$c_{nr} = c(t - n\tau), \quad T_{nr} = T(t - n\tau)$$

که در سیستم فوق  $y_0$  نشان دهنده غلظت سلول‌های بنیادی سرطان خون،  $y_1$  نشان دهنده غلظت سلول‌های مولد،  $y_2$  نشان دهنده غلظت سلول‌های تمایز یافته،  $y_3$  نشان دهنده غلظت سلول‌های علاج تمایز یافته، تأخیر زمانی  $n\tau$  مربوط به مدت زمان تقسیم سلول‌های ضد سرطان  $T$  است.  $T$  نشان دهنده غلظت سلول‌های ضد سرطانی  $T$  و  $C$  نشان-

طراحی روینگر عصبی برای تخمین متغیرهای حالت کلاس خاصی از سیستم // ۱۵

دهنده غلظت همه‌ی سلول‌های سرطانی است. پارامترهای موجود در سیستم سرطان در جدول زیر مشخص شده است (شرفیان و ابراهیمی فرد، ۲۰۱۷):

جدول ۱. پارامترهای سیستم سرطان خون

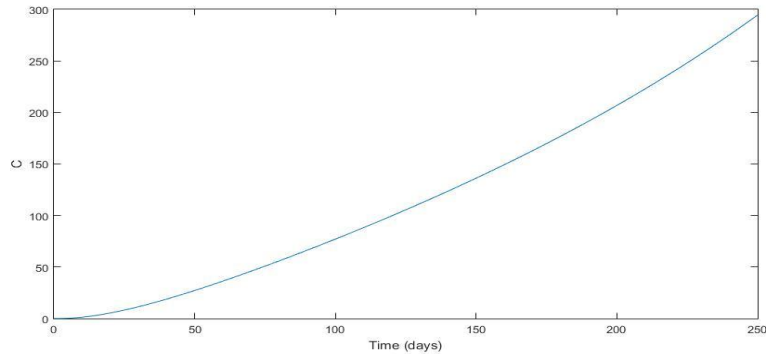
مقدار	تعریف	ثابت
۰/۷۵	ثابت تنظیم	$\lambda$
$0.003 \lambda / \text{day}$	نرخ مرگ سلول‌های بنیادی	$d_0$
$0.008 \lambda$	نرخ مرگ سلول‌های مولد	$d_1$
$0.05 \lambda$	نرخ مرگ سلول‌های تمایز یافته	$d_2$
$\lambda$	نرخ مرگ سلول‌های ترمینال	$d_3$
$0.008 / \text{day}$	نرخ باززایی سلول‌های بنیادی	$r_y$
۱/۶ قطع درمان وجود درمان ۱/۶/۱۰۰	نرخ رشد سلول‌های بنیادی	$a_y$
۱۰ قطع درمان وجود درمان ۱۰/۷۵۰	نرخ رشد سلول‌های مولد	$b_y$
۱۰۰	نرخ رشد سلول‌های تمایز یافته	$c_y$
$0.023 / \text{day}$	نرخ باززایی سلول‌های بنیادی با جهش مقاوم در برابر ایماتینیب <sup>۱</sup>	$r_z$
۱/۶	نرخ رشد سلول‌های بنیادی با جهش مقاوم در برابر ایماتینیب	$a_z$
۱۰	نرخ رشد سلول‌های مولد با جهش مقاوم در برابر ایماتینیب	$b_z$
۱۰۰	نرخ رشد سلول‌های تمایز یافته با جهش مقاوم در برابر ایماتینیب	$c_z$
$(k / \mu L)^{-1} / \text{day}$ ۱	ضریب سینتیک	$k$
۱/۸	ضریب احتمال این‌که یک سلول T درگیر سلول سرطانی بر اثر تعامل شود	$P_0$
۰/۷۵	ضریب احتمال این‌که سلول‌های سرطانی بر اثر مواجهه با سلول‌های T بمیرند	$q_c$
۰/۵	احتمال این‌که یک سلول T در برخورد با سلول سرطانی زنده بماند	$q_T$

مقدار	تعریف	ثابت
$\backslash day$	مدت زمان تقسیم یک سلول	$\tau$
$1/2$	میانگین تعداد تقسیمات سلول T	$n$
$0.001 / day$	نرخ مرگ و میر سلول T ضد سرطان خون	$d_T$
$1/2 \times 10^{-6}$ $(k / \mu L)^{-1} / day$	نرخ منبع سلول T ضد سرطان خون	$S_T$
$\backslash (k / \mu L)^{-1}$	نرخ فروپاشی پاسخ ایمنی	$C_n$
$1/8 \times 10^{-5} k / \mu L$	غلظت اولیه سلول‌های بنیادی سرطان خون	$y_0(0)$

که در مدل فوق هدف از اعمال درمان کاهش مجموع تعداد سلول‌های سرطانی است. در اشکال زیر عملکرد مدل ارایه شده بدون اعمال روی‌تگر عصبی نشان داده می‌شود و همچنین تعداد سلول‌های سرطانی در حالت با درمان و بدون درمان نمایش داده می‌شود. شکل شماره ۱ تعداد سلول‌های سرطانی در ۲۵۰ روز بدون اعمال درمان را نشان می‌دهد، همان‌طور که دیده می‌شود تعداد سلول‌ها در این مدت به صورت نمایی<sup>۱</sup> افزایش پیدا می‌کند و این افزایش تا مرگ بیمار ادامه دارد. در این حالت بیماری عاری از نقطه تعادل است و برای بهبودی شخص بیمار میبایست حل سیستم معادلات به سمت نقطه تعادل درمان هدایت شود. با توجه به اهمیت این نقطه تعادل، از محاسبه دیگر نقاط تعادل بررسی پایداری آن‌ها در این پژوهش صرف‌نظر شده است. پایداری نقاط تعادل از نقطه نظر زیست‌شناسی بسیار حائز اهمیت است. اگر سیستم در تعادل باشد، اما این نقطه تعادل ناپایدار باشد، اندک تغییری از این حالت تعادل، باعث می‌شود که سیستم از این نقطه به سمت ناپایداری حرکت کند. توسط یک ورودی خارجی (دارودهی) بدون تغییر در دینامیک سیستم، می‌توان سیستم را به نقطه تعادل مورد نظر رسانید.

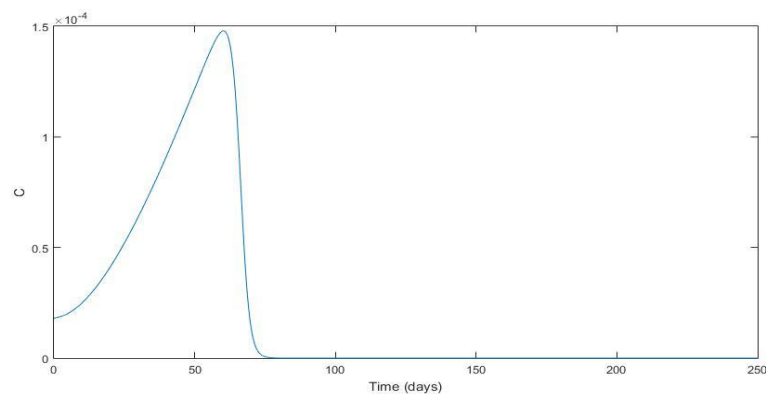
دوره ۷ شماره ۲ / پاییز و زمستان ۱۴۰۰، شماره پیاپی ۱۴  
دوفصلنامه مدیریت مهندسی و رایانش نرم





شکل ۱. غلظت مجموع سلول‌های سرطانی بدون درمان

شکل شماره ۲ تعداد سلول‌های سرطانی را با اعمال درمان در مدت ۲۵۰ روز به صورت لگاریتمی نشان می‌دهد ولی به دلیل تعداد زیاد سلول‌های تومور در محل اولیه، متاستاز رخ داده و در طول این دوره تعداد سلول‌های تومور در محل ثانویه به شدت رشد می‌کند. همچنین تعداد سلول‌های ایمنی تطبیق‌پذیر رو به کاهش می‌گذارند. از این رو استفاده از شیمی درمانی ضروری است. با استفاده از شیمی درمانی سعی می‌شود تا علاوه بر کاهش تعداد سلول‌های سرطانی، دینامیک رفتاری سیستم حول نقطه تعادل بدون تومور اصلاح شود. در صورت چنین رخدادی می‌توان پس از قرار گرفتن سیستم در ناحیه جذب این نقطه تعادل، ورودی را قطع کرد؛ چرا که خود سیستم به سمت این نقطه تعادل خواهد رفت.



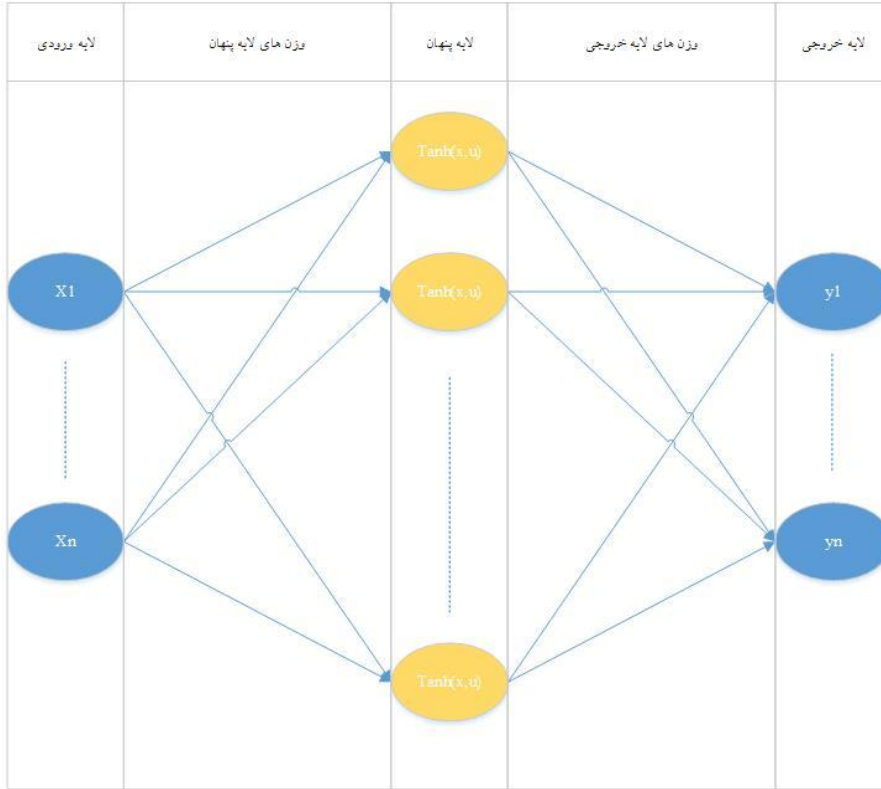
شکل ۲- غلظت مجموع سلول‌های سرطانی به همراه درمان

با توجه به شکل مشخص است که ایماتینیب سطح سلول‌های سرطانی را به مقدار قابل توجهی کاهش می‌دهد ولی نمی‌تواند سلول‌های بنیادی سرطان را به طور کامل از بین ببرد، بنابراین وضعیتی که در آن سلول‌های سرطان خون کامل حذف شده باشد وجود ندارد اما به مقدار بسیار ناچیزی کاهش پیدا می‌کنند.

### رویتگر عصبی

شبکه عصبی مصنوعی یکی از روش‌های هوش محاسباتی است که کارایی را در پروسه‌های صنعتی افزایش داده است (شرفیان و قاسمی ۲۰۱۶). شبکه عصبی در علم کنترل به خصوص در کنترل غیر خطی نقش به‌سزایی را ایفا کرده است (حسین و همکاران، ۲۰۱۶). به دلیل این که یک شبکه عصبی با یک لایه پنهان می‌تواند همه توابع غیرخطی را تخمین بزند (قضیه کلوموگروف<sup>۱</sup>) از آن برای تخمین توابع غیرخطی استفاده می‌شود (قاسمی و خویگانی، ۲۰۱۵).

در این مقاله از یک شبکه عصبی رو به جلو دولایه با یک لایه پنهان استفاده شده است. وزن‌های لایه پنهان و لایه خروجی متغیر در نظر گرفته شده است. برای تنظیم وزن‌های شبکه عصبی از الگوریتم پس انتشار خطا استفاده شده است (مالک زاده و همکاران، ۲۰۱۵). در این الگوریتم ابتدا با وزن‌های تصادفی خروجی سیستم معین می‌شود سپس خطا اندازه‌گیری شده و به سیستم باز می‌گردد تا وزن‌ها بروزرسانی شود و دوباره این حلقه تکرار می‌شود تا خطا در همسایگی صفر محدود شود (ویچزاک و همکاران، ۲۰۱۵).



شکل ۳. ساختار شبکه عصبي رو به جلو

همان طور که در شکل ۳ مشخص است ساختار شبکه عصبي مورد استفاده در اين مقاله دارای يك لایه پنهان و يك لایه خروجی است که برای لایه خروجی از توابع فعال سازی خطی استفاده شده است و همچنین وزن های لایه خروجی و لایه پنهان متغیر در نظر گرفته شده است و در لایه پنهان نیز از تابع فعال سازی تانژانت هایپربولیک استفاده شده است. این شبکه عصبي برای تخمین تابع غیر خطی سرطان خون استفاده می شود. با توجه به قضیه کلموگروف که هر شبکه عصبي با يك لایه پنهان قادر به تخمین هر تابع غیر خطی با هر درجه پیچیدگی می باشد، این امر امکان پذیر است.

$$\sigma_{(x,u)} = \tanh(x, u)$$

(رابطه ۲)

برای به دست آوردن وزن‌های لایه پنهان و لایه خروجی از الگوریتم پس انتشار خطا استفاده کردیم، در مرحله اول الگوها به شبکه ارائه می‌گردد و در مسیر رو به جلو خروجی شبکه و سیگنال خطا محاسبه می‌شود. در مرحله دوم سیگنال خطا را حساب کرده و پس انتشار به عقب برمی‌گردد تا وزن‌های لایه‌های مختلف شبکه عصبی را تصحیح کند (چن و همکاران، ۲۰۱۶).

$$g(x, u) = w^T \sigma(v^T[x; u]) + \varepsilon(x) \quad \text{رابطه ۳}$$

$$\hat{g}(x, u) = \hat{w}^T \sigma(\hat{v}^T[\hat{x}; u])$$

که در آن  $w^T$  وزن‌های لایه پنهان و  $v^T$  وزن‌های لایه خروجی است و  $\varepsilon(x)$  نیز خطای شبکه عصبی است و همچنین  $\hat{x}$  متغیرهای حالت روی‌تگر را نشان می‌دهد و  $\hat{w}^T$  و  $\hat{v}^T$  تخمین وزن‌های لایه پنهان و لایه خروجی است. حال اگر دینامیک سیستم سرطان خون را به طور کلی به صورت زیر توصیف کنیم:

$$\dot{x} = F(x, u) \quad \text{رابطه ۴}$$

$$y = Cx$$

با جدا کردن ترم خطی سیستم از ترم غیر خطی سیستم معادله به صورت زیر بازنویسی

میشود:

$$\dot{x} = Ax + g(x, u) \quad \text{رابطه ۵}$$

$$y = Cx$$

که در آن  $A$  ماتریس ضرایب ترم های خطی سیستم سرطان خون است و  $g(x, u)$  قسمت نامعین دینامیک سرطان خون است. ساختار روی‌تگر به صورت زیر است (لوییس و همکاران، ۱۹۹۶):

$$\dot{\hat{x}} = A\hat{x} + \hat{w}^T \sigma(\hat{v}^T[x; u]) + L(y - \hat{y}) \quad \text{رابطه ۶}$$

طراحی رویتگر عصبی برای تخمین متغیرهای حالت کلاس خاصی از سیستم // ۲۱

که در آن  $L$  نشان دهنده بهره رویتگر می باشد و میبایست به گونه ای انتخاب شود که ماتریس  $A-LC$  هرویتز<sup>۱</sup> باشد. پس خطای سیستم به صورت زیر به دست می آید:

$$\tilde{x} = x - \hat{x} \quad \text{رابطه (۷)}$$

با مشتق گرفتن از معادله ۷ نتیجه زیر حاصل می شود:

$$\dot{\tilde{x}} = A\tilde{x} + w^T \sigma(v^T[x; u]) - \hat{w}^T \sigma(\hat{v}^T[\hat{x}; u]) - L(y - \hat{y}) + \varepsilon(x) \quad \text{رابطه (۸)}$$

با جمع و تفریق عبارت  $w^T \sigma(v^T[\hat{x}; u])$  داریم:

$$\dot{\tilde{x}} = A_c \tilde{x} + \tilde{w}^T \sigma \hat{v}^T[\hat{x}; u] + \omega(t) \quad \text{رابطه (۹)}$$

که در آن  $\omega(t)$  مقدار اعوجاج ورودی به سیستم است که محدود است و

$A_c = A - LC$ . در نتیجه الگوریتم پس انتشار خطا به صورت زیر معرفی میشود.

$$\dot{\hat{W}} = -\eta_1 \left( \frac{\partial J}{\partial \hat{W}} \right) - \rho_1 \|\tilde{y}\| \hat{W} \quad \text{رابطه (۱۰)}$$

$$\dot{\hat{V}} = -\eta_2 \left( \frac{\partial J}{\partial \hat{V}} \right) - \rho_2 \|\tilde{y}\| \hat{V} \quad \text{رابطه (۱۱)}$$

که مقدار  $\eta_1$  و  $\eta_2$  نرخ یادگیری در شبکه عصبی هستند در نتیجه:

$$\frac{\partial J}{\partial \hat{W}} = \frac{\partial J}{\partial \tilde{y}} \cdot \frac{\partial \tilde{y}}{\partial \hat{x}} \cdot \frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{w}}} \cdot \frac{\partial net_{\hat{w}}}{\partial \hat{W}} = \tilde{y}^T C \cdot \frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{w}}} \quad \text{رابطه (۱۲)}$$

$$\frac{\partial J}{\partial \hat{V}} = \frac{\partial J}{\partial \tilde{y}} \cdot \frac{\partial \tilde{y}}{\partial \hat{x}} \cdot \frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{v}}} \cdot \frac{\partial net_{\hat{v}}}{\partial \hat{V}} = \tilde{y}^T C \cdot \frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{v}}}$$

در نتیجه با توجه به رابطه ۶ می توان نوشت:

$$\frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{w}}} = A_c \frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{w}}} + I \quad \text{رابطه ۱۳}$$

$$\frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{v}}} = A_c \frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{v}}} + \hat{W}(I - \Lambda(\hat{V}[\hat{x}, u]))$$

می توان چنین نتیجه گرفت که:

$$\frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{w}}} \approx A_c^{-1} \quad \text{رابطه ۱۴}$$

$$\frac{\partial \hat{x}}{\partial net_{\hat{v}}} \approx A_c^{-1} + \hat{W}(I - \Lambda(\hat{V}[\hat{x}, u]))$$

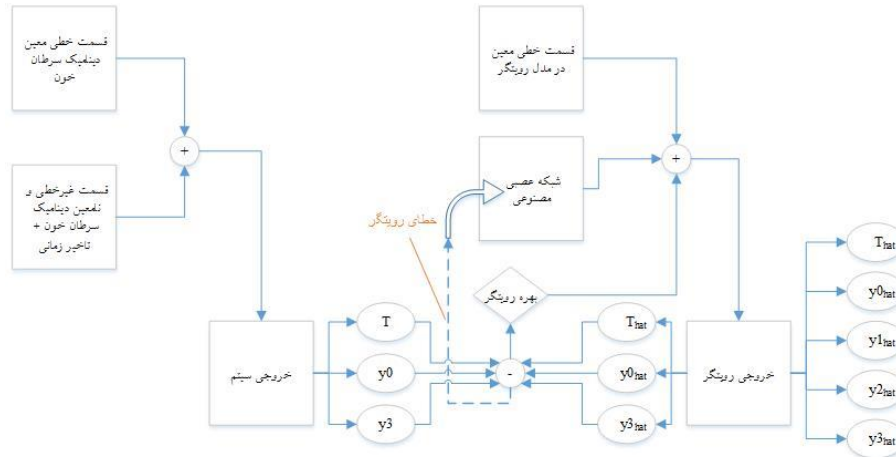
حال با استفاده از روابط ۱۰ و ۱۱ و ۱۲ و ۱۴ می توان قانون بروزرسانی وزن ها را

بصورت زیر تعریف نمود:

$$\dot{\hat{W}} = -\eta_1 (\tilde{x}^T C^T C A_c^{-1})^T \sigma(\hat{v}^T[x; u])^T - \rho_1 \|C\tilde{x}\| \hat{W} \quad \text{رابطه ۱۵}$$

$$\dot{\hat{V}} = -\eta_2 (\tilde{x}^T C^T C A_c^{-1} \hat{W} (I - \Lambda(\hat{v}^T[x; u])))^T [\hat{x}; u]^T - \rho_2 \|C\tilde{x}\| \hat{V} \quad \text{رابطه ۱۶}$$

در این زمینه پژوهش هایی در گذشته انجام شده است. در مطالعات مختلف که در سال های گذشته لوییس و همکارانش انجام داده اند یا در پژوهش انجام شده توسط سلمیک، اثبات شده که میزان  $\tilde{x}$  و  $\tilde{w}$  و  $\tilde{v}$  همواره محدود است (لوییس و همکارانش، ۱۹۹۶) (سلمیک، ۲۰۰۰).



شکل ۴. روش طراحی رویتگر عصبی برای بیماری سرطان خون

### یافته‌های پژوهش

مراحل طراحی رویتگر عصبی و اعمال آن بر روی سیستم سرطان خون به صورت شماتیک در شکل ۴ نمایش داده شده است. برای بررسی کارایی رویتگر عصبی یک رویتگر بهره بالا نیز برای سیستم سرطان خون طراحی کرده و نتایج شبیه‌سازی دو رویتگر را در سیستم سرطان با یکدیگر مقایسه کردیم. معادله رویتگر بهره بالای مورد استفاده در شبیه‌سازی‌ها در رابطه ۱۷ نشان داده شده است:

$$\dot{\hat{x}} = A\hat{x} + L(y - \hat{y}) \quad (\text{رابطه ۱۷})$$

بردار خروجی سیستم سرطان خون شامل  $y = [y_0, y_3, T]$  و مقادیر  $C$  و  $y_1$  و  $y_2$  مجهول است. شرایط اولیه نیز در جدول پارامترهای سیستم سرطان داده شده است. پارامترهای رویتگر نیز به صورت زیر تعریف شده اند:

$$A = \begin{pmatrix} r_y - d_0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_y & d_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b_y & d_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & c_y & d_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & d_T \end{pmatrix} \quad (\text{رابطه ۱۸})$$

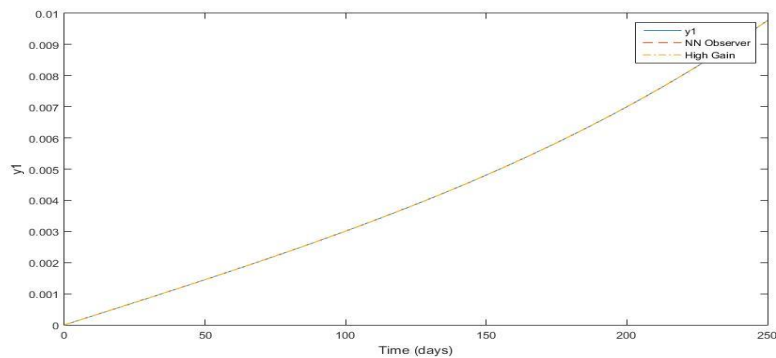
$$C = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad \text{رابطه ۱۹}$$

جدول ۲- پارامترهای رویتگر

مقدار	ثابت
۱۰۰۰	$\eta_1$
۲۰۰۰	$\eta_2$
۰/۱	$\rho_1$
۰/۰۱	$\rho_2$

ابتدا نتایج شبیه‌سازی هر دو رویتگر را بدون اعمال داروی شیمی درمانی بررسی

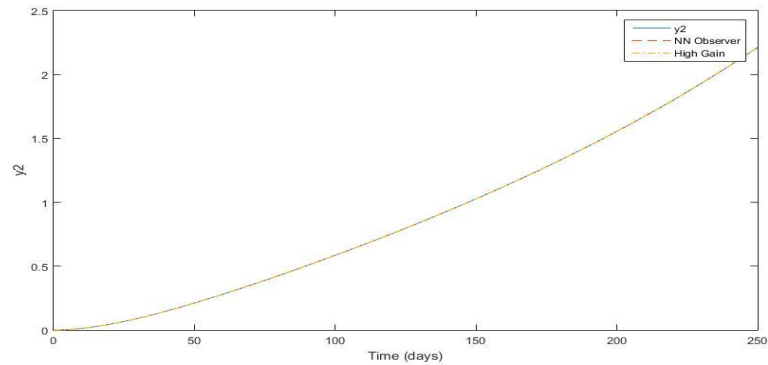
می‌کنیم:



شکل ۵. غلظت سلول‌های مولد بدون درمان و تخمین آن

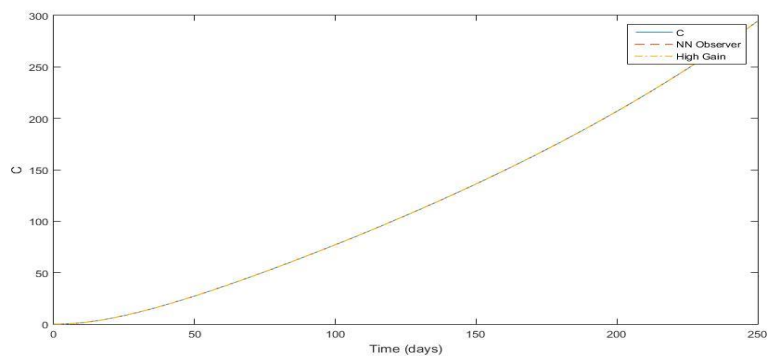
در شکل ۵ مشخص است که هر دو رویتگر در حالت بدون استفاده از داروی شیمی درمانی توانسته‌اند به خوبی غلظت سلول‌های مولد را تخمین بزنند. همانطور که در شکل می‌بینید مقادیر خطای هر دو رویتگر به خروجی حقیقی بسیار کم است و خروجی رویتگرها بر خروجی سیستم منطبق است. این مهم بدین معنی است که، در هنگام نبود اطلاعات دقیق از سیستم مورد بررسی رویتگرهای پیشنهادی جایگزین مناسبی برای تخمین غلظت سلول‌های مولد هستند.





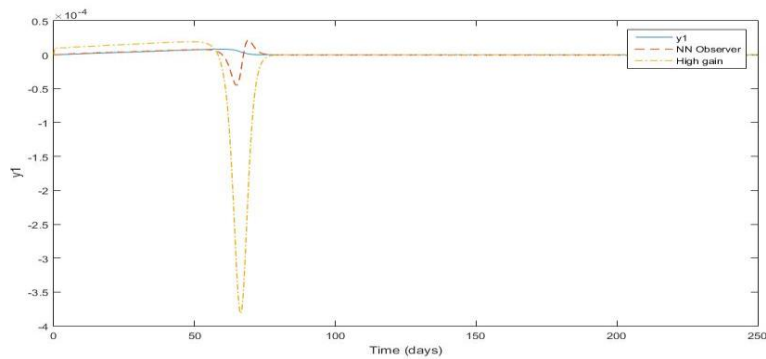
شکل ۶. غلظت سلول های تمایز یافته بدون درمان و تخمین آن

در شکل ۶ مشخص شده است که هر دو روینگر در حالت بدون درمان توانسته‌اند به خوبی غلظت سلول‌های تمایز یافته را تخمین بزنند. همانطور که قبلاً ذکر شد تعداد مجموع سلول‌های سرطانی برابر است با مجموع سلول‌های مولد و سلول‌های تمایز یافته و از آنجا که هر دو روینگر توانسته‌اند غلظت سلول‌های مولد و تمایز یافته را که در خروجی سیستم نبوده‌اند به خوبی تخمین زنند، انتظار می‌رود که بتوانند مجموع سلول‌های سرطانی را نیز به خوبی تخمین بزنند. از آنجا که تخمین تعداد سلول‌های سرطانی می‌تواند اطلاعات مناسبی از وضعیت بیمار به پزشکان بدهد، این امر می‌تواند در فرایند بهبود بیماران تأثیر بسزایی داشته باشد.

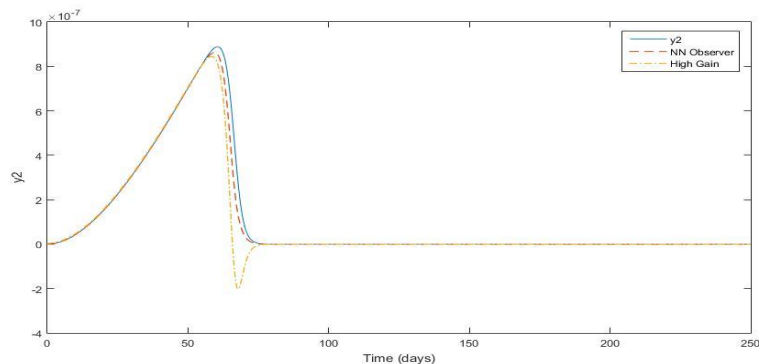


شکل ۷. غلظت مجموع سلول‌های سرطانی بدون درمان و تخمین آن

با توجه به این که در حالت بدون استفاده از داروی شیمی درمانی، هر دو رویتگر تخمین مناسبی از سلول های مولد و تمایز یافته داشنه باشند، در نتیجه هر دو رویتگر توانسته اند غلظت مجموع سلول های سرطانی را به خوبی تخمین بزنند. اما در حالت اعمال (استفاده از داروی ایماتینیب) درمان به سیستم سرطان نتایج به صورت زیر است:



شکل ۸. غلظت سلول های مولد با درمان و تخمین آن

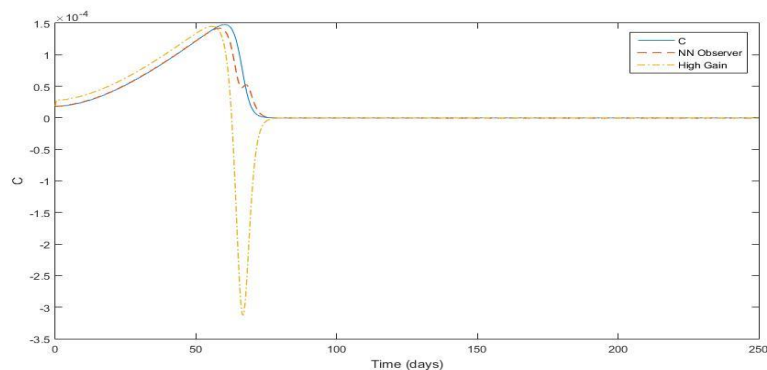


شکل ۹. غلظت سلول های تمایز یافته با درمان و تخمین آن

شکل ۸ و شکل ۹ نشان دهنده پاسخ واقعی سیستم سرطان و تخمین های رویتگر بهره بالا و شبکه عصبی است. در نتایج به دست آمده کاربرد و توانایی شبکه عصبی در حالت اعمال داروی شیمی درمانی ایماتینیب مشخص شده است. در هر دو شکل مشخص است که رویتگر عصبی نسبت به تغییرات ناگهانی سیستم سرطان خون پاسخگویی بهتری داشته و توانسته است با میزان خطای بسیار کمتری تعداد سلول های مولد و تمایز یافته را تخمین

## طراحی رویتگر عصبی برای تخمین متغیرهای حالت کلاس خاصی از سیستم // ۲۷

بزنند. در پاره‌ای از مراحل نتایج به دست آمده از رویتگر بهره بالا به هیچ عنوان قابل استناد نبوده و می‌تواند پزشکان را نسبت به روند صحیح درمان، گمراه کند. اما مهم‌ترین مساله در درمان بیماری، تخمین مجموع سلول‌های سرطانی است:



شکل ۱۰. غلظت مجموع سلول‌های سرطانی با درمان و تخمین آن

از آنجا که مجموع سلول‌های سرطانی رابطه مستقیم با مجموع غلظت سلول‌های تمایز یافته و مولد دارد، همان‌طور که در شکل ۱۰ مشخص شده است رویتگر بهره بالا نمی‌تواند تخمین مناسبی در مورد غلظت مجموع سلول‌های سرطانی داشته باشد اما رویتگر عصبی می‌تواند با بهره‌گیری از توانایی خود برای تخمین توابع غیرخطی تخمین مناسبی از مجموع سلول‌های سرطانی داشته باشد و از نتایج بالا مشخص است که رویتگرهای تطبیقی مانند رویتگر عصبی در برابر اعوجاج وارد شده به سیستم بسیار مقاوم‌تر هستند و می‌توانند تخمین بهتری در حالت تغییرات ناگهانی به وجود آمده در سیستم داشته باشند.

## نتیجه‌گیری

در این مقاله ابتدا مدل سیستم سرطان خون به طور کامل توضیح داده شد و پارامترها و محدودیت‌های آن ذکر شد و سپس توضیحاتی در مورد روابط ریاضی و نحوه عملکرد رویتگر عصبی بیان شد و در نهایت این رویتگر بر روی سیستم ذکر شده به کار گرفته شد و مقایساتی با رویتگرهای دیگر نیز انجام شد. مشاهده شد که می‌توان با یک رویتگر تطبیقی عصبی تغییرات ایجاد شده در یک سیستم غیرخطی (اعمال درمان) را تخمین زد.

در نتایج شبیه‌سازی مشاهده شد که با اعمال درمان، به سیستم سرطان، همچنان روی‌تگر عصبی تخمین خوبی در مورد تعداد سلول‌های سرطانی می‌زند اما روی‌تگر بهره بالا نمی‌تواند با تغییر ایجاد شده در سیستم، خروجی را به خوبی تخمین بزند. تخمین تعداد سلول‌های سرطانی امری بسیار حیاتی در مبتلایان به بیماری سرطان است و پیش‌بینی دقیق تعداد این سلول‌ها، می‌تواند کمک بزرگی در امر بهبود بیماران سرطانی باشد.

محدودیت این روش قابل تعمیم نبودن روی‌تگر ارائه شده برای سیستم‌های مرتبه کسری است و از آنجا که اکثر سیستم‌های طبیعی و علی‌الخصوص سیستم‌های بیماری به صورت مرتبه کسری بیان می‌شوند تعمیم این روی‌تگر به سیستم‌های مرتبه کسری می‌تواند گستره بیشتری از سیستم‌ها را تحت پوشش قرار دهد، همچنین پژوهش‌های آتی می‌تواند با طراحی کنترل‌کننده‌های مختلف مانند کنترل‌کننده‌های بهینه بر مبنای روی‌تگر ارائه شده با تعیین میزان داروی بهینه به امر درمان بیماران سرطانی پرداخت. همچنین می‌توان از روی‌تگرهای تطبیقی دیگر مانند روی‌تگر فازی برای تخمین متغیرهای حالت سرطان خون استفاده کرده و نتایج را با نتایج این تحقیق مقایسه کرد یا این که با استفاده از این روی‌تگر متغیرهای حالت بیماری‌های دیگر را تخمین زده و مدل جدیدی برای آن‌ها ارائه نمود.

## منابع

- Chen, C. Maecker, H. Lee, P. (2008), "Development and dynamics of robust T-cell responses to CML. Blood." 111(11), 5342-5349.
- Chen, B., Zhang, H., Lin, C. (2016). Observer-Based Adaptive Neural Network Control for Nonlinear Systems in Nonstrict-Feedback Form. *IEEE Transactions on Neural Networks*, Vol 27, No 1.
- Ghafari, A. Azizi, K. Amini, MR. (2012), "Mathematical Modeling of Cancer and Designing an Optimal Chemotherapy Protocol Based on Lyapunov Stability Criteria", *Journal of Isfahan Medical School*, Vol 29, No 174, pp.:3117-3126
- Hussain, S., Bazaz, M. A. (2016). Neural Network Observer Design for Sensorless Control of Induction Motor Drive. *IFAC-PapersOnLine*, 49(1), 106-111.
- Khoygani, M. R. R., Ghasemi, R., & Vali, A. R. (2015). Intelligent nonlinear observer design for a class of nonlinear discrete-time flexible joint robot. *Intelligent Service Robotics*, 8(1), 45-56.
- Khoygani, M. R. R., Ghasemi, R. (2016). Neural estimation using a stable discrete-time MLP observer for a class of discrete-time uncertain MIMO nonlinear systems. *Nonlinear Dynamics*, 1-17.
- Kim, P., Lee, P., Levy, D. (2008), "Dynamics and potential impact of the immune response to chronic myelogenous leukemia." *PLoS Comput. Biol.*, 4(6), e1000095.
- Lewis, F.L. Yesildirek, A. and Liu, K. (1996), "Multilayer neural-net robot controller with guaranteed tracking performance." *IEEE Trans. Neural Networks*; pp. 1-11.
- Malekzadeh, M., Khosravi, A., Rasouli, H., Noei, A. R. (2015, November). A Genesio-Tesi chaotic control using an adaptive-neural observer based RISE controller. In 2015 2nd International Conference on Knowledge-Based Engineering and Innovation (KBEI) (pp. 787-791). *IEEE*.
- Nanda, S. Moore, H. Lenhart, S. (2007), "Optimal control of treatment in a mathematical model of chronic myelogenous leukemia", *Mathematical Biosciences*, pp.:143-156
- Padhi, R. Kothar, M. (2006), "An optimal dynamic inversion-based neuro adaptive approach for treatment of chronic myelogenous leukemia", *American Control Conference, computer methods and programs in biomedicine*, pp.: 208-224.
- Paquin, D. Kim, P.S. Lee, P.P. Levy, D. (2011), "Strategic treatment interruptions during imatinib treatment of chronic myelogenous leukemia." *Mathematical Biology*, pp.: 1082-1100
- Selmic, R.R. (2000), "Neurocontrol of Industrial Motion Systems with Actuator Nonlinearities." *Ph. D. Dissertation, The Univ. of Texas at Arlington, Arlington. TX*.
- Sharafian, A., Ebrahimi fard, Z., (2017 In press), "State Dependent Riccati Equation Sliding Mode Observer for Mathematical Dynamic Model of Chronic Myelogenous Leukemia." *International Journal of Engineering Systems Modelling and Simulation*.
- Sharafian, A., Ghasemi, R., (2016 In press), "Stable State Dependent Riccati Equation neural observer for a class of nonlinear systems." *International Journal of Modeling, Identification and control*.
- Sharafian, A., Ghasemi, R., (2017), "Fractional neural observer design for a class of nonlinear fractional chaotic systems." *Neural Computing & Applications. Springer*
- Wang, M., Ren, X. (2016), "Neural Network Observer Based Optimal Tracking Control for Multi-Motor Servomechanism with Backlash." *In Proceedings of the 2015 Chinese Intelligent Systems Conference* (pp. 453-462). *Springer Berlin Heidelberg*.
- Witczak, P., Patan, K., Witczak, M., Puig, V., Korbicz, J. (2015), "A neural network-based robust unknown input observer design: application to wind turbine." *IFAC-PapersOnLine*, 48(21), 263-270.

### استناد به این مقاله:

دوخوانی، ف؛ حریری، ن؛ آل طاها، الف. (۱۴۰۰). «طراحی رویتر عصبی برای تخمین متغیرهای حالت کلاس خاصی از سیستم دینامیکی سرطان خون». *دوفصلنامه مدیریت مهندسی و رایانش نرم*، ۳(۴)، ۱۲۴-۱۴۴.