



ÓBUDAI EGYETEM

OTDK DOLGOZAT

Preklinikai kísérletek mérési hibájának modellezése és felhasználása neurális hálózatok tanításához

Puskás Melánia

Konzulens:
DR. DREXLER DÁNIEL ANDRÁS
egyetemi docens

2022. november 10.

Tartalomjegyzék

Nomenklatúra	2
1. Bevezetés	4
2. Elméleti áttekintés	8
2.1. Az alkalmazott tumordinamikai modell	8
2.2. A felhasznált valószínűségi eloszlások és paramétereik	11
2.3. A neurális hálózatok architektúrája	18
3. Megvalósítás	20
3.1. Digitális tolómérő mérési zajának vizsgálata MRI mérések alapján	20
3.2. Zaj függetlenítéséhez felhasználható transzformáció keresése valószínűségi eloszlások illesztésével és a zajmodell felépítése	24
3.3. Tanító adatok generálása a felépített zajmodell beépítésével	33
4. Eredmények és kiértékelésük	39
4.1. Virtuális páciensek szimulált zajos mérései	39
4.2. Neurális hálózatok teljesítményének kiértékelése	41
5. Konklúzió	45
Irodalomjegyzék	47
Ábrák jegyzéke	53

Nomenklatúra

a	: Tumor növekedési ráta
a_g	: Gamma-eloszlás alakparamétere
A_w	: Weibull-eloszlás skálaparamétere
b	: Inhibíciós ráta, mely nálunk a gyógyszer maximális hatását jelöli
b_g	: Gamma-eloszlás skálaparamétere
B_r	: Rayleigh-eloszlás skálaparamétere
B_w	: Weibull-eloszlás alakparamétere
c	: Módosított klírensz
C	: Zaj eloszlása
d_k	: Dózisszint az k -adik napon
e	: Hiba
$\tilde{e}$	: Transzformált hiba
ED_{50}	: Medián effektív dózis
f	: Zaj függetlenítéséhez használt transzformáció paramétere
$f(0)$	: Zaj függetlenítéséhez használt transzformáció paraméter kezdeti értéke
g	: Zaj függetlenítéséhez használt transzformáció paramétere
$g(0)$	: Zaj függetlenítéséhez használt transzformáció paraméter kezdeti értéke
I_0	: Nulladrendű Bessel-függvény
k_1	: A gyógyszer áramlási sebességi együtthatója a centrális kompartmentből a perifériás kompartmentbe
k_2	: A gyógyszer áramlási sebességi együtthatója a perifériás kompartmentből a centrális kompartmentbe
n	: Nekrotikus ráta
N	: Kísérleti idő hossza napokban
q	: Aktuális mérési nap sorszáma
R	: Regressziós érték
s	: Simítási paraméter
S	: Virtuális páciensek/egerek darabszáma
s_{ri}	: Rician-eloszlás távolságparamétere
t_k	: A k -adik injekció időpontja
u	: Injekciós ráta
V	: Egér variánsainak darabszáma
V	: Tumor becsült térfogata
w	: Kimosódási ráta

x_1	: Élő tumorsejt térfogat időfüggvénye
$x_1(0)$	: Élő tumorsejt térfogat kezdeti értéke
x_2	: Halott tumorsejt térfogat időfüggvénye
$x_2(0)$	: Halott tumorsejt térfogat kezdeti értéke
x_3	: Centrális kompartmentben (vérben) lévő gyógyszer szérumszint időfüggvénye
x_4	: Perifériás kompartmentben (szövetekben) lévő gyógyszer szérumszint időfüggvénye
y	: Teljes tumor térfogat időfüggvénye
$\mathbf{y}$	: Teljes tumor térfogatát tároló vektor
Y	: Teljes tumor térfogat aktuális értéke
α_{st}	: Stabil eloszlás első helyparamétere
β_b	: Birnbaum-Saunders eloszlás skálaparamétere
β_{st}	: Stabil eloszlás második helyparamétere
γ_b	: Birnbaum-Saunders eloszlás alakparamétere
γ_{st}	: Stabil eloszlás skálaparamétere
δ_{st}	: Stabil eloszlás helyparamétere
ϵ	: Sigmoid függvény paramétere
θ_{gp}	: Általánosított Pareto-eloszlás helyparamétere
λ_{ig}	: Inverz Gauss-eloszlás alakparamétere
μ_{exp}	: Exponenciális eloszlás paramétere
μ_{ev}	: Szélsőérték-eloszlás helyparamétere
μ_{gev}	: Általánosított szélsőérték-eloszlás helyparamétere
μ_{hn}	: Fél-normális eloszlás helyparamétere
μ_{ig}	: Inverz Gauss-eloszlás skálaparamétere
μ_l	: Logisztikus eloszlás helyparamétere
μ_{ll}	: Log-logisztikai eloszlás logaritmikus értékeinek várható értéke
μ_{ln}	: Log-normális eloszlás logaritmus értékeinek várható értéke
μ_n	: Normális eloszlás helyparamétere
μ_{na}	: Nakagami-eloszlás alakparamétere
μ_s	: Student féle t-eloszlás helyparamétere
ν	: Student féle t-eloszlás alakparaméter
ξ_{gev}	: Általánosított szélsőérték-eloszlás alakparaméter
ξ_{gp}	: Általánosított Pareto-eloszlás alakparamétere
σ_{ev}	: Szélsőérték-eloszlás skálaparamétere
σ_{gev}	: Általánosított szélsőérték-eloszlás skálaparamétere
σ_{gp}	: Általánosított Pareto-eloszlás skálaparamétere
σ_{hn}	: Fél-normális eloszlás skálaparamétere
σ_l	: Logisztikus eloszlás skálaparamétere
σ_{ll}	: Log-logisztikai eloszlás skálaparamétere
σ_{ln}	: Log-normális eloszlásban a logaritmus értékek standart szórása
σ_n	: Normális eloszlás skálaparamétere
σ_{ri}	: Rician-eloszlás skálaparamétere
σ_s	: Student féle t-eloszlás skálaparaméter
φ	: Rejtett réteg aktivációs függvénye
Φ	: Zaj függetlenítéséhez használt transzformáció jele
ω_{na}	: Nakagami-eloszlás skálaparamétere

1. fejezet

Bevezetés

A rák megelőzése a 21. század egyik legjelentősebb közegészségügyi kihívása. A daganatos megbetegedések súlyos egészségügyi problémát jelentenek és ez a betegség a második vezető halálok a kardiovaszkuláris megbetegedéseket követően. A Covid-19 világjárvány és az akkori állapotok miatti egészségügyi intézmények bezárása miatt csökkent az ellátáshoz való hozzáférés, késlek a diagnózisok és kezelések. Ez az előrehaladott stádiumú rákos megbetegedések növekedéséhez vezetett, megnövekedett a halálozások száma. A világjárvány utóhatása továbbá, hogy késik a népességalapú megfigyelési adatok számszerűsítése, amely alapesetben is évekig eltarthat. Emiatt a világszerte bejelentett rák előfordulási és halálozási adatokból jelenleg is csak 2018 és 2020 közötti adatok állnak rendelkezésünkre [1]. A globális rákstatisztikák szerint 2020-ban közel 10 millióan haltak meg rákban és körülbelül 18,1 millió rákos megbetegedést regisztráltak [2, 3]. Magyarország Központi Statisztikai Hivatalának nyilvántartása szerint, amely alapját az Országos Onkológiai Intézet adatai adják, a 2021-es évben nyilvántartásba vett rákos betegek száma összesen 66345 fő volt országos szinten [4].

Több ismert módszert alkalmaznak a rák kezelésére. A helyi kezeléseket, mint például egy műtéti eljárást vagy a sugárterápiát egy adott daganat vagy testterület kezelésére használják. A különböző gyógyszeres kezeléseket, például kemoterápiát, immunterápiát vagy hormonterápiát gyakran "szisztémás" kezeléseknak nevezik, mivel az egész szervezetre hatással lehetnek, hiszen a véráramba jutó anyagok a test bármely részében lévő daganatsejteket eléri, és kifejti rájuk a hatásukat [5]. Ezekben a terápiákban a közös pont az, hogy átlagra kifejlesztett, empirikus úton megtervezett terápiák, amelyek káros hatásairól is ismertek. Az ilyen terápiáknak a legnagyobb hiányossága, hogy nem veszik figyelembe a páciensek egyedi sajátosságait.

Lehetőségem adódott becsatlakozni az Élettani Szabályozások Kutatóközpont egy olyan projektjébe, mely a rákkutatáshoz kapcsolódik. A kutatás egy egyedi, személyre szabott és optimalizált terápiát ígér, melyben kisebb dózisokat alkalmazunk, mint az átlag, így a kezelések súlyos mellékhatásai csökkenthetők. Az alacsony dózisok alkalmazásával csökkenhet az esélye a rezisztencia kialakulásának is, illetve a kis dózisok mellett szól a kezelési költségek csökkenése, mely által szélesebb körben elérhetőbbé válhat a terápia.

A jövő orvoslásának egyik ígéretes eszköze a számítógépes terápiaoptimalizálás, melyen kutatásunk alapszik. A terápia optimalizálásához egy olyan matematikai modellre van szükség, amely képes leírni a gyógyszer hatását és a tumor növekedésének dinamikáját. Az optimalizált terápiát akkor tekintjük személyre szabottnak, ha a matematikai modell paramétereit a kezelendő páciens egyedi paraméterei határozzák meg. Tehát a személyre szabáshoz feltétlenül szükségesek a páci-

ensek egyedi paramétereit. Kutatásunk alatt rákos egereket kezelünk kemoterápiás szerrel, majd mérjük a tumor térfogatokat és ezen mérési eredmények alapján modellt illesztünk, mely segítségével legenerálunk egy egyedi terápiát, amelyet tesztelünk. A modell illesztése egy kritikus lépés, hiszen ez határozza meg azt, hogy a modell alapú terápia mennyire lesz hatékony. Az illesztési problémának sok megoldása lehet és a valódi állatkísérletekből sajnos nagyon kevés tumor térfogat mérés áll rendelkezésünkre. Az illesztéshez fontos a megfelelő kezdeti becslés megadása, mivel a terápia hatékonyságát a páciensek egyedi modellparamétereinek a becslése határozza meg. Ha konstans paraméterértékeink vannak és egy specifikus célcsoportra koncentrálunk, tehát ennek a célcsoportnak a paramétereit szeretnénk megbecsülni, akkor egy igen hatékony és gyakran használatos módszer a kevert hatású modellek alkalmazása [6, 7]. A kutatásunk során a páciensek kísérleti egerek, amelyek ikrek, így genetikai kódjuk biztosan azonos, tehát specifikus célcsoportnak tekinthetők. Paraméterértékeik között elvárásaink szerint kicsik a különbségek. A kevert hatású modell a paraméterek értékének várható értékét becsüli és az egyedek közötti különbségeket zajként modellezi. A kevert hatású modell (és a többi ehhez hasonló statisztika módszer) előnye az, hogy figyelembe veszik, hogy a különböző egyedek paraméterértékeinek hasonlóknak kellene lennie. Egy nagy hátrányuk viszont, hogy szükségük van a paraméterek értékének egy kezdeti becslésére. Ha ez a becslés nem megfelelő, akkor a kutatás későbbi fázisaiban használatos kereső algoritmusok nem működnek. Ilyenkor vagy nem konvergálnak, vagy egy lokális minimumba beragadnak.

Munkám során ezt a kezdetiérték problémát neurális hálózatokkal oldom meg. A hálózatokat arra használom, hogy megbecsüljék a modellparaméterek kezdeti értékét. Ezeket a kezdeti értékeket a kutatás további szakaszaiban alkalmazott különböző statisztikai alapú identifikációs algoritmusok fel tudják majd használni, mint kezdeti paraméterértékek. Ez egy hiánypótló megoldás, mert az identifikációs algoritmusok mind lokális kereső algoritmusok, melyeknél a kezdeti becslést vagy manuálisan adják meg, vagy egyéb automatizált módszerekkel (például genetikussal) általában véletlenszerűen keresik. Kutatásunk célja egy olyan rendszer megalkotása, mely mérési adatok alapján meghatározza a kezelendő beteg egyedi paramétereit, amelyek alapján a terápia optimalizálása megtörténhet.

Munkám több szakaszon is átment már amióta elkezdtem dolgozni ezen a projekten. Az első szakaszban azt vizsgáltam, hogy a neurális hálózatokkal a paraméterek identifikálhatók-e numerikus módszerrel. Megnéztem, hogy lehet-e becslést adni a paraméterek értékeire, tehát hogy megbecsülhetők-e az egyes paraméterek a valódi kísérleti mérési eredmények alapján. Ha egy paraméter nem identifikálható, akkor a neurális hálózat nem tudja megtanulni, nem képes egyértelmű leképezés létrehozására. A valódi állatkísérletek alapján *in silico* méréseket generáltam és ezeket kétrétegű előrecsatolt neurális hálózatok tanítására használtam fel. Az eredményekből látható volt, hogy a valódi kísérletek *in silico* reprodukálhatók, és az eredmények neurális hálózat tanítására alkalmazhatók. A neurális hálózatokat virtuális betegekkel tanítottam be és megvizsgáltam a paraméterbecslő és az általánosító képességüket. Az eredmények egyértelműen azt mutatták, hogy a hálózatok képesek a virtuális páciensek paramétereinek becslésére [8, 9].

A második szakaszban a neurális hálózatokat időablakos paraméterbecslésre is használtam, amely által lekövethetők voltak a paraméterek esetleges változásai. Ennek segítségével figyelembe tudjuk venni például a rezisztenciát és modellezhetjük azt is, hogy a tumor térfogata szaturálódik, ezáltal realisabb lehet a tumor modellje. A hálózatok esetében megállapításra került, hogy alkalmasak az időablakos paraméterbecslésre, és változó kezdeti feltételek esetén is tudnak becslést adni a paraméterek kezdeti értékére. Ezeknél a hálózatoknál a tanító adat generálásakor a szimulált mérésekre már egy egyenletes eloszlású $\pm 10\%$ -os zajt is generáltam [10, 11, 12].

A munkám harmadik szakaszában a páciensek vizsgálata, illetve a tanító adatok realisabbá tétele volt a célom. Az algoritmus, mellyel a tanító adatokat generáltam teljes átalakuláson ment keresztül. A virtuális páciensek realizálása érdekében az új algoritmus nem konstans paramétereket generált egy egérnek, hanem időben változó paraméterhalmazzal rendelkező egereket hozott létre, majd ezekkel az egerekkel szimulálta le a méréseket. Szintén az időablakos neurális hálózatokkal foglalkoztam, viszont jelentős különbség volt, hogy nem napi mérésekből tanultak a hálózatok, hanem hiányos mérési adatokból becsülték meg az időben változó paraméterértékeket. A hiányos mérések a valódi kísérleti protokollból adódó kieséseket szimulálták, például azokat az eseteket, amikor egy mérési napon ünnepnap van, vagy éppen egy hosszú hétvégéhez kell alkalmazkodni. A mérésekre egy egyenletes eloszlású $\pm 10\%$ -os zajt generáltam. A fő célom az volt, hogy meghatározzam, hogy hány hetente változhatnak a paraméterek a hálózatok megfelelő működéséhez, illetve, hogy megvizsgáljam, hogy hogyan tudnak a hálózatok hiányos mérésekből a paraméterekre megfelelő becslést adni. A paraméterek bizonyos mértékű változásait is megvizsgáltam, tehát megnéztem azt, hogy a hálózatok mennyire érzékenyek a különböző nagyságrendű paraméterváltozásokra. Az eredmények mutatják, hogy a hálózatok képesek a virtuális páciensek időben változó paramétereinek becslésére [13, 14].

A negyedik szakaszban egy olyan zajmodellt építettem fel, mellyel a valódi mérési zaj valószínűbben modellezhető. A kísérletek során a méréseket digitális tolómérővel végzik, és bőrön keresztül mérnek tumort, ami miatt jelentős mérési zajra lehet számítani, illetve a zaj jellege sem egyszerű fehérzaj. A mérési zajt modelleztem azzal a céllal, hogy a szimuláció során minél realisabb zajos mérési adatokat generáljak az általam felépített zajmodell segítségével. A zajos mérési adatok generálására azért van szükség, mert nagyon kevés mérési adat áll a rendelkezésünkre a neurális hálózatok tanításához, így a méréseket minél valószínűbben kell szimulálnunk ahhoz, hogy elegendő számú tanítómintát hozzunk létre. A zajmodellt a valódi mérések illesztési eredményei és a paraméterváltozások alapján hoztam létre úgy, hogy a mérési hibák eloszlását és különböző eloszlási paramétereket vizsgáltam. A zajra pedig úgy adtam becslést, hogy a valódi méréseket egy általam készített simító algoritmussal simítottam. A zajmodellt felhasználva valószínűbb virtuális mérési adatok generálhatók le, így a paraméterbecslő neurális hálózatok is pontosabb eredményeket produkálhatnak. Fő célom annak megvizsgálása volt, hogy a nem egyenletes, realisan zajos tanító adathalmazokon a hálózatok képesek-e becslést adni a paraméterek kezdeti értékére. Az eredmény az volt, hogy képesek megbecsülni a kezdeti értékeket [15].

A jelenlegi dolgozatban is a zaj modellezésére koncentrálok. A valódi mérések rendkívül zajosak és az előzetes munkámból már kiderült, hogy a rajtuk lévő zaj nagyban függ a mért tumor térfogatától, így jelenleg az egyik célom egy olyan transzformáció meghatározása, mellyel a zaj függetleníthető a térfogattól. A szimuláció során minél realisabb zajos mérési adatokat generálok az általam felépített zajmodell egy továbbfejlesztett verziójának segítségével. Ez a zajmodellt szintén a valódi mérések illesztési eredményei és a paraméterváltozások alapján hoztam létre úgy, hogy a mérések valószínűségi eloszlását és különböző eloszlási paramétereket vizsgáltam.

Jelentős különbség az előző dolgozatomhoz képest, hogy alapigazságnak először nem a simított értékeket vettem, hanem rendelkezésemre álltak MRI-vel mért, állatkísérletekből származó tumor térfogatok és a hozzájuk tartozó digitális tolómérővel mért térfogatok is, így az MRI mérések szolgáltak alapigazsággént. Az MRI mérések és a hozzájuk tartozó digitális tolómérővel vett mérések egy 2013-as adathalmazból származnak, amely a Richter Gedeon Nyrt. közreműködésével valósult meg. A jelenlegi kísérleteinkhez nem áll rendelkezésre kisállat MRI, így a digitális tolómérővel mért tumor térfogatokon lévő zaj modellezése a jelenlegi kutatásainkhoz elengedhe-

tetlen.

Mivel a méréseink száma igen kevés, így a hozzájuk tartozó zaj is rendkívül alul van mintavételezve ahhoz, hogy a különböző zajszűrési technikák alkalmazhatók legyenek a feladat megoldásához. Emiatt a valószínűségi eloszlások illesztésével, majd felhasználásával egy olyan megfelelő transzformáció keresése a cél, mellyel függetlenítjük a zajt a tumor térfogatoktól, illetve egy olyan simítási paramétert is keresünk, mellyel a digitális tolmérővel mért térfogatok simított verziója felhasználható alapigazságnak, tehát a legjobban hasonlít az MRI-vel mért térfogatok jellegére. A dolgozatom fő célja tehát a 2013-as adathalmazt felhasználva egy összetettebb zajmodell felépítése, amelyet utána a jelenleg is futó kísérleti eredményeken alkalmazva is megvizsgálók. Ezután a kísérleti jelenlegi eredményeink alapján létrehozott virtuális páciensek tumor térfogat méréseire a zajmodell alapján zajt generálok. Tehát, a zajmodellt beépítem a tanító adatokat generáló algoritmusomba, így még valósághűbb virtuális mérési adatok generálhatók, ezáltal a neurális hálózatok is sokkal pontosabb eredményeket produkálhatnak. A dolgozat végén a neurális hálózatok teljesítményét teszt adatokon és valódi kísérleti adatokon is kiértékelem.

A fentiek részletezése a következőképpen kerül bemutatásra. Az 2. fejezetben a munkám során felhasznált matematikai modellt mutatom be, mely leírja a tumor és az alkalmazott kemoterápiás szer dinamikáját egy differenciálegyenlet-rendszer segítségével. A modellben lévő lineáris és nemlineáris tagok felelnek a gyógyszer szervezetre kifejtett hatásáért és a gyógyszer kimosódásáért. Ezt a dinamikai modellt használok fel a virtuális páciensek generálásához és az ezekhez szimulált tumortérfogat mérésekhez, melyekre majd az általam generált zaj kerül. Továbbá ebben a fejezetben fogom részletezni a hibák eloszlásának meghatározásához felhasznált valószínűségi eloszlásokat és áttérek a neurális hálózatok architektúrájára.

A 3. fejezetben részletezem a valódi kísérletekből származó méréseket. Megkeresem a megfelelő transzformációt, mely által függetleníthető a zaj a tumor méretétől, majd a valószínűségi eloszlások illesztését részletezem. Felépítem a zajmodellt és bemutatom az alkalmazását egy választott valódi kísérleti egér mérésein. A mérési zaj modellezése után a tanító adatok generálását mutatom be.

Az egyedi paraméterek becslését neurális hálózatokkal végzem, amiket virtuális páciensekből nyert adatok alapján tanítok be. A hálózatok bemenetei a mérések, tehát a teljes tumor térfogatok, illetve a mérésekhez tartozó dózisok, kimenetei pedig a páciens egyedi paramétereinek a becsült értékei. A virtuális pácienseket paraméterhalmazok írják le, amik valódi mérési adatok alapján lettek létrehozva paraméter identifikáció segítségével. A virtuális páciensek felhasználásával tanító adatokat generáltam egy általam készített algoritmussal, majd a teljes tumor térfogatokra a felépített zajmodell segítségével zajt generáltam. A páciensek paraméterértékeit néhány időközönként egy bizonyos mértékben megváltoztattam, ezután a tanító adatokat lenormálva a neurális hálózatokat betanítottam. Szintén 3. fejezetben részletezem a használt algoritmust és a tanító adatgenerálás folyamatát, továbbá azt, hogy hogyan generálok mérési zajt a tanító adatokra.

A 4. fejezetben bemutatom az általam szimulált zajos méréseket, ezt néhány virtuális páciens generált mérési hibáján fogom részletezni. Ezután az elkészült hálózatok teljesítményét fogom vizsgálni, melyek feladata, hogy a generált zajos adatok alapján becslést adjanak az adott páciens időben változó paramétereinek az értékére. A paraméterbecslést és az általánosítóképességet megvizsgálom a tanult virtuális páciensek, illetve a tanítás alatt nem látott páciensek adatainak felhasználásával. Továbbá tesztelem a hálózatokat valódi kísérleti méréseken is. Összehasonlítom továbbá a teljesítményt az előző dolgozatomban szereplő egyenletes eloszlású zajos adatokon tanult neurális hálózat teljesítményével.

2. fejezet

Elméleti áttekintés

2.1. Az alkalmazott tumordinamikai modell

A szakirodalomban többféle modell is megtalálható, amelyek leírják a tumor növekedését különböző feltételek mellett, illetve különböző folyamatok figyelembevételével. A tumor kezelés nélküli természetes növekedését általában lineáris, exponenciális és logisztikus modellekkel [16, 17] írják le, illetve elterjedt az exponenciális és lineáris modellek kombinációja is [18]. A lineáris tumornövekedés állandó növekedési sebességet feltételez. Alkalmazták már például áttétes vesesejt karcinóma természetes tumornövekedésének leírására [19]. Az exponenciális növekedés feltételezi, hogy a daganat növekedési sebessége arányos a daganat súlyával. Ezt széles körben használják arra, hogy leírják a természetes tumornövekedést a tumornövekedés-gátló modellekben [20, 21]. A lineáris és exponenciális növekedési modellek kombinációját kibővítették egy zsugorodási kifejezéssel, amely a természetes daganatelhalást írja le. Például egy ilyen zsugorodási taggal rendelkező modellt alkalmaztak az előrehaladott stádiumú daganatos betegek természetes tumornövekedésének leírására [22]. Gyakori a Gompertz-modell használata is, mely széles körben használatos a biológia számos területén. Gyakran használják az állatok és növények növekedésének, valamint a baktériumok és rákos sejtek számának vagy térfogatának leírására. A Gompertz-modell alapvető jellemzője, hogy modellezi a tumornövekedési ráták exponenciális csökkenését, tehát azt hogy a tumorsejtek növekedési üteme az idő függvényében csökken [23, 24].

A leggyakrabban használt tumormodellek azonban a Hahnfeldt modellt [25] veszik alapul, illetve gyakran annak valamilyen módosított változatát [26, 27, 28]. A Hahnfeldt modell nemlineáris egyenleteket használ fel arra, hogy meghatározza a tumor és az érrendszer dinamikáját, de ezt anélkül, hogy figyelembe venné a gyógyszerek szervezeten belüli mozgását (farmakokinetika). Ellentétben a Hahnfeldt modellel és annak különböző változataival, a következőkben bemutatott modell egy viszonylag egyszerű felépítésű modell, melynek differenciálegyenletei lineáris kifejezéseket és egy nemlineáris kifejezést tartalmaz és az egyenletek tartalmazzák a farmakokinetikát, tehát a gyógyszer kimosódását, illetve a farmakodinamikát, amely a gyógyszer szaturált hatását írja le [29].

Ahhoz, hogy a terápiát optimalizálni tudjuk egy olyan matematikai modellre van szükségünk, amely leírja a tumor dinamikáját és a gyógyszer-szervezeten belüli mozgását is. A valódi kísérleti mérésekből kevés áll rendelkezésünkre a neurális hálózatok betanításához, így a valódi páciensek alapján virtuális pácienseket generálunk. Ezután szimuláció segítségével leszimuláljuk a hozzájuk

tartozó tumor térfogat méréseket (a páciensek generálását a 3.3. alfejezetben részletezzük). Ezzel az a célunk, hogy kellőképpen megsokszorozzuk a tanító adatokat. A neurális hálózatoknak az a feladata, hogy meghatározzák a modell paramétereinek becsült értékét, adott bemeneti és kimeneti párok alapján, tehát a hálózat betanítását felügyelt tanítási forma szerint végezzük. A hálózat által becsült paraméterértékek határozzák meg a személyre szabott terápia hatékonyságát.

A matematikai modell, melyet felhasználunk, képes leírni a tumor dinamikáját és a gyógyszer mozgását. Ez egy négy állapotváltozós differenciálegyenlet-rendszerrel leírt modell, mely a következő [7]:

$$\dot{x}_1 = (a - n)x_1 - b \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3}, \quad (2.1)$$

$$\dot{x}_2 = nx_1 + b \frac{x_1 x_3}{ED_{50} + x_3} - wx_2, \quad (2.2)$$

$$\dot{x}_3 = -(c + k_1)x_3 + k_2 x_4 + u, \quad (2.3)$$

$$\dot{x}_4 = k_1 x_3 - k_2 x_4. \quad (2.4)$$

Az első egyenlet (2.1) az élő tumor dinamikáját írja le, ahol x_1 [mm³] állapotváltozó az élő tumorsejt térfogatának időfüggvénye. Az második egyenlet (2.2) a halott tumor dinamikáját határozza meg, x_2 [mm³] pedig a halott tumorsejt térfogatának időfüggvényét jelöli. A (2.3) egyenletben x_3 [ng/ml] a központi rekesz (kompartment) gyógyszer szintjét jelöli, mely esetünkben a vérben lévő gyógyszer szérumszintjének időfüggvénye és ez az egyenlet írja le a gyógyszer dinamikáját a vérben. A (2.4) egyenlet pedig a gyógyszer dinamikáját határozza meg a szövetekben, ahol x_4 [ng/ml] állapotváltozó a szövetekben lévő gyógyszer szérumszintjének időfüggvényét jelöli. A rendszer bemenete u , mely az injekciós ráta [mg/kg/nap], ezt fecskendezzük a központi rekeszbe. A rendszer kimenetét az élő tumorsejt térfogat és a halott tumorsejt térfogat összege határozza meg és y jelöli:

$$y = x_1 + x_2. \quad (2.5)$$

A valódi kísérletek során y a mért változó, tehát ez a változó írja le a kemoterápiás szerrel kezelt egerek teljes tumor térfogatát. A valóságban az állatházban dolgozó kollégák digitális tolómérővel mérik bőrön keresztül a tumor szélességét és hosszúságát, és egy közelítő képlettel számítjuk ezekből a teljes tumor térfogatokat. A mért értékek mérési zajjal rendelkeznek és a dolgozatomban ezt a mérési zajt fogom modellezni a valóságghűbb virtuális mérések szimulálásához. A mérési hiba becslésére MRI méréseket veszek alapigazsággként (3. fejezetben részletezzük). A modell további paramétereinek leírásait, illetve mértékegységeit a 2.1 táblázat foglalja össze.

A modell (2.1)-(2.4) feltételezi, hogy az u bemenet folytonos az időben. A kísérletek alatt azonban a bemenetek az injekciók, melyek adott napon és adott dózisban kerülnek befecskendezésre. Ezt úgy modellezzük, hogy a virtuális páciensek és méréseik szimulálása során az u bemenetet elhagyjuk az egyenletből és x_3 gyógyszer szint hirtelen megváltozását tekintjük bemenetnek. A megvalósítás során minden egyes t_κ időponthoz hozzárendelünk egy d_κ dózist, ahol $\kappa = 1, 2, \dots$, és K az injekciók száma. A bemenet tehát impulzív, mivel a rendszer időállandójához képest nagyon rövid idő alatt megy végbe a gyógyszer szint megváltozása az injekció hatására. Ezért tekinthetjük úgy, mintha x_3 -ban egy szakadás lenne t_κ időpontban, melynek mértéke d_κ [7], azaz

$$x_3(t_\kappa^+) = x_3(t_\kappa^-) + d_\kappa. \quad (2.6)$$

Paraméter	Leírás	Mértékegység
a	Tumor növekedési ráta	1/nap
b	Inhibíciós ráta	1/nap
c	Módosított klírens	1/nap
ED_{50}	Medián effektív dózis	ng/ml
k_1	A gyógyszer áramlási sebessége együtthatója a centrális kompartmentből a perifériás kompartmentbe	1/nap
k_2	A gyógyszer áramlási sebessége együtthatója a perifériás kompartmentből a centrális kompartmentbe	1/nap
n	Nekrotikus ráta	1/nap
w	Kimosódási ráta	1/nap

2.1. táblázat. A modell paramétereinek leírása és mértékegysége

A differenciálegyenletekben szereplő kifejezések reakciókinetikai analógiával szemléltethetők [6]. Legyen X_1 egy fiktív anyagfajta, ami az élő tumorsejtek térfogatát reprezentálja, X_2 a halott tumorsejtek térfogatát, X_3 a centrális kompartmentben (vérben) lévő gyógyszer szérumszintjét és X_4 a perifériás kompartmentben (szövetekben) lévő gyógyszer szérumszintjét reprezentálja. Ezeket felhasználva a modellben szereplő élettani folyamatokat a következő reakciókinetikai egyenletek írják le [7, 10]:

$$X_1 \xrightarrow{a} 2 X_1, \quad (2.7)$$

$$X_1 \xrightarrow{n} X_2, \quad (2.8)$$

$$X_2 \xrightarrow{w} O, \quad (2.9)$$

$$X_1 + X_3 \xrightarrow{b, ED_{50}} X_2, \quad (2.10)$$

$$X_3 \xrightarrow{c} O, \quad (2.11)$$

$$X_3 \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} X_4. \quad (2.12)$$

A tumorsejtek osztódását (2.7) határozza meg (proliferáció), ahol a a tumor növekedési ráta, mely egy sebességi együttható. A reakciólépést leíró kifejezés az $\dot{x}_1 = ax_1$, amit tömeg-hatás kinetikát [30] alkalmazva kaphatunk meg.

A (2.8) írja le a tumorsejtek elhalását (nekrozisát), sebességi együtthatója az n nekrotikus ráta. Szintén a tömeg-hatás kinetikát felhasználva ez az egyenlet módosítja az osztódó tumorsejtek térfogatát: $\dot{x}_1 = -nx_1$; és az elhalt tumorsejtek térfogatát: $\dot{x}_2 = nx_1$. Ez a tag azt a nekrozist írja le, ami nem függ a kezeléstől. A halott tumorsejtek egy idő után kimosódnak a szervezetből. Ezt a lépést modellezi a (2.9) reakció, w sebességi együtthatóval, mely a kimosódási ráta. A kimosódás sebessége tehát a $-wx_2$ kifejezéssel írható le.

Egy bizonyos idő után a gyógyszer hatására az élő tumorsejtek halott tumorsejteké válnak. Ezt a (2.10) reakciólépés modellezi. A gyógyszer hatásának leírásakor a medián effektív dózist (ED_{50}) használjuk, meghatározva a $x_1 x_3 / (ED_{50} + x_3)$ kifejezést, ami a tumor térfogatban lineáris, a gyógyszer szintben azonban nem (erről még szó lesz a következőkben). b sebességi együttható a gyógyszer maximális hatását jelöli. Ezek segítségével megkaphatjuk a gyógyszer tumor térfogatra gyakorolt hatását. Az egyenlet ezek által az élő tumorsejtek és az elhalt tumorsejtek térfogatára is

hatást gyakorol. Az elő tumorsejtek ezek alapján leírhatók a következő kifejezéssel:

$$\dot{x}_1 = -b \frac{x_1 x_3}{(ED_{50} + x_3)}, \quad (2.13)$$

illetve az elhalt tumorsejtek is leírhatók a következőképpen:

$$\dot{x}_2 = b \frac{x_1 x_3}{(ED_{50} + x_3)}. \quad (2.14)$$

Korábban már említésre került, hogy a gyógyszer szint függvényében az $x_1 x_3 / (ED_{50} + x_3)$ kifejezés a modellben egy nemlineáris tag. Ez írja le, hogy a gyógyszer hatása szaturált, mivel egy adott határ után a gyógyszer szérumszintjének növelése csak kis mértékben növeli a gyógyszer hatékonyságát. Ezt nevezik farmakodinamikának (helyenként farmakodinámiának). A medián effektív dózis, melyet az ED_{50} paraméter jelöl, azt a gyógyszerkoncentrációs szintet adja meg, ahol a gyógyszer hatása eléri az 50%-ot. A gyógyszer kiürülését a (2.11) egyenlet határozza meg. Szintén egy sebességi együttható a c -vel jelölt paraméter (módosított klírens), amely szintén egy sebességi együttható. Ez a reakció határozza meg azt, hogy a teljes szervezetből $c x_3$ sebességgel ürül ki a gyógyszer. A (2.12) reakció lépés egy kétkompartment modellt ír le, mely meghatározza, hogy milyen gyorsan áramlik egyik kompartmentből a másikba a gyógyszer. Az egyik kompartment a centrális kompartment, a másik pedig a perifériás kompartment. Esetünkben centrális kompartment a vért, a perifériás pedig a szöveteket jelenti. A vérből a szövetekbe áramló gyógyszer sebességét k_1 sebességi együttható határozza meg, tehát az áramlás sebessége $k_1 x_3$. Visszafelé az áramlás sebességi együtthatója k_2 , így a szövetekből a vérbe $k_2 x_4$ sebességgel áramlik át a gyógyszer. A (2.11) és (2.12) egyenletek írják le együtt a gyógyszer farmakokinetikáját.

2.2. A felhasznált valószínűségi eloszlások és paramétereik

A jelenleg is futó kísérletekben a tumor térfogatokat digitális tolómérővel mérjük, viszont egy 2013-as kísérlet során lehetősége volt a kutatócsoportnak együtt dolgozni a Richter Gedeon Nyrt.-vel. A Richter egy magyarországi központú multinacionális gyógyszercég, mely többek között gyógyszergyártással és kutatással is foglalkozik [31]. Az együttműködés során lehetőséget kaptunk a Richter tulajdonában lévő kisállat MRI használatára, így jelenleg rendelkezésünkre állnak ebből kísérletből származó tolómérővel mért, és az ezekhez tartozó kisállat MRI-vel mért teljes tumor térfogat mérések.

A tolómérővel mért mérések zajosak és a minél realisabb szimuláció érdekében rendkívül fontos ennek a zajnak a modellezése. Mivel a méréseink száma igen kevés, így a hozzájuk tartozó zaj is alulminta vételezett. Zajmodell hiányában a különböző zajsűrési technikák esetünkben nem alkalmazhatók, így a zaj modellezéséhez a 2013-as kísérleti eredményeket használjuk fel. Először meg kell határoznunk a digitális tolómérővel mért értékeken a mérési zajt. Ezt úgy tesszük meg, hogy MRI méréseket vesszük alapigazságnak, és számolunk egy mérési hibát az azokhoz tartozó tolómérővel mért adatok segítségével. Ez a hiba lesz a tolómérővel mért térfogatokon lévő mérési zaj. A zaj modellezéséhez meg kell vizsgálnunk a zaj eloszlását és annak paramétereit, hogy később a virtuális páciensek generálásakor és a mérések szimulálásakor ezeket az információkat felhasználva újra tudjuk generálni a mérési zajt. A mérési pontokat egy egyednek vesszük és az illesztés előtt a zajt eltranszformáljuk, hogy kiküszöböljük a relatív zaj erős függését a mért értéktől,

ugyanis az előzetes munkámból már kiderült, hogy a mérési zaj nagyon erős függésben van a mért tumor térfogattól [15]. A valószínűségi eloszlások illesztésével, majd felhasználásával egy olyan megfelelő transzformáció keresése a cél, mellyel függetleníti a zajt a tumor térfogatoktól, illetve egy olyan simítási paramétert is keresünk, mellyel a digitális tolómérővel mért térfogatok simított verziója felhasználható alapigazságnak, tehát a legjobban hasonlít az MRI-vel mért térfogatok jellegére (részletesen a 3.2. alfejezetben tárgyaljuk).

A mérési zajt tartalmazó vektorra 19 darab valószínűségi eloszlást illesztünk. Az illesztést Matlab R2021a környezetben végezzük el és eredményeit a 3. fejezetben részletezzük. A felhasznált valószínűségi eloszlásokat és paramétereiket mutatjuk be a továbbiakban.

Exponenciális eloszlás:

Az exponenciális eloszlást (Exponential Distribution) széles körben használják térben vagy időben, véletlenszerűen, állandó sebességgel előforduló jelenségek leírásához [32]. Jellemezhető két paraméterrel is, de a mérnöki alkalmazásokban gyakran egyparaméteres, mi is az egyparaméteres verzióját alkalmazzuk. Az exponenciális eloszlás valószínűségi sűrűségfüggvénye [33][17. fejezet]:

$$f(x; \mu_{exp}) = \begin{cases} \frac{1}{\mu_{exp}} \exp\left(-\frac{x}{\mu_{exp}}\right), & \text{ha } x \geq 0 \\ 0, & \text{ha } x < 0. \end{cases} \quad (2.15)$$

Ebből a függvényből következik, hogy az exponenciális eloszlás a $[0; \infty)$ intervallumon értelmezett. Paramétere a μ_{exp} ($\mu_{exp} > 0$), mely az átlag (vagy várható érték).

Általánosított Pareto-eloszlás:

Az általánosított Pareto-eloszlást (Generalized Pareto Distribution) három paraméter határozza meg: egy ξ_{gp} alakparaméter, egy σ_{gp} skálaparaméter és egy θ_{gp} helyparaméter. A valószínűségi sűrűségfüggvénye [34][7. fejezet]:

$$f(x, \xi_{gp}, \sigma_{gp}, \theta_{gp}) = \left(\frac{1}{\sigma_{gp}}\right) \left(1 + \xi_{gp} \frac{x - \theta_{gp}}{\sigma_{gp}}\right)^{-1 - \frac{1}{\xi_{gp}}}. \quad (2.16)$$

Ez csak akkor lesz az általánosított Pareto-eloszlás sűrűségfüggvénye, ha $\xi_{gp} \neq 1$, ekkor az eloszlás az alap Pareto-eloszlást követi és a következő feltételek vonatkoznak rá:

- ha $\xi_{gp} \geq 0$, akkor $x \geq \theta_{gp}$,
- ha $\xi_{gp} < 0$, akkor $\theta_{gp} \leq x \leq \frac{\theta_{gp} - \sigma_{gp}}{\xi_{gp}}$.

Ha pedig a $\xi_{gp} = 1$, akkor az általánosított Pareto-eloszlás ekvivalens az Exponenciális eloszlással [35].

Birnbaum-Saunders eloszlás:

A Birnbaum-Saunders eloszlást (Birnbaum-Saunders Distribution) kettő paraméterrel tudjuk jellemezni. Az egyik paramétere egy alakparaméter, melynek jele γ_b , a másik paramétere pedig egy skálaparaméter, melyet β_b jelöl. Az eloszlás valószínűségi sűrűségfüggvénye a következőképpen írható fel [36]:

$$f(x, \gamma_b, \beta_b) = \frac{1}{\sqrt{8\pi}} \exp\left(\frac{1}{\gamma_b^2}\right) \exp\left(-\frac{1}{2\gamma_b^2} \left(\frac{x}{\beta_b} + \frac{\beta_b}{x}\right)\right) \frac{x^{-\frac{3}{2}}}{\gamma_b \beta_b^{\frac{1}{2}}}(x + \beta_b), \quad (2.17)$$

ahol $x, \gamma_b, \beta_b > 0$. Ez az eloszlás egy úgynevezett "élettartam-modell"-ként használatos, hiszen eredetileg meghibásodásból eredő hibák modellezésére fejlesztették ki [36].

Gamma-eloszlás:

A Gamma-eloszlást (Gamma Distribution) gyakran alkalmazzák például az onkológiában, ahol egyes kutatások szerint a rákos megbetegedések életkori megoszlása gyakran követ Gamma-eloszlást [37, 38], de használatos még sok egyéb helyen, például az idegtudományban is [39]. Ez egy kétparaméteres eloszlás, amelynek valószínűségi sűrűségfüggvénye

$$f(x, a_g, b_g) = \frac{1}{b_g^a \Gamma(a_g)} x^{a_g-1} \exp\left(-\frac{x}{b_g}\right), \quad (2.18)$$

ahol $x, a_g, b_g > 0$. A két paraméter szintén egy alakparaméter (a_g) és egy skálaparaméter (b_g), hasonlóan a Birnbaum-Saunders eloszlás paramétereire [32]. A Γ jelöli a Gamma-függvényt [40, 41].

Nakagami-eloszlás:

A Gamma-eloszláshoz kapcsolódó eloszlás a Nakagami-eloszlás (Nakagami Distribution), melynek két paramétere van. Az egyik egy alakparaméter, melynek jele μ_{na} és a másik egy skálaparaméter amelyet ω_{na} jelöl. A nakagami eloszlás valószínűségi sűrűségfüggvénye [42]:

$$f(x, \mu_{na}, \omega_{na}) = 2 \left(\frac{\mu_{na}}{\omega_{na}}\right) \frac{1}{\Gamma(\mu_{na})} x^{(2\mu_{na}-1)} \exp\left(-\frac{\mu_{na}}{\omega_{na}} x^2\right), \quad (2.19)$$

ahol $x, \mu_{na}, \omega_{na} > 0$. Ha az x változó Nakagami eloszlású, akkor a négyzete (x^2) Gamma-eloszlást követ, melynek skálázási paramétere ω_{na}/μ_{na} értékkel lesz egyenlő és alakparamétere a μ_{na} paraméter lesz.

Szélsőérték-eloszlás:

A szélsőérték-eloszlást (Extreme Value (Gumbel) Distribution) leggyakrabban a legkisebb vagy legnagyobb érték modellezésére használják, eredetileg az árvízszintek és földrengések becslésére alkalmazták, utóbbira jelenleg is használatos. A szélsőérték elmélethez [43] (extreme value theory) tartozik és két paraméterrel jellemezhető. Egyik paramétere egy helyparaméter, melyet μ_{ev} jelöl és egy skálaparaméter, melynek jele σ_{ev} . A μ_{ev} paraméter a $(-\infty, \infty)$ intervallumon értelmezett, míg

a σ_{ev} paraméterre a $\sigma_{ev} > 0$ feltételnek kell teljesülnie. Az eloszlás valószínűségi sűrűségfüggvénye

$$f(x, \mu_{ev}, \sigma_{ev}) = \sigma_{ev}^{-1} \exp\left(\frac{x - \mu_{ev}}{\sigma_{ev}}\right) \left(-\exp\left(\frac{x - \mu_{ev}}{\sigma_{ev}}\right)\right), \quad (2.20)$$

ahol igaz, hogy $-\infty < x < \infty$ [33][16. fejezet]. Megjegyzendő, hogy (2.20) jelenlegi formája a minimum érték modellezésére alkalmas, a maximum érték modellezésére ennek az alaknak az ellentettjét kell vennünk.

Általánosított szélsőérték-eloszlás:

A szélsőérték elmélethez tartozik a szélsőérték-eloszlás egy általánosabb formája az általánosított szélsőérték-eloszlás (Generalized Extreme Value Distribution). Hasonlóan a szélsőérték-eloszláshoz, ezt az eloszlást is a legkisebb vagy legnagyobb elem modellezésére használják, viszont úgynevezett blokkminimumok és blokkmaximumok modellezésére alkalmas [44]. A valószínűségi eloszlási függvény a következőképpen írható fel [43]:

$$f(x, \xi_{gev}, \mu_{gev}, \sigma_{gev}) = \frac{1}{\sigma_{gev}} g(x)^{\xi_{gev}+1} \exp(-g(x)), \quad (2.21)$$

ahol ξ_{gev} értékétől függően $g(x)$ kétféleképpen alakulhat:

$$g(x) = \begin{cases} \left(1 + \xi_{gev} \left(\frac{x - \mu_{gev}}{\sigma_{gev}}\right)\right)^{-\frac{1}{\xi_{gev}}}, & \text{ha } \xi_{gev} \neq 0 \\ \exp\left(\frac{x - \mu_{gev}}{\sigma_{gev}}\right), & \text{ha } \xi_{gev} = 0. \end{cases} \quad (2.22)$$

Az eloszlás paraméterei a σ_{gev} ($\sigma_{gev} \geq 0$) skálaparaméter, a μ_{gev} ($-\infty \leq \mu_{gev} \leq \infty$) helyparaméter és a ξ_{gev} ($-\infty \leq \xi_{gev} \leq \infty$) alakparaméter. Az eloszlás különböző intervallumokon értelmezett a ξ_{gev} paramétertől függően [43]:

- ha $\xi_{gev} < 0$, akkor $x \in (-\infty, \mu_{gev} - \sigma_{gev}/\xi_{gev}]$,
- ha $\xi_{gev} = 0$, akkor $x \in (-\infty, \infty)$,
- ha $\xi_{gev} > 0$, akkor $x \in [\mu_{gev} - \sigma_{gev}/\xi_{gev}, \infty)$.

Weibull-eloszlás:

Szintén a szélsőérték elmélethez tartozik a Weibull- eloszlás (Weibull Distribution), ami egy kétparaméteres eloszlás, amelyet részecskék, apró granulátumok eloszlásának modellezésére alkalmaznak a leginkább. Egy skálaparaméterrel (A_w) és egy alakparaméterrel (B_w) rendelkezik, melyekre igaz, hogy $A_w, B_w > 0$. A valószínűségi sűrűségfüggvénye a Weibull-eloszlásnak [45], [46, 21. fejezet]:

$$f(x, A_w, B_w) = \begin{cases} \frac{B_w}{A_w} \left(\frac{x}{A_w}\right)^{B_w-1} \exp\left(-\left(\frac{x}{A_w}\right)^{B_w}\right), & \text{ha } x \geq 0 \\ 0, & \text{ha } x = 0. \end{cases} \quad (2.23)$$

Az eloszlás a $[0, \infty)$ intervallumon értelmezett.

Rayleigh-eloszlás:

A Rayleigh-eloszlást (Rayleigh Distribution) is eredetileg apró részecskék, szórt jelek modellezésére használták, úgy mint a Weibull-eloszlást. Egy paramétere van B_r , ami egy skálaparaméter és igaz rá, hogy $B_r > 0$. Az eloszlás a $[0, \infty)$ intervallumon értelmezett. A Weibull-eloszlás egy alternatív formája, mivel ha A_w és B_w a Weibull-eloszlás paraméterei, akkor a Rayleigh-eloszlás teljesen ekvivalens a következő paraméteres Weibull-eloszlással: $A_w = \sqrt{2B_r}$ és $B_w = 2$ [47]. A Rayleigh-eloszlás valószínűségi eloszlásfüggvénye [46][10. fejezet]:

$$f(x, B_r) = \frac{x}{B_r^2} \exp\left(\frac{-x^2}{2B_r^2}\right). \quad (2.24)$$

Rician-eloszlás:

A Rician-eloszlás (Rician (Rice) Distribution) szintén az apró, szórt jelek modellezésére alkotott eloszlás, akár csak a Rayleigh- és Weibull- eloszlás. A Rician-eloszlás esetében olyan szórt jelekről beszélünk, melyek több úton juthatnak el a vevőhöz. Ez egy kétváltozós, körszimmetrikus eloszlás, melynek a valószínűségi sűrűségfüggvénye a következőképpen írható fel [48, 49]:

$$f(x, s_{ri}, \sigma_{ri}) = I_0\left(\frac{x s_{ri}}{\sigma_{ri}^2}\right) \frac{x}{\sigma_{ri}^2} \exp\left(\frac{-x^2 + s_{ri}^2}{2\sigma_{ri}^2}\right), \quad (2.25)$$

ahol I_0 a nulladrendű Bessel-függvény[41][6. fejezet]. Az eloszlás paraméterei s_{ri} , amely egy távolságparaméter a referenciapont és az eloszlás középpontja között és σ_{ri} skálaparaméter. A paraméterekre igaz, hogy $s_{ri}, \sigma_{ri} \geq 0$ és az eloszlás szintén a $[0, \infty)$ intervallumon van értelmezve.

Inverz Gauss-eloszlás:

Az inverz Gauss-eloszlás (Inverse Gauss (Wald) Distribution) diffúziós folyamatok leírására és élettartam-modellként használatos. Egy skálaparaméterrel ($\mu_{ig} > 0$) és egy alakparaméterrel ($\lambda_{ig} > 0$) jellemezhető. Valószínűségi sűrűségfüggvénye [33][22. fejezet]:

$$f(x, \mu_{ig}, \lambda_{ig}) = \sqrt{\frac{\lambda_{ig}}{2\pi x^3}} \exp\left(-\frac{\lambda_{ig}}{2\mu_{ig}^2 x}(x - \mu_{ig})^2\right), \quad (2.26)$$

ahol $x \in (0, \infty)$.

Normális eloszlás:

A normális eloszlás (Normal Distribution) vagy másik nevén Gauss-eloszlás (Gauss Distribution) körül rengeteg elméletet dolgoztak ki, emiatt a statisztikában központi helyet foglal el. Ez az eloszlás úgynevezett szabványként is szolgál más eloszlások összehasonlításához. Valószínűségi sűrűségfüggvénye a következő [32][10. fejezet]:

$$f(x, \mu_n, \sigma_n) = \frac{1}{\sigma_n \sqrt{2\pi}} \exp\left(\frac{-(x - \mu_n)^2}{2\sigma_n^2}\right), \quad (2.27)$$

ahol $x \in \mathbb{R}$. Paraméterei a várható érték ($\mu_n \in \mathbb{R}$), ami a helyparaméter és a standard szórás ($\sigma_n \geq 0$), mely egy skálaparaméternek számít. A normális eloszlás fontos tulajdonsága, hogy szimmetrikus a várható értékre, illetve attól két irányba szimmetrikusan a szórásnégyzet (variancia) értékével exponenciálisan csökken a függvény értéke.

Fél-normális eloszlás:

A fél-normális eloszlást mérési adatok és élettartamra vonatkozó adatok modellezésére alkalmazzák. Kétparaméteres eloszlás, helyparamétere $\mu_{hn} \in \mathbb{R}$ és skálaparamétere pedig σ_{hn} , amelyre igaz, hogy $\sigma_{hn} \geq 0$, mint a normális eloszlás esetében. A valószínűségi sűrűségfüggvénye [50]

$$f(x, \mu_{hn}, \sigma_{hn}) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{1}{\sigma_{hn}} \exp \left(-\frac{1}{2} \left(\frac{(x - \mu_{hn})^2}{\sigma_{hn}^2} \right) \right), \quad (2.28)$$

ahol teljesül az $x \geq \mu_{hn}$ feltétel, ha ez nem teljesül, akkor a fél-normális eloszlás sűrűségfüggvénye nem értelmezhető [51].

Logisztikus eloszlás:

A logisztikus eloszlás (Logistic Distribution) eloszlásfüggvényét (logisztikus függvény) gyakran alkalmazzák neurális hálózatokban, vagy logisztikus regresszióban, de használatos még például az új termékek keresletének növekedési modelljeként. Két paraméterrel rendelkezik, egy helyparaméterrel, ami az átlag (jele: μ_l) és egy skálaparaméterrel (jele: σ_l). A logisztikus eloszlás valószínűségi sűrűségfüggvénye a következő [33][25. fejezet]:

$$f(x, \mu_l, \sigma_l) = \frac{\exp(x - \mu_l \sigma_l)}{\sigma_l \left(1 + \exp \left(\frac{x - \mu_l}{\sigma_l} \right) \right)^2}, \quad (2.29)$$

ahol igaz, hogy $-\infty < x, \mu_l < \infty$ és $\sigma_l \geq 0$.

Log-normális eloszlás:

A log-normális eloszlással (Log-normal Distribution) modellezik leggyakrabban például a felnőtt testtömegét, a vagyoni elosztását, a gépleállási időket, vagy az ásványi anyagok lerakódásának koncentrációját. Nevét arról kapta, hogy alkalmazása lehetővé teszi az adatok szimmetrikus, normális eloszlással való közelítését, viszont korlátozza ezt az, hogy csak pozitív értékeken van értelmezve ($x \in (0, \infty)$). A valószínűségi sűrűségfüggvénye [33][26. fejezet]

$$f(x, \mu_{ln}, \sigma_{ln}) = \frac{1}{x \sigma_{ln} \sqrt{2\pi}} \exp \left(-\frac{(\ln x - \mu_{ln})^2}{2\sigma_{ln}^2} \right). \quad (2.30)$$

Kétparaméteres eloszlás, melynek egyik paramétere μ_{ln} ($-\infty < \mu_{ln} < \infty$), ami a várható értéke a logaritmus értékeknek, és σ_{ln} ($\sigma_{ln} \geq 0$), mely ezen logaritmus értékek standart szórása.

Log-logisztikai eloszlás:

A log-logisztikai eloszlás (Log-logistic Distribution) alkalmazása elterjedt például a túlélési elemzésben, mint a rák okozta halálozási arány modellezésében [52], vagy akár a patakok áramlási sebességének és vízmennyiségének modellezésére a hidrológiában [53]. Egyik paramétere a logaritmikus értékek várható értéke μ_{ll} , másik paramétere pedig egy σ_{ll} skálaparaméter, amely a

logaritmikus értékek skálaparamétere. Valószínűségi sűrűségfüggvénye a következő [54]:

$$f(x, \mu_{ll}, \sigma_{ll}) = \frac{1}{\sigma_{ll}} \frac{1}{x} \frac{\exp\left(\frac{\ln x - \mu_{ll}}{\sigma_{ll}}\right)}{\left(1 + \exp\left(\frac{\ln x - \mu_{ll}}{\sigma_{ll}}\right)^2\right)}, \quad (2.31)$$

ahol igaz, hogy $\mu_{ll}, \sigma_{ll} > 0$ és $x \in [0, \infty)$.

Student féle t-eloszlás:

Általában a Student féle t-eloszlást (Student's t-distribution) arra használják, hogy megvizsgálják azt, hogy statisztikailag van-e szignifikáns különbség két minta átlaga között. Például, ha vesszük az egyik osztályba járó diákok magasságának egy véletlenszerű mintáját, akkor azt össze lehet hasonlítani egy másik osztályban lévő diákok véletlenszerű mintájának magasságával. A Student féle t-eloszlást használhatjuk arra, hogy megnézzük, hogy az egyik osztályba szignifikánsan magasabb diákok járnak-e.

Az eloszlás paramétereit hasonlóan, mint az eddig bemutatott paramétereknél a következőkből állnak: $\mu_s \in (-\infty, \infty)$ helyparaméter, $\sigma_s > 0$ skálaparaméter és $\nu > 0$ alakparaméter. Az eloszlás a $(-\infty, \infty)$ intervallumon értelmezett és valószínűségi eloszlásfüggvénye a következőképpen írható fel [33][38. fejezet]:

$$f(x, \mu_s, \sigma_s, \nu_s) = \frac{\Gamma\left(\frac{\nu_s+1}{2}\right)}{\sigma_s \sqrt{\nu_s \pi} \Gamma\left(\frac{\nu_s}{2}\right)} \left[\frac{\nu_s + \left(\frac{x - \mu_s}{\sigma_s}\right)^2}{\nu_s} \right]^{-\left(\frac{\nu_s+1}{2}\right)}. \quad (2.32)$$

Stabil eloszlás:

A stabil eloszlás (Stable Distribution) használatos például különböző eszközök megtérülési modelljeként [55], de gyakran előfordul különböző pénzügyi adatok elemzésében [56]. A stabil eloszlás nem rendelkezik explicit valószínűségi sűrűségfüggvénnyel, így helyette karakterisztikus függvénnyel adjuk meg, melyet a következőképpen írhatunk fel [57]:

$$E(e^{itX}) = \begin{cases} \exp\left(-\gamma_{st}^{\alpha_{st}} |t|^{\alpha_{st}} \left[1 + i\beta_{st} \text{sign}(t) \tan \frac{\pi\alpha_{st}}{2} ((\gamma_{st}|t|)^{1-\alpha_{st}} - 1)\right] i\delta_{st}t\right), & \text{ha } \alpha_{st} \neq 1 \\ \exp\left(\gamma_{st}|t| \left[1 + i\beta_{st} \text{sign}(t) \frac{2}{\pi} \ln(\gamma_{st}|t|)\right] + i\delta_{st}t\right), & \text{ha } \alpha_{st} = 1, \end{cases} \quad (2.33)$$

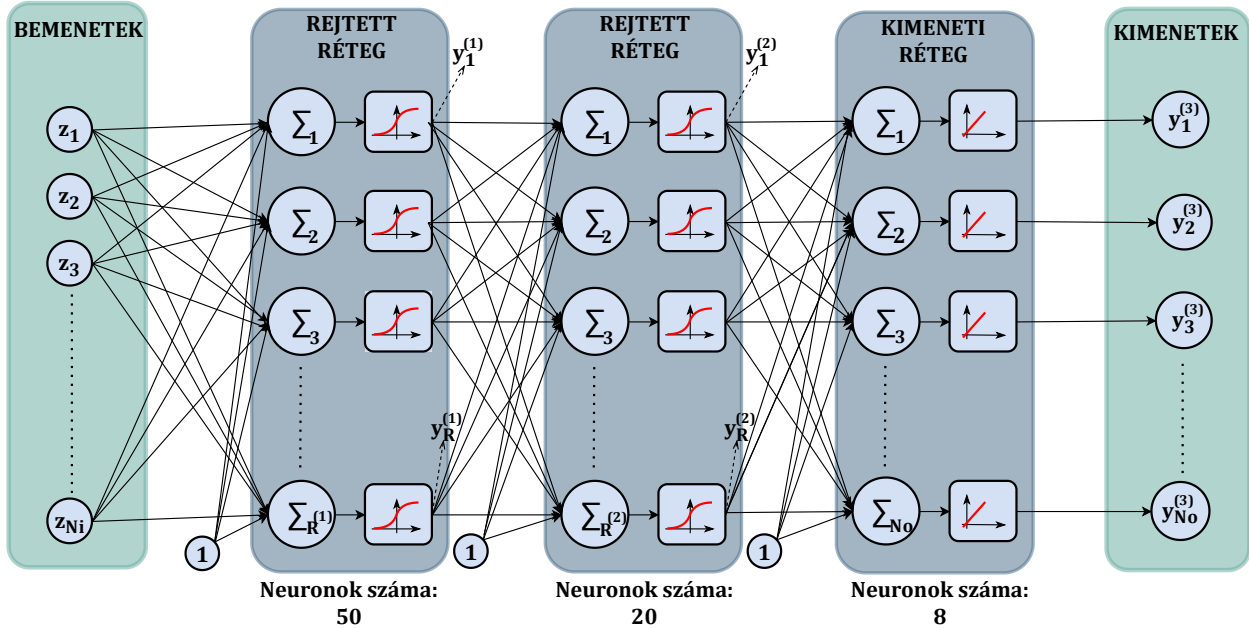
ahol $i = \sqrt{-1}$, $\text{sign}(\cdot)$ pedig az előjelfüggvény. A paraméterek és a tartományok, melyen értelmezve vannak a következők:

- első helyparaméter: $\alpha_{st} \in (0, 2]$,
- második helyparaméter: $\beta_{st} \in [-1, 1]$,
- skálaparaméter: $\gamma_{st} \in (0, \infty)$,
- helyparaméter: $\delta_{st} \in (-\infty, \infty)$.

2.3. A neurális hálózatok architektúrája

A jelenlegi dolgozatban a hangsúly egy valósághűbb zajmodell felépítésén van, viszont célunk az is, hogy a zajmodellt beépítsük a tanító adatokat generáló algoritmusba. Olyan hálózatok betanítása a cél, melyek pontosabban becsülik a paramétereket, mint azok a hálózatok, amelyek zajmentes tanító adathalmazon tanultak. Hiszen a zaj modellezésének egyik célja a hálózatok teljesítményének javítása. A jelenlegi dolgozatban bemutatott hálózatok architektúráján nem változtatunk, hogy könnyedén össze tudjuk hasonlítani a teljesítményüket a korábbi években készült, zajmentes tanító adatokon tanult hálózatok teljesítményével. Így az architektúrát és felépítést csak a lényeget kiemelve mutatjuk be. A neurális hálózatokat időablakos paraméterbecslésre használjuk, ezáltal a kísérlet bármely időpontjában alkalmazhatók. A modellparaméterek becsült értéke a hálózat kimenete, melyeket heti kísérleti a zajos, hiányos mérésekből (a hiányos mérési protokollok megtekintethetők a 3.3. alfejezet 3.11. ábráján tekinthetők meg) és a heti beadott dózisokból határoznak meg a hálózatok. A neurális hálózatok alkalmazásával nem osztályozási feladatot oldunk meg, hanem görbét illesztünk.

Az neurális hálózatok architektúráját a 2.1. ábra mutatja [14]. A hálózatok mindegyike egy háromrétegű, előrecsatolt hálózat, melynek egy bemenete z_i , ahol $i = 1, 2, \dots, N_i$, továbbá egy kimenete az első két rétegben (rejtett rétegek) $y_j^{(r)}$, ahol $r = 1, 2$ és $j = 1, 2, \dots, R$ (R jelöli a neuronok számát a rejtett rétegekben) és a harmadik rétegben (kimeneti réteg) $y_m^{(3)}$, ahol $m = 1, 2, \dots, N_o$ (N_o jelöli a neurális hálózat kimeneteinek a számát). A 2.1. ábrán a rejtett rétegek, illetve a kimeneti réteg alatt megjelenítettük a rétegekben alkalmazott neuronok számát. Ezek minden betanított hálózat esetében megegyeznek. A hálózatot az első rejtett rétegben 50, a második rejtett rétegben 20 neuronnal tanítjuk. A hálózatok mindegyike az összes, tehát nyolc paraméterre ad egyszerre becslést, így kimeneti rétegeiknek neuronszáma minden esetben nyolc.



2.1. ábra. Háromrétegű, előrecsatolt architektúrájú neurális hálózat felépítése.

A rejtett réteg kimenete függ az aktuális tanító minta bemeneti vektorától. A rejtett rétegek

kimenetei [14] és [10] alapján számolhatók. A rejtett rétegek mindegyikének aktivációs függvénye φ , amely a következő szigmoid függvény [58, 10]:

$$\varphi(\epsilon) = \frac{2}{1 + e^{-2\epsilon}} - 1. \quad (2.34)$$

A kimeneti réteg aktivációs függvénye pedig egy elsőrendű lineáris tag egységnyi meredekséggel, tehát identitás függvény. A háromrétegű architektúrából adódóan a hálózat végleges kimenete a harmadik réteg kimenete is egyben.

A 2.1. ábrán a különböző rétegek neuronjainak bemeneteként megjelenik egy konstans szorzóval jelölt ofszet érték is, amely segítségével a neuron aktivációs függvényének nulla bemenet mellett felvett értékét el tudjuk tolni, így az approximáció hatékonysága javítható. Az ofszet igazából úgy viselkedik, mint egy konstans 1 bemenet, amit súlyozunk.

A hálózatot hiba-visszaterjesztéssel, felügyelt tanítási módszerrel tanítjuk. Ennek célja a hálózat hibájának csökkentése úgy, hogy kis értékekkel változtatjuk a súlyok értékeit, tehát az összes súly hangolásával próbáljuk a hibát minimalizálni. A hálózat tanítására gyakran használtak a gradiens alapú algoritmusok és a különböző Newton-módszerek is. A gradiens alapú módszerek a hibafelület gradiens alapján számolnak. Ez adja meg minden iterációban, hogy milyen irányba hangolódjanak a súlyok ahhoz, hogy a hiba csökkenjen [59, 60]. Mi a Levenberg-Marquard (LM) eljárást alkalmazzuk. Ez az egyik legelterjedtebb másodrendű optimalizációs eljárás [61].

A hálózatokat MatlabR2021a környezetben tanítjuk be, a Neural Net Fitting Tool segítségével. Be- és kimeneti mintapárokat hozunk létre tanító adatoknak, mivel felügyelt tanítási módszerrel tanítjuk a neurális hálózatokat. Esetünkben a hálózat tanító adatainak három részre van osztva: a minták 70%-a tényleges tanító minta, 15%-a validációs adat és a maradék 15% tesztelésre szolgál.

A tanítás után a hálózat viselkedését elemezzük a regresszió görbe és az átlagos négyzetes hiba (Mean Square Error, MSE) értékével. A regressziós görbe kimeneteket jeleníti meg a tanító, validációs illetve teszt adatok alapján. Az adatoknak egy 45°-os egyenesre kell illeszkedniük és megtalálniuk azokat a pontokat, ahol a hálózat kimeneti adatai megegyeznek a cél adatokkal. Az eredmény annál jobb, minél jobban közelítenek a görbék feletti regressziós értékek (R) az egyhez, illetve, ha a pontok összessége az egyenesre illeszkedik [62]. Az MSE az átlagos négyzetes különbséget mondja meg a hálózat kimeneti adatai és a cél adatok között, értéke minél alacsonyabb, annál jobb. Ha az MSE értéke nulla, akkor nincs hiba és a hálózat kimenete megegyezik a céllal [62, 63].

3. fejezet

Megvalósítás

3.1. Digitális tolómérő mérési zajának vizsgálata MRI mérések alapján

Ha a kísérleti tumorok térfogatának méréséről beszélünk, akkor a legpontosabb mérésre szolgáló eszköz jelenleg a kisállat MRI, melyet napjainkban üzemeltetni irreálisan drága, rezsiköltsége hatalmas. Éppen ezért Magyarországon nagyon kevés helyen elérhető, csak két-három darab van belőle az országban és azok is nagyon be vannak ütemezve, nehezen férnek hozzá a kísérleteket végző kollégák. Sajnos a kisállat MRI-vel való mérés abból a szempontból is drága és bonyolult, hogy az állatokat minden egyes vizsgálathoz el kell altatni. Arról nem is beszélve, hogy az állat egészségének sem kedvez a sűrű MRI mérés, hiszen az altatás előtt az állatoknak koplalnia kell, a vizsgálat előtt 4-5 órával már nem ehetnek és nem ihatnak, emiatt a Richter együttműködésével végzett kísérletben résztvevő egereknél (ahol egy héten háromszor történt mérés, így altatás is) drasztikus súlycsökkenés volt megfigyelhető. Ezek által a gyakorlatban a kísérleti tumorok mérésének legelterjedtebb mérési eszköze a digitális tolómérő, melyet mi is alkalmazunk a kísérleteink során.

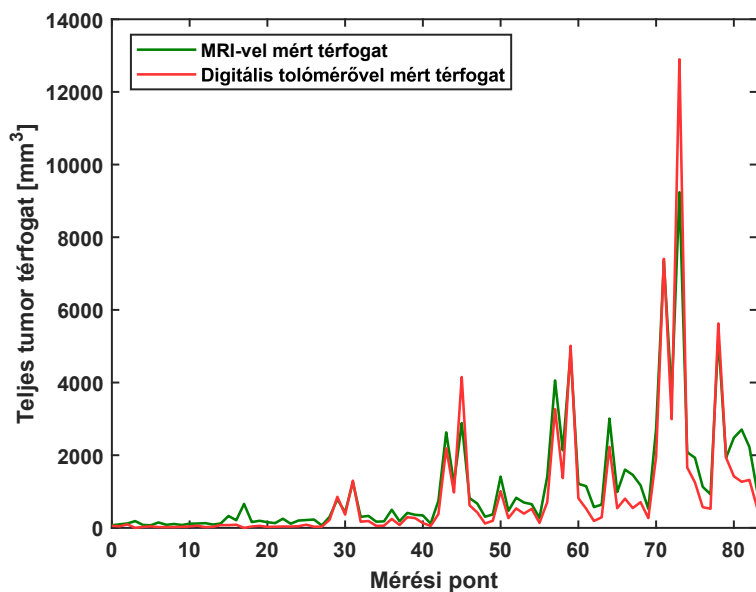
A mérési zaj modellezése elengedhetetlen feladat ebben az esetben, hiszen a digitális tolómérővel való méréseknek több hibakomponense is van. Az egyik fő probléma az, hogy az állat bőre is mérésre kerül. Ez a kísérlet elején (amikor még a tumor kicsi) egy jelentősebb mérési zajt okoz, mint a kísérlet előrehaladtával, hiszen a nagyobb tumor térfogatok függvényében a bőr által okozott hiba folyamatosan csökken, de igazából soha nem tűnik el teljesen. Egy másik fontos komponense a hibának a tumor tolómérővel való összenyomása, hiszen egy viszonylag puha állagú daganat mérésénél egyáltalán nem mindegy, hogy a mérést végző állatházias dolgozó mennyire nyomja össze a mérendő tumort a tolómérővel a mérés közben. A harmadik probléma pedig, hogy a tumor az állat testének bármely részén megjelenhet és többféle amorf alakot felvehet, ami miatt mérése még bonyolultabbá válik. A 3.1. ábra szemlélteti, hogy a tumorok nagyjából hogyan helyezkedhetnek el az állat bőre alatt, illetve hogy az alakjuk sem mindig határozható meg pontosan. A digitális tolómérővel a daganat szélességét és hosszúságát mérjük, majd egy közelítőképlettel következtetünk a tumor térfogatára. A jelenleg is alkalmazott közelítőképletünk egy ellipszoid alakot feltételez és a következőképpen számítható:

$$V = \frac{\pi}{2} (\text{szélesség} \cdot \text{hosszúság})^{3/2}. \quad (3.1)$$



3.1. ábra. Egereken végzett kísérletek során a tumor az egér testének bármely részén megjelenhet, többféle amorf alakot felvehet, melynek szélességét és hosszúságát digitális tolómérővel mérjük.

A Richter Gedeon Nyrt. együttműködéséből származó kísérleti adathalmaz 14 egér, egyedenként 6 mérését tartalmazza, tehát összesen 84 mérési pont áll rendelkezésünkre tolómérővel és MRI-vel egyaránt. A 3.2. ábra mutatja az MRI mérést, illetve a digitális tolómérő általi mérést a 84



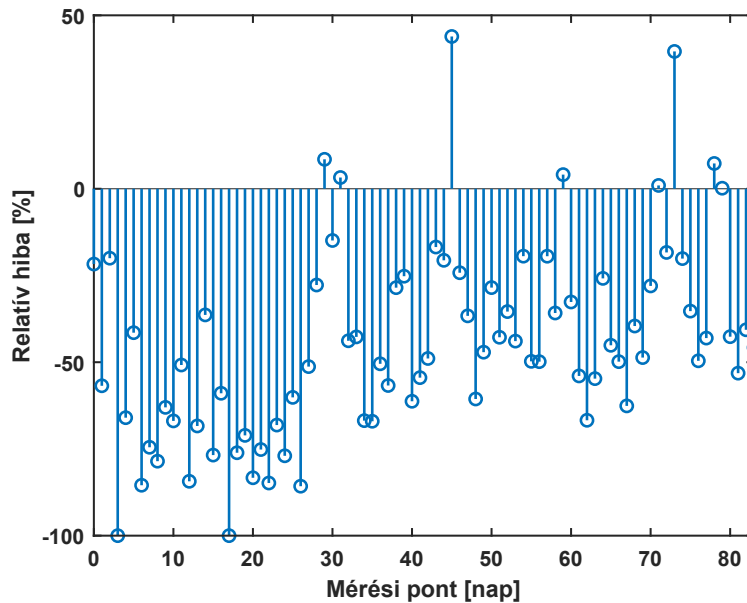
3.2. ábra. MRI-vel mért tumor térfogat mérések (zöld görbe) és digitális tolómérővel mért tumor térfogat mérések (piros görbe).

adatpontra. Az ábrán a zöld görbe jelzi az MRI méréseket, a piros görbe pedig a digitális tolómérővel mért megfelelőjét. A kettő közötti relatív, százalékos hiba számításához az MRI méréseket vesszük alapigazsággként, tehát a következőképpen számítjuk a két görbe különbségét:

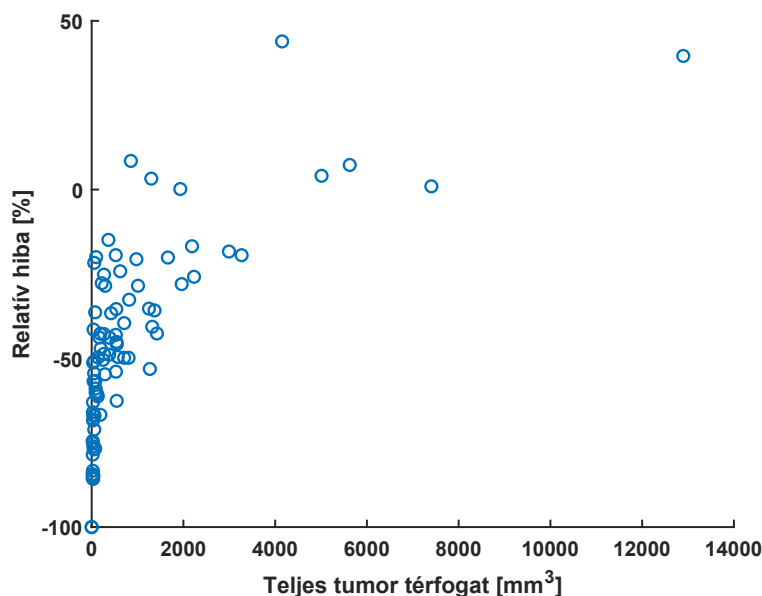
$$\text{relatív hiba} = \left(\frac{\text{digitális tolómérő mérések} - \text{MRI mérések}}{\text{MRI mérések}} \right) \cdot 100 \quad (3.2)$$

A (3.2) számítás eredményét mutatja a 3.3. ábra, melyen egyértelműen látszik a negatív irányú hibák többsége, illetve hogy a hibák negatív és pozitív irányban nem egyforma nagyságrendben

mozognak. A függőleges tengely a relatív hibákat mutatja százalékban (a kék karikák jelölik a tényleges értéket az egyes mérési pontokon). Ez az eredmény már a 3.2. ábra alapján is látható volt, mivel a piros göbe, ami a tolómérővel mért értékeket szemlélteti, a legtöbb esetben a zöld görbe, tehát az MRI mérések alatt van.



3.3. ábra. Digitális tolómérő relatív mérési hibája az MRI mérésekhez képest.

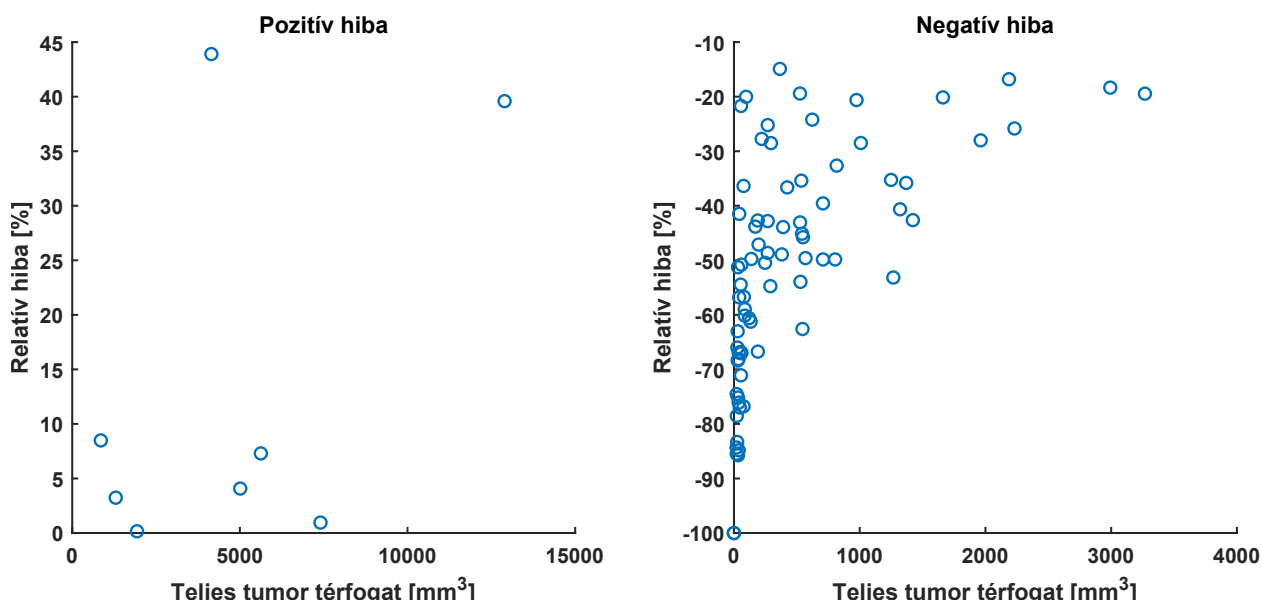


3.4. ábra. Digitális tolómérő és MRI mérések (alapigazság) közötti relatív mérési hibák szóródási diagramja.

Mivel nekünk fontos a zajmodell felépítése szempontjából, hogy tudjuk azt, hogy az aktuális mérésre mekkora zajt kell majd generálni, így ezeket a relatív hibaértékeket megvizsgáltuk egy

szóródás diagramon is. A 3.4. ábra mutatja a függőleges tengelyen a relatív hiba értékét, a vízszintes tengelyen pedig a tumor térfogatok értékét. Összefoglalva tehát, a szóródási diagram tudja nekünk megmondani azt, hogy az egyes tumorméretekhez mekkora nagyságrendű hiba tartozik. Már az előző féléves munkám során is megállapításra került, hogy a zaj erősen függ a tumor térfogatótól [15]. A 3.4. ábrán is szépen látszik, hogy a kisebb tumor térfogatokhoz nagyobb mértékű hiba társul, míg a tumor növekedésével egyre kisebb a mérési zaj.

A pozitív és negatív hibákat külön vizsgáljuk, mert nem lehetünk biztosak abban, hogy mind a kettőre ugyanaz a valószínűségi eloszlás illeszkedik a legjobban. A hibák külön lebontott szóródási diagramját a 3.5. ábra mutatja. Szintén látszik a térfogatóktól való erős függés, viszont ezt csak a negatív hibákra jelenthetjük ki. A pozitív hibákból nem áll rendelkezésünkre elegendő számú ahhoz, hogy megvizsgáljuk őket, illetve hogy meghatározzuk a rájuk legjobban illeszkedő eloszlást. Ez a mintanagyság kevés ahhoz, hogy megalapozott döntést hozzunk a legjobb illeszkedéssel kapcsolatban. Pozitív esetben összesen 8 pontunk van, így a negatív hibák összesen 76 mérési ponton jelennek meg. A negatív hibák esetében ez a szám elegendő az illesztéshez.



3.5. ábra. Digitális tolómérő és MRI mérések (alapigazság) közötti pozitív és negatív relatív mérési hibák szóródási diagramja.

A digitális tolómérő és MRI által mért mérések közötti negatív hibákat vesszük alapul tehát a zajmodell felépítéséhez. Célunk egy olyan transzformáció keresése, mellyel transzformálva a zajt, az függetlenebb lesz a tumor térfogatótól. A függetlenítésre azért van szükség, hogy illeszteni tudjuk a valószínűségi eloszlásokat. A transzformáció keresését a valószínűségi eloszlások segítségével végezzük. A 3.2. alfejezetben részletezzük a próbált transzformációkat, illetve a valószínűségi eloszlásokra való illeszkedés kiértékelését.

3.2. Zaj függetlenítéséhez felhasználható transzformáció keresése valószínűségi eloszlások illesztésével és a zajmodell felépítése

Első lépésben a zajt transzformáljuk, tehát kiegyenlítjük a nagyságrendeket a zaj értékei között, illetve függetlenítjük a zajt a tumor térfogatától. A heurisztika alapja az volt, hogy a mérési hiba esetünkben az egyik dimenzió méréséhez (szélesség/hosszúság) adódik hozzá, de mi térfogatokkal dolgozunk a valóságban, ami ezek köbétől függ, emiatt a felírt transzformációk gyökös, illetve köbös kifejezések. Az általunk leírt összefüggésben a hibát szorozzuk meg egy transzformációval:

$$\tilde{e} = \Phi(y)e, \quad (3.3)$$

ahol $\tilde{e}$ a transzformált hiba, y a tumor térfogat, és $\Phi(y)$ függetlenítéshez használt transzformáció, amelyből négy változatot is kipróbáltunk:

$$\Phi_1(y) = f\sqrt[3]{y+g}, \quad (3.4)$$

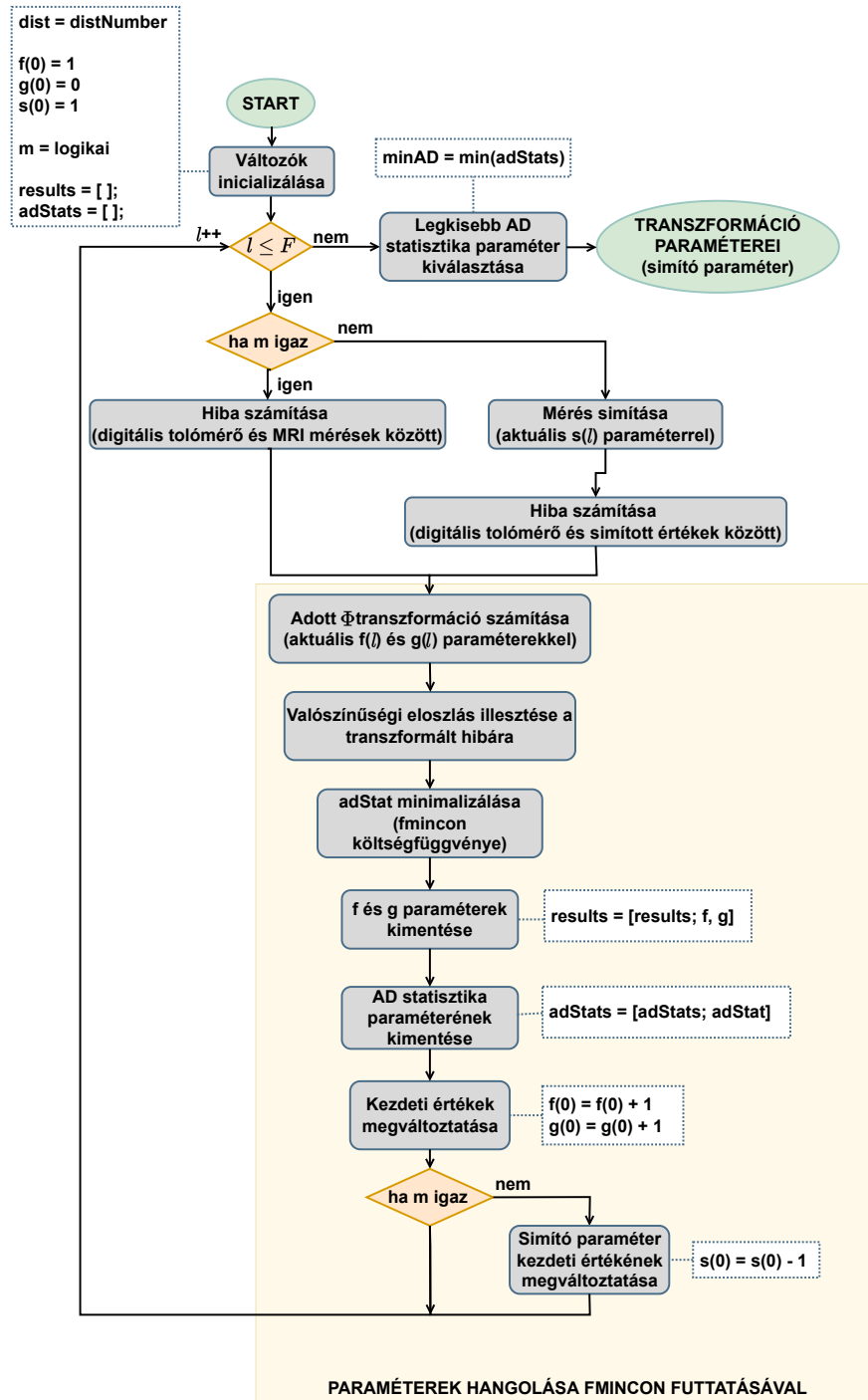
$$\Phi_2(y) = f\sqrt[3]{y} + g, \quad (3.5)$$

$$\Phi_3(y) = \sqrt[3]{y+g}, \quad (3.6)$$

$$\Phi_4(y) = f\left(\frac{1}{3}y + g\right), \quad (3.7)$$

ahol f és g paramétereket a 3.6. ábrán látható algoritmus alapján hangoljuk be. A cél az, hogy a hibát transzformáljuk (3.4)-(3.7) egyikével, majd a transzformált hibára eloszlást illesztünk és futtatunk egy Anderson-Darling tesztet. Az Anderson-Darling teszt (vagy statisztika) egy statisztikai értéket ad vissza, ami azt mutatja meg, hogy egy adott minta egy adott valószínűségi eloszlásból származik-e [64, 65]. A 3.6. ábrán lévő algoritmus az f és g paramétereket úgy hangolja, hogy az Anderson-Darling teszt statisztikai értékét minimalizálja, mivel ennek a változónak az értéke minél kisebb, annál nagyobb valószínűséggel tartozik a minta a vizsgált eloszlásba. Tehát, keressük azt az f és g paramétert, mellyel transzformálva a hibát, az a lehető legjobban illeszkedik az aktuálisan vizsgált eloszlásra. A következőkben az algoritmus részletes működését mutatjuk be.

A folyamat elején létrehozuk a változókat. A dist változóval választhatjuk ki a vizsgálni kívánt eloszlást a 3.1. táblázat alapján. A dolgozat további szakaszaiban az eloszlásokra szintén a táblázatban hozzárendelt sorszámukkal hivatkozunk. Ezután megadjuk a hangolandó paraméterek kezdeti értékét ($f(0)$ és $g(0)$). Az f paraméter kezdetben soha nem lehet nulla, mivel a (3.4),(3.5) és (??) egyenletekben szorzótényező, mely nulla értéket kapva kinullázná a zajt is a függetlenítés közben. A g paramétert kezdetben nullából indítva keressük. Az s paraméter egy simítási paraméter, melyet arra használunk, ha az algoritmus a hibát nem az MRI és tolómérő különbségből, hanem a tolómérővel mért mérések és ennek simítása közötti különbségből veszi (a fejezet későbbi szakaszában részletezzük). Ennek kezdeti értéke egy, mivel ez a paraméter egy $[0, 1]$ intervallumon mozgó paraméter. Mikor értéke egyhez közele, akkor kevésbé simítja le a görbét, ellenkező esetben nullához közelítve egy nagyobb mértékű simításra számíthatunk. Az m logikai paraméterrel állíthatjuk, hogy a simítási paraméter hangolását szeretnénk-e vagy sem. A **results** vektorba mentjük ki majd az aktuális hangolt paramétereket, így ennek értéke kezdetben egy üres vektor. A **adStats** vektor pedig az Anderson-Darling statisztikai érték mentésére szolgál majd minden



3.6. ábra. A függetlenítéshez felhasznált transzformáció paramétereit hangoló algoritmus, mely opcionálisan a simított mérésekhez tartozó simítási paramétert is hangolja az Anderson-Darling teszt paraméterének minimalizálásával.

iterációban. Egy iteráció veszi kezdetét, melynek l ciklusváltozója F értékig megy. F egy tetszőleges érték, melyet mi 300-ra állítottunk be. Ez annyit jelent, hogy 300 féle kezdeti értékből keresi

Valószínűségi eloszlás	Sorszám
Exponenciális eloszlás	1
Birnbaum-Saunders eloszlás	2
Szélsőérték eloszlás	3
Gamma eloszlás	4
Általánosított szélsőérték eloszlás	5
Általánosított Pareto eloszlás	6
Fél-normális eloszlás	7
Inverz Gauss eloszlás	8
Logisztikus eloszlás	9
Log-logisztikus eloszlás	10
Lognormál eloszlás	11
Nakagami eloszlás	12
Normális eloszlás	13
Rayleigh eloszlás	14
Rician eloszlás	15
Stabil eloszlás	16
Student-féle t eloszlás	17
Weibull eloszlás	18

3.1. táblázat. A felhasznált valószínűségi eloszlások és a hozzájuk redelt sorszámok.

az algoritmus a megfelelő f és g paraméterértékeket. A ciklus belsejében megvizsgáljuk, hogy a mérési hibát ténylegesen számoljuk az MRI által mért mérésekből vagy csak a tolómérővel mért értékeink vannak meg (esetünkben a jelenlegi kísérletekre csak ez az eset igaz) és simítást alkalmazunk majd az alapigazság előállítására. Utóbbi esetben a zajra csak becslést tudunk adni a simítás által, melyek simítási paraméterét szintén hangolhatjuk az algoritmussal. A hiba számítása után az algoritmus kiszámítja a transzformált hibát a (3.4)-(3.7) egyikével, majd illeszti a választott valószínűségi eloszlást a negatív zajra. Ezután kiszámítja az Anderson-Darling teszt eredményét, melyet az adStat változó tárol el. Ezután mentjük az f és g paraméter aktuális értékét, ezt követően az adStat értékét is és megváltoztatjuk a kezdeti feltételeket. A 3.6. ábrán a sárga keret jelöli az algoritmusnak azt a részét, amely a paraméterek hangolásáért felel. Ehhez a Matlab egy beépített függvényét használjuk. Az fmincon függvény egy minimalizálóként működik, tulajdonképpen egy probléma minimumát keresi különböző feltételek mellett. Esetünkben az Anderson-Darling teszt eredményét minimalizálja az f és g paraméterek hangolásával.

Az algoritmust felhasználva a 2.2. alfejezetben bemutatott eloszlások mindegyikére illesztettük a függetlenített zajt mind a négy transzformációt kipróbálva. Ezek eredményét mutatják a 3.2-3.5. táblázatok transzformációkra lebontva. A célunk az, hogy kiválasszuk azt a transzformációt, mellyel a lekisebb Anderson-Darling statisztikai értéket kapjuk. Minden táblázat első oszlopa a valószínűségi eloszlás sorszáma, a második oszlopban az f paraméter hangolásának kezdeti értéke van, ezt $f(0)$ jelöli. A harmadik oszlopban a g paraméter kezdeti értéke található, ezt $g(0)$ jelöli. A negyedik és ötödik oszlop az f és g paraméterek intervallumát foglalja össze az egyes valószínűségi eloszlásokhoz tartozóan. Tehát azt, hogy a hangolás során az fmincon-nak mekkora intervallumot adtunk meg, amelyben a paraméter értéke mozoghat a hangolás során. Ez az f paraméternél

kezdetben $[0;800]$ közötti, ami csak abban az esetben módosul, ha a behangolt paraméterérték közel van a limithez, vagy maga a limit. Ilyenkor ráengedtük még egyszer az algoritmust, megnövelve az intervallumot. A g paraméternél pedig $[0;800]$ közötti a kezdeti intervallum. A hatodik és hetedik oszlop a behangolt paraméterek értékét mutatja, az utolsó oszlop pedig az Anderson-Darling statisztikai értéket (AD stat.), mely minél kisebb annál jobban illeszkedik a vizsgált eloszlás a transzformált zajra.

Sorszám	$f(0)$	$g(0)$	f intervallum	g intervallum	f	g	AD stat.
1	20	10	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	21,2601	$7,18e - 05$	13,5934
2	14	4	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	79,1192	$2,94e - 06$	0,6337
3	193	183	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	192,2945	252,1495	0,3580
4	30	20	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	29,0197	2,6710	0,2831
5	274	264	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	270,5885	266,6929	0,1823
6	295	285	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	293,1813	222,9182	6,3495
7	38	28	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	37,0012	0,0001	11,5357
8	31	21	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	30,0113	3,0617	0,6562
9	278	268	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	279,4325	794,6474	0,2608
10	154	144	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	153,5603	6,1281	0,2314
11	32	22	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	31,0129	3,0144	0,5432
12	32	22	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	31,0355	2,1664	0,3090
13	252	542	$[0,1; 800]$	$[0; 1000]$	252,8823	836,0499	0,1968
14	12	2	$[0,1; 800]$	$[0; 1000]$	11,0037	0,0349	3,5297
15	60	550	$[0,1; 1000]$	$[0; 800]$	11,7354	889,4794	0,2016
16	135	125	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	103,2698	2,6305	0,1978
17	256	246	$[0,1; 800]$	$[0; 800]$	251,1756	797,2271	0,2065
18	260	250	$[0,1; 800]$	$[0; 1000]$	259,7756	842,6568	0,1921

3.2. táblázat. Φ_1 -es transzformációval függetlenített, digitális tolómérőhöz tartozó negatív hibák (MRI mérések alapján számítva) illesztési eredményei a különböző valószínűségi eloszlásokra, kiemelve zölddel a legjobban illeszkedő valószínűségi eloszlást (Általánosított szélsőérték eloszlás).

A 3.2. táblázat a Φ_1 -es (3.4) transzformációval függetlenített zaj illeszkedését foglalja össze. Négy eloszláson kívül mindegyik AD statisztika egy alatti értéket vesz fel. A legjobban illeszkedő eloszlások az általánosított szélsőérték, normális, stabil és Weibull eloszlások lettek. Mindegyik 0,1 körüli AD statisztika értéket vesz fel. Ha a legjobbat kell kiválasztani a táblázat alapján, akkor a Φ_1 -es transzformációval függetlenített zaj az általánosított szélsőérték eloszlásra illeszkedik a legjobban, 0,1823-as AD statisztika értékkel. Tehát a táblázat szerint a transzformációnk ebben az esetben a következőképpen néz ki:

$$\Phi_1(y) = 270,5885 \sqrt[3]{y} + 266,6929 \quad (3.8)$$

A Φ_2 -es transzformációval (3.5) függetlenített negatív zajra is elvégeztük az illesztéseket. Az eredményeket a 3.3. táblázat foglalja össze. Ennél a transzformációnál nem voltak jobb eredmények, mint az előzőnél, de itt sem rosszak az AD statisztika értékek. Ebben a táblázatban a 0,2 körüli értékek lettek a legkisebbek a következő eloszlásokkal: szélsőérték eloszlás, általánosított

Sorszám	$f(0)$	$g(0)$	f intervallum	g intervallum	f	g	AD stat.
1	18	8	[0,1; 800]	[0; 800]	20,1955	0,3073	13,6464
2	284	383	[0,01; 800]	[0; 800]	0,0102	408,4142	1,2718
3	17	7	[0,1; 800]	[0; 800]	4,8417	35,7959	0,2141
4	305	2295	[0,1; 800]	[0; 5000]	0,1001	2335,1775	0,6344
5	93	83	[0,1; 800]	[0; 800]	12,5043	108,9257	0,2402
6	58	48	[0,1; 800]	[0; 800]	0,6352	12,0588	3,8343
7	86	76	[0,1; 800]	[0; 800]	149,2962	1,9662	11,6043
8	5	4	[0,01; 800]	[0; 1500]	0,0102	1495,9676	1,3555
9	31	21	[0,1; 800]	[0; 800]	22,5693	32,0587	0,2342
10	295	285	[0,1; 800]	[0; 800]	373,4194	202,0871	0,9198
11	222	3212	[0,1; 800]	[0; 800]	0,1001	8999,0701	1,1628
12	4	3	[0,1; 800]	[0; 800]	2,6714	4,3970	0,6329
13	25	15	[0,1; 800]	[0; 800]	1,1731	55,0660	0,3125
14	174	164	[0,1; 800]	[0; 800]	312,9618	14,4794	3,7900
15	181	230	[0,1; 800]	[0; 800]	0,0101	300,9732	0,2802
16	130	120	[0,1; 800]	[0; 800]	351,4332	1,6616	0,2781
17	258	248	[0,1; 800]	[0; 800]	60,1436	26,1502	0,2525
18	280	779	[0,01; 800]	[0; 1000]	0,0101	877,5183	0,3013

3.3. táblázat. Φ_2 -es transzformációval függetlenített, digitális tolómérőhöz tartozó negatív hibák (MRI mérések alapján számítva) illesztési eredményei a különböző valószínűségi eloszlásokra, kiemelve zölddel a legjobban illeszkedő valószínűségi eloszlást (Szélsőérték eloszlás).

szélsőérték, logisztikus eloszlás, Rayleigh, Rician és Stabil eloszlás. A legjobban illeszkedő eloszlás a szélsőérték eloszlás volt 0,2141-es AD statisztika értéket kapott. A második transzformációnk tehát a táblázat szerint:

$$\Phi_2(y) = 4,8417\sqrt[3]{y} + 35,7959. \quad (3.9)$$

A harmadik transzformáció a Φ_3 -as transzformáció (3.6), ahol a legjobban illeszkedő eloszlás a Weibull eloszlás lett. Mellette megjelennek még hasonló AD statisztikával eloszlások, mint például a normális eloszlás, log-logisztikus, logisztikus és lognormál eloszlás, általánosított Pareto és fél-normális eloszlás is. A Weibull-nál már megfigyelhető az is, hogy a g paraméter intervallumának maximumát meg kellett emelni 800-ról 5000-re az optimális megoldás érdekében. Eddig ez az eloszlás és ez a transzformáció adta ki a legkisebb AD statisztika paramétert, amelynek értéke 0,1394. A harmadik transzformáció ezáltal:

$$\Phi_3(y) = {}^{0,7919}\sqrt[3]{y} + 4516,2918. \quad (3.10)$$

A negyedik a Φ_4 -es transzformációnk ((3.7)) egy kicsit eltér a többitől, hiszen sem köbös, sem pedig gyökös kifejezés nem található benne. A 3.5. táblázat foglalja össze erre a transzformációra az illeszkedés eredményeit. A Rician eloszlás adta a legkisebb AD statisztika értéket (0,1546), amely a második legjobb AD statisztika érték, ha a négy transzformációval való függetlenítést egyben vizsgáljuk. Ennél a transzformációnál mind a két paraméter intervallumát meg kellett változtatni a futtatás során. Magasabbak lettek a nagyságrendek. Az f paraméter esetében 2000 a

Sorszám	$f(0)$	$g(0)$	f intervallum	g intervallum	f	g	AD stat.
1	5	4	[0,1; 800]	[0; 800]	1,2014	0,5100	0,9916
2	4	3	[0,01; 800]	[0; 800]	2,6726	6,6726	0,2138
3	5	4	[0,1; 800]	[0; 800]	6,4773	0,4017	0,2185
4	7	6	[0,1; 800]	[0; 800]	2,5905	3,7617	0,1983
5	5	4	[0,1; 800]	[0; 800]	2,5999	2,8674	0,1910
6	285	284	[0,1; 800]	[0; 800]	1,3540	0,5351	1,1410
7	5	4	[0,1; 800]	[0; 800]	1,4803	0,2107	1,1446
8	4	3	[0,1; 800]	[0; 800]	2,3584	6,8146	0,2231
9	6	5	[0,1; 800]	[0; 800]	3,8052	4,3105	0,1432
10	5	4	[0,1; 800]	[0; 800]	2,5782	4,4132	0,1736
11	2	1	[0,1; 800]	[0; 800]	2,3778	6,5513	0,1878
12	2	1	[0,1; 800]	[0; 800]	3,1337	2,0264	0,3056
13	301	1300	[0,1; 800]	[0; 5000]	0,8127	4300,37261	0,1455
14	3	2	[0,1; 800]	[0; 800]	2,1112	0,4829	0,6129
15	29	19	[0,1; 800]	[0; 800]	2,9833	789,9030	0,2055
16	14	4	[0,1; 800]	[0; 800]	2,9933	1,5875	0,2135
17	11	1	[0,1; 800]	[0; 800]	3,4291	1,1017	0,2559
18	40	30	[0,1; 800]	[0; 5000]	0,7919	4516,2918	0,1394

3.4. táblázat. Φ_3 -as transzformációval függetlenített, digitális tolómérőhöz tartozó negatív hibák (MRI mérések alapján számítva) illesztési eredményei a különböző valószínűségi eloszlásokra, kiemelve zölddel a legjobban illeszkedő valószínűségi eloszlást (Weibull eloszlás).

maximum és a behangolt értéke 1000 körüli, így a g paraméternél 5000-re emeltük a maximumot. A negyedik transzformáció a következőképpen írható fel:

$$\Phi_4(\mathbf{y}) = 1094,6865 \left(\frac{1}{3}\mathbf{y} + 3418,3361 \right). \quad (3.11)$$

A négy transzformációt vizsgálva a legjobban illeszkedő eloszlás a Weibull eloszlás lett abban az esetben, ha a hibákat a Φ_3 -as transzformációval függetlenítjük a zajtól. Ehhez a vizsgálathoz az MRI és digitális tolómérő által mért méréseket vettük alapul, azon belül is a negatív mérési hibákat, mivel a pozitív irányúak száma kevés volt a megalapozott eloszlásvizsgálathoz. Azonban a jelenlegi kísérleteink során nem áll rendelkezésünkre kisállat MRI, így egy olyan megoldást kell keresnünk a amellyel a zaj MRI mérések nélkül is reálisan becsülhető. Mivel az MRI-t vetjük eddig alapigazsággként, így kijelenthető, hogy a valódi zaj eloszlása a jelenlegi eszközeink és információink alapján a Weibull eloszláshoz hasonlít leginkább a vizsgált eloszlások közül.

A következő lépésben feltesszük, hogy nem ismerjük az MRI mérést csak a hozzá tartozó digitális tolómérővel mért méréseket. Azt tudjuk, hogy a Weibull eloszláshoz a leghasonlóbb a mérési zaj eloszlása. A feladatunk az, hogy találjunk egy olyan simítási paramétert a Matlab fit függvényének, mely az úgynevezett 'smoothingpline' simítógörbét felhasználva úgy simítja a tolómérővel végzett méréseket, hogy a kettőjük közötti hiba a lehető lejobban hasonlítson a Weibull eloszlásra. Emiatt a 3.6. algoritmust úgy futtatjuk, hogy adja vissza az optimális simító paramétert is, tehát az m logikai változónk ebben az esetben hamis, így elérjük, hogy az algoritmus a hiba számítását a

Sorszám	$f(0)$	$g(0)$	f intervallum	g intervallum	f	g	AD stat.
1	11	1	[0,1; 800]	[0; 800]	11,1482	19,6301	1,9080
2	65	55	[0,1; 800]	[0; 800]	64,0649	5,8740	0,6758
3	65	555	[0,1; 800]	[0; 2000]	64,8783	1222,1630	0,4990
4	255	245	[0,1; 800]	[0; 800]	254,0941	575,2470	0,8165
5	231	721	[0,1; 800]	[0; 2000]	260,0002	749,9995	0,2139
6	226	216	[0,1; 800]	[0; 800]	229,9650	1,4968	1,2865
7	261	251	[0,1; 800]	[0; 800]	260,0105	102,5851	3,5052
8	14	4	[0,1; 800]	[0; 800]	13,2120	10,9338	0,9082
9	23	263	[0,1; 800]	[0; 2000]	271,8415	822,0692	0,1918
10	103	93	[0,1; 800]	[0; 800]	105,1184	407,9779	0,5360
11	123	113	[0,1; 800]	[0; 800]	123,5958	354,8224	0,8599
12	168	158	[0,1; 800]	[0; 800]	167,2501	717,1091	0,5626
13	17	507	[0,1; 800]	[0; 2000]	18,4087	829,6786	0,2856
14	12	2	[0,1; 800]	[0; 800]	15,2642	312,4699	2,2878
15	1097	1097	[0,1; 2000]	[0; 5000]	1094,6865	3418,3361	0,1545
16	13	3	[0,1; 800]	[0; 800]	9,5877	797,9955	0,2921
17	269	259	[0,1; 800]	[0; 800]	796,5176	743,0479	0,2233
18	134	624	[0,1; 800]	[0; 2000]	134,6982	1701,6327	0,2233

3.5. táblázat. Φ_4 -es transzformációval függetlenített, digitális tolómérőhöz tartozó negatív hibák (MRI mérések alapján számítva) illesztési eredményei a különböző valószínűségi eloszlásokra, kiemelve zölddel a legjobban illeszkedő valószínűségi eloszlást (Rician eloszlás).

tolómérő által mért mérések és a tolómérő mérések simításának különbségéből számítsa. Megnézzük, hogy a hangolt simítási paraméterek mellett megkapjuk-e a Weibull eloszlást ezekre a becsült hibákra a legjobbnak, illetve újrahangoljuk a Φ_3 transzformáció f és g paraméterét is a simított értékekből számított hibákra. Ennek eredményét mutatja a 3.6. táblázat. A legkisebb AD statisztika értéket a simított alapigazsággal számolva is a Weibull eloszlás kapta, amely számunkra azt jelenti, hogy a simított mérésekkel adhatunk becslést a hiba mértékére, ha a simítási paramétert 0,8805-re állítjuk be, illetve a zajt a következő összefüggéssel függetleníthetjük a tumor térfogatoktól:

$$\Phi_3(\mathbf{y}) = {}^{1,0032}\sqrt{\mathbf{y} + 107,0034}. \quad (3.12)$$

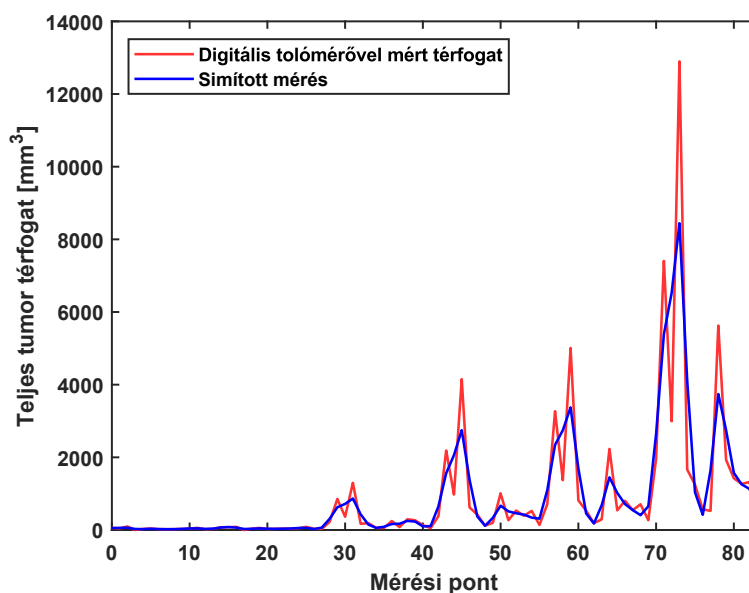
A többi eloszlásra is végigfuttattuk az algoritmust, hogy megnézzük milyen simítási paramétereket kínál különböző valószínűségi eloszlások mellett. Illetve így az is kiemelhető, hogy a Weibull eloszlás bizonyult a legjobbnak a jelenleg vizsgált eloszlások közül, hiszen az AD statisztika paramétere ennek az eloszlásnak a legkisebb. A kezdeti értékeket a 3.4. táblázat alapján megtartottuk, hiszen a Φ_3 -as transzformációt használjuk fel továbbra is. Az f paraméter intervallumát [0,1;5] közé állítottuk át. Ennek oka az volt, hogy gyakran adott 400 és még annál is nagyobb paraméterértéket, viszont ez egy gyökös kifejezés esetén szinte már lenullázza a hiba mértékét, így ezt beszabályoztuk. A g paraméter esetében az intervallumot változtatlanul hagytuk.

Az általunk meghatározott simítási paraméter ($s = 0,8805$) segítségével a digitális tolómérővel végzett mérést simítottuk. Ennek eredménye látható a 3.7. ábrán. A vízszintes tengelyen a mérési pontokat jelöljük, a függőlegesen pedig a teljes tumor térfogatát. Összehasonlítva a 3.2. ábrával a

Sorrend	smooth	f	g	AD stat.
1	0,8913	1,5185	101,4136	0,1590
2	0,8870	0,7745	69,5365	0,1105
3	0,0003	3,2819	127,4617	0,1868
4	0,8814	1,2871	84,7327	0,0842
5	0,0362	1,3719	86,9656	0,1636
6	0,0038	0,8713	116,4180	0,0967
7	0,1898	1,6766	9,4521	0,1670
8	0,0152	0,2320	623,4633	0,1608
9	0,0001	2,6900	16,6903	0,1118
10	0,9143	0,5887	354,8083	0,0937
11	0,9347	0,6425	242,2067	0,0784
12	0,8811	1,9793	30,0606	0,0762
13	0,0069	0,9559	799,9878	0,1491
14	0,0099	2,6824	27,2238	0,1549
15	0,0098	2,6717	28,7406	0,1719
16	0,4797	2,0586	299,2636	0,2263
17	0,0001	4,9879	98,3524	0,1753
18	0,8805	1,0032	107,0034	0,0725

3.6. táblázat. Φ_3 -as transzformációval függetlenített, digitális tolómérőhöz tartozó negatív hibák (simított mérések alapján számítva) illesztési eredményei a különböző valószínűségi eloszlásokra, kiemelve zölddel a legjobban illeszkedő valószínűségi eloszlást (Weibull eloszlás).

jelleg nagyon hasonló.



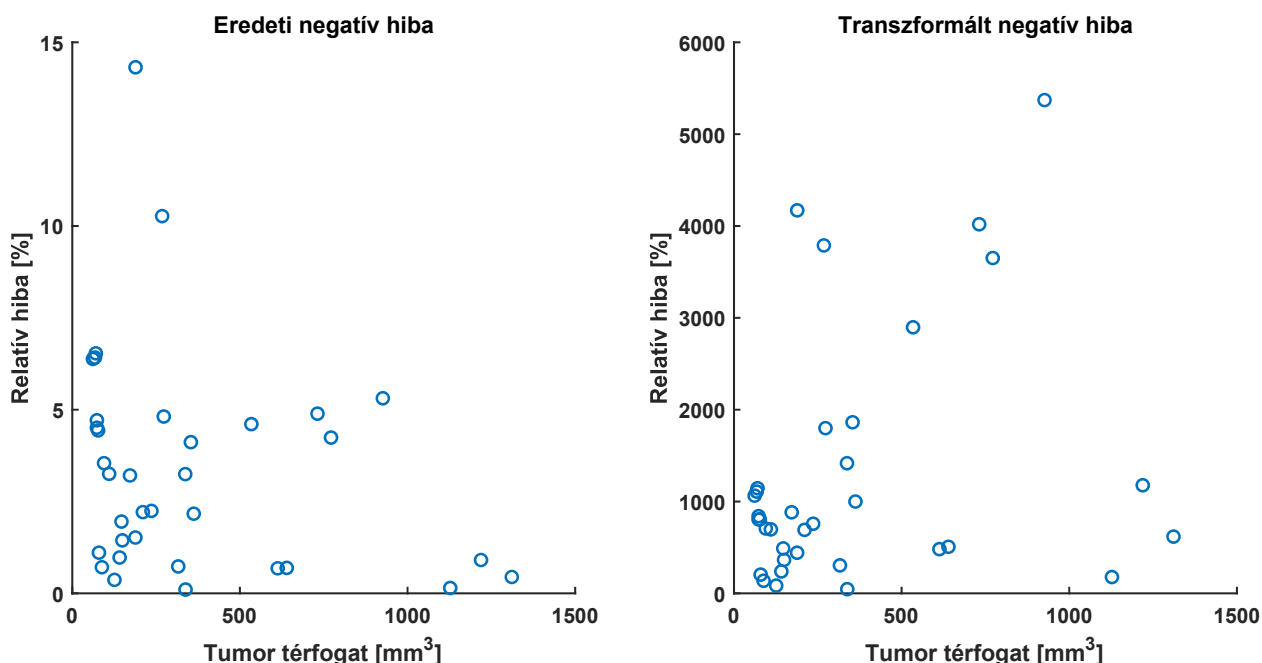
3.7. ábra. Digitális tolómérővel mért mérési hiba simítása az általunk meghatározott simítási paraméterrel ($s = 0,8805$).

A zajmodell tehát az előző (3.2. alfejezet) részben tárgyaltak szerint a következőképpen építhető fel a Weibull eloszlás alapján:

$$C(x, A_w, B_w) = \begin{cases} \frac{B_w}{A_w} \left(\frac{x}{A_w} \right)^{B_w-1} \exp \left(-\frac{x}{A_w} \right)^{B_w} \cdot \frac{1}{\sqrt[3]{y+g}}, & \text{ha } x \geq 0 \\ 0, & \text{ha } x = 0. \end{cases} \quad (3.13)$$

Ez az eloszlás (jelölje ezt most C) írja le a zajt. A jelenlegi, rendelkezésre álló információink alapján ez a legreálisabb, amit le tudunk modellezni. A (??) transzformáció inverzével és a Weibull eloszlás segítségével a zaj a mérésekre generálható.

A modell felépítésének első lépése a gyakorlatban, hogy a (??) transzformáció és a hozzá tartozó paraméterek segítségével a zajt függetlenítjük a térfogatoktól. A 3.8. ábrán egy kísérleti egér eredeti negatív mérési hibájának szóródási diagramját jelenítettük meg a bal oldalon és ennek a hibának a függetlenített, transzformált verzióját a jobb oldalon. A (3.12). transzformációval elértük, hogy az egyes tumor térfogatokhoz nagyjából hasonló nagyságrendű hibaértékek tartozzanak, így könnyedén illesztettük rájuk az eloszlásokat.



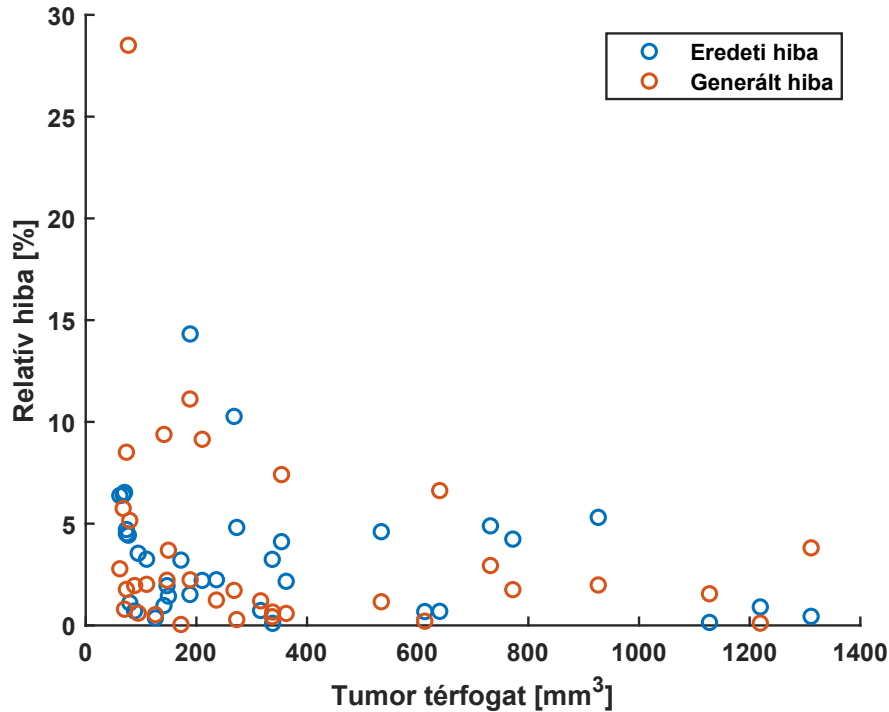
3.8. ábra. 16-os kísérleti egér eredeti negatív mérési hibájának szóródási diagramja (bal oldalon) és a függetlenített, transzformált hiba (jobb oldalon).

Az eloszlás paramétereit véletlenszerűen generáljuk. A jelenlegi adathalmaz 49 egér mérését tartalmazza. Ezeket a számított simítási paraméterrel lesimítottuk. Számoltunk egy hibát, majd a negatív hibákat transzformáltuk és rájuk illesztettük a Weibull eloszlást. Megkapva ezáltal az eloszlás paramétereit minden egyedre (a pozitív esetre is megvizsgáltuk az AD statisztikákat, illetve a paraméterek szórását, a modell pozitív hibákra is alkalmazható). Ezekből szórást és várható értéket számítottunk, amelyek segítségével generáljuk újra az eloszlás paramétereit, amikor zajt szeretnénk létrehozni. A (??) transzformáció inverzével a hibát a transzformált zajból könnyedén

visszakaphatjuk:

$$e = \frac{1}{\sqrt{y + g}} \cdot \tilde{e}. \quad (3.14)$$

Egy ilyen generált zaj eredménye látható a 3.9. ábrán, ami a 16-os egérhez tartozó eredeti negatív hibákat mutatja (szemléltetés kedvéért abszolútértékben) a kék körökkel és az új általunk generált negatív hibákat a narancs színű körökkel. Az ábra jól szemlélteti, hogy reprodukálható a zaj a zajmodell segítségével. A kék köröket jól követik a narancs körök. A kisebb tumor térfogaton több mérés van. A pozitív zaj exponenciális csökkenését a tumor térfogatok növekedésének függvényében visszakaptuk.

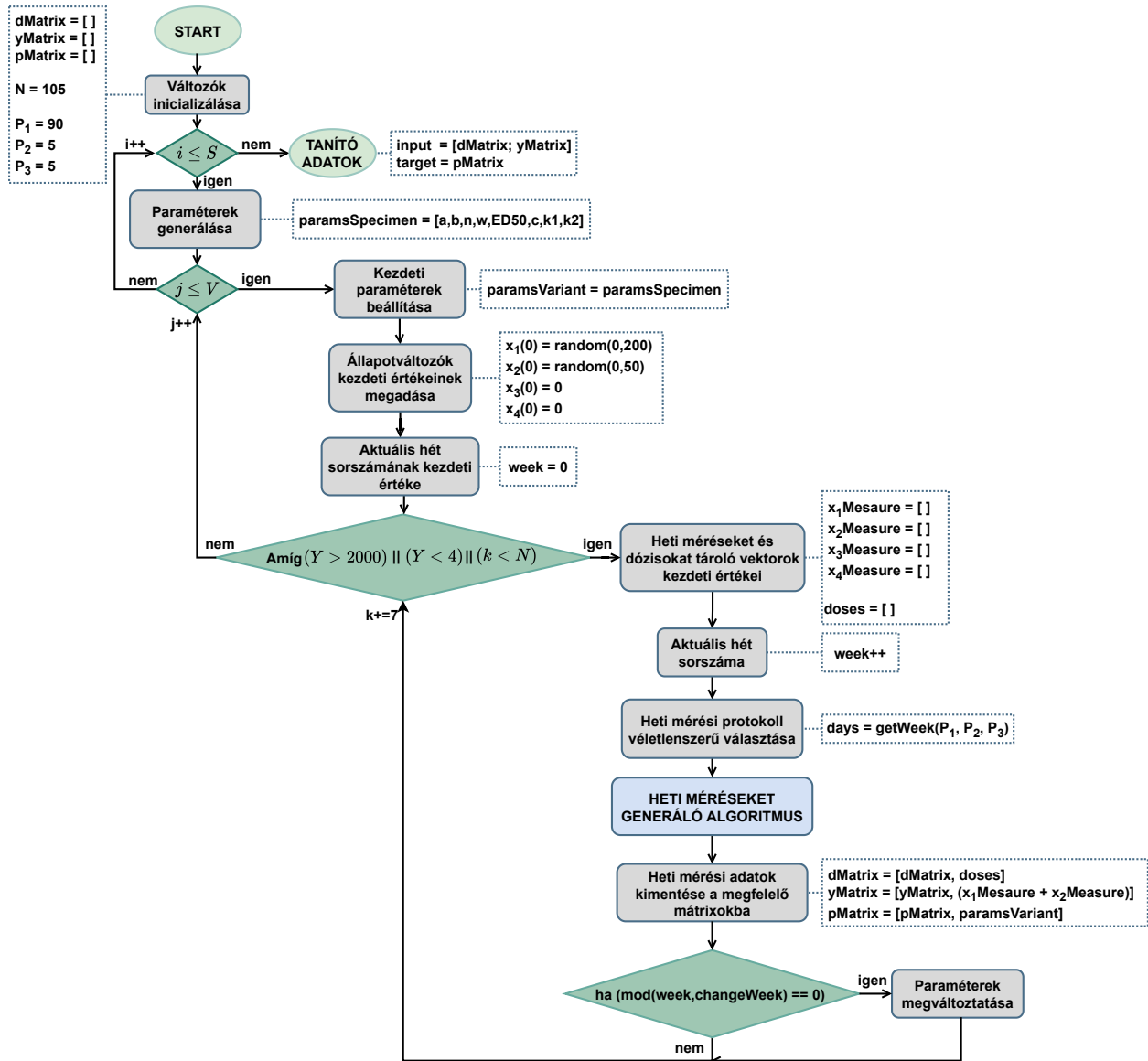


3.9. ábra. A 16-os egér eredeti negatív hibáinak szóródása (kék körök) és az általunk meghatározott eloszlással generált negatív hibák szóródása (narancs körök).

3.3. Tanító adatok generálása a felépített zajmodell beépítésével

Ebben a fejezetben bemutatunk egy (az előző éves munkám alatt készített [14]) tanító adatokat generáló algoritmust, melybe a felépített zajmodellt beépítjük. A tanító adatokat generáló algoritmust a 3.10. és a 3.12. folyamatábrák mutatják.

A folyamat elején minden változót inicializálunk. A *dMatrix* fogja tárolni a heti dózisokat és a *yMatrix* pedig a dózisokhoz tartozó heti méréseket. A *pMatrix* a heti paraméterértékek tárolására szolgál majd. Ezek kezdeti értéke az inicializálás során egy-egy üres vektor. Az N változó adja meg a kísérlet hosszát napokban, ez a jelenlegi kísérleti protokoll szerint 105 nap. A P_1 , P_2 és P_3 változó a három különböző heti protokoll valószínűségét adja meg. Az első protokoll valószínűsége 90% ($P_1 = 90$), a második és harmadik protokoll generálásának a valószínűsége 5%



3.10. ábra. Tanító adatokat generáló algoritmus folyamata

($P_2 = 5$ és $P_3 = 5$). Tehát az első eset fog leggyakrabban legenerálódni, mely alap protokollnak számít a jelenlegi kísérleti eljárás során.

Ezután egy ciklus kezdődik, ami a különböző egereken megy végig (S jelöli az egerek darabszámát). Az i -edik egér esetében legenerálódhatnak az adott egér paraméterei. Ez úgy valósul meg, hogy az egérkísérlet alapján minden paraméterre van egy minimum és egy maximum értékünk melyek között egy random számot generálunk, mint paraméterérték. Ezt minden paraméterre elvégezve állnak elő az i -edik egér egyedi paraméterei. A paraméterek generálására egy külön függvényt készítünk, mely bemenetként a paraméterek minimum és maximum értékét várja. A paraméterek minimum, illetve maximum értékei a 3.7 táblázatban tekinthetők meg [15].

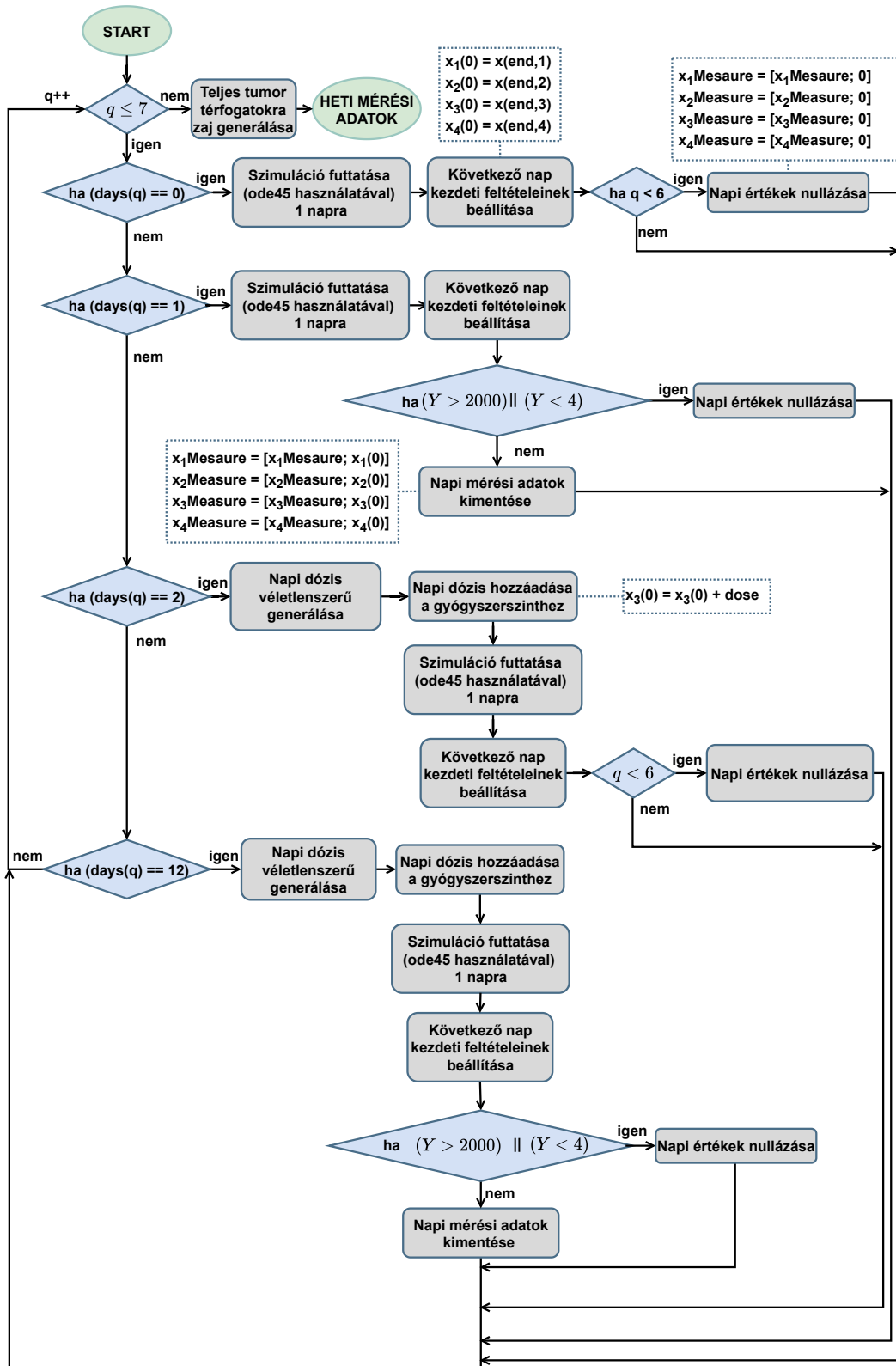
Ezután egy újabb iteráció veszi kezdetét, mely a különböző egerek variánsait generálja le (minden i -edik egérnek V darab variánsát hozzuk létre). A ciklusból akkor lépünk ki, ha j ciklusváltást érünk el.

Paraméter	Minimum érték	Maximum érték
a	0,5627	1,7245
b	0,0113	5,3656
n	0,4383	1,6300
w	$6,1007e-04$	38,3816
ED_{50}	0,0129	58,3554
c	1,4247	1,4436
k_1	11,0058	11,3104
k_2	16,1376	16,5169

3.7. táblázat. Paraméterek valódi mérésekből származó minimum és maximum értéke

tozó eléri a maximális variáns számot (V). Egy egér variánsai mindig az egér paraméterértékeit kapják meg kezdetben, de fontos változás az eddigi munkámhoz képest, hogy ezek most csak kezdeti paraméterértékek, amelyek idővel változni fognak. Tehát egy egér variánsain azt értjük, hogy a variáns paramétereinek kezdeti értékei megegyeznek az egér paraméterértékeivel. Ahány variánsa van egy egérnek, annyszor indítjuk a paramétereket ugyanabból a kezdeti értékből. Fontos továbbá, hogy a variánsok minden esetben különböző kezeléseken esnek át, úgy ahogy ez az előzetes munkám során is megtörtént [10, 66], hiszen a dózisok véletlenszerűen generálódnak, viszont itt nem csak a befecskendezett injekció dózisa különbözik, hanem a mérési protokoll is pár hetente megváltozhat a 3.11. ábrán látható esetek alapján. A következő lépés tehát, hogy a `paramsVariant` vektort, mely egy variáns paramétereinek kezdeti értékét fogja tárolni, egyenlővé tesszük a már legenerált `paramsSpecimen` vektorral, mely egy egyed/egér paramétereit tartalmazza. Miután az i -edik egér j -edik variánsának beállítottuk a paraméterek kezdeti értékét, beállítjuk a differenciálegyenlet-rendszerünk állapotváltozóinak kezdeti értékeit is, melyekre majd az `ode45` megoldónak szüksége lesz. Mivel időablakos paraméterbecslés a célunk, így ezek kezdeti értékét is véletlenszerűen variáljuk, hogy minél többféle esetet lefedjünk és a hálózat a kísérlet bármely szakaszában alkalmazható legyen. Az élő tumorsejt (x_1) térfogata, melyet $x_1(0)$ jelöl, kezdetben 0 mm^3 és 200 mm^3 között generálódik. A halott tumorsejt térfogatának kezdeti értéke ($x_2(0)$) is egy véletlen érték, azonban ez egy kisebb intervallumban mozog, 0 mm^3 és 50 mm^3 között. A vérben lévő gyógyszer szint kezdeti értéke ($x_3(0)$) nulla és a szövetekben lévő gyógyszer szint kezdeti értéke ($x_4(0)$) is nulla, hiszen még nem történt injekciózás, így a gyógyszer sem áramlott át a vérből szövetekbe.

A paraméterek értékeit minden variáns esetében hetente, illetve pár hetente változtatjuk meg, emiatt szükségünk van arra, hogy a tanító adat generálás során követni tudjuk az aktuálisan generált hét sorszámát. Azt, hogy éppen hányadik heti méréseket generáljuk az adott variánshoz, a `week` változó tárolja, melynek kezdeti értéke minden variáns esetében nulla, mivel még egy hetet sem generáltunk le. Ezután egy `while` ciklus indul, melynek három leállási feltétele van: ha a teljes tumor térfogat a héten meghaladja a 2000 mm^3 -t vagy 4 mm^3 alá csökken, illetve ha az aktuális nap eléri a maximális kísérleti napok számát. A folyamatábrán Y jelöli a heti teljes tumor térfogatot, k ciklusváltozó az aktuális mérési napot, és N a kísérlet idejét, ami 105 nap. A három feltételt logikai vagy-kapcsolat választja el egymástól, tehát bármelyik bekövetkezik a heti mérés generálása során, akkor az algoritmus azt a hetet még befejezi, majd leáll. A teljes tumor térfogat megszorításai a valódi kísérleteket követik. Ha a tumor térfogata meghaladja a 2000 mm^3 -t, akkor az állatot



3.12. ábra. Heti méréseket generáló algoritmus

a heti mérési protokoll kiválasztásra került, és legenerálódott az adott héthez tartozó vektor is, melyet a 3.11. ábrán is megjelenítettünk. Ez az algoritmus tulajdonképpen ezen a vektoron megy végig és elvégzi az egyes napi teendők szimulációját.

Az elején egy ciklus veszi kezdetét, mely egy hetet szimulál, tehát addig fut, amíg a q ciklusváltozó el nem éri a 7-et. Ezután ha a vektorban 0 érték szerepel az adott napon, tehát nincs sem mérés sem dózis aznap, akkor az ode45 függvényt megoldó segítségével leszimuláljuk az állapotváltozók aznapi értékét (tehát az adott napi tumor térfogat változásokat) és ezek végértékét beállítjuk a következő nap kezdeti feltételeként. Azért a vektorok végértékét használjuk fel, mert azok tartoznak az 1-es időpillanathoz, mivel az ode45 függvényt megoldó mindig egy napot szimulál, így idővektorra egy nullától egyig tartó vektor. Az algoritmus minden olyan pontján, ahol az ode45 lefuttatásra kerül, megvalósul 2.1 alfejezetben bevezetett szakadás, tehát az impulzív bemenet, melyet (2.6) összefüggéssel írtunk le. Ezután meg kell vizsgálnunk, hogy ez a teendőmentes nap hétköznapra vagy hétvégére esik. Ha hétköznapra esett, akkor q ciklusváltozónk kisebb, mint 6, tehát ez egy hiányos mérési nap, így a heti méréseket tároló Measure-végű vektorokba a napi mérési érték helyett egy nulla konstans értéket teszünk, majd megyünk tovább a következő napra.

Ha a heti protokoll következő napját leíró szám értéke 1, akkor az számunkra egy mérési napot jelöl. Az ode45 segítségével újra futtatunk egy napi szimulációt, kimentjük a következő nap kezdeti feltételeit, majd megvizsgáljuk a mérési értékeket. Ha a tumor térfogata 4 mm^3 és 2000 mm^3 között van, akkor kimentjük az állapotváltozók értékeit, mint napi mérési eredmény a Measure-végű vektorokba. Ha azonban a tumor aktuális térfogata nem megfelelő, akkor kinullázzuk ezt a napi mérési értéket is, majd ugrunk a következő napra.

Ha 2-es értékű nap következik, akkor befecskendezés történik az adott napon. Ilyenkor generálunk egy véletlenszerű napi dózist 0.1 mg/kg és 8 mg/kg között, mivel a valódi mérésekben is ezen a skálán mozognak a befecskendezett mennyiségek. Ezt követően leszimuláljuk az injekció beadását, a vérben lévő gyógyszer-szinthez ($x_3(0)$) hozzáadjuk a dózis értékét, majd ezzel a módosított kezdeti feltétellel szimuláljuk le a méréseket az ode45 segítségével. Beállítjuk az új kezdeti feltételeket a következő napra és nullázzuk a méréseket a Measure vektorokban, mivel ezen a napon csak befecskendezés történt, mérés nem.

Az utolsó eset, amikor egy napon mérés és befecskendezés is történik. Ezt a napot 12-vel jelöltük a heti protokollt leíró vektorban. Ilyenkor szintén generálódik egy dózis, melyet hozzáadunk a vérben lévő gyógyszer-szinthez, majd így szimuláljuk le a méréseket az adott napra. Kimentjük a következő nap kezdeti feltételeit, majd ellenőrizzük a teljes tumor térfogatának méretét. Ha megfelel, akkor kimentjük a mérési adatokat, ha nem felel meg, akkor nullázzuk a napi mérési értékeket.

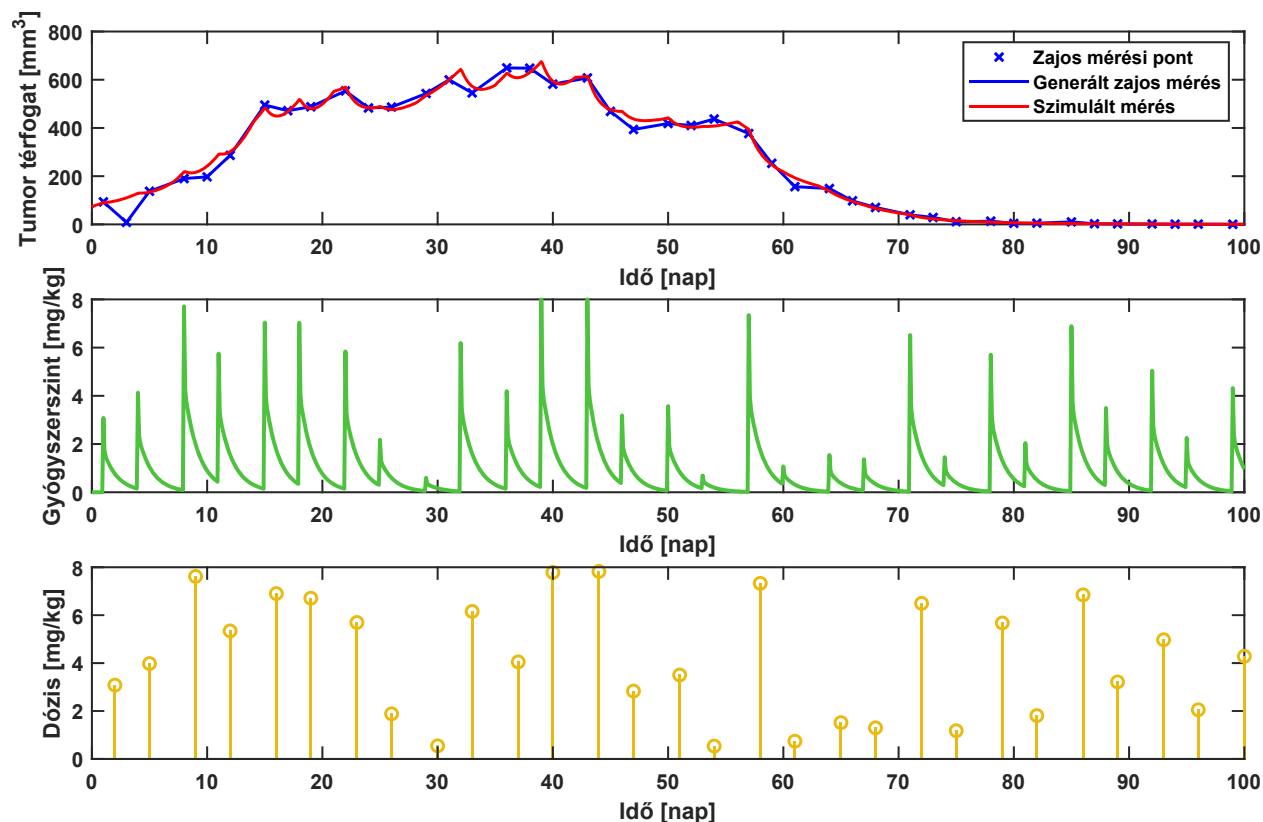
Az algoritmus minden heti protokoll esetén lefut, tehát a legjobb esetben 15-ször, hiszen 105 napos a kísérlet, mely 15 hetet jelent. Persze előfordul, hogy a teljes tumor térfogata egy variáns esetében nem megfelelő, ekkor kevesebb hétig él az adott variáns. Ha esetleg a hét közepén ér el a tumor egy kritikus értéket, akkor azon a héten minden további mérés nullázásra kerül, majd új variáns következik. A tanult hálózatok számára 100 egér 80 variánsát generáltuk le, ez összesen 8000 egeret jelent. A tanító adatok a felügyelt tanítási forma miatt be- és kimeneti mintapárookra oszlottak. A hálózatok tanító adathalmazai körülbelül 120000 hét mérési adataiból és a hozzájuk tartozó időben változó paraméterértékeiből álltak. Az input mátrix $7 \times (\text{kb.}) 120000$ -es (két dózis, öt mérés), a target mátrix pedig $8 \times (\text{kb.}) 120000$ -es (8 paraméter). A körülbelüli érték amiatt nem pontos, mert nem látni előre, hogy egy-egy variáns megéli-e a 15 hetet.

4. fejezet

Eredmények és kiértékelésük

4.1. Virtuális páciensek szimulált zajos mérései

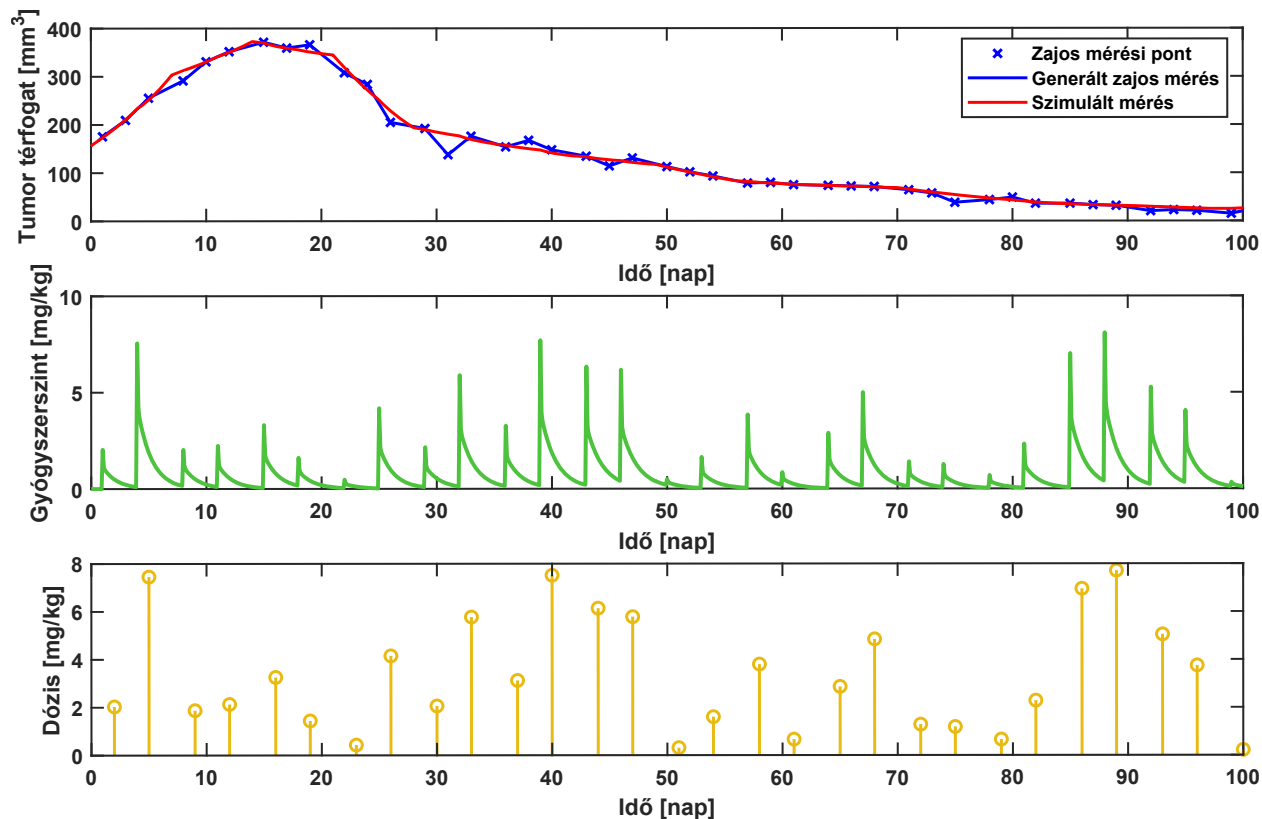
A tanító adatok szemléltetésére kiválasztottunk négy virtuális páciens a különböző tanító adathalmazokból. Az egyszerűség kedvéért ugyanannak az egérnek a különböző variánsait különböző egereknek fogjuk tekinteni.



4.1. ábra. 8-as virtuális páciens teljes tumor térfogatának alakulása (fent), gyógyszorszint változásai a vérben (középen) és a virtuális terápia alatt befecskendezett injekcióinak dózisa (lent)

A 4.1. ábrán látható a 8-as virtuális páciens tumor térfogatának alakulása, ahol minden héten

változnak a páciensek paraméterei önmagukhoz képest $\pm 5\%$ -kal. Az ábra felső részén a teljes tumor térfogat alakulását mutatja a piros görbe (szimulált mérés) és a kék görbe mutatja a zajos tumor térfogat méréseket, melyen a kék keresztek mintavételezett zajos mérési pontok, tehát a szimulált mérések. A középső részen a zöld görbe a gyógyszer szint alakulását mutatja a vérben a terápia ideje alatt, az ábra alsó részén pedig a dózisok vannak megjelenítve. Az ábrán látni, hogy egy 100 napos kezelés ennek az egérnek az esetében végig ment, a tumor mérete a kezelés végére lecsökkent. Észrevehető a 10. és a 60. nap között, hogy a tumor elkezd nőni. Ennek ellenére sikerült a tumort összenyomni és az állat megélt a 100 napot.



4.2. ábra. 147-es Virtuális páciens teljes tumor térfogatának alakulása (fent), gyógyszer szint változásai a vérben (középen) és a virtuális terápia alatt befecskendezett injekciók dózisai (lent)

Az 147-es egér tumor térfogatának alakulása látható a 4.2.ábrán. Ez az egér szintén egy olyan adathalmaz tagja volt, ahol hiányos méréseket szimuláltunk és a paraméterértékek minden héten $\pm 5\%$ -kal változnak meg. A zajmodell által a kissé zajos pontok jól láthatók az ábrán. A 30. nap körül van egy viszonylag nagyobb negatív hiba. A tumor a kezdeti térfogat növekedés után gyógyszer hatására elkezd összemenni. Ez az egér szintén túlélte a 100 napot.

A példából látszik, hogy az adathalmaz képes leírni a mérési protokollokat. A befecskendezett dózisok hatással vannak a tumor térfogatokra, melyeknek túlzott növekedését és lecsökkenését az algoritmus jól kezeli. Látszik, hogy a páciensek tumor térfogat változásai a matematikai modell és a valódi paraméterértékek alapján leszimulálhatók.

4.2. Neurális hálózatok teljesítményének kiértékelése

Kettő neurális hálózatot mutatunk be, melynek egyike az előzetes munkáim során tanult be egy olyan adathalmazon, amelyen egyenletes uniform zaj volt a teljes tumor térfogat méréseken (ez lesz a továbbiakban a #2-es neurális hálózat). A másik hálózat tanító adathalmazát hasonlóan építettük fel azzal a különbséggel, hogy a zajmodellünk segítségével generáltuk rá a mérési zajokat a tumor térfogat mérésekre (a továbbiakban ez a #1-es hálózat). A hálózatok teljesítményét teszteljük a tanító és teszt adathalmazon, valamint 10 heti valódi kísérleti mérésen. Teljesítményüket ebben az alfejezetben összehasonlítjuk és kiértékeljük. A két hálózat olyan tanító adathalmazon tanult, melyben minden virtuális páciens minden paraméterértéke hetente megváltozott önmagához képest $\pm 5\%$ -os intervallumon belül generált véletlen százalékos értékkel.

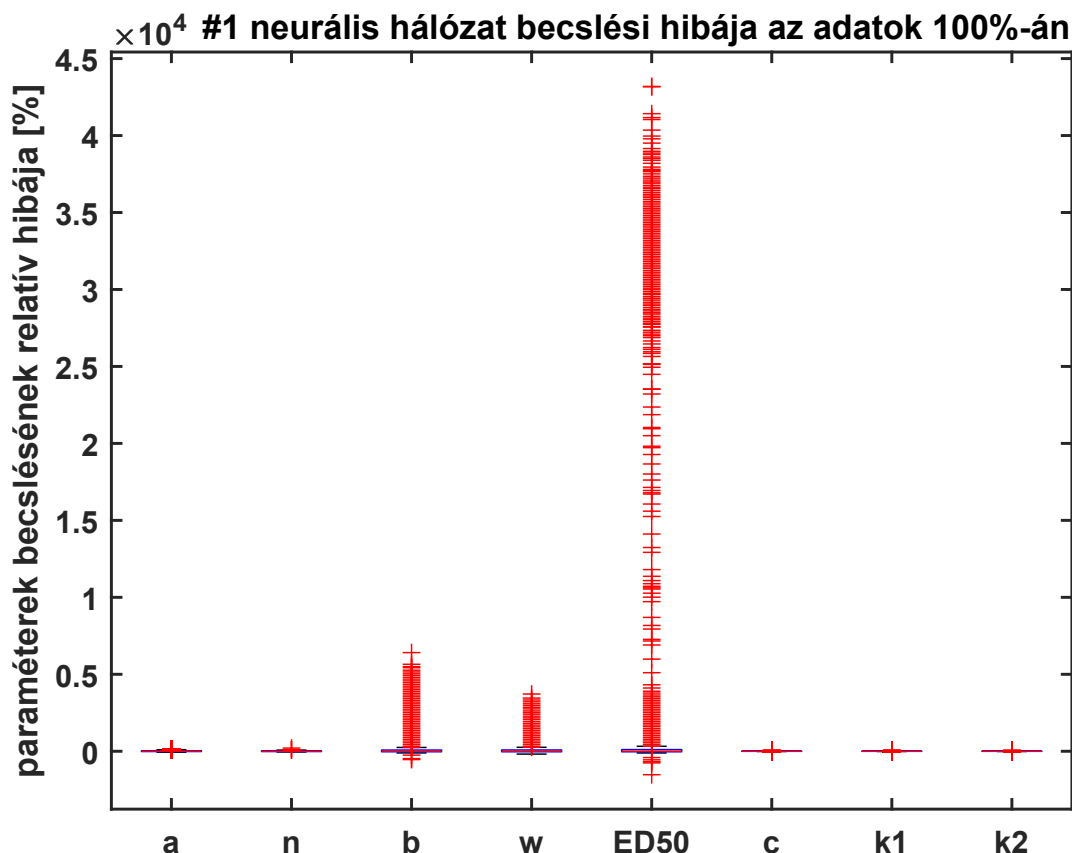
A hálózatok mindegyike egy háromrétegű, előrecsatolt architektúrát kapott 2.3. alfejezetben tárgyaltak szerint. A rejtett rétegek sorrendben 50 és 20 neuront tartalmaznak, a kimeneti réteg pedig a paraméterek darabszámával megegyezően 8 neuront alkalmaz. A neuronszámok, illetve a rétegek megválasztása tapasztalati úton történt. A neuronszámok megválasztása 100 felett soknak bizonyult, a futási idő megnövekedett, a teljesítmény egyre romlott, így az első rétegben 50 neuront alkalmaztunk. A tanításokból származó tapasztalatok alapján a második rejtett rétegben elegendő az első rejtett réteg neuronjainak közel felét alkalmazni a megfelelő teljesítmény eléréséhez, így a második rejtett rétegben 20 neuron került alkalmazásra.

A tanítás alatt a neurális hálózatok csak a tanító (70%) és a validációs (15%) adatokat használták fel és a tesztelési (15%) adatokat nem. A Matlab beépített statisztika összesítő grafikonját [67] használjuk a neurális hálózatok paraméter becslő képességének a kiértékelésére a tanult, illetve a teszt adatok összességén. Megnézzük, hogy a hálózatok mekkora hibával képesek visszaadni a virtuális páciensek paramétereit ($a, n, b, ED_{50}, w, c, k_1, k_2$). A diagramokat úgy rendeztük el, hogy a függőleges tengelyen a százalékos relatív hiba jelenlen meg, mely a következő összefüggés alapján számolható:

$$\text{hiba} = \frac{\text{kimeneti adatok} - \text{cél adatok}}{\text{cél adatok}} \cdot 100, \quad (4.1)$$

illetve a vízszintes tengelyen megjelenítjük, hogy a hibák mely paraméterhez tartoznak. A diagramot készítő algoritmus növekvő sorrendbe rakja az adatokat és készít egy statisztikai ábrát. Az ábrákon (4.3 - 4.6. ábra) a kék keret területe jelzi az adatok 25-75%-át, míg a benne lévő piros, vízszintes vonal az adatok mediánja. Minél kisebb a kék doboz területe, és minél jobban közelít a medián a nulla %-hoz, a becslési értékek annál jobbak. Az eljárás a piros keresztekkel jelölt értékeket kilógó adatnak ítélte meg. Az értékek, melyek nem tartoznak sem a kilógó adatok, sem az adatok 25-75%-a közé, azokat az algoritmus a talpas vonallal zárt szaggatott vonalakkal jelzi [67].

A :zajmodelles. ábrán az #1 hálózat becslésének relatív százalékos hibáit jelenítettük meg paraméterekre lebontva. Ez a hálózat a zajmodellt beépítve kapta meg a tanító adathalmazt. A képen az összes adat ábrázolva van, tehát azok is, amiken tanult a hálózat és a maradék 15% is, melyek a teszt adatok, így a tanítás során nem lettek felhasználva. Látható, hogy a hibák mediánja minden paraméter becslésénél a nulla százaléknál van. Van azonban egy paraméter az ED_{50} (medián-effektív dózis) mely rendkívül széthúzza a skálát a nagy mennyiségű kilógó adat miatt. A rendszert leíró modell ((2.1)-(2.4)) egy korábbi verziójának az analízisekor kiderült, hogy az ED_{50} paraméter megváltozására a modell kimenete csak nagyon kis mértékben érzékeny [68]. Ez lehet az egyik oka annak, hogy ez a paraméter viszonylag nehezen becsülhető.

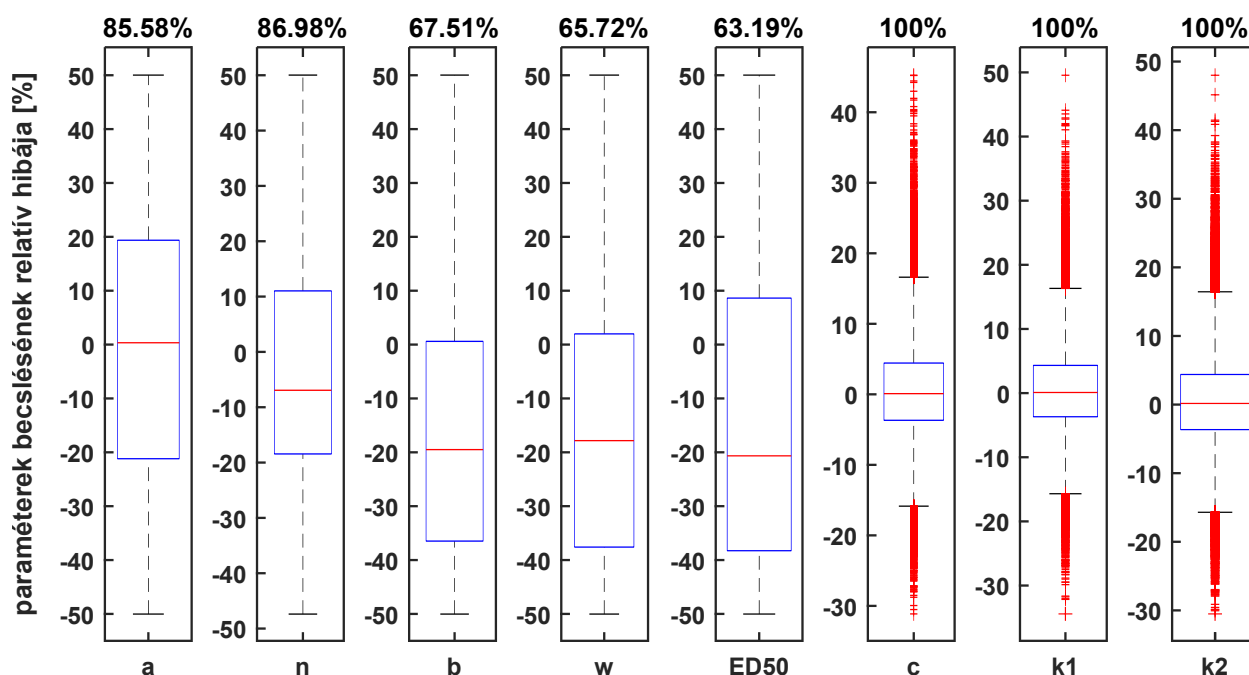


4.3. ábra. #1-es neurális hálózat becslésének pontossága az adatok összességén (zajmodellrel beépítve kapott tanító adathalmaz).

Mivel az algoritmus által kilógó adatnak ítélt hibák (piros kereszttel jelölt minták) széthúzzák a skálát, így készítettünk egy másik ábrát, a könnyebb vizsgálhatóság érdekében, amelyen az $\pm 50\%$ -os pontosságba eső hibákat tudjuk vizsgálni. Tulajdonképpen levágtuk azokat a kilógó adatokat minden paraméter esetében, melyek százalékos hibája ezen a $\pm 50\%$ intervallumon kívülre esett. Egy ilyen eredményt mutat az #1-es hálózat esetében a 4.4. ábra, szintén az adatokat paraméterekre lebontva. Az ábra tetején megjelenítjük a százalékos értékeket, melyek azt mutatják, hogy az összes adatra adott becslés hány százaléka esik bele ebbe a $\pm 50\%$ -os pontossági sávba.

Három paraméterről elmondható, hogy a hibák több mint 100%-a ezen az intervallumon belül van, ezek a c , k_1 és k_2 paraméterek. Az a , n paraméterek esetében sem rossz a teljesítmény, itt a százalékos értékek 85% körül mozognak, tehát a hibák összességének közel 90%-a ezen a pontosságon belül van. A b , w illetve ED_{50} paraméterek értékei sem rosszak ahhoz képest, hogy a 4.3. ábrán sok kilógó mintát figyelhetünk meg, a hibák több, mint 60%-a ezen a $\pm 50\%$ -os hibaintervallumon belül mozog. A hálózat regressziós értékéből is következtethetünk arra, hogy képes egy viszonylag jó becslést adni az időben változó paraméterértékekre. Ennek a hálózatnak a regressziós értéke 0,67 volt.

A 4.5. ábrán a #2-es neurális hálózat becslésének relatív százalékos hibáit láthatjuk szintén paraméterekre lebontva szintén körülbelül 120000 adat eloszlását paraméterenként. A hálózat tanító adathalmazában generált virtuális páciensek paraméterei szintén minden héten változtak $\pm 5\%$ -ot önmagukhoz képest. Ez a hálózat olyan tanító adathalmazon tanult, ahol a teljes tumor térfogatok-

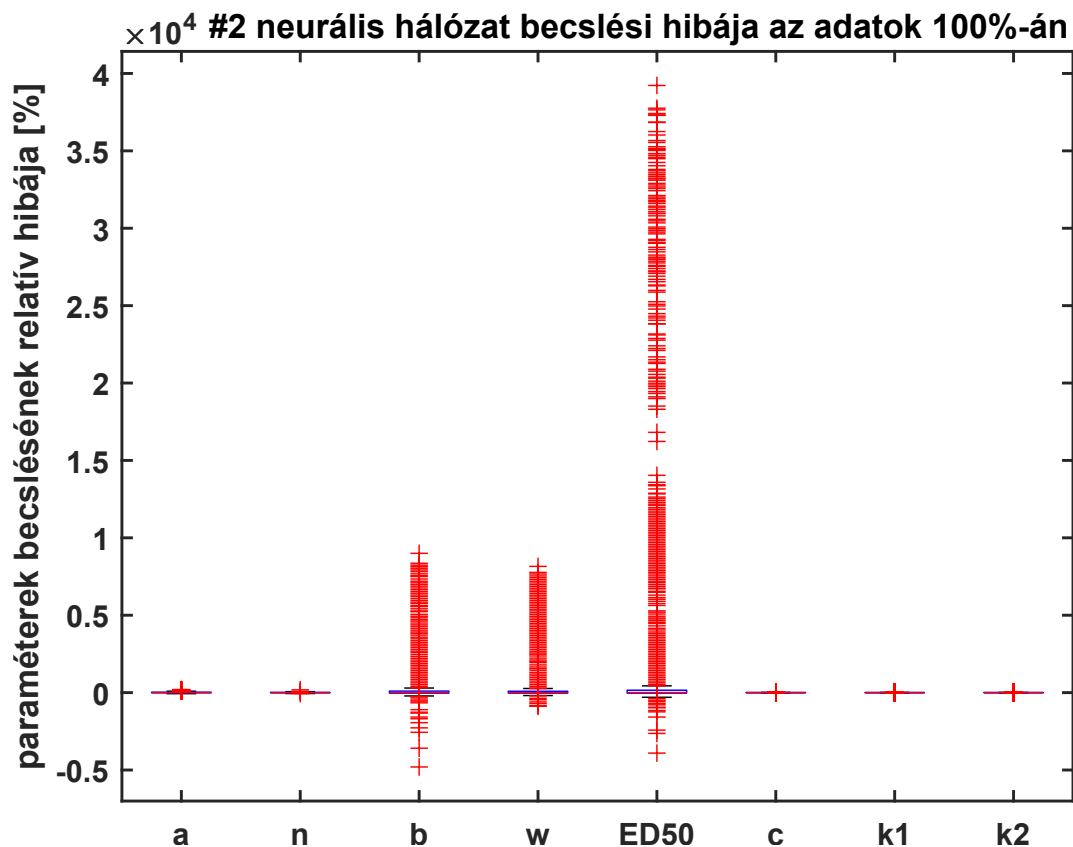


4.4. ábra. #1 neurális hálózat becslésének pontossága az adatokon a $\pm 50\%$ -os pontosságon belül

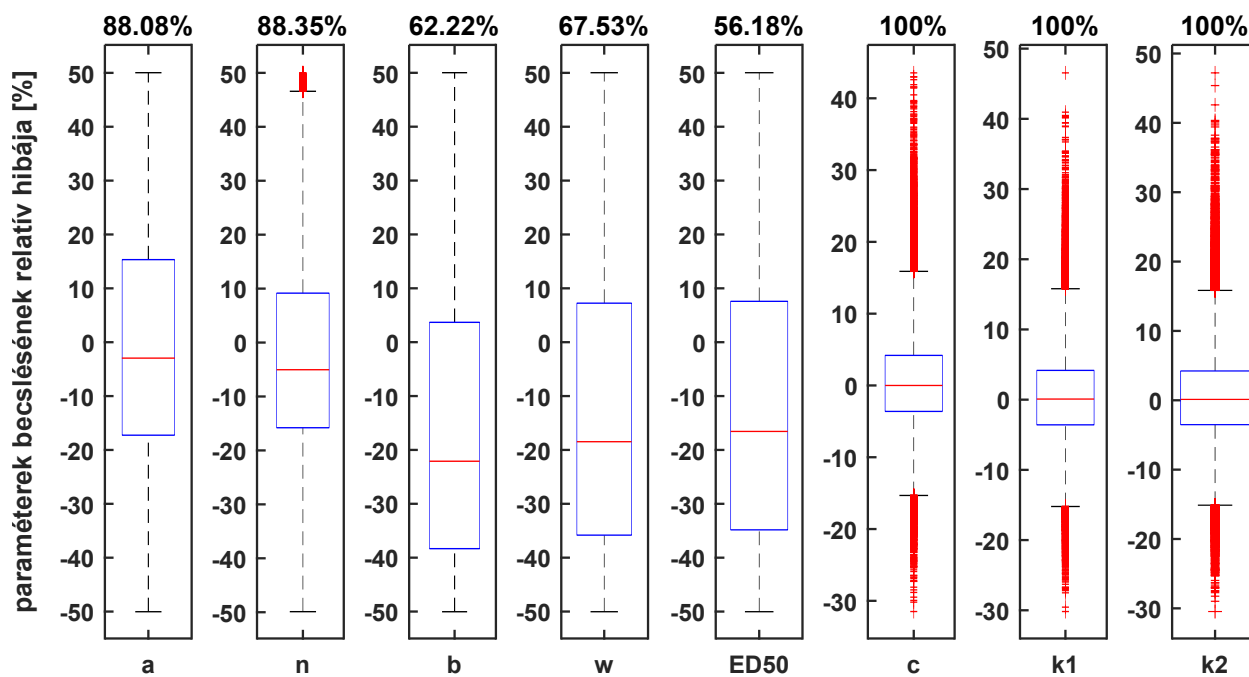
ra egy $\pm 10\%$ -os uniform zajt generáltunk. A 4.5. ábrán megint elhúzzák a skálát a b , w és ED_{50} paraméterek, így ismét megvizsgáljuk a $\pm 50\%$ -os hibaintervallumon belüli hibasávot.

A 4.6. ábrán szintén láthatjuk, hogy ez a hálózat is a c , k_1 és k_2 paraméterekre adja a legjobb becslést itt a hibák összessége, 100% -a ezen az intervallumon mozog. Az a és n paramétereket a statisztikai ábra szerint jobban becsüli ez a hálózat, viszont a kritikus paramétereket, mint például az ED_{50} rosszabbul. A hálózat regressziós értéke $0,78$ volt, melyből arra következtethetnénk, hogy a hálózat jobb becslést ad a paraméterekre.

A hálózatokat teszteltük valódi méréseken. Összesen 10 heti mérés érkezett a bemenetükre, így minden hétre nyolc paramétert adtak vissza a kimeneten. Az #1-es hálózat, mely a zajmodell alapján tanult be a zajos méréseken minden paraméterre reális értéket adott vissza, míg a #2-es neurális hálózat többször is irreális, negatív paraméterértékeket adott a kimeneten, annak ellenére, hogy a regressziós értéke jobb volt ($0,78$ szemben $0,67$ -el).



4.5. ábra. #2-es neurális hálózat becslésének pontossága az adatok összességén (zajmodell nincs beépítve, $\pm 10\%$ -os uniform zaj volt a térfogaton).



4.6. ábra. #2 neurális hálózat becslésének pontossága az adatokon az $\pm 50\%$ -os pontosságon belül

5. fejezet

Konklúzió

Egy klinikai kísérletekkel validált tumormodellt alkalmazva (2. fejezet), valódi zajos *in silico* méréseket generáltunk (3. fejezet) különböző heti hiányos mérési protokollokat alkalmazva, és ezeket felhasználtuk háromrétegű, előrecsatolt neurális hálózatok tanítására (2. fejezet). A virtuális terápia generálása alapján a teljes tumor térfogata (ami a kísérletekben mért mennyiség) meghatározható az élő és halott tumorsejtek térfogataként, így a valódi kísérletek *in silico* reprodukálhatók, és az eredmények neurális hálózat tanítására alkalmazhatók.

A dolgozat fő eredménye az előző dolgozatokhoz képest az a zajmodell, amivel *in silico* méréseket tudunk generálni a neurális hálózat tanításához. Az *in silico* mérések előállításánál a valódi kísérleti elrendezést kell modellezni, vagyis a mérések tolmórővel történnek, és a tumor térfogat közelítéssel van megbecsülve. A matematikai modell azonban térfogatértéket generál, tehát a mérési elrendezésből adódó eltéréseket egy zajmodellel írjuk le.

A zajmodell létrehozásához felhasználtunk olyan méréseket, amiben szerepelnek MRI és digitális tolmórővel mért mérések is, és az MRI méréseket tekintettük pontos térfogatnak. Megkerestük azt a nemlineáris transzformációt, ami függetleníti a zajt a tumor térfogatától, majd megkerestük azt az eloszlást, ami a legjobban leírja a zajt. Az eredmények alapján általánosítottam a módszert olyan mérések analízisére, amikor nem áll rendelkezésre MRI (vagy egyéb, a tolmórőnél pontosabb) mérés. Ezt a mérések simításával érem el, a simítás paraméterének a behangolását az MRI mérések alapján végzem a kiadódó eloszlás összehasonlításával. A végeredmény egy zajmodell, ami tartalmazza a térfogatfüggetlenítő transzformációt, az eloszlást, illetve a simítási paramétert.

A zajmodell eloszlásának a paramétereit azokon a kísérleti adatokon határoztuk meg, amelyhez hasonló kísérleti elrendezésben (hasonló egér és tumor) a neurális hálózatot a jövőben alkalmazni fogjuk. A neurális hálózatokat a virtuális betegekkel betanítottuk, paraméterbecslő és általánosító képességüket megvizsgáltuk (4. fejezet). Az elkészített neurális hálózatok első rejtett rétegükben 50, a második rejtett rétegükben pedig 20 neuron felhasználásával készültek, és bemenetükre 100 virtuális páciens 80 féle variánsát generáltuk tanítás és tesztelés céljából. A variánsok paraméterei az egér paraméterértékeit kapták kezdeti értéként, tehát ahány variánsa volt egy egérnek, annyszor indultak azonos kezdeti értékkel a paramétereik értékei. A szimuláció során ezek a paraméterértékek hetente vagy több hetente önmagukhoz képest bizonyos százalékkal megváltoztak pozitív vagy negatív irányba. Az eredmények mutatják, hogy a hálózatok képesek a virtuális páciensek időben változó paramétereinek becslésére. A neurális hálózatok egy valódi mérésorozaton is tesztelve lettek. Ezen a ponton összehasonlításra került egy olyan neurális hálózat, mely egyenletes

zajos méréseken tanult be és egy olyan is, mely a zajmodell felhasználásával generált zajos adathalmazon tanult. Utóbbi reális paramétereket adott a kimeneten, míg az egyenletes zajos adatokon tanult hálózat sokszor irreális, negatív paraméterértéket adott vissza.

A 3.3. alfejezetben ismertetett heti mérési protokollok, melyek a tanítás alapját adták, az aktuális kísérletek által lettek meghatározva. A későbbiekben a hálózatok a kísérlet során alkalmazhatók az első kísérleti hetet követően. Az aktuális heti méréseket, (azokon a napokon amikor nincs mérés nulla mérési eredmény áll) a hálózat bemeneteire kötve, a hálózat képes becslést adni a paraméterek értékeire, melyek alapján a következő kísérleti hétre a terápia meghatározható. Az ezt követő hetekben ezek alapján a hálózatok a kísérlet teljes ideje alatt alkalmazhatók, használatukkal a paraméterek esetleges heti változásai lekövethetők.

A jelenlegi bonyolultságú neurális hálózatokkal azt az eredményt kaptuk, hogy a mérések hiányossága csak kis mértékben befolyásolja a hálózatok teljesítményét. Megvizsgálva a hiányos és nem hiányos méréseken tanult hálózatokat a regressziós értékek csak kis mértékben térnek el egymástól. Az azonban egyértelmű, hogy az időben változó paraméterek miatt az eddigiekhez képest nőtt a feladat bonyolultsága, hiszen a jelenlegi hálózatok mindegyikének teljesítménye (a regressziós értékek alapján) romlott az előző munkákban alkalmazott konstans paraméterértékekkel tanított időablakos hálózatokhoz képest. A hálózatok bonyolultságát a jövőben néhány kiemelt esetben mindenképpen vizsgálnunk kell. A legjobban teljesítő hálózatok további fejlesztéseken mennek majd keresztül, bonyolultságuk növelésre kerül, melynek hatását a kutatás további szakaszaiban megvizsgáljuk. Jelenleg erre azért nem volt lehetőség, mert az egyes hálózatok tanítása időigényes, akár több napig is eltarthat, amíg egy hálózat tanítása lefut. A problémát tovább bonyolította, hogy ezek neurális hálózatok már egy újabb paraméterhalmazból tanultak. A paraméterek skálája az előzőekhez képest megváltozott az új eredmények és illesztések alapján. A hetente vagy több hetente való megváltozás szimulálása pedig minden esetben a jelleggörbe változását vonja maga után, melyet a hálózatoknak mindig kezelnie kell a hiányos adatok mellett.

A zajmodellből megérthető a valódi mérési zaj, ez később az identifikációnál felhasználható. A neurális hálózatok a valódi zajos mérések szimulációs adatain is képesek betanulni, és megfelelő becslést adni a paraméterek értékeire. A rendszerrel megadható, hogy milyen gyakori és milyen mértékű paraméter megváltozás esetén milyen teljesítményt hoznak az egyes neurális hálózatok. A hálózatok a jövőben lehetővé tehetik a paraméterek változásainak lekövetését a kísérleti idő alatt, ezáltal lehetőséget adva az egyedi terápia generálásának. Kutatásunk végeredménye lehet egy piac-képes orvostechnikai eszköz, amely képes a terápiát személyre szabni daganatos betegek számára azáltal, hogy a páciensen végzett mérések alapján megmondja a páciens egyedi tumormodelljének paramétereit, ami alapján a személyre szabott terápia legenerálható.

Kutatásom az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-22-2 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.

Irodalomjegyzék

- [1] Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Hannah E. Fuchs, and Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1):7–33, 2022.
- [2] WHO: Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Megtekintve: 2022.11.03.
- [3] World Cancer Research Fund International: Worldwide cancer data. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>. Megtekintve: 2022.11.03.
- [4] Központi statisztikai hivatal: Az év folyamán nyilvántartásba vett daganatos betegek száma megye és régió szerint. https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0051.html. Megtekintve: 2022-10-29.
- [5] American Cancer Society: Types of cancer treatment. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types.html>. Megtekintve: 2022.10.29.
- [6] Dániel András Drexler, Tamás Ferenci, Anna Lovrics, and Levente Kovács. Tumor Dynamics Modeling based on Formal Reaction Kinetics. *Acta Polytechnica Hungarica*, 16:31–44, 2019.
- [7] Dániel András Drexler, Tamás Ferenci, András Füredi, Gergely Szakács, and Levente Kovács. Experimental data-driven tumor modeling for chemotherapy. In *Proceedings of the 21st IFAC World Congress*, pages 16466–16471, 2020.
- [8] Melánia Puskás and Dániel A. Drexler. Parameter identification of a tumor model using artificial neural networks. In *Proceedings of the 2021 IEEE 19th World Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics*, pages 443–448, 2021.
- [9] Puskás Melánia. Élettani folyamatok paraméterbecslése mesterséges intelligencia használatával I. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2020/21/1.
- [10] Melánia Puskás and Dániel A. Drexler. Tumor model parameter estimation for therapy optimization using artificial neural networks. In *IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics - 2021*, pages 1254–1259, 2021.
- [11] Puskás Melánia. Élettani folyamatok paraméterbecslése mesterséges intelligencia használatával II. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2020/21/2 (35. OTDK dolgozat).

- [12] Erzsébet Nagy, Melánia Puskás, and Dániel A. Drexler. Comparison of artificial neural network and anfis for parameter estimation of a tumor model. In *IEEE 20th Jubilee World Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics SAMI (2022)*, pages 133–139, 2022.
- [13] Melánia Puskás, Borbála Gergics, Alexander Ládi, and Dániel András Drexler. Parameter estimation from realistic experiment scenario using artificial neural networks. In *2022 IEEE 16th International Symposium on Applied Computational Intelligence and Informatics (SACI)*, pages 161–168, 2022.
- [14] Puskás Melánia. Élettani folyamatok para méterbecslése mesterséges intelligencia használatával III. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2021/22/1.
- [15] Puskás Melánia. Preklinikai kísérletek mérési hibájának modellezése és felhasználása neurális hálózatok tanításához I. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2021/22/1.
- [16] Ricard D Kaloshi G Idhah A Alentorn A Psimaras D Honnorat J Delattre JY Grenier E Ducray F Samson A Ollier E, Mazzocco P. Analysis of temozolomide resistance in low-grade gliomas using a mechanistic mathematical model. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 31:347–358, 2017.
- [17] Peyre M Ricard D Calvez V Tod M Cajavec-Bernard B Idhah A Psimaras D Dainese L Pallud J Cartalat-Carel S Delattre JY Honnorat J Grenier E Ducray F Ribba B, Kaloshi G. A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy. *Clinical Cancer Research*, 18:5071–5080, 2012.
- [18] Kalamarides M Trocóniz IF Ribba B. Ouerdani A, Goutagny S. Mechanism-based modeling of the clinical effects of bevacizumab and everolimus on vestibular schwannomas of patients with neurofibromatosis type 2. cancer chemother pharmacol. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 77:1263–1273, 2016.
- [19] Carter AA Chiparus O Hollaender N Kim H Motzer RJ Sarr C. Stein A, Wang W. Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase 3 record-1 trial. *BMC Cancer*, pages 2–10, 2012.
- [20] Friberg LE. Bender BC, Schindler E. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in oncology: a tool for predicting clinical response. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79:56–71, 2015.
- [21] Hoff PM Van Cutsem E Zuideveld KP Jorga K Fagerberg J Bruno R Claret L, Girard P. Model-based prediction of phase iii overall survival in colorectal cancer on the basis of phase ii tumor dynamics. *Journal of Clinical Oncology*, 27:4103–4108, 2009.
- [22] Boehm M Bootle D Juric D Quadt C Goggin TK De Buck SS, Jakab A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of byl719, a phosphoinositide 3-kinase antagonist, in adult patients with advanced solid malignancies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78:543–555, 2014.

- [23] Kathleen M. C. Tjørve and Even Tjørve. The use of gompertz models in growth analyses, and new gompertz-model approach: An addition to the unified-richards family. *PLOS ONE*, 12(6):1–17, 06 2017.
- [24] Cristina Vaghi, Anne Rodallec, Raphaëlle Fanciullino, Joseph Ciccolini, Jonathan P. Mochel, Michalis Matri, Clair Poignard, John M. L. Ebos, and Sébastien Benzekry. Population modeling of tumor growth curves and the reduced gompertz model improve prediction of the age of experimental tumors. *PLOS Computational Biology*, 16(2):1–24, 02 2020.
- [25] P. Hahnfeldt, D. Panigrahy, J. Folkman, and L. Hlatky. Tumor development under angiogenic signaling: A dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy. *Cancer Research*, 59:4770–4775, 1999.
- [26] J. S. Lowengrub, H. B. Frieboes, F. Jin, Y.-L. Chuang, X. Li, P. Macklin, S. M. Wise, and V. Cristini. Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours. *Nonlinearity*, 23(1):R1–R9, 2010.
- [27] Philipp M. Altrock, Lin L. Liu, and Franziska Michor. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews. Cancer*, 15(12):730–745, 2015.
- [28] Angela M. Jarrett, Ernesto A. B. F. Lima, David A. Hormuth, Matthew T. McKenna, Xinzeng Feng, David A. Ekrut, Anna Claudia M. Resende, Amy Brock, and Thomas E. Yankeelov. Mathematical models of tumor cell proliferation: A review of the literature. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(12):1271–1286, 2018.
- [29] B Meibohm and H Derendorf. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (pk/pd) modelling. *International Journal Of Clinical Pharmacology And Therapeutics*, 35:401–413, 1997.
- [30] János Tóth, Attila László Nagy, and Dávid Papp. *Reaction kinetics: exercises, programs and theorems*. Springer, 2018.
- [31] Richter Gedeon: Az egészség a küldetésünk. <https://www.gedeonrichter.com/hu-hu/rolunk/tevekenyseguink>. Megtekintve: 2022.11.03.
- [32] Karl Bury. *Statistical Distributions in Engineering*. Cambridge University Press, 1999.
- [33] Merran Evans, Nicholas Hastings, and Brian Peacock. *Statistical Distributions*. John Wiley Sons, Ltd, 2010.
- [34] Duangkamon Chotikapanich, editor. *Modeling Income Distributions and Lorenz Curves*. Number 978-0-387-72796-7 in Economic Studies in Inequality, Social Exclusion, and Well-Being. Springer, March 2008.
- [35] The Mathworks Inc.: Generalized pareto distribution. <https://www.mathworks.com/help/stats/generalized-pareto-distribution.html>. Megtekintve: 2022.11.03.

- [36] Víctor Leiva. *The Birnbaum-Saunders Distribution*. Elsevier, Academic Press, 1 edition, 2016.
- [37] Aleksey V. Belikov. The number of key carcinogenic events can be predicted from cancer incidence. *Scientific Reports*, 7(1), sep 2017.
- [38] Aleksey V. Belikov. Erlang distribution predicts the number of driver events for childhood and young adulthood cancers. *bioRxiv*, 2017.
- [39] Response to best-frequency tone bursts in the ventral cochlear nucleus is governed by ordered inter-spike interval statistics. *Hearing Research*, 317:23–32, 2014.
- [40] Milton Abramowitz and Irene A. Stegun. *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs and Mathematical Tables*. Dover Publications, Inc., 1965.
- [41] William H. Press, Saul A. Teukolsky, William T. Vetterling, and Brian P. Flannery. *Numerical Recipes 3rd Edition: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, USA, 3 edition, 2007.
- [42] R. Kolá, Ji R, and ík. Estimator comparison of the nakagami-m parameter and its application in echocardiography. 2004.
- [43] Laurens de Haan and Ana Ferreira. *Extreme Value Theory: An Introduction (Springer Series in Operations Research and Financial Engineering)*. Springer, 1st edition. edition, 2010.
- [44] The Mathworks Inc.: Generalized extreme value distribution.
- [45] N.C. Sagias and G.K. Karagiannidis. Gaussian class multivariate weibull distributions: theory and applications in fading channels. *IEEE Transactions on Information Theory*, 51(10):3608–3619, 2005.
- [46] Gotz Trenkler, S. Kotz N.L. Johnson, and N. Balakrishnan. Continuous univariate distributions.
- [47] The Mathworks Inc.: Rayleigh distribution. <https://www.mathworks.com/help/stats/rayleigh-distribution.html>. Megtekintve: 2022-11-05.
- [48] Kushal K. Talukdar and William D. Lawing. Estimation of the parameters of the rice distribution. *The Journal of the Acoustical Society of America* 89, 1991.
- [49] A. Abdi, C. Tepedelenlioglu, M. Kaveh, and G. Giannakis. On the estimation of the k parameter for the rice fading distribution. *IEEE Communications Letters*, 5(3):92–94, 2001.
- [50] Neveka M. Olmos and Osvaldo Venegas. Modified generalized half-normal distribution with application to lifetimes. *Applied Mathematics & Information Sciences*, 12:637–643, 2018.
- [51] The Mathworks Inc.: Half-normal distribution. <https://www.mathworks.com/help/stats/half-normal-distribution.html>. Megtekintve: 2022.11.03.

- [52] D. Collett. *Modelling survival data in medical research*. Chapman Hall/CRC Texts in Statistical Science Series. CRC Press is an imprint of the Taylor and Francis Group, third edition. edition, 2015.
- [53] Fahim Ashkar and Smail Mahdi. Fitting the log-logistic distribution by generalized moments. *Journal of Hydrology*, 328(3):694–703, 2006. The ICWRER - Symposium in Dresden, Germany.
- [54] Mohammad Z. Raqab, Shafiqah A. Al-Awadhi, and Debasis Kundu. Discriminating among weibull, log-normal, and log-logistic distributions. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 47(5):1397–1419, 2018.
- [55] Stephen H-T. Lihn. A theory of asset return and volatility under stable law and stable lambda distribution. *ERN: Volatility (Topic)*, 2017.
- [56] Johannes Voit. *The statistical mechanics of financial markets*. Physics and astronomy online libraryx. Springer, 2001.
- [57] Oliver C. Ibe. 11 - levy processes. In Oliver C. Ibe, editor, *Markov Processes for Stochastic Modeling (Second Edition)*, pages 329–347. Elsevier, Oxford, second edition edition, 2013.
- [58] The Mathworks Inc.: Hyperbolic tangent sigmoid transfer function documentation. <https://www.mathworks.com/help/deeplearning/ref/tansig.html>. Megtekintve: 2022-11-09.
- [59] U. Seiffert. Training of large-scale feed-forward neural networks. In *The 2006 IEEE International Joint Conference on Neural Network Proceedings*, pages 5324–5329, 2006.
- [60] Shun ichi Amari. Backpropagation and stochastic gradient descent method. *Neurocomputing*, 5(4):185–196, 1993.
- [61] Yury Tiumentsev and Mikhail Egorchev. *Neural Network Modeling and Identification of Dynamical Systems*. Academic Press, 2019.
- [62] The Mathworks Inc.: Fit data with a shallow neural network documentation. <https://www.mathworks.com/help/deeplearning/gs/fit-data-with-a-neural-network.html>. Megtekintve: 2022-11-09.
- [63] The Mathworks Inc.: Mean squared normalized error performance function documentation. <https://www.mathworks.com/help/deeplearning/ref/mse.html>. Megtekintve: 2022-11-09.
- [64] George Marsaglia and John Marsaglia. Evaluating the anderson-darling distribution. *Journal of Statistical Software*, 9(2):1–5, 2004.
- [65] The mathworks inc.: Anderson-darling test. <https://www.mathworks.com/help/stats/adtest.html>. Megtekintve: 2022-04-19.
- [66] Puskás Melánia. Élettani folyamatok paraméterbecslése mesterséges intelligencia használatával. TDK dolgozat, ÓE-NIK, 2020/21/1.

- [67] The Mathworks Inc.: Visualize summary statistics with box plot documentation. <https://www.mathworks.com/help/stats/boxplot.html>. Megtekintve: 2022-11-10.
- [68] M. Siket, G. Eigner, and L. Kovács. Sensitivity and identifiability analysis of a third-order tumor growth model. In *2020 IEEE 15th International Conference of System of Systems Engineering (SoSE)*, pages 417–422, 2020.

Ábrák jegyzéke

2.1. Háromrétegű, előrecsatolt architektúrájú neurális hálózat felépítése.	18
3.1. Egereken végzett kísérletek során a tumor az egér testének bármely részén megjelenhet, többféle amorf alakot felvehet, melynek szélességét és hosszúságát digitális tolómérővel mérjük.	21
3.2. MRI-vel mért tumor térfogat mérések (zöld görbe) és digitális tolómérővel mért tumor térfogat mérések (piros görbe).	21
3.3. Digitális tolómérő relatív mérési hibája az MRI mérésekhez képest.	22
3.4. Digitális tolómérő és MRI mérések (alapigazság) közötti relatív mérési hibák szóródási diagramja.	22
3.5. Digitális tolómérő és MRI mérések (alapigazság) közötti pozitív és negatív relatív mérési hibák szóródási diagramja.	23
3.6. A függetlenítéshez felhasznált transzformáció paramétereit hangoló algoritmus, mely opcionálisan a simított mérésekhez tartozó simítási paramétert is hangolja az Anderson-Darling teszt paraméterének minimalizálásával.	25
3.7. Digitális tolómérővel mért mérési hiba simítása az általunk meghatározott simítási paraméterrel ($s = 0,8805$).	31
3.8. 16-os kísérleti egér eredeti negatív mérési hibájának szóródási diagramja (bal oldalon) és a függetlenített, transzformált hiba (jobb oldalon).	32
3.9. A 16-os egér eredeti negatív hibáinak szóródása (kék körök) és az általunk meghatározott eloszlással generált negatív hibák szóródása (narancs körök).	33
3.10. Tanító adatokat generáló algoritmus folyamata	34
3.11. Hiányos mérési protokollok a jelenlegi kísérletekben	36
3.12. Heti méréseket generáló algoritmus	37
4.1. 8-as virtuális páciens teljes tumor térfogatának alakulása (fent), gyógyszer szint változásai a vérben (középen) és a virtuális terápia alatt befecskendezett injekcióknak dózisa (lent)	39
4.2. 147-es Virtuális páciens teljes tumor térfogatának alakulása (fent), gyógyszer szint változásai a vérben (középen) és a virtuális terápia alatt befecskendezett injekciók dózisa (lent)	40
4.3. #1-es neurális hálózat becslésének pontossága az adatok összességén (zajmodellt beépítve kapott tanító adathalmaz).	42
4.4. #1 neurális hálózat becslésének pontossága az adatokon a $\pm 50\%$ -os pontosságon belül	43

4.5.	#2-es neurális hálózat becslésének pontossága az adatok összességén (zajmodell nincs beépítve, $\pm 10\%$ -os uniform zaj volt a térfogaton).	44
4.6.	#2 neurális hálózat becslésének pontossága az adatokon az $\pm 50\%$ -os pontosságon belül	44