

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

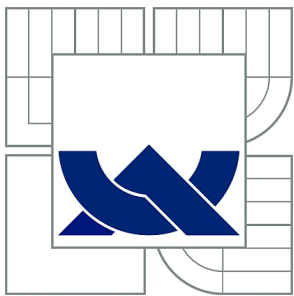
OPTIMALIZAČNÍ METODY PRO ODHAD PERFUZNÍCH PARAMETRŮ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

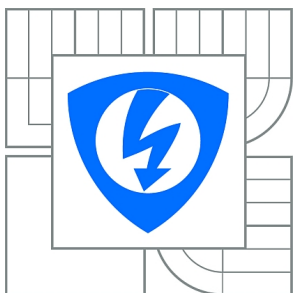
KATEŘINA BALI-JENČÍKOVÁ

BRNO 2015



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

OPTIMALIZAČNÍ METODY PRO ODHAD PERFUZNÍCH PARAMETRŮ

OPTIMIZATION METHODS FOR PERFUSION PARAMETERS ESTIMATION.

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

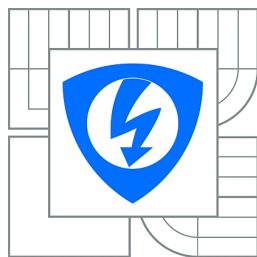
KATEŘINA BALI-JENČÍKOVÁ

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. MARTIN MÉZL

BRNO 2015



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Bakalářská práce

bakalářský studijní obor
Biomedicínská technika a bioinformatika

Studentka: Kateřina Bali-Jenčíková

ID: 159307

Ročník: 3

Akademický rok: 2014/2015

NÁZEV TÉMATU:

Optimalizační metody pro odhad perfuzních parametrů

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se a popište základní principy ultrazvukového perfuzního zobrazování. 2) Provedte rešerši metod matematické optimalizace pro odhad perfuzních parametrů založený na proložení křivky koncentrace pomocí dilučních modelů. 3) Vybrané metody implementujte v programovém prostředí Matlab. Pro proložení dat modelem využijte funkce z optimalizačního toolboxu. Tyto funkce řádně popište. 4) Seznamte se s metodami globální optimalizace. Vyberte některou ze stochastických metod globální optimalizace a implementujte ji pro řešení prokládání dat modelem. 5) Realizujte globální optimalizaci pomocí některé z evolučních metod. Všechny implementace otestujte na uměle vytvořených datech a datech z ultrazvukového fantomového přípravku. 6) Provedte srovnání optimalizačních metod vzhledem k možnosti určení globálního extrému a vzhledem ke správnosti odhadovaných parametrů.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] FLETCHER, R. Practical Methods of Optimization. 2nd edition. New York : Wiley, 2000. 450 s. ISBN 978-0-471-49463-8.

[2] STROUTHOS, C. et al. Indicator Dilution Models for the Quantification of Microvascular Blood Flow With Bolus Administration of Ultrasound Contrast Agent. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, 2010, 57, 6, s. 1296-1310.

Termín zadání: 9.2.2015

Termín odevzdání: 29.5.2015

Vedoucí práce: Ing. Martin Mézl

Konzultanti bakalářské práce:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Předseda oborové rady

ABSTRAKT

Náplní této bakalářské práce je řešení principů ultrazvukového zobrazování, popis matematických modelů, které se využívají k odhadu perfusních parametrů z koncentračních křivek. Práce také obsahuje teoretický rozbor genetických algoritmů. V praktické části řeší realizaci globálních optimalizačních metod a jejich následné vyhodnocení. Realizace byla řešena v programovém prostředí Matlab.

KLÍČOVÁ SLOVA

Perfuzie, optimalizace, matematický model, proložení dat, genetický algoritmus

ABSTRACT

The content of this bachelor thesis is research the principles of ultrasound imaging, description of mathematical models that are used to estimate perfusion parameters of concentration curves. Thesis also includes a theoretical analysis of genetic algorithms. In the practical part, solves the realization of global optimization methods and their subsequent evaluation. Implementation was solved by in Matlab.

KEYWORDS

Perfusion, optimization, mathematical model, data fitting, genetic algorithm

BALI-JENČÍKOVÁ, Kateřina *Optimalizační metody pro odhad perfuzních parametrů*: bakalářská práce. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2015. 57 s. Vedoucí práce byl Ing. Martin Mézl

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Optimalizační metody pro odhad perfuzních parametrů“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

(podpis autora)

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala vedoucímu své bakalářské práce panu Ing. Martinu Mězlovi za odborné vedení, konzultace, ochotu, trpělivost a podnětné návrhy k práci.

Brno

.....

(podpis autora)

OBSAH

Úvod	10
1 Teoretická část	11
1.1 Fyzikální vlastnost ultrazvuku	11
1.2 Vznik ultrazvuku	11
1.3 Zobrazování ultrazvukem	12
1.4 Módy zobrazení	13
1.5 Zobrazovací sondy	14
1.6 Kontrastní látky v ultrasonografii	14
1.7 Mechanický index	15
1.8 Nelineární vlastnosti mikrobublin	16
1.9 Metody perfuzní analýzy	16
2 Modely	18
2.1 Matematické modely	18
2.2 Farmakokinetické modely	19
2.2.1 Parametry farmakokinetických modelů	20
2.2.2 Kompartimentové modely	22
2.3 Matematické modely pro perfuzní modelování	24
2.3.1 Log-normální rozložení	24
2.3.2 Gamma funkce	25
2.3.3 LDRW	26
2.3.4 Ostatní perfuzní modely	27
3 Optimalizační metody	29
3.1 Fitness funkce	29
3.2 Úplné prohledávání	29
3.3 Slepé prohledávání	29
3.4 Nelineární metoda nejmenších čtverců	29
3.5 Genetické algoritmy	30
3.5.1 Genetické algoritmy s binárním kódováním	30
3.5.2 Spojité genetické algoritmy	32
4 Realizace v programovém prostředí Matlab	35
4.1 Genetické algoritmy	35

5 Testování algoritmů	37
5.1 Srovnání implementovaných metod	40
5.2 Srovnání realizace genetických algoritmů	44
6 Závěr	46
Literatura	48
Seznam příloh	50
A Obrazová příloha	51
B Obsah přiloženého CD	57

SEZNAM OBRÁZKŮ

2.1	Jednokompartmentový model nitrožilní injekce	23
2.2	Dvoukompartmentový model perorálního podání farmaka	23
2.3	Dvoukompartmentový model s rozdělením na krevní oběh a tkáň	24
2.4	Ukázka typických průběhů lognormálního rozložení	25
2.5	Ukázka typických průběhů gamma funkce	26
2.6	Ukázka tipických průběhů LDRW funkce	27
3.1	Vývojový diagram spojitého genetického algoritmu	34
5.1	3D graf pro parametry lognormálního rozdělení	38
5.2	3D graf pro parametry gamma rozdělení	38
5.3	3D graf pro parametry LDRW rozdělení	39
5.4	Graf všech průběhů aplikovaných na umělá data s nulovým šumem pro gamma rozdělení	41
5.5	Srovnání metod na uměle vytvořených datech s hodnotou šumu 0,01 pro gamma rozdělení	42
5.6	Srovnání metod na naměřených datech	43
5.7	Proložení pomocí genetického algoritmu <i>4jedinci + původní mutace</i> umělými daty	44
5.8	Proložení pomocí genetického algoritmu <i>4jedinci + původní mutace</i> měřenými daty	45
A.1	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombi- naci původní <i>původní křížení + původní mutace na generovaném a</i> <i>zašuměném</i>	51
A.2	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>původní křížení + nová mutace na generovaném a zašuměném</i>	51
A.3	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>původní křížení + původní mutace</i> na měřeném signálu	52
A.4	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>původní křížení + nová mutace</i> na měřeném signálu	52
A.5	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>křížení 4jedinci + původní mutace</i> na generovanéma zašumě- ném průběhu	53

A.6	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>křížení 4jedinci + nová mutace</i> na generovanéma zašuměném průběhu	53
A.7	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>křížení 4jedinci + původní mutace</i> na měřeném signálu	54
A.8	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>křížení 4jedinci + původní mutace</i> měřeném signálu	54
A.9	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>křížení linecross + původní mutace</i> na generovanéma zašuměném průběhu	55
A.10	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>křížení linecross + nová mutace</i> na generovanéma zašuměném průběhu	55
A.11	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>křížení linecross + původní mutace</i> měřeném signálu	56
A.12	Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní <i>křížení linecross + nová mutace</i> měřeném signálu	56

ÚVOD

Tato bakalářská práce se v teoretické části zaměřuje na vznik a fyzikální vlastnosti ultrazvuku, zabývá se rozбором různých zobrazovacích módů, parametrů a druhů ultrazvukových sond. Dále rozebírá vlastnosti kontrastních látek a jejich chování v organismu. K popisu chování jsou využívány matematické a farmakokinetické modely, které jsou zde také rozebrány. V kapitole perfusní modely pak najdeme rozbor perfusních modelů, se kterými se bude dále pracovat v praktické části. Poslední část teorie je zaměřena na popis genetických algoritmů, které jsou následně, v praktické části, realizované.

V praktické části se dostáváme k realizaci metod pro odhad parametrů. Po realizaci se práce zabývá především porovnání různých stochastických i deterministických metod navzájem mezi sebou. Výsledky jsou pak reprezentovány v přehledné formě tabulek a grafů.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Fyzikální vlastnost ultrazvuku

Ultrazvuk je mechanické vlnění, jehož frekvence nabývá hodnot 20 kHz a více, tudíž je pro člověka neslyšitelné, je popsáno vztahem 1.1:

$$\lambda = \frac{v}{f}, \quad (1.1)$$

kde f [Hz] je frekvence, λ [m] odpovídá vlnové délce a v [m/s] rychlostí šíření. U ultrazvukových vln rozlišujeme dvě formy způsobu šíření. První z nich je šíření podélné, které se šíří ve všech skupenstvích, na rozdíl od druhého, jež je schopnost šířit se pouze na povrchu kapalin a uvnitř pevných látek. Ultrazvukové vlny se tedy šíří stejně jako zvuk, šíří se i stejnou rychlostí.

V medicíně se využívá podélného ultrazvukového vlnění, pro terapii je užíváno rozmezí 10^6 - 10^7 Hz, pro diagnostiku je to od 1 MHz do 10 MHz pro běžné klinické aplikace, speciálně u zvířat mohou hodnoty dosahovat až 70 MHz. Šíření ultrazvuku v biologických tkáních popisuje vztah 1.2:

$$v = \frac{k}{\rho}, \quad (1.2)$$

kde rychlost v [m/s] šíření je závislá především na modulu pružnosti prostředí K [Pa] a hustotě ρ [kg/m^3] prostředí, kterým se šíří. [1]

1.2 Vznik ultrazvuku

Pro medicínské využití ultrazvukových vln se využívá při jejich výrobě destiček z krystalu křemene. Tyto destičky se následně pomocí elektrického proudu periodicky nabíjí a vybíjí, čímž dochází ke smršťování a rozpínání, tj. kmitá. Při této výrobě se tedy využívá piezoelektrického jevu. Na povrchu destiček tak dochází k tvorbě mechanické energie, jež rozkmitává okolní prostředí. Vzniklé ultrazvukové kmity nabývají hodnot v rozsahu 1-20 MHz. [2]

Jako další zdroj ultrazvukových vln můžeme použít magnetostrikční generátor, který využívá faktu, že při magnetizaci se mění objem a délka feromagnetické tyčinky umístěné ve střídavém magnetickém poli elektromagnetu. Tyto tyčinky bývají vyrobeny buď ze železa nebo niklu. Generátory však generují ultrazvukové vlnění pouze o velmi vysokých frekvencích pohybující se v rozsahu tisíců Hz a tak bývají využívány zejména ve stomatologii k odstraňování zubního kamene. [2]

Uvnitř samotných ultrazvukových hlavic pak nalezneme sadu ultrazvukových měničů vyrobených z již zmiňovaných krystalů oxidu křemičitého nebo uměle připravených keramických materiálů. Ultrazvukový měnič je schopen generovat i detekovat ultrazvukové vlny. Při generování ultrazvukového vlnění mění elektrický signál na signál akustický a při detekci je tomu naopak – akustický signál mění na signál elektrický. Tento děj probíhá po dobu, dokud není intenzita odražené vlny pod prahem citlivosti měniče. [2]

1.3 Zobrazování ultrazvukem

Při zobrazování ultrazvukového vlnění se využívá toho, že vlnění se odráží na rozhraní dvou prostředí, která se liší svou akustickou impedancí a odražené vlny jsou ultrazvukovými měniči opět zaregistrovány. Akustická impedance Z je dána vztahem 1.3:

$$Z = \frac{v}{\rho}, \quad (1.3)$$

součinem rychlosti šíření v [m/s] a hustoty ρ [kg/m³] prostředí jímž vlnění prochází. Dle vztahu 1.4 [1]:

$$R = \left(\frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \right)^2, \quad (1.4)$$

můžeme na rozhraní dvou prostředí vypočítat poměr intenzit R odražené vlny ku dopadající vlně, kde Z_1 je impedance před rozhraním a Z_2 je impedance za rozhraním. Z tohoto vztahu pak můžeme vyvodit tři závěry:

$$R = 0 \text{ jestliže } Z_1 = Z_2$$

$$R \rightarrow 0 \text{ jestliže } Z_1 \sim Z_2$$

$$R \rightarrow 1 \text{ jestliže } Z_1 \gg Z_2 \text{ nebo } Z_2 \gg Z_1$$

V případě číslo 1 se jedná o homogenní prostředí, ve kterém nedochází k žádným odrazům. V situaci číslo 2 se jedná o příklad dvou měkkých tkání s podobnou impedancí. V bodě číslo 3 se jedná o rozhraní měkké tkáně a kosti nebo rozhraní vzduchu a měkké tkáně. Z případů nám vyplývá omezení pro zobrazovací metody. V případě rozhraní měkké tkáně a kosti lze tento problém eliminovat použitím gelu, který má obdobnou impedanci jako měkká tkáň a eliminuje přechod a tvorbu vzduchové kapsy. Ze stejného důvodu v rozdílech akustické impedance je obtížné zobrazovat například tkáň s vysokým obsahem vzduchu, což jsou plíce. [2] [3]

U zobrazování platí fakt, že míra absorpce je úměrná frekvenci. Tento fakt je důležitý při volbě frekvence pro námi zvolné pozorování. Pro sledování struktur uložených blízko pod povrchem vybíráme vyšší frekvence ultrazvukových vln a tak získáme i lepší rozlišení. Pokud ovšem chceme pozorovat hlouběji uložené orgány budeme muset volit frekvenci nižší na úkor ztráty rozlišení detailů.[2] [3]

Dále je při zobrazování ultrazvukových vln potřeba brát v potaz fakt, že intenzita exponenciálně klesá s hloubkou průniku a tak je třeba užití speciálních zesilovačů (TGC- Time Gain Compensation), které využívají registrace míry zpožděného impulzu, tzn., z čím větší hloubky se impulz odrazil, o to větší musí být jeho zesílení. [2] [3]

1.4 Módy zobrazení

A mód je nejjednodušším typem ultrazvukového zobrazení, je jednorozměrné. Jednotlivé odrazy (echa) jsou registrovány sondou a následně jsou zobrazeny jako impulzy na časové ose. Výchylky na této časové ose odpovídají místu odrazu akustické vlny a amplituda pak znázorňuje množství odražené energie neboli intenzitu odražené vlny. Tento mód je využíván v oftalmologii a ultrazvukové defektoskopii.[2] [3]

B mód je odvozen od slova Brightness neboli jas. Od zobrazovacího módu A se liší tím, že na monitoru pozorujeme jednotlivé body (pixely) o různém stupni jasů. V dnešní době se využívá rychlého dynamického snímání a zobrazení pomocí odstupňování šedi (nejčastěji v rozmezí 0-255 stupňů pro zobrazení na běžných monitorech). Tyto různé stupně jasů pak prezentují intenzitu odražené vlny, to znamená, že čím vyšší je jas daného bodu, tím větší je intenzita odražené vlny. Struktury, které jsou zobrazené vysokým jasem, dobře odrážejí ultrazvuk a nazýváme je strukturami echogenními. Naopak méně jasné struktury odrážejí ultrazvuk podstatně hůře a nazýváme je strukturami anechogenními. B mód je v současnosti podstatou všech ultrazvukových zobrazovacích metod pro sledování měkkých tkání.[2] [3]

M mód je variací B módu. Využívá se při zobrazování pohybujících se tkání, zejména srdeční stěny či chlopní. Jedná se o jednorozměrné zobrazení, kdy na monitoru sledujeme zobrazení polohy bodu (ve skutečnosti plochy) pohybující se struktury v závislosti na čase. Tuto změnu polohy pozorujeme na přímce, jež je dána směrem šíření ultrazvukové vlny ze sondy. [2] [3]

3D zobrazení vyžaduje užití speciální sondy, která je schopna generovat trojrozměrné ultrazvukové pole. Kvalitní obraz však získáme za předpokladu, že daná struktura je po určitou dobu nehybná. Výsledný obraz je pak pomocí algoritmů rekonstruován z jednotlivých 2D řezů. [2] [3]

1.5 Zobrazovací sondy

Tvar výsledného zobrazovaného pole nám určuje použitá ultrazvuková sonda. Nejčastěji se v diagnostice využívají tři typy sond, jsou to : lineární, konvexní a sektorová (podrobněji popsáno níže). Dalšími typy sond mohou být například sondy transrektální (vyšetření rekta a prostaty), transvaginální (vyšetření oblasti malé pánve u žen), transesofagiální (vyšetření srdce), laparoskopické ultrazvukové sondy (užívané u chirurgických zákroků) a další.[2] [3]

Lineární sondy mají jako podklad měniče uspořádané v řadě, jež má tvar přímky. Výsledný obraz má tvar obdélníku. Nejčastěji se využívají pro zobrazování orgánů uložených blízko povrchu a volíme zde vyšší frekvenci(5-10 MHz).[2] [3]

Konvexní sondy mají uspořádané měniče také v řadě, ovšem podklad těchto měničů je konvexní. Výstupní obraz z této sondy má tvar výseku mezikruží. Využívají se pro zobrazování orgánů uložených hlouběji pod povrchem. Frekvence volíme nižší než u sond lineárních (2,5-5 MHz). [2] [3]

Sektorové sondy mohou mít dva způsoby technického provedení. Starší a dnes již méně užívaným způsobem je konstrukce sondy za pomoci mechanického rotačního měniče. Dnes je však více užíván model kdy je ultrazvukový svazek vychylován elektronicky na principu phased array. Velkou výhodou je zde malá vstupní plocha a zároveň sejmutí velkého řezu zobrazované plochy. Tyto sondy se používají zejména k zobrazování hlouběji uložených orgánů z mezižebních oblastí. Pracovní frekvence této sondy se pohybují nejčastěji v rozmezí 2-3 MHz. [2] [3] [5]

1.6 Kontrastní látky v ultrasonografii

Kontrastní látky jsou mikrobubliny, které při správně zvolené frekvenci rezonují s dopadajícím ultrazvukovým zářením a odráží tak větší počet ultrazvukových vln. Jsou využívány pro zvýraznění rozhraní krevního řečiště od okolní tkáně. V řečišti je potřeba rozptýlit kontrastní látku. Aby došlo k rozptýlení látky musí být velikost jejich mikrobublin srovnatelná s velikostí červené krvinky, aby procházela cévním

řečištěm včetně kapilár, daná velikost tedy musí být v rozmezí 7-10 μm . Některé kontrastní látky vykazují tzv. specifickou hepatickolineární fázi, kdy dojde ke kumulaci mikrobublin v určitém orgánu. Ke kumulaci dochází zpravidla 2-5 minut po aplikaci kontrastní látky. [7] [8]

Mikrobubliny z normálním plynem nelze použít, protože jsou moc velké a rychle se rozpustí (nestabilní). Zapouzdřením mikrobublin docílíme toho, že se stanou více stabilními a zabráníme jejich rychlému rozpuštění. Tento plášť je tvořen biologicky kompaktním surfaktantem sloužící pro minimalizaci reakcí.[7] [8]

Využití kontrastních látek v různých odvětvích je různé, konkrétní kontrastní látky lze používat pouze takové, které jsou schválené danou legislativou příslušné země. V ČR jsou tyto mikrobublinové kontrastní látky povoleny v kardiologii a radiologii, jedná se o *SonoVue (by Bracco)*.

První kontrastní látka určená pro ultrasonografii byla použita roku 1968. Jako první byly použity mikrobublinky roztřepaného fyziologického roztoku, ty však byly moc velké na to, aby prošly plicním řečištěm, a tak bylo jejich působení omezeno pouze na venózní řečiště a pravou polovinu srdce. Dalším problémem této kontrastní látky bylo, že tyto mikrobubliny měly velice krátkou stálost. Dalšími prvotně užívanými kontrastními látkami s velice krátkou dobou životnosti byli : Albunex, Levovist a Sonazoid. Výše popsané kontrastní látky jsou označovány jako skupina první generace kontrastních látek pro ultrasonografii.[6] [7]

S postupem času docházelo k rozvoji kontrastních látek, které se podávají intravenózně. Jejich délka životnosti se prodloužila na několik málo minut a jejich mikrobublinky již byly dostatečně malé na to, aby pronikly do systémového oběhu. Mezi tuto skupinu řadíme např. tyto kontrastní látky: Optison, SonoGen a SonoVue.[6] [7]

Nejnovější tzv. třetí generaci jsou kontrastní látky, které mají zlepšené vlastnosti stability a echogenity. Za pomoci jejich mikrobublinek lze zobrazovat i složitější perfuzi jednotlivých orgánů, jako je například srdce. Patří sem látka EchoGen.[6] [7]

1.7 Mechanický index

Mechanický index je intenzita ultrazvukového vlnění, jež působí mikrobubliny kontrastní látky a na tkáně. Jedná se o poměr (1.5) vrcholového tlaku P_r [MPa] ku

odmocnině střední frekvence ultrazvukové sondy f [MHz]:

$$MI = \frac{Pr}{\sqrt{(f)}}. \quad (1.5)$$

Mechanický index nabývá hodnot od 0 do 2. Tento mechanický index se nastává v závislosti na použité kontrastní látce, důležité je aby nedošlo k překročení prahu destrukce zvolené kontrastní látky. U většiny moderních ultrazvukových přístrojů probíhá výpočet mechanického indexu automaticky na základě zadání zvoleného preparátu. Všeobecně je dáno, že vyšší mechanický index přispívá k rychlejší destrukci mikrobublin, proto se u vyšetřování využívá spíše nižších hodnot mechanického indexu. Volba nižšího mechanického indexu vede k tomu, že brání destrukci mikrobublin a zároveň zlepšuje poměr signál-šum, neboť tkáň je oproti kontrastní látce více nelineární a vyžaduje tak vyšší mechanický index pro harmonické odezvy. Užitím nižších hodnot mechanického indexu tedy dochází k silnější odezvě mikrobublin než okolní tkáň a není tak potřeba signál z kontrastní látky zesilovat oproti tomu, kdybychom užili vyššího mechanického indexu.[7] [8] [9]

1.8 Nelineární vlastnosti mikrobublin

Akustická vlna je v tomto případě tvořena harmonickým (nelineárním) signálem. Pokud dopadne ultrazvuková vlna na mikrobublinu kontrastní látky tak se změní její velikost podle tlaku : při sníženém tlaku se zvětšují, naopak při vyšším tlaku se mikrobubliny zmenšují. Tato změna probíhá i v okolí měkké tkáňe, avšak u kontrastní látky je změna mnohem větší. Při vhodně zvolené frekvenci pak mikrobubliny kontrastní látky začnou oscilovat. Při tomto ději pak dochází k asymetrické oscilaci, jež má za následek vznik vyšší harmonické frekvence. Takto vzniklé frekvence následně detekujeme pomocí speciálních technik zobrazení. Jednou ze speciálních metod zobrazení je například aktuálně rozšířená metoda Phase inversion. Tato metoda, také nazývaná jako otočená fáze, využívá principu, kdy je nosná frekvence odstraněna pomocí dvou pulsů s opačnou fází vlnění. Pokud provedeme součet, dojde k negaci těchto pulzů, zatímco vyšší odražené harmonické frekvence od mikrobublin kontrastní látky se sčítají. [8] [10] [12]

1.9 Metody perfuzní analýzy

Metodu perfuzní analýzy za pomoci ultrazvukových kontrastních látek si můžeme rozdělit do dvou skupin. První metodou je podání infuze s kontrastní látkou. U této metody je zapotřebí dostatek času, než se ustálí koncentrace kontrastní látky

v oběhu. Druhou, více užívanou metodou je podání látky jako bolusu (bolus = jednorázová dávka léku, podaná během krátké doby do žíly, poté doplňovanou dlouhodobě po malých dávkách). Tato metoda je častěji upřednostňována, protože trvá kratší dobu, je méně náročná na finance, postačí menší objem kontrastní látky, má jednodušší aplikaci atd.[8] [11]

Po podání kontrastní látky nasnímáme data. Snímáme intenzitu pixelů, která vyjadřuje změnu intenzity v závislosti na čase v předem vybrané oblasti zájmu ROI (Region Of Interest), odpovídá dané koncentraci v místě a čase. Pro nízké hodnoty koncentrace kontrastní látky platí přibližně lineární vztah mezi intenzitou ultrazvukového vlnění a koncentrací kontrastní látky. Z těchto dat pak sestavíme perfuzní křivku. Následná analýza této křivky je důležitá a vede k odhadu perfuzních parametrů tkáně. Mezi perfuzní parametry patří:

- AUC (Area Under Curve) – plocha pod křivkou
- MTT (Mean Transit Time) – střední doba průtoku
- Tp (Time To Peak) – čas do maximální intenzity
- Maximální intenzitu

Pro získání perfuzních parametrů se využívá různých metod, pro další práci byly vybrány metody, které spočívají v aproximaci naměřených hodnot (perfuzních křivek) pomocí vhodných matematických modelů, protože matematické modely jsou založeny na podobnosti tvaru perfuzní křivky a specifické matematické funkce. Pro aproximaci se pak používají funkce jako: lognormální rozložení, gamma funkce, či pomocí modelu LDRW, které jsou popsány viz dále.

2 MODELÝ

2.1 Matematické modely

Matematický model reprezentuje popis daného modelu pomocí matematických prostředků, tzn. matematických rovnic a pravděpodobnostních konstant. Matematické rovnice pak vyjadřují vztahy mezi jednotlivými prvky systému, pomáhají nám k pochopení jejich chování a struktury. Matematické rovnice pak slouží k realizaci počítačového modelu. Pomocí počítačového modelu můžeme simulovat chování modelového systému, který reprezentuje chování modelu reálného. Celý tento cyklus má i praktické využití a to například takový, že pomocí matematických modelů lze v určité oblasti realizovat model perfuze. [8][13][14]

Klasifikace matematických modelů:

Rozdělení podle charakteru znalosti

- *Apriorní* – bývají také známé pod názvem teoretické, protože využívají existujících znalostí a předpokladů.
- *Aposteriorní* – neboli empirické modely, vycházejí z dat, které byly získány při experimentu. Tato naměřená data se pak vhodně aproximují.

Rozdělení podle závislosti na čase

- *Statické* – u statických modelů není změna velikosti veličiny závislá na změně časové základny. Statické modely popisují pouze ustálené stavy. Matematický model statického systému můžeme vyjádřit soustavou nelineárních rovnic, jedná se o systémy, které jsou bez paměti.
- *Dynamické* – hlavní rozdíl oproti statickým systémům je ten, že dynamické systémy zahrnují časový parametr a sledují tedy vývoj veličiny čase. Jedná se o systémy s pamětí a jejich popis je proveden pomocí soustavy diferenciálních nebo diferenčních rovnic.

Rozdělení podle struktury modelů

- *Popisné* – modely popisují pouze výstup systémů, parametry jsou zde pouze popisné hodnoty, které nijak nesouvisí s reálnými parametry modelu.
- *Mechanistické* - tyto modely zahrnují i popis struktury systému, subsystémů, vnitřních parametrů a veličin systému.

Rozdělení dle vlivu veličin na výstupu

- *Stochastické* – tyto modely zahrnují jevy nahodilého charakteru, tzn., že při simulaci bude výsledný průběh pokaždé odlišný od předchozího výstupu.
- *Deterministické* – parametry a průběhy jsou u těchto modelů neměnné, z toho vyplývá, že při každém průběhu simulace dostaneme stejný výsledek.

Rozdělení dle nezávislosti / nezávislosti vstupů

- *Statické* – tyto modely jsou nezávislé na vstupních veličinách a zároveň jsou nezávislé na chování systému v minulosti, protože tyto systémy nemají paměť.
- *Dynamické* – dynamické modely jsou takové, u kterých nalezneme paměť, to znamená, že jsou závislé na jejich průběhu v minulosti.

Rozdělení podle přítomnosti / nepřítomnosti vstupu

- *Diskrétní* – modely popisují vstupy a výstupy, popřípadě stavy v určitých časových bodech rozložených na časové ose.
- *Spojité* – modely ukazují průběh systému v souvislém čase, tedy v každém časovém okamžiku můžeme zjistit parametry systému.

Rozdělení dle platnosti superpozice

- *Lineární* – jsou vždy, pokud platí u modelu princip superpozice, pak model je lineární.
- *Nelineární* – mezi nelineární systémy řadíme všechny biologické a reálné modely. [13][14]

2.2 Farmakokinetické modely

Farmakokinetika se zabývá distribucí léčiva do organismu a sleduje časovou závislost distribuce po podání léčiva. Protože distribuce léčiva v organismu je velmi složitý děj, zavedlo se zjednodušení modelů do kompartmentů. Jednotlivé kompartmenty reprezentují úseky, ve kterém je léčivo rovnoměrně rozptýleno (například do tkáně). Farmaka mohou být podávána v různých formách, a také jsou v různých formách odbourávána z organismu. Pokud procesy odbourávání realizujeme pomocí matematických modelů, můžeme získat časové průběhy distribuce. Jako praktický příklad využití farmakokinetických modelů může být odvození teoretických rozložení jako je například gamma rozdělení. [13][17]

Distribuci léčiv si můžeme rozdělit do 3 skupin

- *Resorpce* - reprezentuje přesun léčiva z konkrétní tkáně do krevního řečiště. V této fázi distribuce dochází ke zpoždění účinku a do cílové tkáně se nikdy nedostane celá dávka léčiva.
- *Distribuce* - v této fázi dochází k transportu léčiva do tělních tkání a orgánů. Chování farmaka v této fázi závisí na způsobu podání: v případě intravenózního podání odpadá fáze resorpce (léčivá látka je podána přímo do krevního oběhu), u extravaskulárního podání je potřeba s resorpční fází počítat. V tomto případě má farmakum tendenci se rovnoměrně rozptýlit do celého organismu.
- *Eliminace* - je fáze vyloučení léčiva z organismu, může probíhat ve formě biotransformace, exkrece ledvinami, popřípadě i vyloučení dechem.

S farmakokinetickými modely velmi úzce souvisí modely kompartmentové. Kompartment je část (např. orgán nebo tkáň) v lidském těle, který v sobě soustřeďuje sledovanou vlastnost (např. koncentraci, množství ...). Kompartmentové modelování nám také pomáhá lépe pochopit strukturu, substruktury a funkci celého modelu.

2.2.1 Parametry farmakokinetických modelů

Před samotným popisem kompartmentových modelů je potřeba uvést základní farmakokinetické parametry. Tyto parametry řadíme do dvou skupin: Primární, sekundární.

Primární parametry

Primární parametry také nazývané, jako parametry závislé na variantě modelu a řadíme sem :

Distribuční prostor (objem) V_d

Distribuční prostor udává poměr mezi množstvím farmaka v organismu a jeho koncentrací v krevní plazmě v čase t . Distribuční dobrý prostor můžeme chápat jako objem tekutiny, ve kterém se léčivo musí rozpustit, aby dosáhlo stejné koncentrace jako v plazmě. Distribuční prostor dán vztahem 2.1 :

$$V_d = \frac{D}{C_0}, \quad (2.1)$$

kde D [mg] je dávka, C_0 [$mg \cdot l^{-1}$] je koncentrace léčivav krevní plazmě. Jednotkou distribučního prostoru V_d je [l] nebo [$l \cdot kg^{-1}$].

Clearance CL

Clearance vyjadřuje všechny eliminační procesy, patří sem: eliminace ledvinami, střevy, játry, chemickým předměty atd. Rychlost eliminace je udávána v jednotkách množství za čas. Clearance je popsána vzorcem 2.2 :

$$CL = \frac{v_e}{C_0}, \quad (2.2)$$

kde v_e [$mg \cdot l^{-1}$] je rychlost eliminace a C_0 [$mg \cdot l^{-1}$] koncentrace látky v krvi.

Sekundární parametry

Do skupiny sekundárních parametrů řadíme takové parametry, které jsou nezávislé na modelu, a které jsou odvozeny z parametrů primárních.

Biologický poločas eliminace $t_{1/2}$

Biologický poločas eliminace je takovým časem, který je potřebný k tomu, aby plasmatická koncentrace léčiva byla snížena na polovinu jeho počáteční hodnoty. Jako jednotka je užívána hodina, v případě kratšího poločasu se jako jednotka užívá minuta nebo v případě dalšího poločasu je možné jako jednotku užít den. V distribučním prostoru má průběh koncentrace léčivé látky exponenciální charakter. Biologický poločas eliminace je dán vzorcem 2.3:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e} = \frac{0,693 \cdot D}{CL}, \quad (2.3)$$

kde k_e je konstanta rychlosti eliminace, D je distribuční prostor, CL je clearance.

Plocha pod křivkou AUC

Plocha pod koncentrační křivkou je nejdůležitějším parametrem k určení biologické dostupnosti, je přímo úměrná množství měřeného farmaka v organismu. Plocha pod koncentrační křivkou je časově závislá na množství léčiva, které bylo podáno a nezávisí na rychlosti dopravy léčiva do daného místa.

Biologická dostupnost F Biologická dostupnost je parametr, který udává, kolik aktivního farmaka se dostane do daného orgánu při jeho transportu organismem. Nabývá hodnot od 0 do 1 (což reprezentuje 0 až 100%). Vstřebatelnost a degradace látky hrají hlavní roli při výsledném sníženém množství podané dávky v cílové tkáni. Vzorec

$$F = \frac{AUC}{AUC_{iv}} \cdot 100\%, \quad (2.4)$$

reprezentuje biologickou dostupnost zvolené lékové formy AUC ku ploše pod křivkou stejné dávky, ale v podobě intravenózního podání AUC_{iv} (protože u intravenózního podání aplikujeme farmakum rovnou do krevního řečiště). [14][17]

Všechny tyto parametry mají vysokou variabilitu, proto distribuce léčiv mohou ovlivnit různé faktory, jako jsou: genetické dispozice, onemocnění, metabolické poruchy, věk, pohlaví. Z toho vyplývá, že při stejné dávce vztahované na 1 kg tělesné hmotnosti nebo na jeden m^2 povrchu těla se bude výsledná koncentrace v krvi navzájem lišit. Farmakokinetické parametry bývají odhadovány dvoustupňovou metodou, tzn., že nejprve u skupiny testovaných jedinců podáme farmakum a měříme koncentraci v plasmě, následně pak nastává druhá fáze, která zahrnuje modelování vztahů mezi parametry daného jedince farmakokinetickými vlastnostmi. [14]

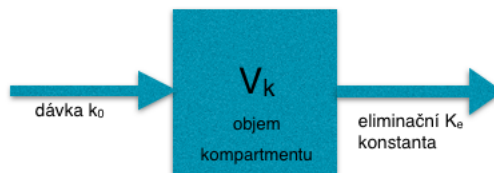
2.2.2 Kompartmentové modely

Jednokompartmentové modely

U jednokompartmentového modelu hovoříme o nejjednodušším typu, kdy je léčivo podáváno buď intravenosně nebo extravaskulárně. V případě extravaskulárního podání musíme brát v potaz přítomnost resorpční fáze. Jednokompartmentové modely se používají k popisu látek, které se rychle a rovnoměrně distribuují do tkání. Pohyb léčiva probíhá pouze v jednom směru, to je reprezentováno eliminací. U těchto modelů se také nepředpokládá prodleva mezi podáním látky a rozptýlení v krvi.[17] Na obrázku 2.1 pak můžeme vidět příklad reprezentace nitrožilního podání farmaka, kdy se předpokládá jednorázové rozptýlení v krvi. Množství léčiva pak můžeme vyjádřit rovnicí:

$$\frac{dV_{k(t)}}{dt} = -k_e \cdot V_{k(t)}, V_k(0) = V_{k0}, \quad (2.5)$$

kde počáteční podmínkou rovnice je dávka V_{k0} , vstup kompartmentu k_0 je nulový a konstanta k_e udává rychlost eliminace farmaka z kompartmentu.[13]



Obr. 2.1: Jednokompartmentový model nitrožilní injekce

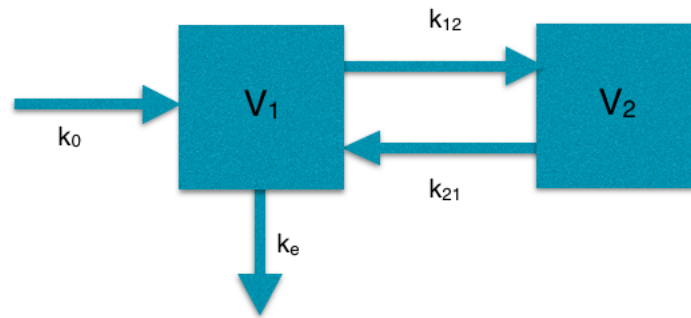
Dvoukompartmentový model

U dvoukompartmentových modelů (obr. 2.2.2) je obtížnější řešit jejich vnitřní strukturu. Využívají se k popisu při perorálním a intramuskulárním podání farmaka. Vyskytují se zde dvě rychlostní konstanty, v nichž jedna představuje přechod látky ze svalů do plazmy a druhá reprezentuje eliminaci farmaka z plazmy za pomoci ledvin. Na obrázku 2.2 vidíme schéma dvoukompartmentového perorálního podání léku, kde V_1 představuje trávicí trakt, V_2 znázorňuje krevní plasmu. Konstanta k_0 značí dávku farmaka, k_e je konstanta eliminace léčiva a k_a je absorpční konstanta.



Obr. 2.2: Dvoukompartmentový model perorálního podání farmaka

Další variantou dvoukompartmentového modelu 2.2.2 je model, který může být rozdělen na krevní oběh a tkáň, viz obrázek 2.3 Krevní oběh reprezentuje veličina V_1 , veličina V_2 představuje tkáň. Konstanta k_0 značí dávku farmaka, k_e je konstanta eliminace léčiva, k_{12} a k_{21} jsou pak konstantami rychlostními. [13][17]



Obr. 2.3: Dvoukompartmentový model s rozdělením na krevní oběh a tkáň

2.3 Matematické modely pro perfusní modelování

2.3.1 Log-normální rozložení

Tento matematický model slouží pro odhad předpokládaného průběhu perfuzních průběhů (křivek). Výsledné křivky jsou nesymetrické (viz 2.3.1), z toho důvodu se hodí pro aproximaci dat s rychlým nárůstem a pozvolným poklesem. Model je vhodný pro velké množství nezávislých náhodných hodnot. Log-normální distribuční funkce je dána se spožděním t_0 je dáno vztahem 2.6:

$$I(t) = \frac{AUC}{\sqrt{2\pi}\sigma(t-t_0)} e^{(-[\ln(t-t_0)-\mu]^2)/(2\sigma^2)} + I_0; t > t_0, \quad (2.6)$$

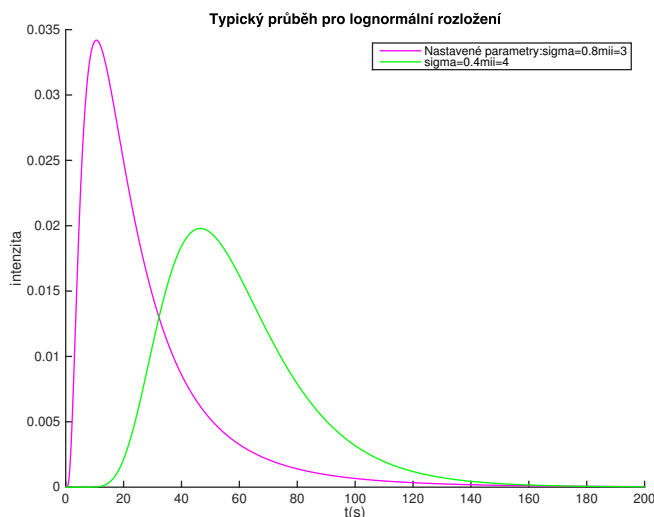
$I(t)$ je odražená intenzita signálu jako funkce času, t_0 je čas odpovídající nástupu kontrastní látky a čas t je nezávislá proměnná, to je vstup do modelu, kdy započalo měření. Většinou však bývá nastaven na nulu, toto nastavení se provede pomocí ořezání dat, v době okamžiku nástupu kontrastní látky, protože je velice těžké přesně odhadnout daný okamžik počátku projevu kontrastní látky v dané oblasti zájmu (ROI). [8]

Díky transformaci rychlosti průtoku, kdy dojde k převodu rovnice do log-normálního rozdělení. Díky tomu pak můžeme určit parametry MTT a t_p následujícími vztahy 2.7, 2.8:

$$MTT = e^{\mu+\sigma^2/2}, \quad (2.7)$$

$$t_p = e^{\mu-\sigma^2}, \quad (2.8)$$

proměnná μ odpovídá průměru a slouží pro horizontální úpravu výsledné křivky, zatímco proměnná σ je směrodatná odchylka a s její změnou se nám mění strmost odhadovaného průběhu. Je využívána například pro sestavování křivek pro ukazatele modelů ředění. Log-normální funkce byla také využita k odhadu časové křivky intenzity při fantomovém měření na ex vivo modelu tlukotu srdce.[8]



Obr. 2.4: Ukázka typických průběhů lognormálního rozložení

2.3.2 Gamma funkce

Gamma funkce je funkcí hustoty pravděpodobnosti rozložení veličiny, je užívána jako křivka intenzity jasových signálů. Gamma funkce má svůj specifický tvar průběhu, který se dá upravovat pomocí vstupních parametrů. Vstupními parametry jsou α a β , nejčastěji se jejich nastavení volí na hodnoty: $\alpha = 2$, $\beta = 6$ nebo kombinace : $\alpha = 6$, $\beta = 6$ (obr. 2.5). Gamma funkce se využívá pro modelování transportu léčiva v krevním oběhu. [10][8]

V porovnání s log-normálním modelem rozložení dávají oba modely podobné výsledky. Hlavní rozdíl nastává při velké strmosti (malý počet vzorků), kdy log-normální funkce je v blízkosti místa počátku zaoblená. [8]

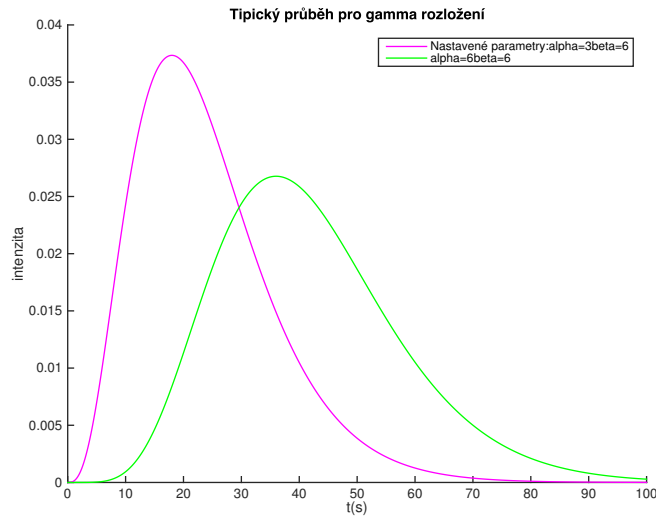
Níže uvedený vzorec 2.9 reprezentuje vyjádření gamma variate funkce, která upravuje původní křivky intenzity jasových signálů:

$$I(t) = \frac{AUC}{\beta^{\alpha+1}\Gamma(\alpha+1)}(t-t_0)^\alpha e^{-(t-t_0)/\beta} + I_0, \quad (2.9)$$

kde $\alpha \equiv n - 1$. Termín $\beta^{\alpha+1}\Gamma(\alpha+1)$ normalizuje gamma variate funkci tak, že $(I(t) - I_0)$ je pravděpodobnostní distribuce, která blíží k jedné, pokud je AUC rovno 1. U této gamma variate funkce lze využít výhodných vlastností pro výpočet MTT (2.10) a t_p (2.11):[8][10]

$$MTT = \beta(\alpha + 1), \quad (2.10)$$

$$t_p = \alpha \cdot \beta. \quad (2.11)$$



Obr. 2.5: Ukázka typických průběhů gamma funkce

2.3.3 LDRW

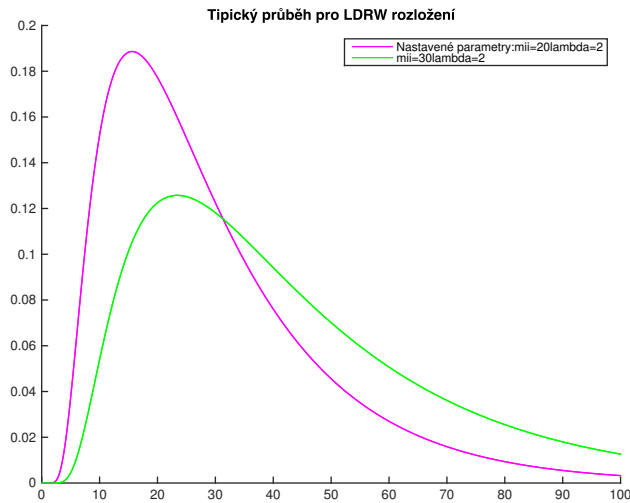
Lokal Density Random Walk sleduje chování kontrastní látky v v úseku cévy s konečnou délkou (např. části cévy). Předpokladem pro správné vystupní výsledky je zajištění konstantního proudění zkoumanéh obsahu (tekutiny), protože proudění má vliv na následné rozředování látky. Můžeme jím tedy popsat například chování mikrobublin v kontrastní látce po její aplikaci. Pohyb kontrastní látky lze matematicky popsat, jedná se kombinaci podélné difuze a lineárního proudění. Popis modelu si můžeme vyjádřit vzorcem [10]2.12:

$$I(t) = AUC \cdot \left(\frac{e^\lambda}{\mu}\right) \sqrt{\frac{\mu}{(t-t_0)} \frac{\lambda}{2\pi}} \cdot \exp\left[-\frac{1}{2}\lambda\left(\frac{\mu}{(t-t_0)} + \frac{(t-t_0)}{\mu}\right)\right] + I_0. \quad (2.12)$$

Parametr $\mu \equiv x_0/v \cdot x_0$ je vzdálenost mezi vstupní a výstupní oblastí zájmu. Parametr λ definujeme jako $\lambda \equiv \mu v^2/2D$. Jak je již patrné jako vstupní parametry máme λ a μ . Se zvyšujícím se parametrem λ roste symetrie průběhu (obr. 2.3.3).[10] U toho průběhu je rovněž možno stanovit MTT (2.13) a t_p (2.14) jako:

$$MTT = \mu, \quad (2.13)$$

$$t_p = \left(\frac{\mu}{2}\right) (\sqrt{1 + 4\lambda^2} - 1) \quad (2.14)$$



Obr. 2.6: Ukázka typických průběhů LDRW funkce

2.3.4 Ostatní perfuzní modely

FPT Stejně jako u modelu LDRW je model FPT také řešením šíření kontrastní látky v řečišti. Jediný rozdíl mezi těmito dvěma modely je podmínka na výstupu. To znamená, že FPT indikátor může procházet pouze jednou přes rozhraní, zatímco LDRW roztok umožňuje více průchodů. Z tohoto důvodu, v modelu FPT, MRT shoduje s MTT. Řešení FPT modelu zastupuje rovnice 2.15 :

$$I(t) = AUC \cdot \left(\frac{e^\lambda}{\mu}\right) \sqrt{\frac{\lambda}{2\pi}} \left(\frac{\mu}{(t-t_0)}\right)^{3/2} \cdot \exp\left[-\frac{1}{2}\lambda\left(\frac{\mu}{(t-t_0)} + \frac{(t-t_0)}{\mu}\right)\right] + I_0. \quad (2.15)$$

Lagged Normal Function byla navržena jako model pro diluční křivky pro případ, kdy se krev z velké tepny vlévá do mikrovaskulárních lůžek. Obecně platí, že Lagged Normal Functions jsou konvolucí z Gaussovy funkce hustoty s s jednou nebo více exponenciálními průběhy. [10]

3 OPTIMALIZAČNÍ METODY

3.1 Fitness funkce

Fitness funkce, neboli kriteriální funkce slouží k ohodnocení kvality výsledku. Funkce 3.1 byla použita u všech realizovaných metod. Jedná se součet kvadrátů mezi naměřeným (simulovaným) signálem a předepsaným průběhem.

$$fitness = \sum_{i=1}^N (IN - y)^2, \quad (3.1)$$

kde IN jsou vstupní hodnoty, a y jsou nově vypočítané hodnoty.

3.2 Úplné prohledávání

Principem je vytvoření prázdné matice o velikosti, která odpovídá délkám vygenerovaných rozsahů vstupních parametrů. Následně se tato matice plní vypočtenými hodnotami parametrů. Vypočte se kriteriální funkce dle vzorce 3.1 a v dalším kroku dojdou k vyhledání parametrů s nejmenším ohodnocením. Tím získáme parametry matematického modelu, které jsou pro daný problém optimální.

3.3 Slepé prohledávání

Slepé prohledávání patří mezi základní stochastické algoritmy. [18]. U této metody si generujeme náhodná čísla pro parametry dané funkce. Z těchto čísel probíhá výpočet funkce, a následný výpočet kriteriální funkce. Kriteriální funkce se počítá dle vzorce 3.1. Výsledek je závislý na počtu spuštěných iterací. Realizaci najdeme ve skriptu *prohledavani.m*

3.4 Nelineární metoda nejmenších čtverců

Tato metoda je metodou z optimalizačního toolboxu software Matlab. Funkce funguje tak, že ke vstupním datům ($xdata$) hledáme výstupní data $ydata$. Vstupními i výstupními daty jsou vektory o určité délce, proměnná $F(x, xdata)$ je vektorově-proměnná funkce. Tato funkce hledá výsledek tak, že hledá nejvhodnější koeficient x pro rovnici:

$$\max_x \frac{1}{2} \|F(x, xdata) - ydata\|_2^2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^m (F(x, xdata_i) - ydata_i)^2. \quad (3.2)$$

V příloze lze tuto funkci spustit pomocí skriptu *LognLSQ.m*, *LSQLDRW.m* nebo *gamaLSQ.m*, záleží, pro které rozložení má být funkce *LSQcurvefit* spuštěna.

3.5 Genetické algoritmy

Základní myšlenkou genetických algoritmů je podle Darwinovy teorie přirozený výběr nejlépe přizpůsobeného jedince ve populaci. Pro vyjádření míry přizpůsobení se zavádí tzv. *kvalita*, kterou si můžeme také vyložit jako schopnost přežití a reprodukce nejlepšího jedince. Jedinci, kteří mají vyšší hodnotu fitness mají i vyšší pravděpodobnost přežití a zároveň se tím zvyšuje pravděpodobnost reprodukce jejich genů pro další generace. Mimo reprodukce se zde uplatňuje i mutace, jež reprezentuje náhodnou změnu změny genetické informace.[19] Mutace probíhá na jednotlivých genech, což jsou podsložky chromosomu. Každý jedinec má svůj unikátní genotyp, který reprezentuje kompletní genetický popis organismu. Výrazem fenotyp se označuje fyzický popis genotypu. Alela slouží jako obecný pojem pro vyjádření hodnot, které geny mohou nabývat. [18]

S využitím křížení a reprodukce vzniká nová generace jedinců, kteří mají některé vlastnosti od rodičů a zároveň i odlišné, které byly způsobeny mutacemi v procesu reprodukce. Pokud tento vývojový cyklus necháme několiknásobně opakovat (v řádu desítek až stovek opakování) dostaneme populaci s vysokým ohodnocením, která může představovat optimální řešení daného problému - globálního optima. Ne vždy nutně musí populace dojít do globálního optima. Může nastat situace, kdy je populace ve velké míře ovlivněna náhodnou mutací, začne degradovat a její vývoj se ustálí v řešení, které má podobu lokálního minima. [20]

3.5.1 Genetické algoritmy s binárním kódováním

U genetických algoritmů s binárním kódováním může gen nabývat pouze dvou hodnot: 0 nebo 1. Jednotlivé jedince zde reprezentuje náhodně vygenerovaný binární řetězec o určité délce. Po vygenerování populace nastává kvalitativní ohodnocení každého jedince, hledá se takový jedinec, který má nejvhodnější vlastnosti pro řešení daného problému. Nejjednodušším příkladem ohodnocení je součet jednotkových bitů ve vektoru, který reprezentuje daný chromosom jedince (v této práci není použitý, jedná se pouze o uvedený příklad). Po tomto ohodnocení nastane výběr dvojice jedinců, protože ti mají největší pravděpodobnost přežití a odolání nástrah ve své existenci. Vybraná dvojice bude určena k reprodukci. Nejčastější a nejjednodušší výběr dvojice se realizuje pomocí ruletového mechanismu. Ruletový mechanismus přiřadí jedinci odpovídající část na ruletovém kole podle jeho ohodnocení, tzn.

nejlépe ohodnocený jedinec zabírá na ruletovém kole největší část, a tak má největší pravděpodobnost, že náhodný výběr vybere právě jeho. To však neznamená, že by nejslabší jedinec byl automaticky vyřazen, má však nižší pravděpodobnost, že bude vybrán. Ruletové kolo vytvoříme tak, že sečteme jednotlivé ohodnocení všech jedinců v populaci a každému přiřadíme odpovídající kruhovou výseč na kole rulety. (nároznou ukázkou můžeme vidět v tabulce 3.1).[20][18]Pravděpodobnost výběru je potom dána vztahem 3.3:

$$p_i = \frac{f_i}{\sum_{j=1}^N f_j} \quad i \in \{1, \dots, N\}, \quad (3.3)$$

$$N > 0 \text{ a } f_i \geq 0 (i = 1, \dots, N),$$

kde N je velikost populace a f je fitness (kriteriální funkce). Potom stačí při každém výběru za pomoci náhodného čísla $r \in (0, 1)$ vybrat i -tého jedince. Pro každý jednotlivý výběr jedince pak zavedeme souhrnné ohodnocení 3.4:

$$\bar{f}_i = \sum_{j=1}^i p_j = \sum_{j=1}^i \frac{f_j}{\sum_{k=1}^N f_k} \quad i \in \{1, \dots, N\}, \quad (3.4)$$

$$\bar{f}_{i-1} < r \leq \bar{f}_i \quad i \in \{1, \dots, N\},$$

následně provedeme výběr i -tého jedince z rozsahu. [20]

Tab. 3.1: Příklad výše popsaného ohodnocení

číslo jedince	chromosom jedince	ohodnocení (f_i)	%zastoupení na kole rulety	kumulované ohodnocení
1	(1,0,1,0,1,0,1,0)	4	25	0,250
2	(1,1,1,0,0,1,1,1)	6	37,5	0,625
3	(0,0,0,1,0,1,0,0)	2	12,5	0,750
4	(0,0,1,1,0,1,0,1)	4	25	1,000

Počet jedinců zvolených k reprodukci získáme počtem spuštění rulety. Výstupem je totiž náhodně zvolený jedinec, který se dává do páru s dalším jedincem. Můžeme tedy říct, že ruleta vybírá náhodné páry k reprodukci. Jedinec, který se neobjeví v žádné kombinaci daných párů bude automaticky eliminován. [20]

Nyní máme určeny kombinační páry rodičů a budeme se tedy věnovat reprodukci nových potomků. K tvorbě nových potomků využíváme dva základní genetické operatory jež jsou křížení a mutace.[20]

Křížení Technik křížení existuje nepřeberné množství, avšak všechny mají společnou jednu věc, kterou je vzájemná výměna části chromosomu. Jako příklad si můžeme uveést nejjednodušší případ, kterým je v tomto případě "jednobodové" křížení, tzn. v jednom bodě (tab. 3.2). Jednobodové křížení spočívá v náhodném určení bodu mutace (v tabulce jej reprezentuje svislá čára), od toho bodu se zrekombinují zbylé části chromosomů rodičů. Tento bod má jedinou podmínku: musí být určen z množiny $[1, \dots, l - 1]$, kde l je délka chromozomu. Nemá totiž cenu volit jako bod pro křížení poslední gen, nedošlo by totiž k žádné změně.[20]

Tab. 3.2: Příklad bodového křížení

rodiče	původní chromozom	nový chromozom
1.pár	(0, 0, 1, 1, 1, 1, 0, 0)	(0, 0, 0, 0, 1, 1, 0, 0)
	(1, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 0)	(1,1, 1, 1, 1, 1, 0, 0)
2.pár	(0, 0, 1, 1, 1, 1, 0, 0)	(0, 0, 1, 1, 0, 0, 1, 1)
	(1, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 1)	(1,1, 0, 0, 1, 1, 0, 0)

Mutace Genetický operátor mutace oproti křížení pracuje s relativně malou pravděpodobností, takže genů, které podléhají mutaci je podstatně méně. Mutace pracuje na velmi jednoduchém principu, kdy u náhodně vybraného genu změní jeho hodnotu z 0 na 1 a naopak. Příklad je uveden v tab. 3.3.[20]

Tab. 3.3: Příklad bodové mutace

původní chromozom	chromozom po mutaci
(1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1)	(1, 0, 1, 1, 1, 1, 1, 1)
(1, 1, 0, 0, 1, 1, 1, 1)	(1, 1, 0, 1, 1, 1, 1, 1)
(1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0)	(1, 1, 0, 1, 0, 0, 0, 0)
(0, 0, 1, 1, 0, 0, 0, 0)	(0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0)

Nyní máme nové jedince, kteří prošli křížením i reprodukcí, a budou znovu ohodnoceni pomocí výpočtu funkce kvality. Následně tito jedinci vytvoří novou populaci. Celý výše uvedený cyklus se bude opakovat do doby splnění podmínky, kterou je maximální počet iterací.

3.5.2 Spojité genetické algoritmy

Spojité genetické algoritmy hledají optimální řešení z hlediska proměnných, které se v průběhu algoritmu optimalizují. Ideálním řešením je konvergence do globálního

optima. Spojité genetické algoritmy se od binárních genetických algoritmů liší tím, že jedince nekóduje pomocí binárních čísel, ale gen jedince je reprezentován reálným číslem. Populace je pak dána rozsahem různých reálných čísel. Tento rozdíl je v první řadě patrný na požadavcích na velikost ukládací paměti (spojité genetické algoritmy potřebují mnohem méně místa pro ukládání proměnných). Vzhledem k této změně zápisu budeme muset použít jiné genetické operátory mutace a křížení. [15][20]

Mutace bývá implementována jako změna uvnitř chromozomu, zajišťuje že v populaci může zaniknout určité genetická informace nebo naopak může dojít k obnově genetické informace z předchozích. Jeden z příkladů u spojitých genetických algoritmů může být 3.5 :

$$X_n = X + a \left(1 - \frac{i}{I_{max}} \right) \cdot (r - 0,5), \quad (3.5)$$

kde X_n nově vznikající populace, X je populace podstupující mutaci, a je váhovací konstanta, i reprezentuje aktuální iteraci, I_{max} je maximální počet iterací a r značí náhodně generované číslo z intervalu $(0,1)$. Jako příklad je uvedena tato mutace, která je použita v části realizace.

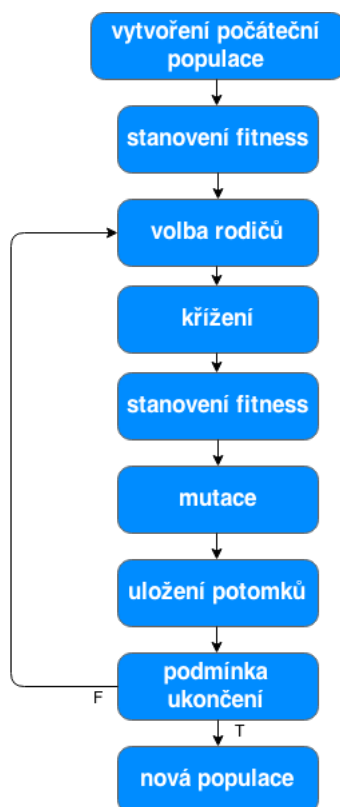
Při křížení dochází ke vzniku nových potomků z vybraného páru jedinců. Ve srovnání s binárními genetickými algoritmy už se nejedná o tak jednoduchou akci jako bylo bodové křížení. Jedním ze způsobů rekombinace nových jedinců je předpis 3.6:

$$\begin{aligned} o_1 &= 0,5 \cdot p_1 + 0,5 \cdot p_2, \\ o_2 &= 1,5 \cdot p_1 + 0,5 \cdot p_2, \\ o_3 &= 0,5 \cdot p_1 + 1,5 \cdot p_2, \end{aligned} \quad (3.6)$$

kde o_{1-3} jsou nově vznikající potomci, p_1 je náhodně vybraný rodič 1 (např. matka), p_2 je náhodně vybraný rodič 2 (např. otec). V dalším kroku nastane ohodnocení jedinců a pro další postup budou vybráni pouze dva nejsilnější potomci. Toto křížení je následně využito i v realizaci, je nazýváno jako *původní*.

Jednou z dalších variant křížení je předpis dle vzorce 4.1, který bude použit u verze algoritmu se čtyřmi nově vznikajícími potomky. Třetí variantu křížení realizujeme pomocí linecross předpisu (viz 4.3), kde vznikají přímo dva potomci a vypadáva tak z postupu mezikrok výběru nejlepšího z nich.

Z vývojovém diagramu odvodíme, jak bude vypadat další vývoj algoritmu. 3.1 Po výběru nejlepších potomků bude následovat jejich průběžné uložení do nově vznikající populace. Po vytvoření nové generace, která se nyní skládá z poloviny původních nejlépe ohodnocených jedinců a nových nejlépe ohodnocených potomků, podléhá ještě určité část populace mutaci. Po mutaci postupuje algoritmus k další iteraci, kde se celý běh opakuje dokola, dokud není splněna podmínka ukončení. Jako podmínka ukončení algoritmu byla zvolena konečná hranice počtu iterací.



Obr. 3.1: Vývojový diagram spojitého genetického algoritmu

4 REALIZACE V PROGRAMOVÉM PROSTŘEDÍ MATLAB

V této části bude podrobně rozepsána a vysvětlena struktura a funkce programu. Realizace byla provedena v programovém prostředí Matlab of firmy MathWorks, verze R2014b. K realizaci byla také použita funkce *lsqcurvefit* z toolbox Optimization. Tento toolbox je nástavbou software a jeho náplní jsou algoritmy pro optimalizaci různého charakteru. Konkrétní užitá funkce bude v další části popsána.

4.1 Genetické algoritmy

K realizaci byly využity spojité genetické algoritmy ve čtyřech verzích. Základní verzi tvoří modifikace úlohy z praktických cvičení předmětu Evoluční algoritmy (FEAL), která je upravena tak, aby vyhovovala řešenému problému. U této základní modifikace bylo využito křížení dle vzorce 4.3 a mutace dle již zmíněného vzorce 3.5. Princip fungování všech použitých algoritmů je totožný, můžeme jej popsat takto:

- náhodná generace počáteční populace
- výpočet ohodnocení každého bodu v matici (1 bod reprezentuje jednoho jedice)
- výběr kvalitnější poloviny populace
- náhodný výběr dvojice jedinců, kteří se zreprodukují
- ohodnocení vzniklých potomků a výběr dvou nejlepších
- postupné vytváření nové generace jedinců
- náhodná mutace některých jedinců z nově vzniklé populace
- postup na další iteraci
- ukončení nastane po splnění podmínky (maximální počet iterací)

Verze se čtyřmi jedinci Výsledkem jedné z úprav původního genetického algoritmu je verze, kde při křížení vznikají místo tří jedinců jedinci čtyři a jsou definovány viz 4.1:

$$\begin{aligned}o_1 &= B \cdot p_1 + (1 - B) \cdot p_2, \\o_2 &= | B \cdot p_1 - (1 - B) \cdot p_2 |, \\o_3 &= B \cdot p_1 + (1 - B) \cdot p_1, \\o_4 &= | B \cdot p_2 - (1 - B) \cdot p_1 |,\end{aligned}\tag{4.1}$$

kde B je náhodné číslo, p_1 je rodič jedna, p_2 je rodič číslo dva.

Mutate zde byla změněna dle vzorce :

$$X_n = X + \sigma N_n(0, 1), \quad (4.2)$$

kde X_n je nově vznikající populace, X je populace podléhající mutaci, σ je standardní odchylka pro normální rozložení, N_n je zde náhodné číslo z normalizovaného rozsahu normálního rozdělení.[15]

Realizaci této verze úpravy najdeme v příloze ve složce *4jedinci* a spustíme ji ze skriptu *gen_main.m*. Po spuštění se nám zobrazí konvergence kritériální funkce, jejíž výpočet je dle vzorce 3.1.

Verze linecross Tato modifikace je odlišná od předchozích tím, že ke křížení používá operátor lineárního křížení, vznikají pouze 2 jedinci, mezi kterými už se nevybírá ale rovnou tvoří nové potomky. Potomky pak vypočteme:

$$o_1 = L(r_1) \cdot p_1 + (1 - L(r_1)) \cdot p_2, \quad (4.3)$$

$$o_2 = L(r_2) \cdot p_1 + (1 - L(r_2)) \cdot p_2,$$

kde o_{1-2} jsou nově vzniklí jedinci, p_1, p_2 jsou rodičové potomků, L je náhodné číslo z rozsahu $(0, 9 - 1, 1)$. Verzi najdeme v příloze ve složce *Linear*, funkci pustíme přes skript *gen_main.m* .[15]

5 TESTOVÁNÍ ALGORITMŮ

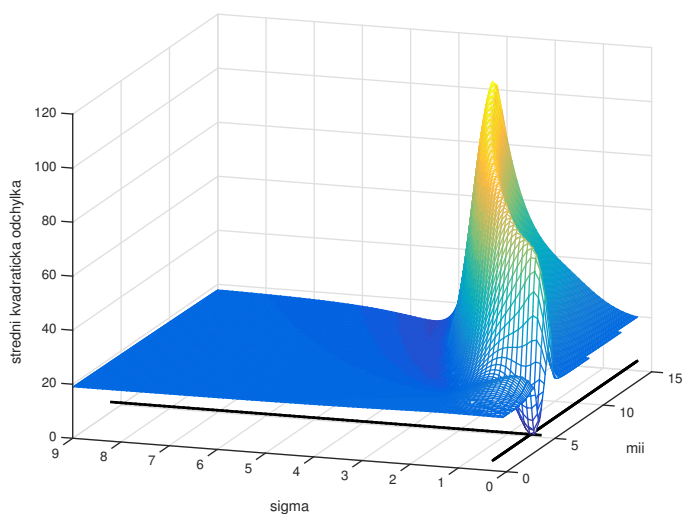
V první části bylo provedeno testování všech realizovaných metod (úplné prohledávání, slepé prohledávání, nelineární metoda nejmenších čtverců a nejlépe fungující zástupce genetických algoritmů - varianta se čtyřmi jedinci). Testování probíhalo jak na uměle vytvořených datech, které byly realizovány z průběhu LDRW modelu, dle rovnice 2.12 a jejich následnému zašumení (k signálu byl přičten náhodný šum s rozptylem 0,01), tak na reálném měřeném signálu, který byl k tomuto účelu poskytnut.

Pro účely testování genetických algoritmů byla použita jedna a tatáž vygenerovaná populace dvaceti jedinců pro každé modelové rozložení (každé rozdělení má vstupní parametry z jiného rozsahu), aby bylo možné poukázat, jak která daná metoda nejlépe funguje pro stejná vstupní data. Tyto populace najdeme v tabulce 5.1.

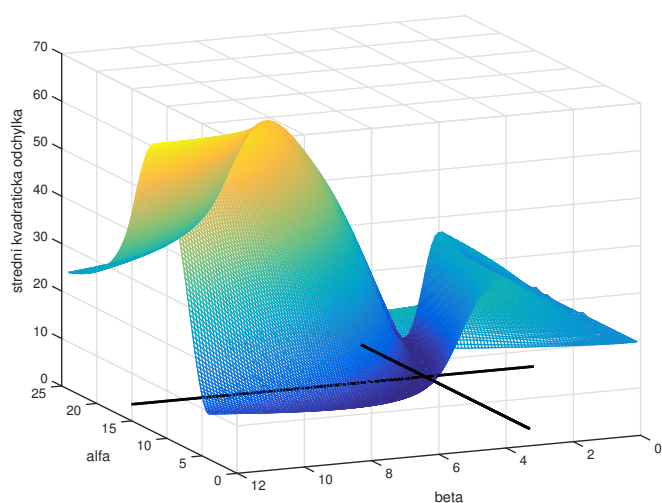
Tab. 5.1: Vstupní matice populací, které byly použity pro testování

Gamma rozdělení		Lognormální rozdělení		LDRW rozdělení	
19,0164	9,7705	0,8123	7,3326	118,7431	20,3349
9,4619	9,0034	0,4525	6,7589	58,8175	18,7299
11,9063	6,6346	0,5446	4,9872	74,1487	13,7732
10,0564	11,3603	0,4749	8,5216	62,5463	23,6615
4,5976	4,2614	0,2694	3,2123	28,3090	8,8075
5,9403	5,1278	0,3199	3,8603	36,7299	10,6204
16,7737	7,6093	0,7279	5,7162	104,6770	15,8127
19,7565	9,2962	0,8402	6,9778	123,3851	19,3424
2,7535	2,8127	0,1999	2,1288	16,7429	5,7762
16,5752	5,4544	0,7204	4,1045	103,4321	11,3037
19,3431	11,0073	0,8246	8,2575	120,7921	22,9227
1,2507	10,4540	0,1433	7,8438	7,3173	21,7651
10,2043	0,3596	0,4805	0,2942	63,4741	0,6432
22,4695	7,2817	0,9424	5,4712	140,4005	15,1273
9,7600	2,6036	0,4638	1,9725	60,6874	5,3387
4,6054	6,6020	0,2697	4,9628	28,3576	13,7050
17,3060	1,2914	0,7479	0,9911	108,0156	2,5929
21,3366	7,3506	0,8997	5,5227	133,2951	15,2714
9,3248	11,8667	0,4474	8,9003	57,9579	24,7212
11,8555	0,8913	0,5427	0,6918	73,8301	1,7558

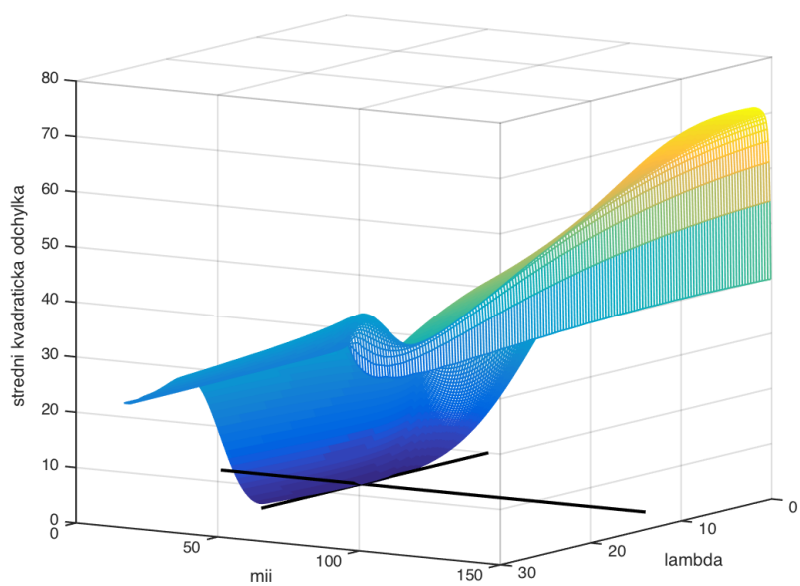
Pro simulovaná data byla provedena vizualizace pomocí 3D grafů. Na osách x a y jsou příslušné odhadované parametry teoretických rozdělení, na ose z je zobrazena součet odchylek pro danou kombinaci parametrů. Z grafu 5.1 pro lognormální rozdělení, 5.2 pro gamma rozdělení a 5.3 pro LDRW rozdělení, můžeme vidět, kde se nachází hledané globální minimum, které je pro názornost i vyznačeno.



Obr. 5.1: 3D graf pro parametry lognormálního rozdělení



Obr. 5.2: 3D graf pro parametry gamma rozdělení



Obr. 5.3: 3D graf pro parametry LDRW rozdělení

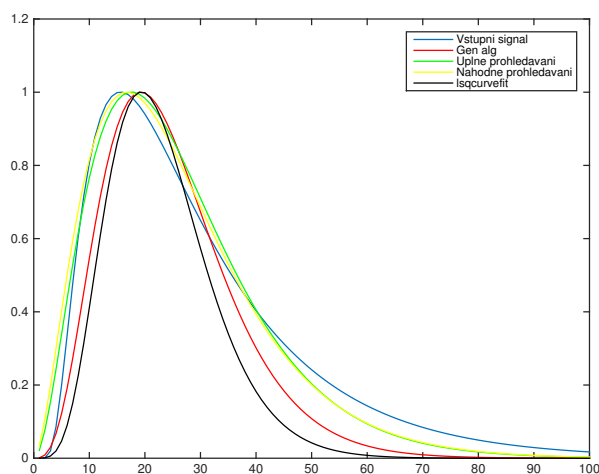
5.1 Srovnání implementovaných metod

V této části jsou prezentovány výsledky ze společného testování všech metod. Vždy je uvedena tabulka, ve které najdeme srovnání jednotlivých metod a průběhů rozložení. Z genetických algoritmů byla vybrána verze *4jedinci + původní mutace*, která se ukázala jako nejlepší z pohledu nalezení globálního extrému viz tab 5.6 a 5.5. V tabulkách jsou uvedeny hodnoty kritériální funkce (fitness). Čím je hodnota menší, tím lepší výsledek dostáváme neboť kritériální funkce je, jak bylo uvedeno dříve, požadavkem je minimalizace fitness funkce podle vztahu 3.1 dána jako součet kvadrátu mezi zkoumaným signálem a předepsaným průběhem. Pravděpodobnost mutace byla nastavena na hodnotu 0,1, vzorkovací krok byl nastaven na 1, a hodnoty v tabulkách jsou dány jako průměr z pěti opakování.

V tab. 5.2 vidíme výsledky z testování, kde byl použit pouze generovaný průběh bez zašumění. Výsledky ukazují nato, že nejlepší metodou pro odhad parametrů je genetický algoritmu a těsně za ním metoda úplného prohledávání. Logicky nejlépe dopadly průběhy pro LDRW rozložení, protože právě zněj generovaný průběh vychází. Pod tabulkou pak najdeme v grafu 5.4 průběh všech rozložení a vstupního signálu.

Tab. 5.2: Srovnání metod na uměle vytvořených datech bez šumu

uměle generovaná data honota šumu = 0,00	Gamma rozložení	Lognormální rozložení	LDRW rozložení
	fitness	fitness	fitness
<i>úplné prohledávání</i>	0,2234	0,0684	$2,0602 \cdot 10^{-13}$
<i>slepé prohledávání</i>	0,2831	1,7745	0,2714
<i>nelineární metoda nejmenších čtverců</i>	7,7458	13,2860	6,7083
<i>genetický algoritmus (varianta 4jedinci)</i>	0,23918	0,0094	$7,3525 \cdot 10^{-5}$

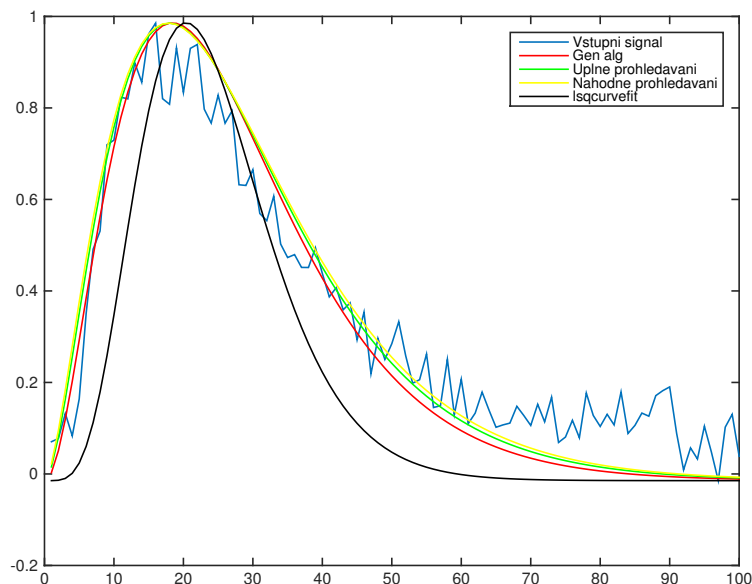


Obr. 5.4: Graf všech průběhů aplikovaných na umělá data s nulovým šumem pro gamma rozdělení

V tab. 5.3 vidíme výsledky z testování, kde byl použit generovaný průběh s náhodně vytvořeným šumem o hodnotě 0,01. Výsledky ukazují nato, že nejlepší metodou pro odhad parametrů je opět genetický algoritmus, v tomto případě dopadl ve větší míře lépe než metoda úplného prohledávání.

Tab. 5.3: Srovnání metod na uměle vytvořených datech s hodnotou šumu 0,01

uměle generovaná data hodnota šumu = 0,01	Gamma rozložení	Lognormální rozložení	LDRW rozložení
	fitness	fitness	fitness
<i>úplné prohledávání</i>	0,8269	0,3708	0,35427
<i>slepé prohledávání</i>	0,8309	0,5862	0,9956
<i>nelineární metoda nejmenších čtverců</i>	7,7458	13,2860	7,1822
<i>genetický algoritmus (varianta 4jedinci)</i>	0,2266	0,0079	0,0018

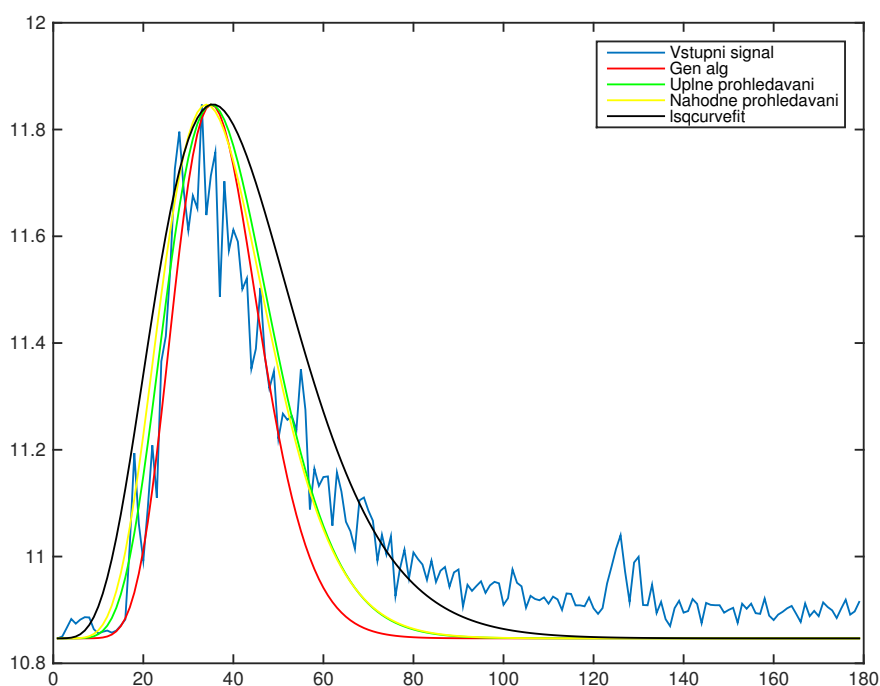


Obr. 5.5: Srovnání metod na uměle vytvořených datech s hodnotou šumu 0,01 pro gamma rozdělení

V tab. 5.4 vidíme výsledky z testování, kde byl použit naměřený signál. Výsledky ukazují nato, že zde jsou metody úplného, slepeho prohledávání a genetického algoritmu dosahují stejných hodnot kvality. Genetický algoritmus detekoval o něco hůře při hledání pro gamma rozložení. Z grafu 5.6 vidíme, že úplné a náhodné prohledávání se nejvíce blíží vstupnímu signálu.

Tab. 5.4: Srovnání metod na měřených datech

naměřená data signal3	Gamma rozložení	Lognormální rozložení	LDRW rozložení
	fitness	fitness	fitness
<i>úplné prohledávání</i>	3,5917	3,5489	3,2661
<i>slepé prohledávání</i>	3,5961	3,8768	3,2678
<i>nelinéární metoda nejmenších čtverců</i>	7,7458	13,2860	5,4730
<i>genetický algoritmus (varianta 4jedinci)</i>	3,9110	3,5764	3,2660



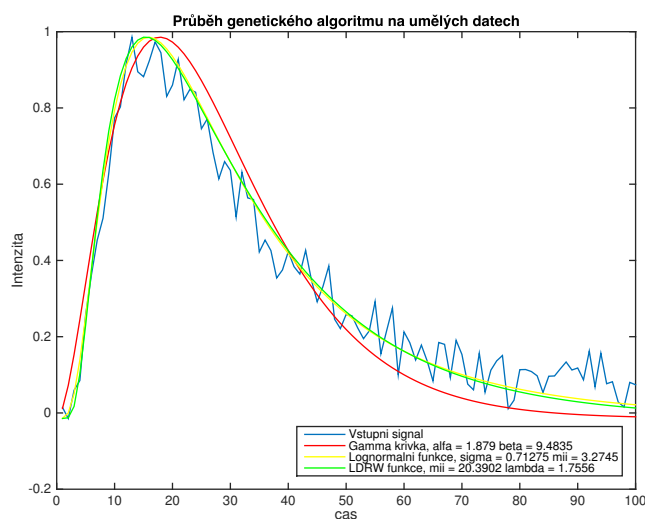
Obr. 5.6: Srovnání metod na naměřených datech

5.2 Srovnání realizace genetických algoritmů

V tabulce 5.5 jsou uvedeny všechny kombinace mutace a křížení. Pod slovem *původní křížení* nalezneme křížení dle 3.6 a pod spojením *původní mutace* rozumíme mutaci dle 3.5, mutace 4.2 je pak označována jako mutace nová. Algoritmus *4jedinci* obsahuje křížení 4.1, algoritmus *linecross* v sobě skrývá mutaci 4.3. Výsledky v tabulkách jsou průměrem z pěti opakování pro objektivnější výsledky. Z výsledků vyvodíme závěr, že metoda *4jedinci + původní mutace* na naměřeném signálu funguje nejlépe, jak je vidět i z grafu 5.7.

Tab. 5.5: Srovnání genetických metod na měřených datech

signal3	Lognormání	Gamma	LDRW
	rozložení	rozložení	rozložení
	fitness	fitness	fitness
<i>původní + původní mutace</i>	3,9243	3,6843	3,2660
<i>původní + nová mutace</i>	3,5019	3,767	3,2685
<i>4jedinci + původní mutace</i>	3,2397	3,8347	3,2660
<i>4jedinci + nová mutace</i>	3,6086	4,1507	3,2779
<i>linecross + původní mutace</i>	3,2412	3,8561	3,2660
<i>linecross + nová mutace</i>	4,1882	10,4538	5,8543

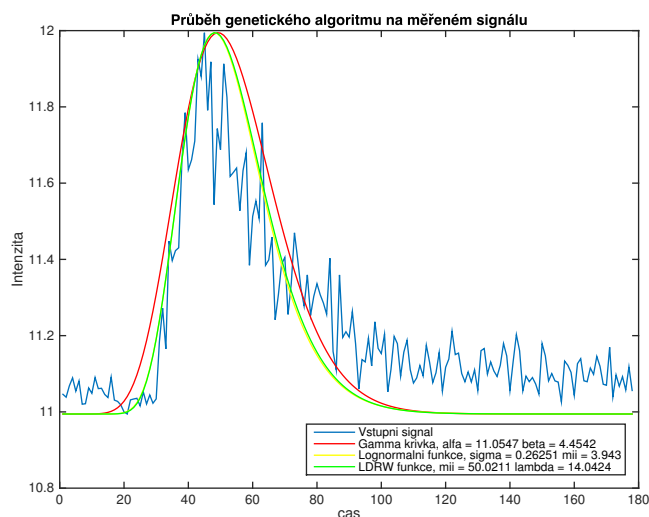


Obr. 5.7: Proložení pomocí genetického algoritmu *4jedinci + původní mutace* umělými daty

Z tabulky 5.6 vyvodíme závěr, že metoda *4jedinci + původní mutace* na simulovaný a zašuměných datech funguje nejlépe, jak je vidět i z grafu 5.8.

Tab. 5.6: Srovnání genetických metod na uměle vytvořených datech

hodnota šumu = 0,01	Lognormální rozložení	Gamma rozložení	LDRW rozložení
	fitness	fitness	fitness
<i>původní + původní mutace</i>	0,3298	0,7985	0,3672
<i>původní + nová mutace</i>	0,3433	0,8108	0,9378
<i>4jedinci + původní mutace</i>	0,3009	0,7317	0,3293
<i>4jedinci + nová mutace</i>	0,3692	0,9324	0,5898
<i>linear + původní mutace</i>	0,3562	0,8990	3,6464
<i>linear + nová mutace</i>	0,3253	0,7598	0,3505



Obr. 5.8: Proložení pomocí genetického algoritmu *4jedinci + původní mutace* měřenými daty

6 ZÁVĚR

V úvodu bakalářské práce jsou popsány základy lékařského zobrazování pomocí ultrazvuku, vznik ultrazvukových vln, tvorba obrazu a jednotlivé zobrazovací módy. V další části je popsán princip kontrastního zobrazování s využitím mikrobublin plynu a možnosti perfuzního zobrazování. Pro perfuzní analýzu byla po dohodě s vedoucím práce zvolena metoda prokládání naměřených dat pomocí vhodných matematických modelů - konkrétně lognormálního rozdělení, gamma funkce a LDRW modelu. Pro prokládání jsou použity optimalizační metody, které jsou popsány dále.

Hlavní náplní této práce však bylo realizovat průběhy z výše popsaných modelů. Každý tento model má dva vstupní parametry, které jsou zároveň i hledanými parametry. Generované průběhy byly následně zašuměny a tím bylo docíleno vytvoření umělých průběhů k detekci. Dále se práce zabývá realizací stochastických a deterministických algoritmů pro hledání parametrů dilučních křivek. Bylo realizováno úplné prohledávání, kde se do vytvořené prázdné matice postupně ukládají vypočtené parametry a následně se vyberou ty nejlepší z nich. Bylo ověřeno, že tato metoda závisí na kroku vzorkování. Další realizovanou metodou bylo slepé prohledávání, kdy se do matice generují náhodná čísla, ze kterých se vyočítávají parametry. Vypočtené parametry se ohodnotí kritériální funkcí a vyberou se nejlepší výsledky. Tento algoritmus se spouští opakovaně do zadaného počtu iterací, bylo zjištěno, že čím větší počet iterací nastavíme, tím přesnější výsledky dostaneme. Nelineární metoda nejmenších čtverců byla realizována za pomoci funkce z optimalizačního toolboxu programového prostředí Matlab, je založená na odečítání signálu od předpokládaného modelu. Tato metoda se ukázala jako nejméně přesná ze všech realizovaných. Další skupinu metod tvořily genetické algoritmy. Zjednosušený výklad principu je takový, že na počátku máme vždy určitou skupinu jedinců, kterou nazýváme populace. Z populace se pomocí kritériální funkce vybírají nejsilnější jedinci, kteří jsou určeni k další reprodukci. Proces reprodukce tvoří křížení a mutace. Tato práce se věnovala realizaci tří druhů křížení a dvou druhů mutací a následnému zkoumání jejich kombinací. Lze tvrdit, že všechny kombinace fungovali spolehlivě bez větších problémů a vždy bylo zároveň možno určit nejúčinnější z nich. V práci je také provedeno a ukázáno srovnání jednotlivých realizovaných metod navzájem mezi sebou. Všechny metody byly testovány jak na uměle vytvořených datech, tak na naměřeném signálu.

Ukázalo se, že pro simulovaná data bez šumu se jako nejvhodnější metoda pro odhad parametrů jeví genetický algoritmus ve variantě *4jedinci*. Pro simulovaná data s šumem je nejlepší metoda pro detekci metoda úplného prohledávání. Pro data měřená je pak nejvhodnější použití metody *úplného prohledávání*, popřípadě metody

slepého prohledávání, protože hodnota fitness obou metod dosahuje téměř totožných hodnot.

U porovnání genetických algoritmů navzájem mezi sebou, pro naměřený signál, z hlediska všech tří rozložení dopadla nejlépe verze *4jedinci + původní mutace* v těsném závěsu s verzí *linecross + nová mutace*. Pokud genetické algoritmy budeme hodnotit z hlediska detekce jednotlivých rozložení tak nejlepším algoritmem pro Lognormální rozložení je verze *4jedinci + původní mutace*, pro Gamma rozložení nejlépe funguje verze *původní + původní mutace* a u LDRW rozložení mají nejlepší výsledky tři verze : *původní + původní mutace*, *4jedinci + původní mutace*, *linear + původní mutace*. U porovnání genetických algoritmů navzájem mezi sebou, pro generovaná data s šumem, z hlediska všech tří rozložení i z hlediska jednotlivých rozložení dopadla jednoznačně verze *4jedinci + původní mutace*. Jak již bylo zmíněna, tato verze je nejlepší verzí pro hledání perfuzních parametrů ze všech genetický algoritmů. Oproti tomu, nejhorší verzí pro detekci je *nelineární metoda nejmenších čtverců*, která byla realizována za pomoci funkce *lsqcurvefit* z Optimization toolbox z Matlabu.

LITERATURA

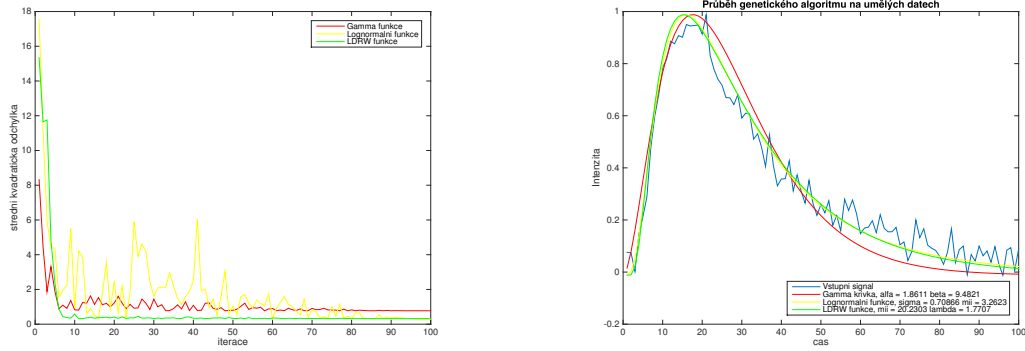
- [1] NAVRÁTIL, Leoš. *Medicínská biofyzika*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005, 524 s. ISBN 80-247-1152-4.
- [2] ROSINA, Jozef, Hana KOLÁŘOVÁ a Jiří STANEK. *Biofyzika pro studenty zdravotnických oborů*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2006, 230 s. ISBN 80-247-1383-7.
- [3] HRAZDIRA, Ivo a Vojtěch MORNSTEIN. *Lékařská biofyzika a přístrojová technika*. 1. vyd. Brno: Neptun, 2001, 381 s. ISBN 80-902896-1-4.
- [4] ROZMAN, Jiří, Hana KOLÁŘOVÁ a Jiří STANEK. *Elektronické přístroje v lékařství*. Vyd. 1. Praha: Academia, 2006, 406 s., xxiv s. barev. obr. příl. Česká matice technická (Academia). ISBN 80-200-1308-3.
- [5] HRAZDÍRA, Ivo. *Úvod do ultrasonografie: v otázkách a odpovědích* [online]. [cit. 2015-01-01]. Dostupné z: < http://www.med.muni.cz/dokumenty/pdf/uvod_do_ultrasonografie1.pdf >
- [6] FAEZ, T., M. EMMER, K. KOOIMAN, M. VERSLUIS, A. F. W. VAN DER STEEN a N. DE JONG. *20 years of ultrasound contrast agent modeling*. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*. 2013, vol. 60, issue 1, s. -. DOI: 10.1109/TUFFFC.2013.2533. Dostupné z: < <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6396482> >
- [7] BRUCE, Matthew, Mike AVERKIOU a Jeff POWERS. *Ultrasound contrast in general imaging research*. [online]. [cit. 2015-01-01]. Dostupné z: < http://www.healthcare.philips.com/pwc_hc/main/shared/Assets/Documents/Ultrasound/Products/Campaigns/Pushing%20the%20Boundaries/Contrast_In_Research_White_Paper.pdf >
- [8] *Česká radiologie: časopis Radiologické společnosti* [online]. Dynamická kontrastní ultrasonografie jater. 2009, roč. 63, 1/2009 [cit. 2015-01-01]. ISSN 1210-7883. Dostupné z: < http://www.cesradiol.cz/dwnld/Ces_Rad_0901_34_41.pdf >
- [9] *Section 7—Discussion of the Mechanical Index and Other Exposure Parameters*. [online]. *J Ultrasound Med*. Feb 2000; 19(2): 143–168. [cit. 2015-01-01]. Dostupné z: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2000332/> >

- [10] Strouthos, C., Lampaskis, M., Sboros, V. *et al.* *Indicator dilution models for the quantification of microvascular blood flow with bolus administration of ultrasound contrast agents*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control. červen 2010, roč. 57, č. 6. S. 1296–1310. ISSN 0885- 3010.
- [11] VOKURKA, Martin a Jan HUGO. *Velký lékařský slovník*. 8., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, 2008, 1143 s. ISBN 978-807-3451-660.
- [12] UltraSound - Technology Information Portal. [online]. [cit. 2015-01-01]. Dostupné z: < <http://www.us-tip.com> >
- [13] JIŘÍK, Ranovan. *Modely v biologii a epidemiologii, skriptum*, Vysoké učení technické v Brně: Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Brno, 2006, 68 s.
- [14] HŘEBÍČEK, Jiří, Zdeněk POSPÍŠIL a Jaroslav URBÁNEK. *Úvod do matematického modelování s využitím Maple*. Vyd. 1. Brno: Akademické nakladatelství CERM, 2010, 118 s. ISBN 978-80-7204-691-1.
- [15] HAUPT, Randy L, S HAUPT a Jaroslav URBÁNEK. *Practical genetic algorithms*. 2nd ed. Hoboken: John Wiley, 2004, xvii, 253 s. ISBN 04-714-5565-2.
- [16] RASHEED, Khaled, Haym HIRSH a Andrew GELSEY. *A genetic algorithm for continuous design space search*. Artificial Intelligence in Engineering. 1997, 11(3): 295-305. DOI: 10.1016/s0954-1810(96)00050-7.
- [17] DOSTÁLEK, Miroslav, S HAUPT a Jaroslav URBÁNEK. *Farmakokinetika*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 219 s. ISBN 80-247-1464-7.
- [18] VOLNÁ, Eva. *Evoluční algoritmy a neuronové sítě*. Skriptum, 1.vyd. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě , 2012, 152 s.
- [19] TVRDÍK, J. *Evoluční algoritmy*. Skriptum, Ostrava: Ostravská univerzita: Fakulta přírodovědecká, 200, 173 s.
- [20] HYNEK, Josef. *Genetické algoritmy a genetické programování*. 1. vyd. Praha: Grada, 2008, 182 s. ISBN 978-80-247-2695-3.
- [21] *MathWorks - support* [online]. [cit. 2015-05-24]. Dostupné z: <http://www.mathworks.com/help/optim/ug/lsqcurvefit.html>

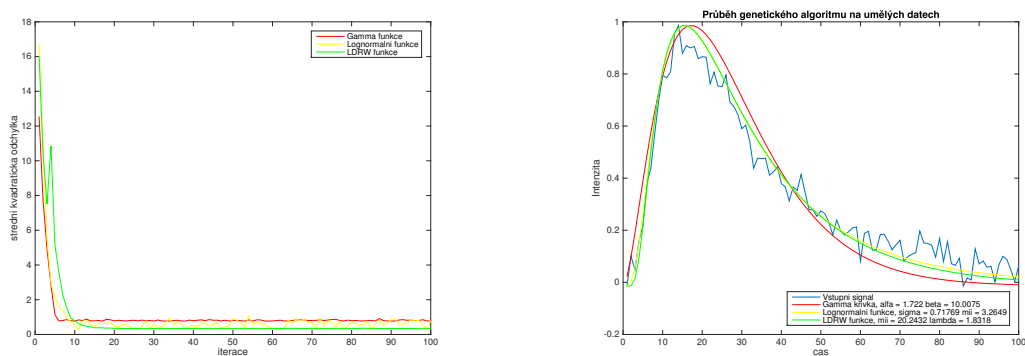
SEZNAM PŘÍLOH

A	Obrazová příloha	51
B	Obsah přiloženého CD	57

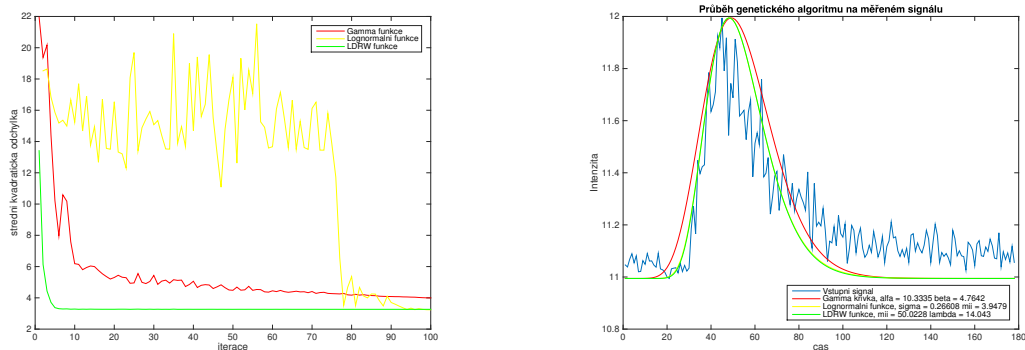
A OBRAZOVÁ PŘÍLOHA



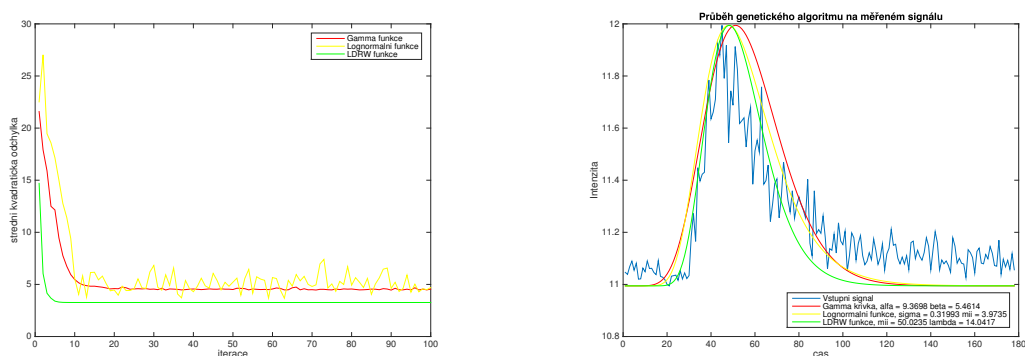
Obr. A.1: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní *původní křížení + původní mutace* na generovaném a zašuměném



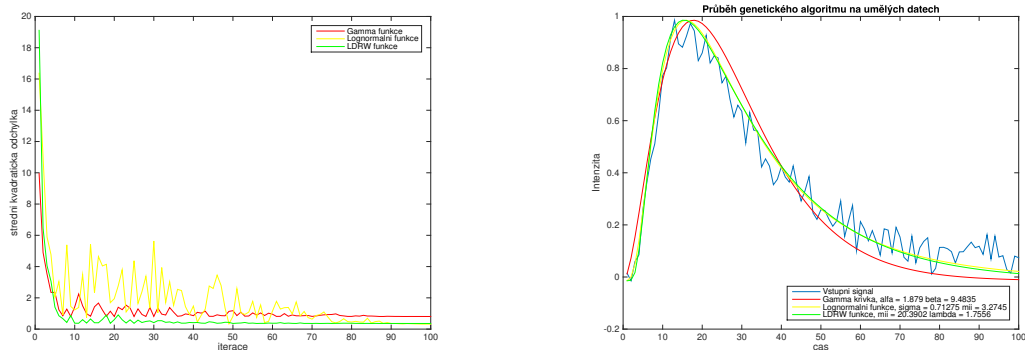
Obr. A.2: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní *původní křížení + nová mutace* na generovaném a zašuměném



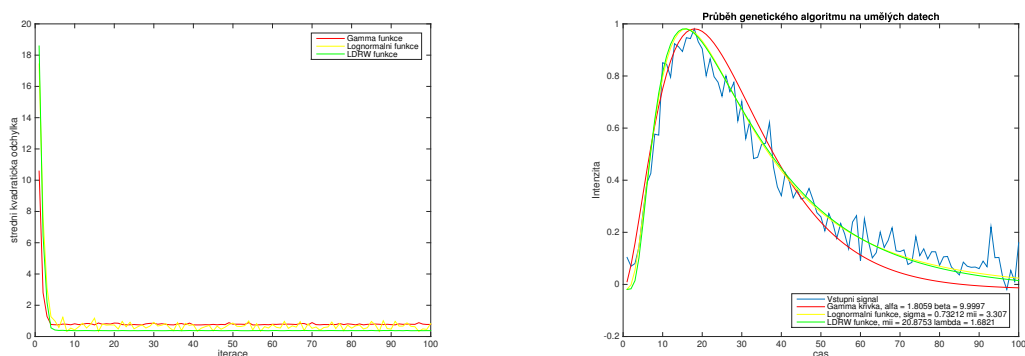
Obr. A.3: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní *původní křížení + původní mutace* na měřeném signálu



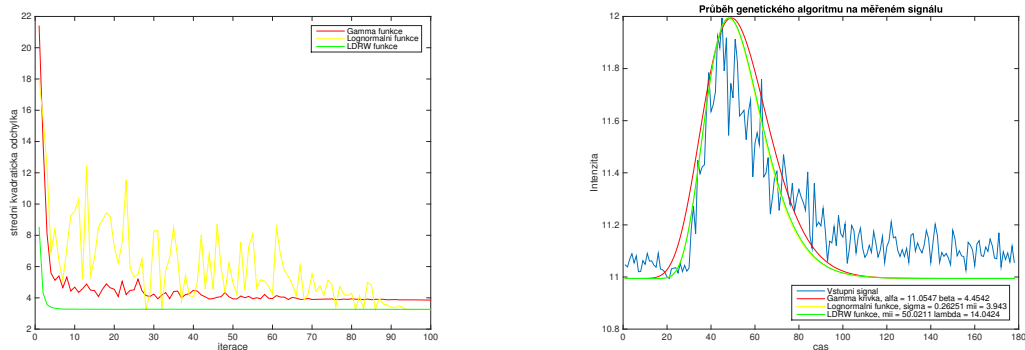
Obr. A.4: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní *původní křížení + nová mutace* na měřeném signálu



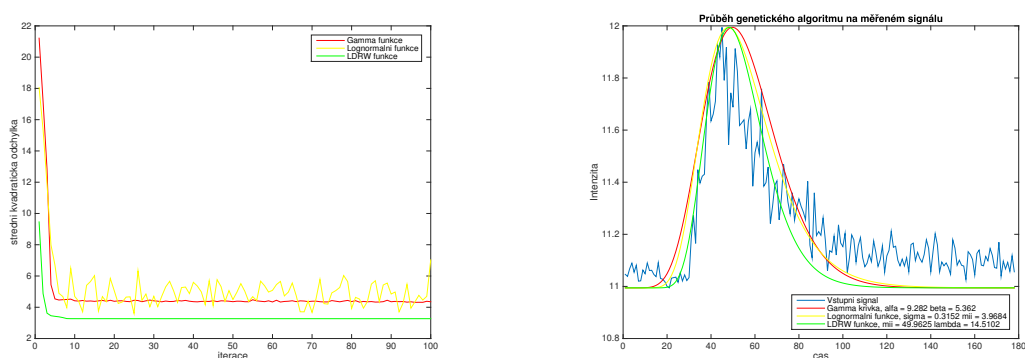
Obr. A.5: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní křížení 4 jedinci + původní mutace na generovanéma zašuměném průběhu



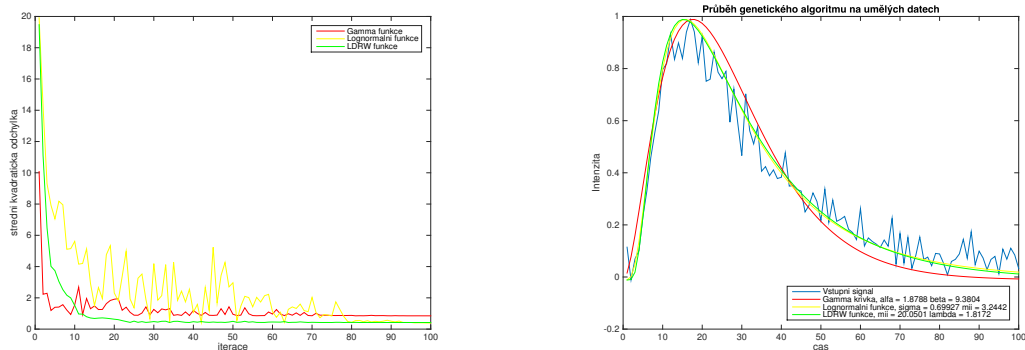
Obr. A.6: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní křížení 4 jedinci + nová mutace na generovanéma zašuměném průběhu



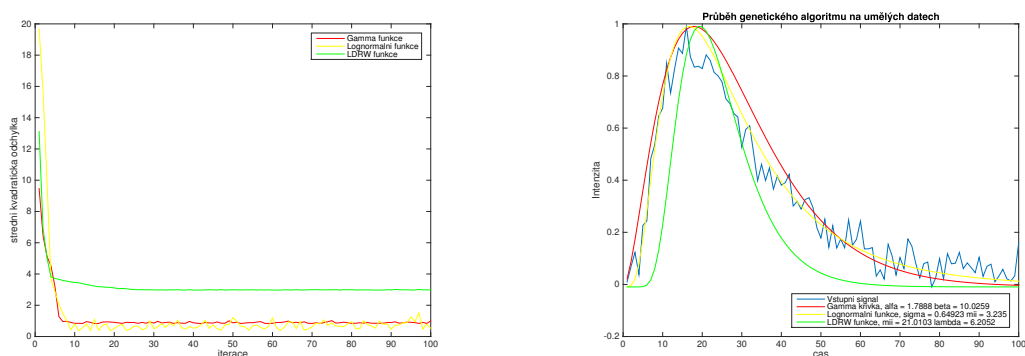
Obr. A.7: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní křížení 4 jedinci + původní mutace na měřeném signálu



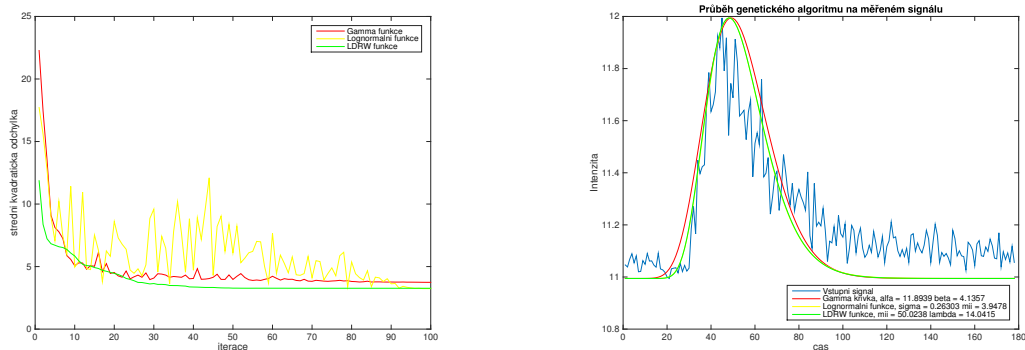
Obr. A.8: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní křížení 4 jedinci + původní mutace měřeném signálu



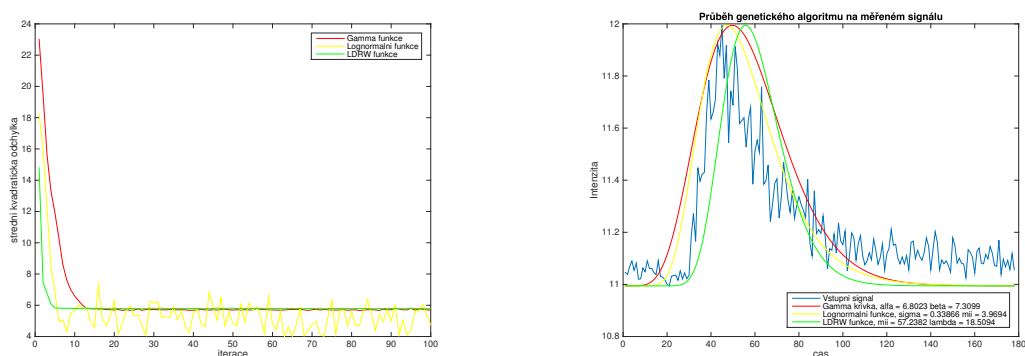
Obr. A.9: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní *křížení linecross* + *původní mutace* na generovanéma zašuměném průběhu



Obr. A.10: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní *křížení linecross* + *nová mutace* na generovanéma zašuměném průběhu



Obr. A.11: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní křížení *linecross* + původní mutace měřeném signálu



Obr. A.12: Průběh konvergence kritériální funkce pro jednotlivé modely (vlevo) a výsledek optimalizace pro jednotlivé modely (vpravo) pro kombinaci původní křížení *linecross* + nová mutace měřeném signálu

B OBSAH PŘILOŽENÉHO CD

- *g_rep.m*
- *gamaLSQ_fun.m*
- *gamaLSQ.m*
- *gen_main_fun.m*
- *gen_main.m*
- *gkvalita.m*
- *I_rep.m*
- *LDRW_fun.m*
- *lvalita.m*
- *LognLSQ_fun.m*
- *LognLSQ.m*
- *lognLSQfun.m*
- *LSQ_LDRW_fun.m*
- *LSQ_LDRW.m*
- *mutace_s.m*
- *populace.mat*
- *prohledavani_fun.m*
- *prohledavani.m*
- *seskupeni.m*
- *signaly.mat*
- *w_rep.m*
- *wkvalita.m*
- *složka – 4jedinci*
- *složka – 4jedinci_mutace*
- *složka – linecross*
- *složka – linecross_mutace*
- *složka – puvodni*
- *složka – puvodni_mutace*