

**ŽILINSKÁ UNIVERZITA V ŽILINE  
FAKULTA RIADENIA A INFORMATIKY**



**Strojové učenie pre optimalizáciu simulačných modelov toku krvi**

**DIZERTAČNÁ PRÁCA**

**2021**

**Mgr. Katarína BUZÁKOVÁ**

**ŽILINSKÁ UNIVERZITA V ŽILINE  
FAKULTA RIADENIA A INFORMATIKY**

**Strojové učenie pre optimalizáciu simulačných modelov toku krvi.**

**DIZERTAČNÁ PRÁCA  
28360020213009**

Študijný program: Aplikovaná informatika  
Študijný odbor: Informatika  
Školiace pracovisko: Katedra softvérových technológií  
Fakulta riadenia a informatiky  
Žilinská univerzita v Žiline  
Vedúci práce: doc. RNDr. Katarína Bachratá, PhD.  
Školiteľ špecialista: Ing. Michal Chovanec, PhD.

Žilina 2021

Mgr. Katarína BUZÁKOVÁ

## Anotácia

<b>Typ práce:</b>	Dizertačná práca
<b>Akademický rok:</b>	2020/2021
<b>Názov práce:</b>	Strojové učenie pre optimalizáciu simulačných modelov toku krvi.
<b>Autor:</b>	Mgr. Katarína Buzáková
<b>Školiteľ:</b>	doc. RNDr. Katarína Bachratá, PhD.
<b>Školiteľ špecialista:</b>	Ing. Michal Chovanec, PhD.
<b>Jazyk:</b>	Slovenčina
<b>Počet strán:</b>	107
<b>Počet obrázkov:</b>	39
<b>Počet tabuliek:</b>	19
<b>Počet referencií:</b>	84
<b>Kľúčové slová:</b>	neurónové siete, predpovedanie trajektórií červených krviniek, mikrofluidické zariadenia, simulačný experiment

**Pod'akovanie** Chcela by som sa pod'akovať najmä doc. RNDr. Kataríne Bachratej, PhD., Ing. Michalovi Chovancovi, PhD. a RNDr. Hynkovi Bachratému, PhD. za ich vedenie a pomoc počas môjho doktorandského štúdia. Rovnako patrí vďaka výskumnej skupine Cell in Fluid za ich rady a priateľské pracovné prostredie.

# Abstrakt

BUZÁKOVÁ, Katarína: *Strojové učenie pre optimalizáciu simulačných modelov toku krvi*. [Dizertačná práca] Žilinská Univerzita v Žiline. Fakulta riadenia a informatiky. Katedra softvérových technológií. - Vedúci dizertačnej práce: doc. RNDr. Katarína Bachratá, PhD.- Školiteľ špecialista: Ing. Michal Chovanec, PhD.- Žilina, FRI ZU, 2021, 107 s.

Prúdením krvi alebo inej tekutiny v mikrofluidických zariadeniach sa v súčasnosti zaoberajú mnohé biomedicínske výskumy. Vykonávanie laboratórnych experimentov s týmito zariadeniami je náročné a nákladné. Preto sa na ich ďalšiu optimalizáciu vyvíjajú počítačové modely simulujúce tok kvapaliny. Ukazuje sa, že rovnako ako biologické experimenty aj simulácie majú svoje obmedzenia. Údaje z oboch typov experimentov je však možné ďalej spracovať metódami strojového učenia, čím ich môžeme vylepšiť a prispieť tak k optimalizácii mikrofluidických zariadení.

Táto dizertačná práca sa zaoberá optimalizáciou simulácií toku krvi pomocou strojového učenia. Vychádzajúc z doterajších aplikácií strojového učenia na simulačné dáta v našom výskumnom tíme Cell in Fluid, používame neurónové siete pracujúce s výstupmi zo simulácií na riešenie rôznych úloh. Jednou z nich je predpovedanie trajektórií červených krviniek. Možným využitím takéhoto predikčného modelu je napríklad virtuálne rozšírenie alebo vytvorenie úplne novej trajektórie krvinky, odhadnutie vplyvu pohybu červenej krvinky na správanie rakovinových buniek vo všetkých skúmaných miestach v kanáli, či zlepšenie trasovania červených krviniek pri spracovávaní videí z laboratórnych experimentov. Popisujeme rôzne parametre a nastavenia tohto predikčného modelu, ktoré sme vyskúšali a vyhodnocujeme úspešnosť modelu pre jednotlivé nastavenia.

Ďalej sme sa zamerali na rozlišovanie zdravých a chorých červených krviniek v toku krvi na základe ich pohybu. Dostatočne presný klasifikačný model dokáže nielen nájsť choré bunky, ale aj určiť ich množstvo v hematokrite. Vďaka tomu je možné diagnostikovať nájdené choré bunky, určiť závažnosť ochorenia a následne aplikovať primeranú liečbu. Popisujeme vykonané klasifikačné experimenty a ich presnosť vzhľadom na rôzne modifikácie modelu.

**Kľúčové slová:** Neurónové siete, predpovedanie trajektórií červených krviniek, klasifikácia krvných častíc, mikrofluidické zariadenia, simulačný experiment.



# Abstract

BUZÁKOVÁ, Katarína: *Machine learning for optimization of blood flow simulation models*. [Dissertation thesis] - University of Žilina. Faculty of Management Science and Informatics. Department of Software Technology. - Supervisor: doc. RNDr. Katarína Bachratá, PhD.- Supervisor specialist: Ing. Michal Chovanec, PhD.- Žilina, FRI ZU, 2021, 107 p.

Nowadays, the flow of blood or other fluid in microfluidic devices is investigated in many biomedical researches. Implementation of laboratory experiments with these devices is difficult and expensive. Therefore, computer models simulating fluid flow are being developed for their further optimization. It turns out, that as biological experiments, even the simulations have limitations. However, data from both types of experiments can be further processed by machine learning methods in order to improve them and thus contribute to the optimization of microfluidic devices.

This dissertation thesis deals with the optimization of blood flow simulations using machine learning. Based on previous machine learning applications to simulation data in our Cell in Fluid research team, we use neural networks working with simulation outputs to solve various tasks. One of them is the prediction of red blood cell trajectories. Possible uses of such a prediction model are, for example, virtual extension or creation of a completely new blood cell trajectory, estimating the effect of red blood cell movement on cancer cell behaviour at all examined points in the channel, or improving red blood cells tracking when processing videos of laboratory experiments. We describe the miscellaneous parameters and settings of this prediction model, which we tested and evaluate the success of the model for each setting.

We also focused on distinguishing between healthy and diseased red blood cells in the blood flow based on their movement. A sufficiently accurate classification model can not only find damaged cells but also determine their amount in the hematocrit. As a result, the diseased cells found can be diagnosed, the severity of the disease determined, and then appropriate treatment applied. We describe the performed classification experiments and their accuracy with respect to different model modifications.

**Key words:** Neural networks, red blood cells trajectory prediction, blood particles classification, microfluidic devices, simulation experiment.





# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>19</b>
1.1	Mikrofluidika . . . . .	19
1.2	Motivácia . . . . .	19
1.2.1	Počítačové simulácie toku krvi . . . . .	20
1.2.2	Limitácie simulácií a laboratórných experimentov . . . . .	20
1.3	Ciele práce . . . . .	21
1.4	Prehľad práce . . . . .	22
<b>2</b>	<b>Analýza súčasného stavu</b>	<b>25</b>
2.1	Aplikácia neurónových sietí pre analýzu a kategorizáciu kanálov na predpovedanie trajektórií červených krviniek . . . . .	27
2.2	Aplikácia neurónových sietí pre klasifikáciu zdravých a chorých buniek v simuláciách toku krvi . . . . .	27
<b>3</b>	<b>Simulácie toku krvi v mikrofluidických zariadeniach</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>Neurónové siete</b>	<b>33</b>
4.1	Tréning siete . . . . .	34
4.2	Dizajn architektúry siete . . . . .	35
4.2.1	Hyperparametre . . . . .	35
4.3	Konvolučné neurónové siete . . . . .	37
4.4	Rekurentné neurónové siete . . . . .	40
4.4.1	LSTM a GRU siete . . . . .	41
<b>5</b>	<b>Predpovedanie pohybu červených krviniek pomocou neurónových sietí</b>	<b>43</b>
5.1	Popis datasetu . . . . .	44
5.1.1	Spracovanie dát . . . . .	44
5.1.2	Decimácia dát . . . . .	45
5.1.3	Popis simulačných experimentov . . . . .	45
5.1.3.1	Kanál s úzkymi štrbinami . . . . .	46
5.1.3.2	Kanál so stĺpikovými prekážkami . . . . .	46

5.2	Typy vstupov do neurónovej siete a ich modifikácie . . . . .	47
5.2.1	Vstupný tenzor založený na súradniciach stredu bunky . . . . .	48
5.2.2	Vstupný tenzor založený na diskretizácii priestoru kanála . . . . .	48
5.2.2.1	Testované modifikácie vstupu založeného na diskretizácii kanála . . . . .	50
5.2.2.2	Vstup obsahujúci poškodené dáta . . . . .	51
5.3	Architektúry sietí . . . . .	53
5.3.1	Hyperparametre . . . . .	54
5.4	Technologické prostriedky . . . . .	54
5.5	Vyhodnotenie a porovnanie kvality predikčných experimentov . . . . .	56
5.5.1	Úspešnosť predikčného modelu . . . . .	56
5.5.2	Metodológia počítania chýb experimentov . . . . .	56
5.5.3	Vyhodnotenie presnosti experimentov . . . . .	59
5.5.3.1	Porovnanie experimentov s rôznym typom vstupu . . . . .	59
5.5.3.2	Vplyv diskretizácie kanála na chybu predpovede trajektórií . . . . .	62
5.5.3.3	Vplyv parametra hĺbka na chybu trajektórií . . . . .	62
5.5.3.4	Vplyv aproximácie pozície bunky na chybu trajektórií . . . . .	63
5.5.3.5	Vplyv veľkosti časového okna na chybu trajektórií . . . . .	63
5.5.3.6	Vplyv architektúry CNN na chybu trajektórií . . . . .	65
5.5.4	Úskalia modelu . . . . .	65
5.5.4.1	Ďalšie predikčné modely . . . . .	65
5.5.4.2	Vstupný tenzor založený na lokálnom okolí buniek . . . . .	65
5.6	Výsledky . . . . .	66

## 6 Klasifikácia zdravých a chorých buniek zo simulačných dát

	<b>buniek zo simulačných dát</b>	<b>69</b>
6.1	Odlíšnosti správania sa zdravých a chorých RBC v toku krvi . . . . .	69
6.2	Klasifikačný model . . . . .	70
6.3	Dataset . . . . .	70
6.3.1	Popis simulačných experimentov . . . . .	70
6.3.2	Spracovanie dát . . . . .	72
6.4	Architektúry sietí . . . . .	74
6.4.1	Hyperparametre . . . . .	76
6.5	Použité technologické prostriedky . . . . .	77
6.6	Vyhodnotenie presnosti sietí na tréningových a testovacích dátach . . . . .	77
6.6.1	Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na voľbu vstupných dát a na architektúru neurónovej siete . . . . .	78
6.6.1.1	Porovnanie efektivity použitých modelov neurónových sietí . . . . .	79
6.6.1.2	Porovnanie presnosti modelov vzhľadom na voľbu extrémnych bodov . . . . .	81

6.6.2	Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na tuhosť chorých buniek . . . . .	83
6.6.3	Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na rôzny pomer zdravých a chorých buniek v tréningových a testovacích dátach . . . . .	85
6.6.4	Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na mieru marginalizácie chorých buniek v tréningových a testovacích dátach . . . . .	87
6.7	Výsledky a diskusia . . . . .	88
<b>7</b>	<b>Záver</b>	<b>91</b>
	<b>Publikácie</b>	<b>93</b>
	<b>Literatúra</b>	<b>95</b>
	<b>Prílohy</b>	<b>105</b>
	A Zoznam skratiek . . . . .	105
	A Zoznam použitých datasetov v klasifikačnom modeli . . . . .	106



# Zoznam obrázkov

1.1	Usporiadanie kapitol. . . . .	23
2.1	Závislosť $y$ súradníc od $x$ pre simulačné experimenty A20, A50a a A100 s rovnakou geometriou kanála ( $A$ ) a počtom buniek postupne 20, 50 a 100. . . . .	26
3.1	Diskretizácia tekutiny pomocou Lattice-Boltzmannovej metódy v trojrozmernom modeli. Obrázok pochádza z [11], s povolením autora. . . . .	30
3.2	Model RBC s 374 vrcholmi. . . . .	30
3.3	Schéma mikrofluidického zariadenia s periodickým pol'om prekážok (vpravo) a simulovaného periodického kanálu (vpravo). Obrázok pochádza z [11], s povolením autora. . . . .	31
4.1	Hlboká neurónová sieť. . . . .	33
4.2	Pretrénovaná neurónová sieť. . . . .	35
4.3	Konvolúcia $4 \times 4 \times 1$ tenzora $T$ s $3 \times 3 \times 1$ konvolučným jadrom $K$ . . . . .	38
4.4	Rôzne typy konvolučných sietí. . . . .	39
4.5	Ukážka max pooling a average pooling . . . . .	40
4.6	Štruktúra LSTM a GRU vrstvy. . . . .	42
5.1	Schéma predpovedania trajektórie RBC pomocou CNN . . . . .	44
5.2	Decimácia dát. V ľavej časti obrázku je časť výpisu výstupných dát simulácie. Vpravo je zobrazená RBC v dvoch po sebe idúcich krokoch po decimácii dát. . . . .	45
5.3	A: Schéma simulačného kanálu s úzkymi štrbinami, B: schéma simulačného kanálu so stĺpkovými prekážkami. . . . .	46
5.4	Vstupný tenzor založený na súradniciach centra bunky . . . . .	48
5.5	Vstupný tenzor založený na diskretizácii priestoru kanála . . . . .	50
5.6	Rýchlosť stredu bunky v smere osi $y$ a $z$ . Modrou je znázornená rýchlosť vypočítaná numerickým modelom. Oranžová krivka predstavuje rýchlosť dopočítanú z pozícií stredu bunky určených simuláciou. . . . .	52
5.7	Porovnanie testovacieho pokroku sietí <i>net 0</i> až <i>net 7</i> . . . . .	57
5.8	Zelená úsečka je reziduum $E_{k,ji}$ , rozdiel pozície danej bunky $k$ v súradnici $y$ (pre $i = 2$ ) v danom čase $j > 800$ medzi požadovanou (červenou) a predpovedanou (modrou) trajektóriou. . . . .	58

5.9	Trajektórie červených krviniek zo simulácie a predikované NN . . . . .	60
5.10	RMS chyby predikcie trajektórií všetkých buniek v experimente. . . . .	61
5.11	Vplyv veľkosti diskretizácie kanála na presnosť experimentov . . . . .	62
5.12	Vplyv vstupného parametra hĺbka na veľkosť chyby predpovede trajektórií. 63	
5.13	Vplyv typu aproximácie polohy bunky na chybu predpovede trajektórií. . . 64	
5.14	Vplyv veľkosti časového okna na chybu predikcie trajektórií. . . . .	64
5.15	Diskretizácia okolia bunky v simulačnom kanáli. . . . .	66
6.1	Elasticita tuhej RBC v závislosti od hodnoty koeficientu pružnosti $k_s$ . . . . .	71
6.2	Bunky v simulačnom kanáli v priebehu simulácie. . . . .	72
6.3	<b>a)</b> Extremálne body bunky v rovine $xz$ vo všetkých troch súradniciach. <b>b)</b> Extremálne body bunky v rovine $xz$ v súradniciach zvolených osí. . . . .	73
6.4	Vývojový diagram nami navrhnutého modelu na klasifikáciu zdravých a chorých buniek v toku krvi. . . . .	74
6.5	Vľavo je schéma konvolučnej neurónovej siete <i>Conv</i> , v strede je schéma reziduálneho bloku siete <i>ResNet</i> a vpravo je schéma rekurentnej neurónovej siete <i>LSTM</i> . . . . .	75
6.6	Porovnanie schopnosti učenia sa sietí pre 6 rôznych architektúr a dva počty augmentácií dát. . . . .	79
6.7	Tréningový a testovací pokrok sietí s najhorším celkovým výsledkom v testovaní (vľavo) a najlepším výsledkom v testovacej fáze (vpravo). . . . .	80
6.8	Priemerná presnosť tréningu a testingu použitých NN modelov pre 5 rôznych datasetov. . . . .	81
6.9	Tréningový a testovací pokrok modelov pre 5 rôznych architektúr sietí počas 50 tréningových epoch. Pokrok experimentov je znázornený ako relatívna chyba presnosti experimentov v jednotlivých epochách. . . . .	82
6.10	Testovací pokrok modelu pre datasety: <i>A20b_Ae20b</i> (plná čiara), <i>A20b_D20b</i> (prerušovaná čiara) a <i>Ae20b_A20b</i> (bodkovaná čiara) a pre každý z nich pre výbery vstupných údajov: <i>cuboid</i> (modré krivky), <i>xy</i> (žlté krivky), <i>xz</i> (zelené krivky) a <i>yz</i> (červené krivky). Spodný graf je zväčšením vybranej oblasti horného grafu. . . . .	84
6.11	Graf na hornom obrázku znázorňuje tréningový (prerušovaná čiara) a testovací (plná čiara) pokrok šiestich experimentov s rôznym pomerom zdravých a chorých buniek v tréningovom a testovacom datasete. Graf na hornom obrázku porovnáva testovací pokrok týchto experimentov v 27 epochách učenia. . . . .	86
6.12	Časový vývoj počtu tuhých buniek v troch koaxiálnych oblastiach pre simulačné experimenty <i>A40a</i> (vľavo) a <i>Ae40a</i> (vpravo). Červená krivka predstavuje $n_P$ v okrajovej oblasti, zelená medzi okrajovou a stredovou oblasťou a modrá v stredovej oblasti kanála. . . . .	88

- 6.13 Časový vývoj počtu tuhých buniek v troch koaxiálnych oblastiach pre simulačné experimenty *A20b* (vľavo), *Ae20b* (v strede) a *D20a* (vpravo). Červená krivka predstavuje  $n_p$  v okrajovej oblasti, zelená medzi okrajovou a stredovou oblasťou a modrá v stredovej oblasti kanála. . . . . 88





# Zoznam tabuliek

5.1	Elastické parametre modelu RBC kalibrované pomocou nat'ahovacieho experimentu. . . . .	47
5.2	Parametre vzájomnej interakcie bodov tej istej bunky. . . . .	47
5.3	Numerické parametre simulovanej tekutiny. . . . .	47
5.4	Modifikácie vstupných parametrov do CNN . . . . .	51
5.5	Architektúry sietí . . . . .	53
5.6	Architektúry sietí. . . . .	55
5.7	Modifikácie vstupných parametrov do CNN . . . . .	61
6.1	Elastické parametre modelu zdravých a chorých RBC. Hodnoty sú uvedené v SI jednotkách. . . . .	71
6.2	Numerické parametre tekutiny použité v simuláciách. . . . .	71
6.3	Architektúry sietí . . . . .	75
6.4	Prehľad použitých dropoutov a počtu augmentácií pre základné modely konvolučných sietí využité na klasifikačný experiment. . . . .	76
6.5	Prehľad klasifikačných experimentov a ich presnosť vzhľadom na voľbu vstupných dát. . . . .	78
6.6	Celková presnosť testingu modelu s architektúrou siete <i>Conv_4d001</i> vzhľadom na výber tréningového a testovacieho datasetu a voľby vstupných dát, a priemer z celkovej presnosti testingu daných experimentov vzhľadom na výber vstupných dát. . . . .	83
6.7	Prehľad klasifikačných experimentov a ich presnosť vzhľadom na tuhosť chorých buniek. . . . .	85
6.8	Presnosť experimentov vzhľadom na marginalizáciu chorých buniek v tréningovom datasete. . . . .	87
7.1	Prehľad simulačných experimentov. . . . .	106
7.2	Prehľad datasetov použitých v porovnaní presnosti modelu vzhľadom na voľbu vstupných dát a na architektúru neurónovej siete. . . . .	106
7.3	Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na rôzny pomer zdravých a chorých buniek v tréningových a testovacích dátach. . . . .	107
7.4	Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na výskyt marginalizácie chorých buniek v tréningových a testovacích dátach. . . . .	107



# 1 Úvod

## 1.1 Mikrofluidika

Mikrofluidika je odbor, ktorý sa v súčasnosti dynamicky vyvíja a skúma. Zahŕňa štúdium správania sa tekutín v mikrokanáloch ako aj technológiu výroby mikrofluidických zariadení rôznych tvarov, ktoré môžu obsahovať komory a prekážky, cez ktoré prúdi tekutina [65]. Rozvoj mikrofluidickej technológie je prelomovým v postupoch molekulárnej biológie pri enzymatickom rozbere [74], analýze DNA [1], v chemickej syntéze [57] či štúdiu bielkovín [24]. Mikrofluidické zariadenia sa používajú aj v oblasti klinickej patológie, slúžia na okamžitú diagnostiku chorôb aj určenie rozsahu ochorenia [13, 37]. Z množstva aplikácií mikročipov ďalej spomeňme testovanie rezistencie na antibiotiká na základe rýchlosti vývoja mikroorganizmu [58]. Mikročip slúži ako heterogénne prostredie pre mikroorganizmy, ktoré sa v takomto prostredí dokážu ľahšie vyvíjať. Mikrofluidika má využitie nielen v biomedicíne. Zariadenia založené na mikrofluidike sú schopné neustále odoberať vzorky vzduchu a vody a okamžite ich testovať na prítomnosť toxínov, čím slúžia na nepretržitú kontrolu kvality ovzdušia a prípadné včasné varovanie [44].

## 1.2 Motivácia

Zo širokého spektra použitia mikrofluidiky, sa výskumná skupina Cell in Fluid, Biomedical Modeling & Computation Group (CIF) [17] pôsobiaca na Katedre softvérových technológií Fakulty riadenia a informatiky Žilinskej Univerzity zamerala na optimalizáciu mikrofluidických zariadení slúžiacich na zachytávanie a triedenie rakovinových buniek od ostatných pevných zložiek krvi [20]. Vhodné zariadenie by mohlo byť následne použité na včasnú diagnostiku rakoviny z krvnej vzorky. Metastatická choroba je hlavnou príčinou chorobnosti a úmrtnosti u onkologických pacientov. U veľkej časti týchto pacientov môžu nádory metastázovať hematogénnou (krvnou) cestou, už vo včasnom štádiu bez

## 1.2. MOTIVÁCIA

---

toho, aby vznikli klinicky zistiteľné vzdialené metastázy. Tieto metastázy sú súčasťou takzvanej mikrometastatickej choroby. Približne 30% až 40% pacientov so solídnymi tumormi má prítomné mikrometastázy v kostnej dreni, krvi alebo lymfatických uzlinách. Nádorové bunky prítomné v periférnej krvi sa označujú ako cirkulujúce nádorové bunky (CTC-circulating tumor cells). Včasné zistenie prítomnosti mikrometastatickej choroby by mohlo viesť ku lepšej prognóze pacientov vzhľadom ku skoršej a individualizovanej liečbe [63]. Identifikácia CTC a ich počtu vie zároveň merať účinnosť a vhodnosť liečby. Ďalej sa výskumná skupina Cell in Fluid zaoberá napríklad štúdiom poškodenia červených krviniek (RBCs - red blood cells) pri prechode mikrofluidickým kanálom a hromadnými vlastnosťami buniek v toku krvi [38, 77].

### 1.2.1 Počítačové simulácie toku krvi

Testovanie reálnych prototypov mikrofluidických zariadení pre potrebu ich ďalšieho zdokonaľovania je často finančne, technologicky aj časovo náročné. Preto sa pre ich optimalizáciu vyvíjajú numerické modely - počítačové simulácie toku tekutiny. Topológia mikročipu v numerickom modeli sa dá jednoducho meniť, vďaka čomu je možné vyhodnotiť správanie sa buniek v toku pri rôznych podmienkach. Takto vieme overiť funkčnosť navrhovaných zariadení bez mýšania finančných prostriedkov a následne sa rozhodnúť pre výrobu vhodných mikročipov. Vývoju takéhoto numerického modelu sa venujeme aj vo výskumnej skupine CIF. Numerický model je bližšie popísaný v kapitole 3.

### 1.2.2 Limitácie simulácií a laboratórnych experimentov

V súčasnosti sa ukazuje potreba ďalšieho rozšírenia konceptu počítačových experimentov. Dôvodom je nárast komplexnosti a zložitosti numerického modelu ako aj rozsahu simulácií. Tie majú veľké nároky na výkonnosť použitého hardvérového vybavenia a samotný výpočtový čas, ktorý sa meria rádovo v dňoch až týždňoch. Dôvodom je najmä veľkosť a zložitosť simulovaného zariadenia, počet modelovaných buniek, dĺžka priebehu simulačného experimentu, rozsah sledovaných a zapisovaných výstupných údajov ako aj veľký počet realizácií experimentu, ktoré potrebujeme porovnávať a vyhodnocovať. Na druhej strane nám každá zo simulácií poskytuje veľké množstvo výstupných dát. Z nich sa väčšinou pre potreby vyhodnotenia konkrétneho skúmaného javu použije len malá časť. Výstupné dáta však umožňujú použitím vhodných štatistík charakterizovať priebeh jednotlivých experimentov, viď [8, 4, 6]. To nás inšpirovalo k ďalšiemu skúmaniu a spracovaniu dát zo simulácií použitím strojového učenia. Využitie stro-

jového učenia má umožniť rozšírenie a získanie ďalších výsledkov z výstupných dát bez potreby vykonávania nových simulačných experimentov, skrátenie dĺžky simulácie využitím iného, rýchlejšieho výpočtového modelu ako aj samotné vylepšenie modelu a odhalenie prípadných nedostatkov numerického modelu. Zároveň strojové učenie je práve tá oblasť, ktorá dokáže pri učení použiť veľké množstvo dát, ktoré máme po ich vhodnom spracovaní k dispozícii. Nami vyvinuté modely využívajúce strojové učenie môžu byť ďalej použité na spracovanie dát z vhodných výstupov laboratórnych experimentov. Získať vhodné dáta z laboratórnych experimentov je oveľa náročnejšie z niekoľkých dôvodov: ťažká realizovateľnosť spolupráce s laboratóriami napriek značnej snahe CIF tímu o takúto spoluprácu, nedostatočné a nepresné údaje z laboratórnych experimentov spôsobené vysokými technologickými požiadavkami na vytvorenie kvalitného video záznamu experimentu. Navyše informácie, ktoré sú pre spracovanie biologických experimentov počítačovými modelmi potrebné, obvykle nie sú zahrnuté v biomedicínskych štúdiách, pretože sú pre ne redundantné. Spracovaniu videí z laboratórnych experimentov a trasovaniu krviniek je venovaný článok [46].

### 1.3 Ciele práce

#### **Návrh, vytvorenie a overenie metód strojového učenia pre predikciu trajektórií červených krviniek v simulačnom modeli.**

Jednou z hlavných problematík riešených v tejto práci je predpovedanie pohybu červených krviniek zo simulácií toku krvi v mikrofluidických zariadeniach. V nasledujúcich riadkoch vysvetlíme, prečo sa zaoberáme práve touto úlohou.

Krv je suspenzia. Skladá sa z tekutej zložky, krvnej plazmy a pevných častíc. Krvná plazma tvorí približne 55% objemu krvi. Pevné častice tvoria červené krvinky, krvné doštičky a biele krvinky v pomere 600 : 40 : 1. Teda najväčší podiel pevných častíc krvi tvoria červené krvinky. V počítačovej simulácii krv modelujeme ako suspenziu. Preto je správne modelovanie RBC kľúčové pre simulačný model. To zahŕňa správne nastavenie elastických parametrov buniek, ich interakcie s tekutinou, povrchom kanála či ostatnými bunkami. Predpovedanie trajektórií RBC má napríklad nasledujúce možnosti využitia:

- Predikcia pokračovania trajektórie z vykonaného simulačného experimentu.
- Vytvorenie kompletne virtuálnej trajektórie RBC.
- Predpoveď pohybu krvinky alebo sledovanie jej rýchlostného pol'á v okolí konkrétnej pozície kanála. Dokonca aj v takej pozícii, kde počas simulačného experimentu nebol zaznamenaný prechod nejakej krvinky.

- Odhaľovanie prípadných chýb existujúceho simulačného experimentu.
- Trasovanie krvinky vo video zázname biologického experimentu.

### **Klasifikácia zdravých a chorých buniek v simulácii toku krvi.**

Pri diagnostike rôznych chorôb ako je kosáčiková anémia, malária, cukrovka alebo leukémia sa stretávame s potrebou identifikácie chorých buniek v súbore zdravých krviniek, vid' [53, 12]. Poškodené krvinky sú menšie a menej elastické. Odlíšiť takéto bunky od zdravých, prípadne určiť zastúpenie chorých a zdravých krviniek v hematokrite riešime použitím metód strojového učenia.

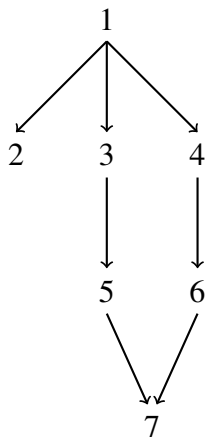
## **1.4 Prehľad práce**

Táto práca je usporiadaná nasledovne:

- V kapitole 2 oboznamujeme čitateľa s postupmi a výsledkami, na ktoré vo vlastnom výskume nadväzujeme a spomíname štúdie v príbuzných oblastiach.
- Kapitola 3 je stručným prehľadom numerického modelu na simulovanie toku krvi, z ktorého výstupné dáta ďalej spracovávame a analyzujeme pomocou neurónových sietí.
- Vlastný výskum tejto práce je v oblasti použitia neurónových sietí. Téma neurónových sietí je veľmi rozsiahla, preto kapitola 4 obsahuje vybrané informácie z tejto oblasti potrebné k pochopeniu a jednoduchšiemu čítaniu ďalších kapitol.
- Kapitola 5 sa venuje učiacemu modelu neurónovej siete na predpovedanie pohybu červených krviniek, ktorý sme vytvorili. Popisuje použitý dataset, dva typy vstupných formátov, ktoré sme použili a otestovali ich vhodnosť pre túto úlohu, testované architektúry sietí, ich hyperparametre a tréning sietí. Pred samotným vyhodnotením presnosti experimentov je uvedená metodika počítania chýb predikcie. Kapitulu uzatvárajú výsledky presnosti predikcie s porovnaním typov vstupov a vstupných parametrov ako aj použitých architektúr sietí. Spomenuté sú aj problémy, ktoré sa pri predikčných experimentoch vyskytli a načrtnuté možné riešenia.
- V kapitole 6 je popísaný model neurónovej siete určený na klasifikáciu zdravých a chorých buniek zo simulácií toku krvi. Podobne ako v predchádzajúcej kapitole

obsahuje popis použitých dát a rôznych modelov sietí s ich parametrami. Nasleduje vyhodnotenie klasifikačného modelu vzhľadom na rôzne ukazovatele.

Diagram na Obrázku 1.1 znázorňuje, ktoré kapitoly sú prerekvizitami pre ďalšie kapitoly. Čísla vrcholov v diagrame reprezentujú čísla kapitol. Každá šípka vychádza z kapitoly, ktorá je prerekvizitou kapitoly, do ktorej šípka smeruje.



**Obrázok 1.1:** Usporiadanie kapitol.





## 2 Analýza súčasného stavu

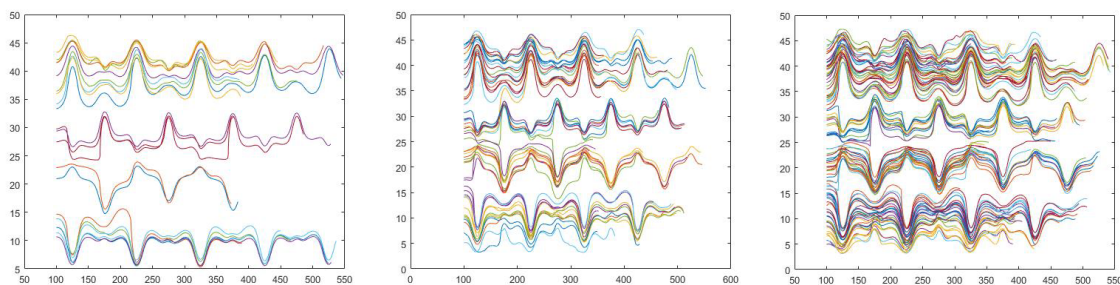
Článok [75] sa zaoberá charakteristikami tokov v simuláciách mikrofluidických kanálov s periodickým poľom cylindrických prekážok. Autori navrhujú a overujú metódy analýzy, typológiu a stabilitu trajektórií RBC.

Najprv v jednoduchých simuláciách s jedinou červenou krvinkou sledovali stabilitu jej trajektórie v závislosti od jej počiatočnej pozície v kanáli a polohy. Sledovali y súradnicu stredu bunky pri opakovanom prechode rovnakou oblasťou kanála. Pre popis stability trajektórie sa zamerali na štatistiku polohy prechodov bunky cez význačné rezy poľ a stĺpkových prekážok. Bunky počas simulácie prešli periodicky sa opakujúcim úsekom 6 až 8 krát, preto pre každú sledovanú pozíciu rezu je najmenej šesťica súradníc. Polohami týchto prechodov preložili regresnú krivku a sledovali jej trend. Pre ďalšie overenie výsledkov do sledovaných simulácií jednej bunky následne pridali 10 a 20 náhodne rozmiestnených buniek. Na základe vykonaných experimentov príznačne overili (do určitej miery) očakávanú odpoveď, že sledovaná charakteristika stability trajektórií je výrazne závislá od počiatočnej pozície pohybu bunky a od jej polohy (natočenia) počas pohybu. Pre niektoré kombinácie týchto parametrov dochádza k výraznej zmene trajektórií, pre niektoré je naopak trajektória bunky veľmi stabilná. Pridaním buniek do kanála sa správanie sledovaných buniek výrazne odlišilo v zmysle väčšej náhodnosti a neurčitosti získavaných dát, ale s čiastočným zachovaním trendu ich zmien. Jednoznačným záverom je odporúčanie sledovať a vyhodnocovať trajektórie buniek, ich stabilitu a vlastnosti štatisticky na dostatočne veľkom počte buniek v kanáli, ktoré predstavujú súbor zachytávajúci celé štatistické spektrum počiatočných parametrov trajektórií buniek.

V zmysle tohto záveru následne pre simulácie s 20, 50 a 100 náhodne rozmiestnenými bunkami v kanáli posúdili stabilitu ich trajektórií pomocou štandardných štatistických metód. Merali súradnice stredu všetkých buniek pri prechode štyrmi polohami rezu kanála počas prvého a počas posledného prechodu. Pre každú simuláciu tak dostali dve sady dát. Za predpokladu, že sú trajektórie stabilné, by tieto sady mali pochádzať

z rovnakého štatistického rozdelenia a naopak. Na vyhodnotenie podobnosti príslušných dvojíc výstupov použili štandardný dvojvýberový Kolmogorov-Smirnov test. Na jeho základe hypotézu pôvodu dát z rovnakého rozdelenia akceptovali v 12 z 20 prípadov. Vo zvyšných prípadoch na úrovni 5% (2 prípady), 10% (3 prípady) resp. 15% (8 prípadov) túto hypotézu zamietli a trajektórie môžu považovať za meniace sa. Štúdia má metodický charakter a jej cieľom bolo navrhnúť a overiť spôsoby skúmania stability trajektórií. Na základe získaných výsledkov považujú použitú metodiku za dostatočne citlivú a vhodnú na spracovanie a hodnotenie stability trajektórií červených krviniek v kanáloch s periodickým poľom prekážok.

Ďalej sa zamerali na spracovanie trajektórie červených krviniek v celom kanáli. Na základe  $x$  a  $y$  súradníc polôh buniek zistili, že trajektórie dobre definujú topológiu kanála nezávisle od počiatočného rozmiestnenia buniek a ich počtu (Obrázok 2.1). Aby redukovali dimenziu spracovávaných dát a pritom zachovali podstatné informácie, aplikovali na dáta trajektórií metódu hlavných komponentov (PCA). Zistili, že už prvé tri hlavné komponenty charakterizujú nielen topológiu kanála, ale aj počet buniek v danom experimente. Pomocou nich je tiež možné zrekonštruovať, resp. vytvoriť trajektórie, ktoré by sa dali interpretovať ako typické pre daný kanál. To ich inšpirovalo k predikcii trajektórií červených krviniek pomocou neurónových sietí.



**Obrázok 2.1:** Závislosť  $y$  súradníc od  $x$  pre simulačné experimenty A20, A50a a A100 s rovnakou geometriou kanála ( $A$ ) a počtom buniek postupne 20, 50 a 100.

V článku [4] je ako prvý návrh vytvorená neurónová sieť s bázovými funkciami podobná Kohonenovým samoorganizujúcim sa mapám. Úlohou siete je predikcia vektora rýchlostí stredu RBC v ľubovoľnom mieste kanála. Trénovacie dáta pre túto sieť sú výstupy zo simulačných experimentov. Konkrétne sú to datasety polôh buniek a vektorov ich rýchlostí v zaznamenávaných časových krokoch. Učiaci mechanizmus bol inšpirovaný prácou [71], kde je Kohonenova sieť použitá na riešenie úlohy inverznej kinematiky ramena. Tam sa rovnako ako v úlohe riešenej v [4, 5] hľadá asociácia medzi polohou a

rýchlosťou v danom bode. Aj keď výsledky potvrdili akceptovateľnú presnosť získaných predpovedí, z hľadiska použitej metódy strojového učenia išlo len o základné overenie možnosti jeho využitia.

## **2.1 Aplikácia neurónových sietí pre analýzu a kategorizáciu kanálov na predpovedanie trajektórií červených krviniek**

Výskum, na ktorom sa podieľam v rámci svojho štúdia používa na predikciu trajektórií krviniek najnovšie metódy strojového učenia, konvolučné neurónové siete (CNN), spôsobom popísaným v článkoch [15, 16]. Konvolučné siete sme sa rozhodli použiť preto, lebo dokážu úspešne zachytiť priestorovú a časovú závislosť v obraze pomocou príslušných filtrov. Pokiaľ je nám známe, ide o prvú aplikáciu týchto sietí v danej oblasti, t.j. predpovedanie pohybu RBC, resp. elastických objektov v kvapaline. Preto je našou prvou úlohou nájsť vhodný spôsob spracovania vstupných dát (vstupné dáta tvoria výstupy zo simulačných experimentov), typ vstupu NN či architektúry NN. Následne treba navrhnúť a overiť vhodnú metodiku vyhodnotenia experimentov.

Čo sa týka samotného predpovedania trajektórie, v [67] je použitá CNN na predpovedanie trajektórií chodcov. Svoj model porovnávajú s modelmi LSTM sietí [41] ako s najmodernejším modelom používaným pre tento typ úlohy. Jedná sa o špeciálny typ architektúry rekurentných sietí (RNN) [64]. Výsledky ich CNN modelu konkurujú výsledkom porovnávaných LSTM modelov.

Detekcii červených krviniek z video záznamov laboratórnych experimentov sa venoval F. Kajánek vo svojej dizertačnej práci [45, 47]. Zaoberal sa aj trasovaním pomocou NN, kde však príslušné modely neboli dostatočne presné.

## **2.2 Aplikácia neurónových sietí pre klasifikáciu zdravých a chorých buniek v simuláciách toku krvi**

V posledných rokoch sa mnohé štúdie zaoberajú klasifikáciou buniek z mikroskopických snímok krvi použitím rôznych metód strojového učenia. V štúdiu [84] použili CNN model na klasifikáciu 8 rôznych tvarov RBC trpiacich kosáčikovou anémiou z mikroskopických snímok RBCs. Model dosahoval úspešnosť okolo 80%. Na rozlišovanie

## 2.2. APLIKÁCIA NEURÓNOVÝCH SIETÍ PRE KLASIFIKÁCIU ZDRAVÝCH A CHORÝCH BUNIEK V SIMULÁCIÁCH TOKU KRVI

---

zdravých RBC a RBC infikovaných maláriou boli použité rôzne modely neurónových sietí. V jednej z najnovších štúdií [59] CNN model identifikuje infikované krvinky s presnosťou 94.57%. Klasifikácia rôznych typov infikovaných buniek má presnosť 88%. V štúdií [59] porovnali svoj model s doterajšími modelmi použitými na klasifikáciu RBC infikovaných maláriou.

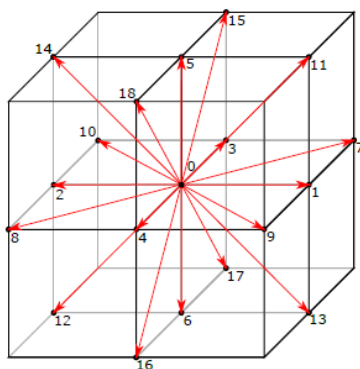
# 3 Simulácie toku krvi v mikrofluidických zariadeniach

Numerický model je implementovaný v Open Source softvéri ESPResSo, [3], ktorý je určený hlavne na vykonávanie simulácií molekulárnej dynamiky mnohočasticových systémov. Používa sa predovšetkým v chémii, fyzike a molekulárnej biológii. Výskumná skupina CIF ho doplnila o modul elastických objektov [18]. Základné výpočty sú v jazyku C++, používateľské rozhranie softvéru pre spúšťanie simulácií je naprogramované v jazyku Python.

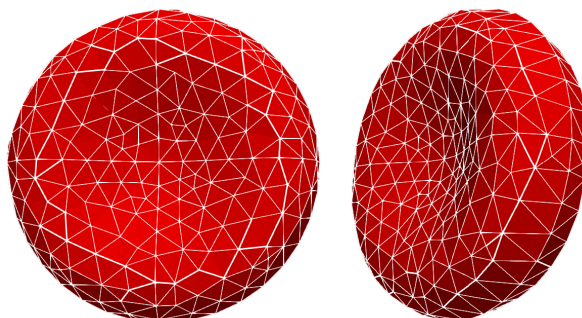
Kvapalina je reprezentovaná fiktívnymi časticami, ktoré narážaním do seba prenášajú informáciu o veľkosti rýchlosti a smere, ktorým sa pohybujú. Rovnica pre pohyb fiktívnych častíc je nasledovná: Krv je modelovaná ako suspenzia kvapaliny s vnorenými pevnými časticami. Tok krvi v mikrofluidických zariadeniach je modelovaný pomocou Lattice-Boltzmannovej metódy, kde je spojitá tekutina rozdelená do diskretných bodov, umiestnených v pevnej dostatočne jemnej Eulerovej mriežke [2]. Výhodou je relatívne malá výpočtová náročnosť. Kvapalinu reprezentujú fiktívne častice, ktoré sa pohybujú v troch rozmeroch. Na Obrázku 3.1 je znázornený model tekutiny s 19 smermi prúdenia fiktívnych častíc použitý v simulačnom modeli (*D3Q19* verzia Lattice-Boltzmannovej metódy).

Vnorené objekty sú znázornené Lagrangeovou mriežkou, ktorá sa pohybuje spolu s modelovaným objektom. Tekutina a vnorené objekty na seba navzájom reagujú. To znamená, že sily, ktorými pôsobí vnorený objekt na tekutinu, sú vyhodnotené podobne ako sily, ktorými pôsobí tekutina na vnorený objekt [19].

Výskum v oblasti modelovania elastických objektov v krvi bol doteraz zameraný predovšetkým na červené krvinky, keďže tvoria najväčšiu pevnú časť obsahu krvi (približne 44%). Model RBC je diskretný, spočíva v triangulácii povrchu objektu (krvinky). Na Obrázku 3.2 je model červenej krvinky s 374 vrcholmi. Vo všetkých dátach zo simulácií, ktoré používame má model RBC 374 vrcholov. Elastické vlastnosti RBC zabezpečuje



**Obrázok 3.1:** Diskretizácia tekutiny pomocou Lattice-Boltzmannovej metódy v trojrozmernom modeli. Obrázok pochádza z [11], s povolením autora.



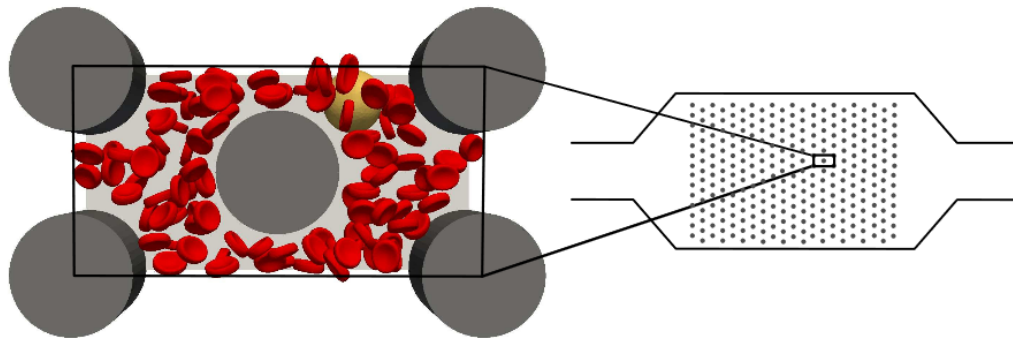
**Obrázok 3.2:** Model RBC s 374 vrcholmi.

päť elastických modulov: modul pružnosti, ohýbací modul, modul zachovania lokálnej plochy, modul zachovania celkovej plochy povrchu bunky a modul zachovania objemu [50]. Jednotlivé moduly majú vlastné hodnoty elastických parametrov. Tie sú kalibrované pomocou nat'ahovacieho experimentu popísaného v [81]. Numerický model obsahuje aj nastavenia týchto interakcií: interakcia buniek a povrchu kanála (steny a prípadné prekážky), interakcia vnoreného objektu samého so sebou, interakcia medzi vnorenými objektami. Popis vzájomného pôsobenia pevných objektov je v práci [50].

Model bunky s jadrom, ktoré obsahujú rakovinové bunky, je v procese vývoja a validácie, [9, 10].

V simulačných experimentoch, ktorých výstupy používame je mikrofluidické zariadenie modelované ako kanál tvaru kvádra. Krv prúdi zľava doprava v smere vodorovnej osi  $x$ . V tomto smere sú kanály periodické, to znamená, že akonáhle bunka opustí simulačný kanál, vstúpi doň z druhej strany. Na Obrázku 3.3 je vpravo znázornená schéma mikrofluidického zariadenia s výrezom, v ktorom je periodicky simulovaný tok krvi (znázornený

vľavo).



**Obrázok 3.3:** Schéma mikrofluidického zariadenia s periodickým poľom prekážok (vpravo) a simulovaného periodického kanálu (vpravo). Obrázok pochádza z [11], s povolením autora.

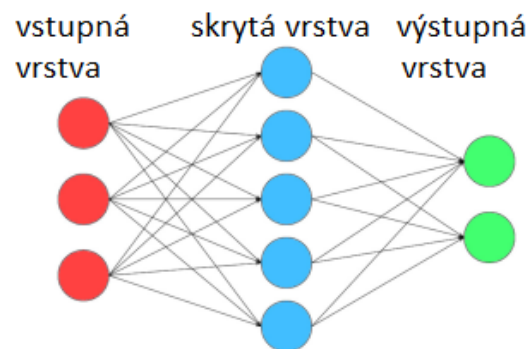
Rôzne experimenty si vyžadujú odlišné nastavenia numerického modelu v závislosti od skúmaných vlastností, respektíve javov. Pre nami použité simulácie uvádzame základné nastavenia parametrov RBC a tekutiny pri jednotlivých NN modeloch v časti, kde popisujeme dataset.





## 4 Neurónové siete

Neurónová sieť (NN) je výpočtový model, ktorý je schopný učiť sa z dát a ktorý je inšpirovaný biologickou neurónovou sieťou. Pozostáva z uzlov nazývaných neuróny a rôzne silných (vážených) prepojení medzi nimi. Neuróny sú usporiadané vo vrstvách siete. V súčasnosti sa používajú modely hlbokých neurónových sietí (DNN), ktoré okrem vstupnej a výstupnej vrstvy obsahujú aj skryté vrstvy. Počet skrytých vrstiev určuje takzvanú *hlbku* modelu. Na Obrázku 4.1 je znázornená DNN s jednou skrytou vrstvou.



**Obrázok 4.1:** Hlboká neurónová sieť.

Neurón prijme vstupy, ktoré spracuje do jediného výstupu. Ten je odoslaný pomocou prepojení ďalším neurónom. Vstupom neurónu sú hodnoty získané spracovaním dát priamo z datasetu, na ktorom sa má NN učiť, prípadne testovať alebo sú na vstupe výstupy iných neurónov. Neurón spracuje vážený súčet vstupov, ku ktorému môže byť pridaný bias aktivačnou (zvyčajne nelineárnou) funkciou. Jej výsledkom je výstup neurónu. Váhy sú určené jednotlivými prepojeniami neurónov a ich hodnoty sa menia (prispôsobujú) v priebehu učenia [32].

Neurónová sieť dostane dva datasety: tréningový (učiaci) a testovací. Oba datasety pozostávajú z dvojíc (vstup, výstup), kde každej vstupnej hodnote je priradená výstupná hodnota. Modely neurónových sietí, ktoré používame predstavujú učenie s učiteľom. To znamená, že sa učiaci algoritmus učí správne priradiť nejaký vstup s nejakým výstupom z

tréningovej množiny. Keďže vieme rozhodnúť o správnosti priradenia, "učiteľ" ohodnotí jeho správnosť.

### 4.1 Tréning siete

Pod pojmom tréning siete rozumieme minimalizáciu stratovej funkcie menením parametrov siete, t.j. váh. V NN sa používa niekoľko stratových funkcií. V oboch našich modeloch používame strednú kvadratickú odchýlku

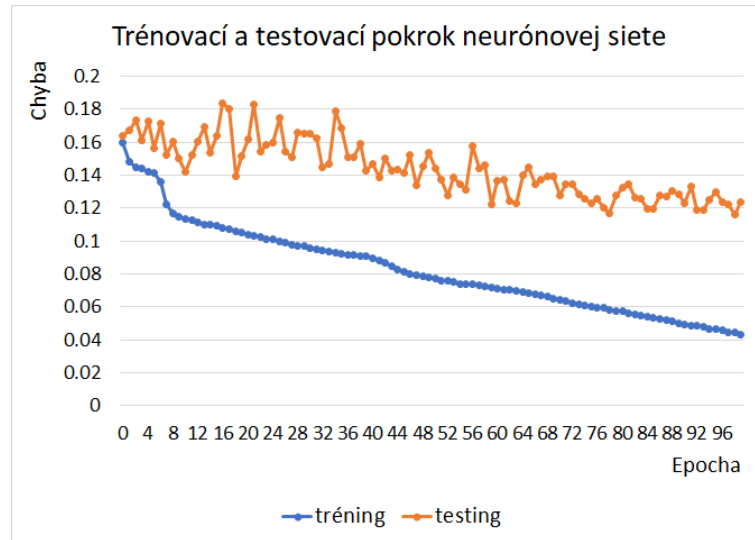
$$MSE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2,$$

kde  $y_i$  sú požadované hodnoty,  $\hat{y}_i$  sú hodnoty predikované sieťou a  $n$  je veľkosť datasetu. Najznámejšou učiacou technikou v NN je algoritmus spätného šírenia chyby (backpropagation) [68]. Je založená na gradientnom učení a je podobná algoritmu gradient descent. V našich modeloch používame pokročilejší algoritmus ADAM [48]. Tréning siete prebieha v etapách nazývaných epochy. Jedna **epocha** znamená jedno prejdenie tréningovej množiny. Pri tréningu sa náhodne zamieša poradie dát, čo slúži na odstránenie korelácie medzi dátami. Po každej tréningovej fáze (epoche), v ktorej si sieť upraví váhy nasleduje testovacia fáza. V nej sa vyhodnotí úspešnosť modelu, teda priradenia vstupov k výstupom na testovacom datasete s použitím upravených váh z tréningu.

**Pretrénovanie** siete nastáva v prípade, že sieť má nízku chybovosť v tréningovej fáze, ale vysokú v testovacej. Graf na Obrázku 4.2 znázorňuje pretrénovanú NN. Znamená to, že sieť má nedostatočnú generalizáciu. Pretrénovaniu vieme zabrániť nasledovne:

1. pridaním dát,
2. pridaním šumu (s nulovou strednou hodnotou, aby došlo k jeho odstráneniu),
3. augmentáciou, to znamená umelé vytváranie dát z už existujúcich dát. Napríklad otáčanie, zrkadlenie, posunutie, pridanie jasnosti obrázku.
4. zmenou architektúry siete,
5. regularizáciou.

**Regularizácia** je súhrn metód, ktoré ovplyvňujú váhy tak, aby sa predišlo pretrénovaniu. Zahŕňa dropout,  $L1$  a  $L2$  regularizáciu, feature pooling popísaný v časti 4.3.



**Obrázok 4.2:** Pretrénovaná neurónová sieť.

Cieľom **dropoutu** je, aby sa jeden neurón nespoliehal na druhý neurón. Počas tréningu (okrem výstupnej vrstvy) náhodne vypneme, t.j. znulujeme istý počet neurónov [79].

$L_1$  a  $L_2$  regularizácie sú odvodené z  $L_p$  noriem.  $L_2$  regularizácia zabraňuje vzniku dominantnej váhy a  $L_1$  regularizácia sa nepriamo snaží zabezpečiť ortogonalitu váh [66]. Väčšina váh je nulová a ostatné čo najďalej od seba. To zamedzuje vzniku duplicitných neurónov.

## 4.2 Dizajn architektúry siete

Pre dosiahnutie čo najpresnejšieho NN modelu je veľmi dôležitá jej architektúra. Pod pojmom architektúry siete rozumieme jej celkovú štruktúru: koľko neurónov má sieť obsahovať, ako a v koľkých vrstvách majú byť usporiadané a prepojené. Architektúra zahŕňa aj nastavenie hyperparametrov siete [32].

### 4.2.1 Hyperparametre

Neurónové siete ako aj iné učiace algoritmy majú viacero hyperparametrov. Ich úlohou je riadiť proces učenia. Niektoré z nich ovplyvňujú časovú a pamäťovú zložitosť programu. Iné zas ovplyvňujú kvalitu modelu. Hyperparametre si sieť neupravuje sama ako váhy počas tréningu, ale sú vopred nastavené. Medzi hyperparametre patria: topológia

## 4.2. DIZAJN ARCHITEKTÚRY SIETE

---

a veľkosť NN, inicializácia váh, bias, veľkosť batchu a minibatchu, rýchlosť učenia a regularizačné parametre. Vo všeobecnosti viac skrytých vrstiev a neurónov spolu s regularizačnými parametrami zvyšuje presnosť modelu. Naopak menšie množstvo spôsobuje takzvaný underfitting. Vtedy sieť nedosahuje dobré výsledky na tréningových a obvyčajne ani na testovacích dátach. Regularizačné parametre sú popísané v predchádzajúcej sekcii.

**Bias** je konštantná hodnota (vektor), ktorá sa pripočíta k súčinu vstupov a váh. Použitie biasu znižuje rozptyl za účelom lepšej generalizácie a flexibility NN. Pri dopredných neurónových sieťach sa nastavuje na nulovú hodnotu [32].

**Inicializácia váh** je nastavenie počiatočných váh. V súčasnosti sa používajú inicializačné techniky, ktoré spolu s vhodnou aktivačnou funkciou riešia problém miznúceho, resp. explodujúceho gradientu [39, 29].

**Aktivačná funkcia** sa používa na zavedenie nelinearity do modelov. Aktivačných funkcií je mnoho. V nasledujúcich častiach uvádzame tie, ktoré používame v našich modeloch.

**Rýchlosť učenia** (learning rate) určuje, ako rýchlo sieť aktualizuje svoje parametre za účelom minimalizácie gradientu a tým aj stratovej funkcie. Pri nižšej hodnote rýchlosti učenia je konvergencia pomalšia a model môže uviaznuť v lokálnom minime alebo sedlovom bode. Naopak pri vysokej hodnote riskujeme, že sa netrafíme do optimálnej hodnoty. Kompromisom je použitie cyklickej rýchlosti učenia. Pri nej meníme rýchlosť učenia v každej epoche podľa nejakej periodickej funkcie  $f$ . Táto metóda umožňuje, aby sa rýchlosť učenia periodicky menila medzi primeranými hraničnými hodnotami. Ak sa model zasekne v sedlových bodoch, zvýšenie rýchlosti učenia umožní rýchlejší prechod medzi nimi [78].

**Veľkosť batchu** (batch size) je počet tréningových dát v jednom batchi, kde batch je počet častí, na ktoré dataset rozdelíme. Dôvodom rozdelenia datasetu na menšie časti je, že pre dostatočne presný model NN potrebujeme veľký dataset, ktorý sa nedá celý preniesť do počítaču. Preto ho musíme rozdeliť na menšie časti, odovzdať ich počítaču postupne a aktualizovať váhy neurónových sietí na konci každého kroku.

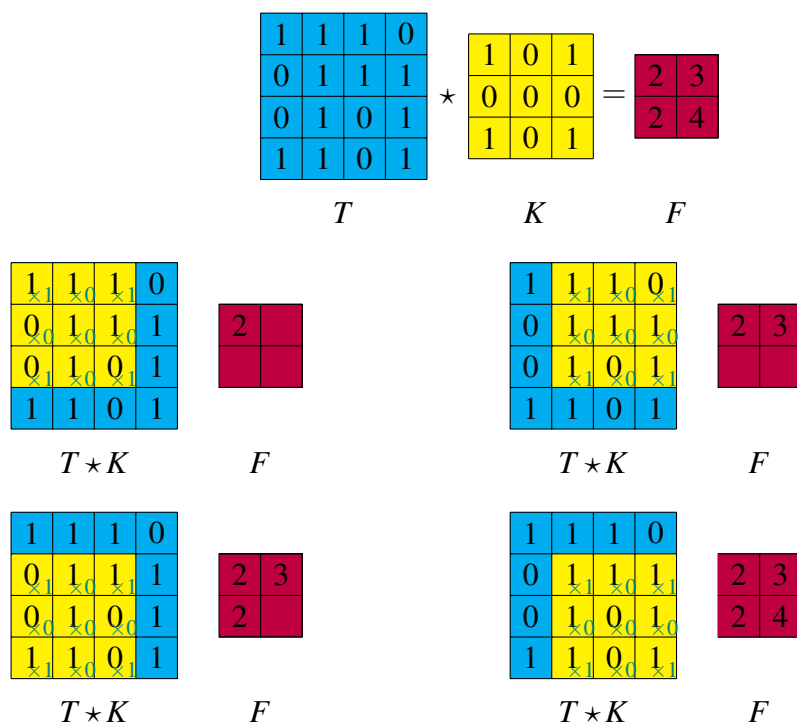
### 4.3 Konvolučné neurónové siete

V tejto časti predstavíme konvolučné neurónové siete (CNN). CNN je dopredná hlboká neurónová sieť. Dopredná znamená, že informácie sa prenášajú len jedným smerom - z danej vrstvy do nasledujúcej vrstvy. Zo začiatku sa používali DNN s jednou skrytou vrstvou (shallow networks), no pre praktické aplikácie nemali výraznú úspešnosť. Až siete s viacerými skrytými vrstvami, ktoré zdieľajú parametre vo vstupnom priestore (CNN) priniesli výrazné zlepšenie a prekonal tak konvenčné algoritmy ako rozhodovacie stromy a SVM. Prelomové výsledky dosiahol AlexNet [52] použitý na rozpoznávanie obrazu. CNN zdieľajú parametre vo vstupnom priestore pomocou konvolúcií. Tieto siete obsahujú okrem vstupnej a výstupnej vrstvy väčšinou konvolučné vrstvy, nasledované relu vrstvami a pooling vrstvami. Pred výstupnou vrstvou je plne prepojená vrstva. V prvých vrstvách CNN rozpoznáva hrany a jednoduché prechody farieb, neskôr komplikovanejšie tvary až samotné objekty.

**Konvolučná vrstva.** Konvolúcia je operácia tenzoru z predchádzajúcej vrstvy  $T$  a konvolučného jadra  $K$ . Počet dimenzií vstupu určuje koľko rozmernú konvolúciu použijeme. Nech má tenzor  $T$  rozmery  $a \times b \times c$  a jadro  $K$  rozmery  $x \times y \times z$ . Konvolučné jadro pozostáva zo  $z$  tenzorov rozmerov  $x \times y \times c$ , teda majú rovnakú hĺbku ako tenzor  $T$ . V súčasnosti sa používajú konvolučné jadrá  $K$  rozmerov  $3 \times 3 \times z$ . Vtedy hovoríme o  $3 \times 3$  konvolúcii. Dôvodom je, že konvolučnými jadrami tejto veľkosti vieme nahradiť jadrá väčších rozmerov a zároveň majú  $3 \times 3$  jadrá výrazne menej parametrov, ktoré treba trénovať. Teda tréning sa urýchlí [73]. (Používajú sa aj  $1 \times 1$  konvolúcie, ktoré sú popísané nižšie). Výsledkom konvolúcie je tenzor  $F$  pozostávajúci zo  $z$  matíc, ktoré tvoria hĺbku tohto tenzora. Tenzor  $F$  má rozmery  $(a - 2) \times (b - 2) \times x$ . Niekedy chceme zachovať dĺžku a šírku tenzora  $T$  (napr. pri dense sieťach), vtedy ho tzv. orámujeme nulami. Každý prvok  $i$ -tej vrstvy tenzora  $F$  je súčtom súčinov násobenia po prvkoch príslušnej podoblasti tenzora  $T$  rovnakej veľkosti ako sú tenzory jadra  $K$  a  $i$ -teho tenzoru jadra  $K$ . Vid' Obrázok 4.3.

Najbežnejšie používané sú dvojrozmerné konvolúcie na klasifikáciu obrazu. My ich používame v predikčnom modeli (Kapitola 5). Neskôr sa začali používať jednorozmerné konvolúcie napríklad na rozpoznávanie reči a modelovanie časových radov [49]. Sú tak alternatívou k tradičným rekurentným neurónovým sieťam (RNN), ako sú LSTM a GRU. Na rozdiel od RNN môžu byť spustené paralelne pre skutočne rýchle výpočty. Tento typ konvolúcií používame v klasifikačnom modeli, vid' Kapitola 6. Na detekciu akcií vo

### 4.3. KONVOLUČNÉ NEURÓNOVÉ SIETE



**Obrázok 4.3:** Konvolúcia  $4 \times 4 \times 1$  tenzora  $T$  s  $3 \times 3 \times 1$  konvolučným jadrom  $K$

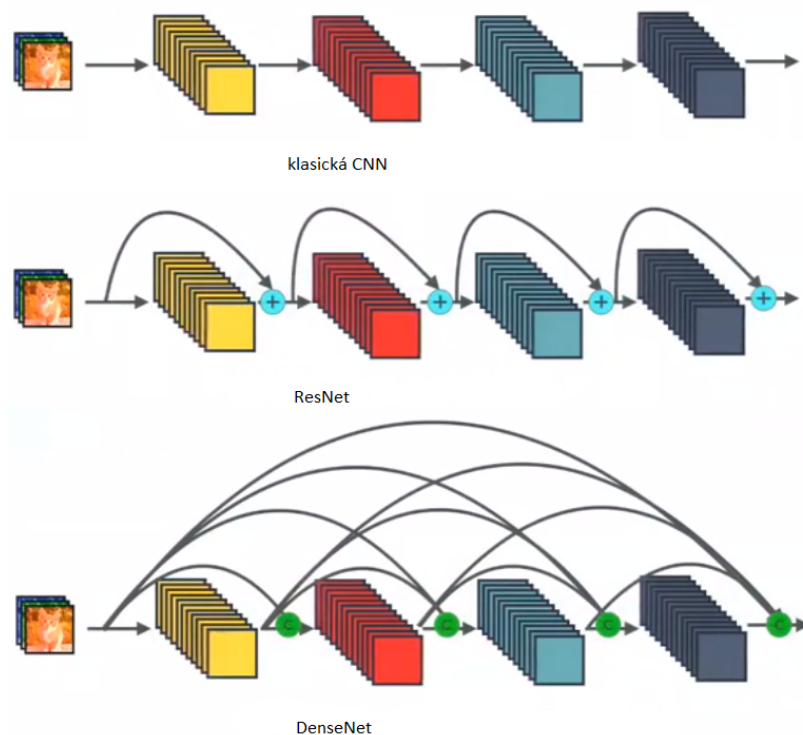
videu alebo segmentáciu objektov sa používajú 3D konvolúcie [62].

**$1 \times 1$  konvolúcia** alebo *feature pooling* bola prvýkrát predstavená v NIN [56]. V GoogLeNet [80] nazývaných aj Inception sieťami je prvýkrát použitá na zredukovanie hĺbky. Tým sa zníži výpočtová zložitosť, vďaka čomu sa môže zväčšiť hĺbka a šírka vstupu.

*Príklad:* Majme vstupný tenzor veľkosti  $100 \times 100 \times 512$  a konvolúciu  $1 \times 1 \times 32$ . Výstup je rozmerov  $100 \times 100 \times 32$ . To znamená, že priestor 512 prvkových vektorov je skomprimovaný do priestoru 32 prvkových vektorov.

**ResNet** [40] je konvolučná neurónová sieť založená na reziduálnom učení. Výstup takejto vrstvy je definovaný predpisom  $y = F(x) + x$ , kde funkcia  $F$  definuje bežný dopredný prechod cez vrstvu a  $x$  je vstup do siete, teda výstup predchádzajúcej vrstvy. Základnou vlastnosťou takejto siete teda je pričítanie (po prvkoch) výstupu predchádzajúcej vrstvy k nasledujúcej vrstve. Vid' Obrázok 4.4.

**Dense siete** predstavené v [43] založené na dense blokoch patria medzi najmodernejšie CNN siete. Vďaka nim má aj posledná (plne prepojená) vrstva informáciu o prvej vrstve. Každá vrstva obsahuje pridané vstupy zo všetkých predchádzajúcich vrstiev a odovzdá ich vlastné mapy príznakov do všetkých nasledujúcich vrstiev. Používa sa zret'azenie. (Obrázok 4.4.) Každá vrstva tak má kolektívny poznatok zo všetkých predchádzajúcich vrstiev. Síce hĺbka sietí prudko narastá, no vieme ju zredukovať klasickou  $1 \times 1$  konvolúciou. Takáto sieť má výrazne menej parametrov ako ResNet.



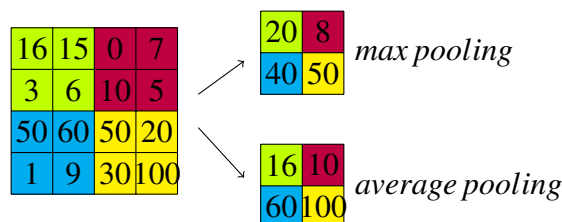
**Obrázok 4.4:** Rôzne typy konvolučných sietí.

**Pooling vrstva** spôsobuje zmenšenie priestorovej dimenzie vstupov z predchádzajúcej vrstvy. V minulosti sa nazývala aj podvzorkovanie. Charakterizuje ju krok (stride) a veľkosť. V súčasnosti sa používa veľkosť 2 a rovnako veľký krok. Používa sa najmä maximálny pooling, ktorý vyberá maximálnu hodnotu z oblasti. Existuje aj average pooling, ktorý urobí aritmetický priemer hodnôt z každej oblasti. Ten bol použitý v prvom známom CNN modeli LeNet-1 [54], ktorý rozpoznáva ručne napísané číslce. Bol aplikovaný na automatickú detekciu poštových smerovacích čísel. Schémy oboch filtrov sú na Obrázku 4.5.

**ReLU** je aktivačná vrstva (funkcia) definovaná predpisom  $R(x) = \max\{0, x\}$ . Prvýkrát bola použitá v neurónových sieťach v článku [30]. Napája sa na konvolučné, pooling a

#### 4.4. REKURENTNÉ NEURÓNOVÉ SIETE

---



**Obrázok 4.5:** Ukážka max pooling a average pooling

plneprepojené vrstvy. V nami použitých architektúrach ju vždy napájame za dense konvolučné vrstvy a konvolučné vrstvy. Rieši problém miznúceho gradientu a jej výhodou v porovnaní s funkciami *sigmoid* a *tanh* je menšia výpočtová zložitosť. Na druhej strane, pre  $x < 0$  je derivácia nulová, čo spôsobuje, že ak sa neurón dostane do tejto oblasti, stane sa nečinným a nereaguje na zmenu vstupu. S týmto problémom sa vysporiadala aktivačná funkcia **ELU** [21], ktorú sme nedávno implementovali do nášho modelu a v niektorých experimentoch ju používame. Definovaná je pre  $\alpha$  kladné nasledovne:

$$E(x) = \begin{cases} x, & x > 0 \\ \alpha(e^x - 1), & x \leq 0 \end{cases}$$

## 4.4 Rekurentné neurónové siete

Rekurentné neurónové siete (RNN) sú neurónové siete určené na spracovanie sekvenčných údajov. CNN sú špecializované predovšetkým na spracovanie viacrozmerých údajov, napríklad obrazu, RNN je špecializovaná na spracovanie postupnosti hodnôt [32, 72, 41]. Rekurentné siete môžu byť použité na oveľa dlhšie sekvencie, ako by bolo praktické pre siete, ktoré nie sú špecializované na spracovanie sekvencií. Ďalšou výhodou je, že väčšina RNN dokáže spracovať aj sekvencie rôznych dĺžok. To je veľmi dôležité pre spracovanie textu. Rekurentné siete majú aj spätné prepojenia medzi neurónmi, teda v architektúre siete sa objavujú cykly. Výhodou RNN siete je, že zdieľa parametre v čase. Každý člen výstupu je funkciou predchádzajúcich členov výstupu a je vytvorený pomocou rovnakého aktualizáčného pravidla, aké sa použilo na predchádzajúce výstupy. Výsledkom tejto rekurencie je zdieľanie parametrov prostredníctvom veľmi hlbokého výpočtového grafu. Poznamenajme, že použitie 1D konvolúcií je podobné. Rozdiel je v spôsobe zdieľania parametrov. Konvolučná operácia umožňuje sieti zdieľať parametre v čase, ale nejde tak



do hĺbky. Výstupom konvolúcie je postupnosť, v ktorej je každý člen výstupu funkciou malého počtu susedných členov vstupu. Myšlienka zdieľania parametrov sa prejavuje v aplikácii rovnakého konvolučného jadra v každom časovom kroku, teda musíme použiť hlbokú CNN.

Problémom bežných rekurentných sietí je krátkodobá pamäť spôsobená miznúcim gradientom. Pre dosť dlhé sekvencie sa tak ťažko prenášajú informácie z predchádzajúcich časových krokov do neskorších. Problém miznúceho gradientu znamená, že sa gradient znižuje pri spätnom šírení v čase. Ak je hodnota gradientu príliš malá, tak takmer neprispieva k učeniu siete. Takže vrstvy, ktoré dostanú malý gradient, sa prestanú učiť. Sú to väčšinou skoršie vrstvy. To spôsobí, že RNN môže zabudnúť čo videla v dlhších sekvenciách. Tento jav sa nazýva krátkodobá pamäť siete. Problém miznúceho gradientu riešia rekurentné siete *Long short-term memory* (LSTM) [41] a *Gated recurrent unit* (GRU) [14]. Majú vnútorné mechanizmy - hradlá, ktoré dokážu regulovať tok informácií. My používame práve tieto dva typy RNN sietí v klasifikačnom modeli (kapitola 6). Takmer všetky najmodernejšie výsledky založené na RNN sa dosahujú týmito dvoma sieťami. Použitie LSTM a GRU sietí možno nájsť napríklad v rozpoznávaní reči a rukopisu, generovaní textu ale aj v spracovaní biomedicínskych údajov [33, 34, 35, 60].

#### 4.4.1 LSTM a GRU siete

Základným konceptom LSTM je tzv. vnútorný stav vrstvy a 3 rôzne hradlá. Vnútorný stav vrstvy prenáša relatívne informácie smerom dolu celým sekvenčným reťazcom. Tak aj informácie z predchádzajúcich časových krokov môžu viesť k neskorším časovým krokom, čím sa znižia účinky krátkodobej pamäte. Ako tento stav postupuje, informácie sa doň pridávajú alebo odstraňujú cez hradlá. Sú to rôzne neurónové siete, ktoré rozhodujú o tom, ktoré informácie má mať vnútorný stav vrstvy. Môžu sa naučiť, aké informácie sú dôležité a treba ich ponechať, respektíve zabudnúť počas tréningu. LSTM má 3 rôzne hradlá (gates). Používajú aktivačné funkcie sigmoid a tangens hyperbolický.

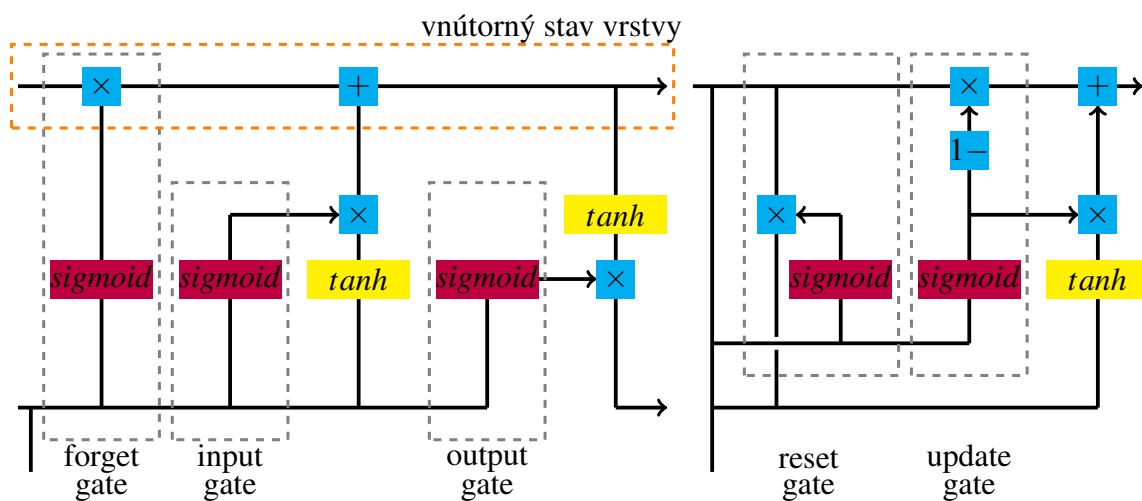
- *Forget gate* rozhoduje o tom, ktoré informácie majú byť ponechané. Do aktivačnej funkcie sigmoid vstupuje výstup z prechádzajúceho skrytého stavu a z aktuálneho vstupu. Hodnoty blízke 0 sa zabúdajú a naopak hodnoty blízke 1 sa uchovávajú.
- *Input gate* slúži na aktualizovanie vnútorného stavu vrstvy. Výstup z prechádzajúceho skrytého stavu a aktuálneho vstupu vstupujú do aktivačných funkcií sigmoid a tangens hyperbolický. Sigmoid rozhodne o dôležitosti dát a použitie *tanh*

#### 4.4. REKURENTNÉ NEURÓNOVÉ SIETE

slúži na regulovanie siete. Výstupy oboch funkcií sa vynásobia, čím výstup zo sigmoidu rozhodne, ktoré informácie treba ponechať z výstupu  $\tanh$  aktivačnej funkcie. Nový vnútorný stav vrstvy získame nasledovne: Najprv sa vnútorný stav vrstvy vynásobí vektorom z hradla forget gate. To slúži na potenciálny pokles hodnôt vnútorného stavu vrstvy. Výsledok súčinu sa sčíta s výstupom z input gate, čím sa aktualizuje vnútorný stav vrstvy na nové hodnoty, ktoré neurónová sieť považuje za relevantné.

- *Output gate* určuje nasledujúci skrytý stav. Opäť výstup z prechádzajúceho skrytého stavu a aktuálny vstup vstupujú do funkcie sigmoid. Potom nový vnútorný stav vrstvy a aktuálny vstup vstupujú do funkcie  $\tanh$ . Výstupy aktivačných funkcií sa navzájom vynásobia a výsledkom je nový skrytý stav. Ten spolu s novým vnútorným stavom vrstvy smerujú do ďalšieho časového kroku.

LSTM vrstva je znázornená na Obrázku 4.6 vľavo.



Obrázok 4.6: Štruktúra LSTM a GRU vrstvy.

GRU sieť je veľmi podobná LSTM sieti. GRU neobsahuje vnútorný stav bunky. Na prenos informácií používa skrytý stav. Má dva hradlá: reset gate a update gate. Update gate má podobnú úlohu ako hradlá forget a input gate v prípade LSTM siete. Rozhoduje, ktoré informácie zahodiť a ktoré nové informácie pridať. Reset gate rozhoduje, koľko informácie z predchádzajúceho stavu ponechať. Schematicky je znázornená GRU vrstva na Obrázku 4.6 vpravo.

Posledný skrytý stav LSTM aj GRU bloku vstupuje do lineárnej vrstvy.

## 5 Predpovedanie pohybu červených krviniek pomocou neurónových sietí

V tejto kapitole sa venujeme doterajším výsledkom vlastného výskumu danej problematiky.

Úlohou siete, ktorú sme vytvorili je predpovedanie vektora rýchlosti centra RBC pre ľubovoľnú polohu v kanáli, kde sa môže táto bunka nachádzať.

Rýchlosť bunky v kanáli ovplyvňuje viacero faktorov, napríklad:

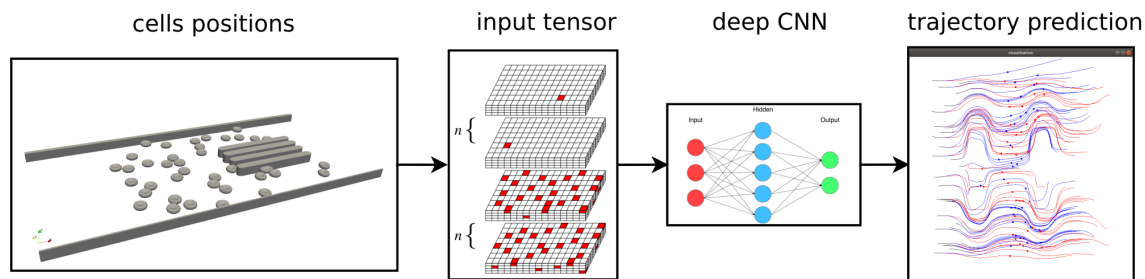
- rýchlosť kvapaliny, ktorá je rôzna v zúženiach kanála ako v miestach, kde nie sú prekážky,
- doteraz prejdená trajektória,
- ostatné bunky,
- prekážky,

Teraz popíšeme učiaci sa model použitý na predpoveď trajektórií RBC v našej práci [15].

Z časovej sekvencie pozícií centra bunky sa sieť učí predpovedať vektor rýchlosti tohto centra v nasledujúcom časovom kroku.

Predpovedanie trajektórií je nasledovné:

- Predpovedaná pozícia centra bunky sa určí z predpovedanej rýchlosti v nasledujúcom časovom kroku.
- Opakovaním tohto postupu je predpovedaná celá trajektória simulácie každej krviniky z jej počiatočných podmienok, t.j. z trajektórie určenej simuláciou od počiatku simulácie po daný simulačný čas (v nami vykonaných NN experimentoch to bolo menej ako 0.09 simulačného času).



Obrázok 5.1: Schéma predpovedania trajektórie RBC pomocou CNN

## 5.1 Popis datasetu

Vstupom pre učenie neurónovej siete sú dáta zo simulačného experimentu popísaného v časti 5.1.3. Pre každú bunku máme záznam o jej pohybe počas simulácie. Z výstupov simulačného experimentu využívame súradnice stredu a vektor rýchlosti stredu buniek, keďže z polohy stredu predpovedáme jeho rýchlosť. Výstupy použitých simulačných experimentov obsahujú tisíce záznamov časových krokov pohybu pre každú bunku, ktorých je 38 až 100.

Trénovacia a testovacia množina pre neurónovú sieť pochádzajú zo simulácií, ktoré sa líšia len v počiatočnom umiestnení buniek. Teda trajektórie buniek v týchto experimentoch sú navzájom rôzne. No v trajektóriách by mali byť výrazné podobnosti, keďže všetky ostatné nastavenia týchto simulácií sú rovnaké. Tie zahŕňajú topológiu kanála, elastické parametre buniek a parametre tekutiny.

### 5.1.1 Spracovanie dát

Keďže nepracujeme s vopred pripraveným datasetom pre neurónovú sieť, je potrebné dáta, ktorými sú výstupy simulačných experimentov vhodne spracovať. Dôvodom je, aby predikcia NN dosahovala čo najlepšie výsledky, aby sa efektívne učila a nepracovala s príliš veľkým objemom dát, keďže tieto výstupy obsahujú pre dané NN experimenty zbytočné dáta, ktoré je potrebné odfiltrovať. Dáta sú spracované nasledovne:

1. Najprv načítame dáta zo simulačných experimentov a skontrolujeme ich korektnosť. Potom vyberieme tie dáta, ktoré sú relevantné pre NN a nájdeme ich extrémne hodnoty.
2. Následne pomocou nájdenej extrémnej hodnôt dáta znormujeme do intervalu  $(0, 1)$ . Poznamenajme, že normalizácia dát sa používa v NN štandardne. V našich

experimentoch je potrebná napríklad v prípade, keď simulácie použité na tréning a testovanie majú rôzne trvanie.

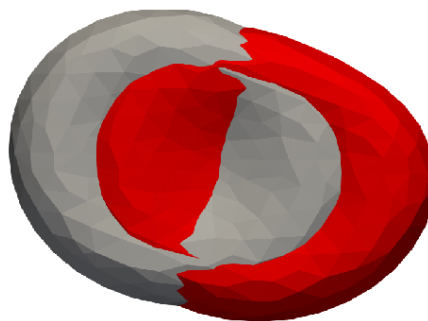
3. Vytvoríme požadované dvojice vstupov a výstupov z normovaných dát.
4. Vytvoríme požadovaný vstup pre neurónovú sieť popísaný v časti 5.2.

### 5.1.2 Decimácia dát

Vo výstupe použitých simulácií je zaznamenaný každý 1000. krok simulácie. Z nich pre predikčné experimenty vyberáme každý 100. krok, ktorý je v časovej sekvencii polôh, z ktorých sieť predpovedá rýchlosť centra bunky. Teda decimálny faktor je  $100 \times 1000$ . Takto je vzdialenosť pozícií centra bunky v dvoch po sebe idúcich časových krokoch približne polovicou najväčšieho polomeru bunky v relaxovanom stave (Obrázok 5.2). Dôvodom takto zvolenej decimácie dát je numerická stabilita a efektívnosť učenia sa siete.

```

cycle rbc_center_position[x y z] rbc_cuboid[x_min x_max y_min y_max]
0 63.6224891946 82.5532432279 3.0 59.7124891946 67.5324891946 77
1000 63.6704795692 82.5536635431 3.0 59.7732428596 67.5712295561
2000 63.7163810291 82.5541184721 3.0 59.8261267118 67.6156362151
3000 63.7618340569 82.554555478 3.0 59.8759876351 67.6574691657
4000 63.8070825258 82.5549823746 3.0 59.92414369 67.6995226952
5000 63.8521828942 82.5554028651 3.0 59.9712146547 67.7416156995
6000 63.8971702748 82.5558206115 3.0 60.0175733356 67.7837437691
7000 63.9420696306 82.5562372732 3.0 60.0634531533 67.8259288196
8000 63.9868986361 82.5566541536 3.0 60.1090053294 67.868191644
9000 64.0316712208 82.5570708483 3.0 60.1543322828 67.9105426841
10000 64.0763984733 82.5574869597 3.0 60.1995040896 67.952992276
11000 64.1210883652 82.5579026982 3.0000000003 60.2445659268 67
12000 64.1657460289 82.5583189374 3.0000000003 60.2895430704 67
13000 64.2103831782 82.5587362638 3.0000000002 60.3344649071 67
14000 64.2550262826 82.5591531671 3.0000000003 60.3793796661 67
15000 64.2996665593 82.5595707981 3.0000000006 60.4242640792 67
    
```



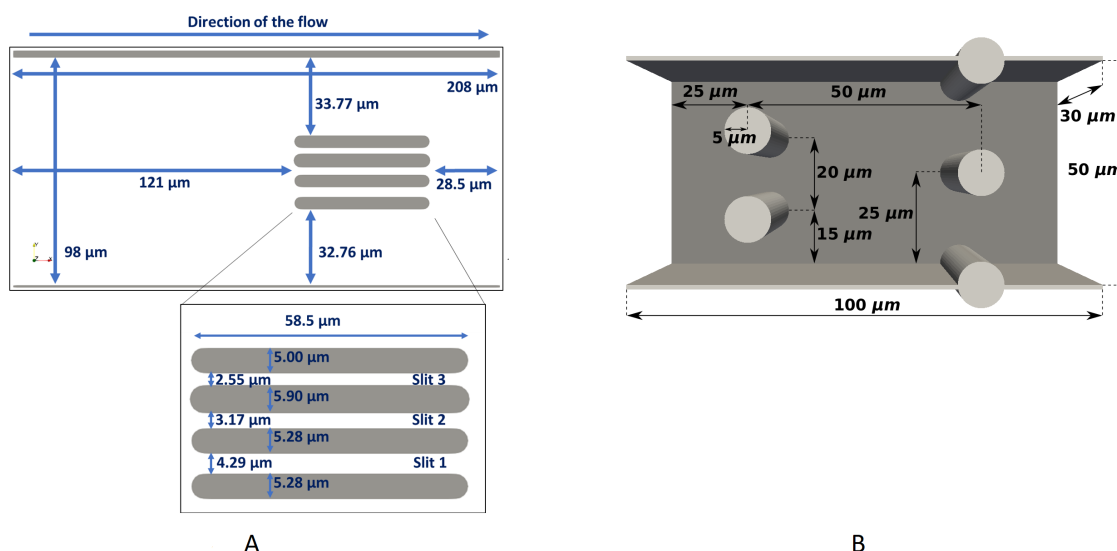
**Obrázok 5.2:** Decimácia dát. V ľavej časti obrázku je časť výpisu výstupných dát simulácie. Vpravo je zobrazená RBC v dvoch po sebe idúcich krokoch po decimácii dát.

### 5.1.3 Popis simulačných experimentov

Na predpovedanie pohybu červených krviniek pomocou NN boli použité dáta zo simulácií toku krvi v dvoch typoch mikrofluidických zariadení, ktoré majú rôznu topológiu. V oboch typoch simulácií je použitý model RBC s 374 vrcholmi a veľkosť krviniek v relaxovanom stave je  $7,8\mu\text{m} \times 7,8\mu\text{m} \times 2,56\mu\text{m}$ .

### 5.1.3.1 Kanál s úzkymi štrbinami

Simulácia tohto kanála je založená na laboratórnom experimente popísanom v článku [82]. Laboratórny experiment sa primárne zaoberá koreláciou medzi deformáciou bunky a jej rýchlosťou v zúženiach mikrofluidického kanála vytvorených prekážkami. Vnútorne rozmery simulačného kanála sú  $208\mu\text{m} \times 98\mu\text{m} \times 3.5\mu\text{m}$ . Kanál obsahuje 4 prekážky a je znázornený na Obrázku 5.3 vľavo (A). Počet krviniek v simulačnom experimente je 38, čo zodpovedá použitému hematokritu v laboratórnom experimente. Na začiatku experimentu sa všetky bunky nachádzali v ľavej časti kanála, bez prekážok. Detailnejší popis simulácie je v [51]. Dáta a kanál z tejto simulácie označujeme A.



**Obrázok 5.3:** A: Schéma simulačného kanálu s úzkymi štrbinami, B: schéma simulačného kanálu so stĺpkovými prekážkami.

### 5.1.3.2 Kanál so stĺpkovými prekážkami

Simulácie toku RBC v tomto kanáli slúžili na navrhovanie a testovanie väčšiny charakteristík RBC, ako absolútna rýchlosť buniek, periodické správanie, rotácia, poloha a natočenie krviniek, vid' [6, 7, 8]. Tento kanál autori použili pre dostatočne reprezentatívne správanie sa buniek v ňom. Preto sme si ho vybrali na verifikáciu nášho CNN modelu. Kanál je znázornený na obrázku 5.3 vpravo (B). Kanál má tvar kvádra rozmerov  $100\mu\text{m} \times 50\mu\text{m} \times 30\mu\text{m}$  a obsahuje 5 valcovitých prekážok s priemerom  $5\mu\text{m}$  s výškou rovnobežnou na os  $z$  a rovnakej veľkosti ako je výška simulačného kanála. V simulácii

## KAPITOLA 5. PREDPOVEDANIE POHYBU ČERVENÝCH KRVINIEK POMOCOU NEURÓNOVÝCH SIETÍ

**Tabuľka 5.1:** Elastické parametre modelu RBC kalibrované pomocou naťahovacieho experimentu.

	simulácia A		simulácia B	
	LB jednotky	SI jednotky	LB jednotky	SI jednotky
Rádus	$3.91\mu m$	$3.91\mu m$	$3.91\mu m$	$3.91\mu m$
Koeficient pružnosti $k_s$	$6 \cdot 10^{-3} LN/Lm$	$6 \cdot 10^{-6} N/m$	$5 \cdot 10^{-3} LN/Lm$	$5 \cdot 10^{-6} N/m$
Ohýbací koeficient $k_b$	$8 \cdot 10^{-3} LNLm$	$8 \cdot 10^{-18} Nm$	$3 \cdot 10^{-3} LNLm$	$3 \cdot 10^{-18} Nm$
Koeficient zachovania lokálnej plochy $k_{al}$	$1 \cdot 10^{-3} LN/Lm$	$1 \cdot 10^{-6} N/m$	$2 \cdot 10^{-2} LN/Lm$	$2 \cdot 10^{-5} N/m$
Koeficient zachovania celkovej plochy $k_{ag}$	$9 \cdot 10^{-1} LN/Lm$	$9 \cdot 10^{-4} N/m$	$7 \cdot 10^{-1} LN/Lm$	$7 \cdot 10^{-4} N/m$
Koeficient zachovania objemu $k_v$	$5 \cdot 10^{-1} LN/Lm^2$	$5 \cdot 10^2 N/m^2$	$9 \cdot 10^{-1} LN/Lm^2$	$9 \cdot 10^2 N/m^2$

bolo 100 buniek náhodne rozmiestnených v priestore kanála. Kanál a dataset z tejto simulácie označujeme B.

Kalibrácia elastických parametrov modelu RBC bola vykonaná pomocou naťahovacieho experimentu. Podrobnejšie informácie o naťahovacom experimente sú v článku [81]. Takto získané elastické parametre oboch simulačných modelov sú zhrnuté v Tabuľke 5.1. Ďalší typ parametrov, ktoré je potrebné nastaviť pre každý model zvlášť sú interakcie bodov na povrchu bunky medzi sebou. Zhrnuté sú v Tabuľke 5.2. Numerické parametre simulovanej tekutiny sa nachádzajú v Tabuľke 5.3.

**Tabuľka 5.2:** Parametre vzájomnej interakcie bodov tej istej bunky.

	simulácia A		simulácia B	
	LB jednotky	SI jednotky	LB jednotky	SI jednotky
a	$2 \cdot 10^{-3} (-)$	$2 \cdot 10^{-3} (-)$	$1 \cdot 10^{-3} (-)$	$1 \cdot 10^{-3} (-)$
n	$1.5Lm$	$1.5 \cdot 10^{-6} m$	$1.2Lm$	$1.2 \cdot 10^{-6} m$
cutoff	$0.4 (-)$	$0.4 (-)$	$0.5 (-)$	$0.5 (-)$
offset	$0 (-)$	$0 (-)$	$0 (-)$	$0 (-)$

**Tabuľka 5.3:** Numerické parametre simulovanej tekutiny.

	simulácia A		simulácia B	
	LB jednotky	SI jednotky	LB jednotky	SI jednotky
Hustota	$1Lkg/Lm^3$	$1 \cdot 10^3 kg/m^3$	$1.025Lkg/Lm^3$	$1.025 \cdot 10^3 kg/m^3$
Kinematická viskozita	$1Lm^2/Ls$	$1 \cdot 10^{-6} m^2/s$	$1.3Lm^2/Ls$	$1.3 \cdot 10^{-6} m^2/s$
Koeficient trenia	$1.15 (-)$	$1.15 (-)$	$1.41 (-)$	$1.41 (-)$

## 5.2 Typy vstupov do neurónovej siete a ich modifikácie

Vhodný typ vstupu je veľmi dôležitý pre výsledky NN experimentu. V našich experimentoch sme testovali dva typy vstupného tenzora, oba sú trojrozmerné. Navyše majú tieto vstupy niekoľko voliteľných funkcií.

### 5.2.1 Vstupný tenzor založený na súradniciach stredu bunky

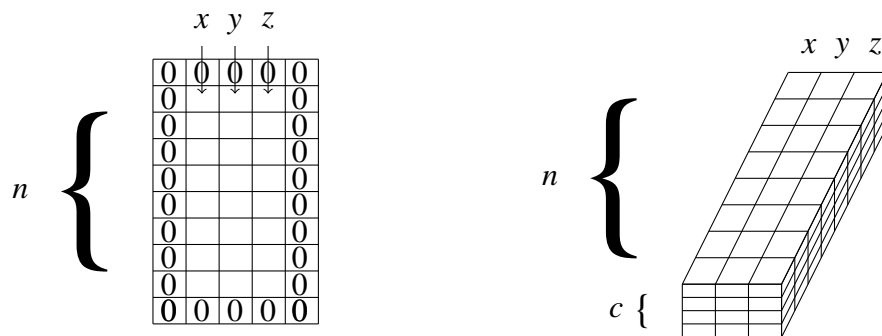
Tento vstupný tenzor je zobrazený na Obrázku 5.4. V riadkoch tenzora sú  $x, y$  a  $z$  súradnice centra bunky v danom čase v tomto poradí. V stĺpcoch je tak zaznamenaný pohyb centra v časových krokoch daných decimáciou 5.1.2. Používame nulový padding, t.j. orámovanie vstupu nulami pásom šírky 1. Horizontálne vrstvy vstupu predstavujú rôzne bunky. Bunka, ktorej rýchlosť sa predpovedá je vo vrchnej vrstve tenzora. Použitím parametra *hlbka* nastavíme, či do tenzora zahrnieme aj ostatné bunky. Ak nie, vstupom je v skutočnosti matica. Rozmery tenzora sú teda nasledovné:

$$\begin{aligned} & (3 + 2) \times (n + 2) \times 1, && \text{ak neuvažujeme ostatné bunky,} \\ & (3 + 2) \times (n + 2) \times c, && \text{ak uvažujeme ostatné bunky,} \end{aligned}$$

kde  $n$  je veľkosť časovej sekvencie a  $c$  je počet všetkých buniek.

V NN experimentoch je  $n = 8$ , počet buniek  $c = 38$  a neuvažovali sme ostatné bunky. Teda rozmer vstupného tenzora je  $5 \times 10 \times 1$ .

Na Obrázku 5.4 sú znázornené schémy tohto vstupného tenzora. Na obrázku vľavo neuvažujeme všetky bunky a na obrázku vpravo uvažujeme všetky bunky. Na pravom obrázku je tenzor znázornený bez paddingu a pre počet buniek  $c = 4$ .



Obrázok 5.4: Vstupný tenzor založený na súradniciach centra bunky

### 5.2.2 Vstupný tenzor založený na diskretizácii priestoru kanála

Tento vstupný formát je inšpirovaný spracovávaním obrazu, kde vstupné dáta zodpovedajú umiestneniu objektov v určitej diskretizácii priestoru. Pozostáva z  $n$  menších 3D matíc  $A_1^{(i)}$ ,  $i = 1, \dots, n$  alebo z  $2n$  menších 3D matíc  $A_1^{(i)}$ ,  $A_d^{(i)}$ ,  $i = 1, \dots, n$  v závislosti od parametru *hlbka* spomenutého pri predchádzajúcom type vstupného tenzora. Tieto mat-



ice zaznamenávajú pozície stredu bunky (buniek) v simulačnom kanáli v danom čase. Číslo  $n$  vyjadruje veľkosť časového okna, teda časovej sekvencie pozícií bunky, z ktorej sa predpovedá jej rýchlosť v nasledujúcom  $(n + 1)$ . časovom kroku a z nej príslušná poloha podľa decimácie 5.1.2. Prvých  $n$  3D matíc zachytáva pozíciu centra bunky, ktorej rýchlosť sa predpovedá. Ostatné 3D matice popisujú pozície všetkých ostatných centier buniek v rovnakých časových krokoch.

Teraz vysvetlíme, ako je pozícia stredu bunky zaznamenaná v jednej 3D matici  $A_j^{(i)}$ ,  $j \in \{1, d\}$ . Celý priestor simulačného kanála rozdelíme na  $disc\_x \times disc\_y \times disc\_z$  menších kvádrov rovnakých rozmerov rezmi rovinami rovnobežnými s rovinami  $xy, xz$  a  $yz$ . Získame tak diskretizáciu priestoru kanála, ktorej zodpovedá každá 3D matica  $A_j^{(i)}$  nasledovne: Hodnoty matice  $A_j^{(i)}$  reprezentujú výskyt (centra) bunky v príslušnej oblasti kanála tvaru kvádra. Hodnota  $(x, y, z)$ . prvku matice  $A_j^{(i)}$  je určená takto:

**Prípád bodový**

$$A_j^{(i)}[x, y, z] = \begin{cases} 1, & \text{ak sa v príslušnej oblasti nachádza centrum bunky,} \\ 0, & \text{inak.} \end{cases}$$

**Prípád gaussovský**

Nech  $s^3$  je okolie takého prvku matice  $A_j^{(i)}$ , ktorého hodnota by bola v bodovom prípade 1. Všetky hodnoty v tomto okolí nahradíme hodnotami Gaussovej funkcie  $e^{-l^2}$ , kde  $l$  je vzdialenosť oblasti z okolia od oblasti, kde je centrum bunky. Veľkosť okolia vo vykonaných experimentoch je  $s = 5$ .

**Prípád bez hĺbky**

V tomto prípade nechceme do vstupného tenzoru zahrnúť všetky bunky. Máme  $n$  3D matíc,  $A_1^{(1)}, \dots, A_1^{(n)}$ , pre danú časovú sekvenciu. Spodný index vyjadruje, že je v týchto maticiach zaznamenaná pozícia jednej bunky. Každá zaznamenáva pozíciu jednej a tej istej bunky. Ak je horný index matice vyšší, tak táto matica zaznamenáva neskoršiu pozíciu bunky v kanáli. Vstupný tenzor pozostáva z matíc  $A_1^{(n)}, \dots, A_1^{(1)}$  v tomto poradí, kde prvá matica je navrchu horizontálnych vrstiev.

**Prípád s hĺbkou**

Vo vstupnom tenzore sú zahrnuté polohy všetkých buniek. Okrem matíc použitých v prípade bez hĺbky použijeme ďalších  $n$  3D matíc  $A_d^{(1)}, \dots, A_d^{(n)}$ . Každá z nich obsahuje informáciu o polohe centier všetkých buniek v danej časovej sekvencii. Vstupný tenzor

## 5.2. TYPY VSTUPOV DO NEURÓNOVEJ SIETE A ICH MODIFIKÁCIE

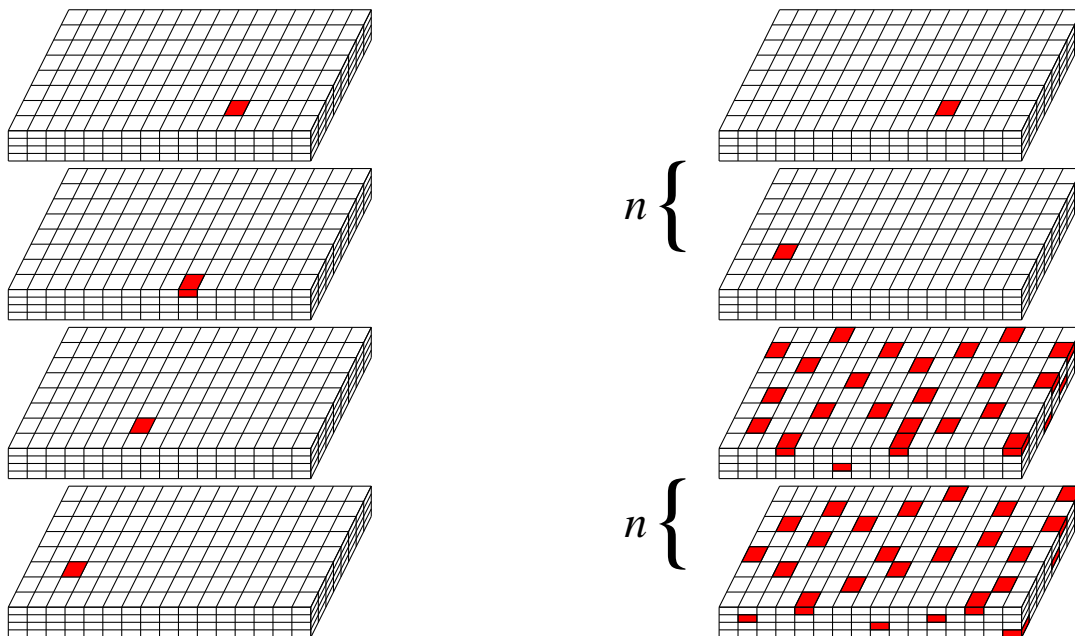
pozostáva z 3D matíc  $A_1^{(n)}, \dots, A_1^{(1)}, A_d^{(n)}, \dots, A_d^{(1)}$  v tomto poradí.

Rozmery vstupného tenzora sú:

$disc\_x \times disc\_y \times (disc\_z \cdot n)$ , v prípade bez hĺbky,

$disc\_x \times disc\_y \times (disc\_z \cdot 2n)$ , v prípade s hĺbkou.

Schémy tohto typu vstupného tenzora sú na Obrázku 5.5. Znázornené vstupy sú pre diskretizáciu kanála  $disc\_x = 16$ ,  $disc\_y = 8$ ,  $disc\_z = 4$ . Červené oblasti zodpovedajú pozícii centra bunky. Na obrázku vľavo sú 3D matice  $A_1^{(i)}$  pre prípad bez hĺbky a na obrázku vpravo s hĺbkou. Spojením týchto matíc dostávame požadovaný vstupný tenzor. Časové okno na obrázku vľavo je veľkosti 4.



**Obrázok 5.5:** Vstupný tenzor založený na diskretizácii priestoru kanála

### 5.2.2.1 Testované modifikácie vstupu založeného na diskretizácii kanála

V článku [15] sme zistili, že výrazne presnejšiu predikciu majú experimenty so vstupom založeným na diskretizácii priestoru kanála. Keďže tam nie sú otestované všetky parametre tohto vstupu, v nasledujúcom výskume [16] sme sa preto rozhodli podrobnejšie preskúmať vplyv ďalších vstupných parametrov na presnosť predpovede trajektórií RBC. Testujeme 24 rôznych vstupov s nasledovnými modifikáciami vstupných parametrov:

1. veľkosť diskretizácie kanála,

2. hĺbka,
3. aproximácia polohy - bodová alebo gaussovská,
4. veľkosť časového okna, t.j. veľkosť časovej sekvencie  $n$  použitej na predpovedanie rýchlosti centra bunky.

**Tabuľka 5.4:** Modifikácie vstupných parametrov do CNN

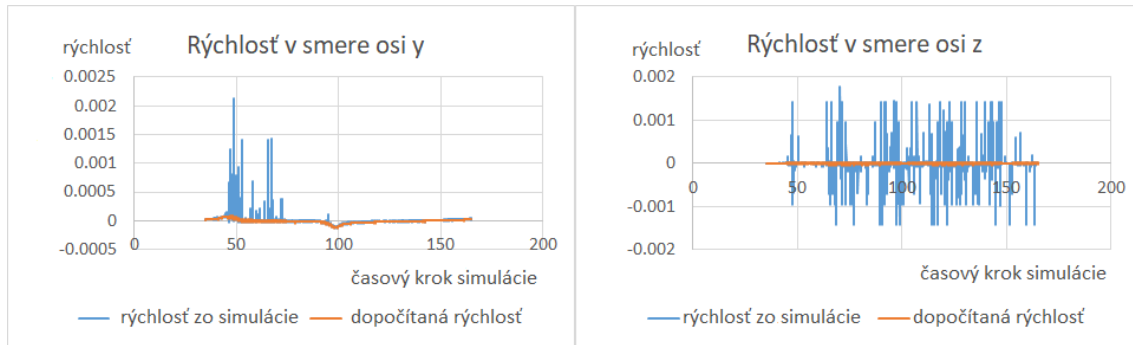
Parameter	Hodnota
Diskretizácia kanála	$8 \times 8 \times 3$
	$16 \times 16 \times 3$
	$40 \times 20 \times 3$
Hĺbka	áno nie
Aproximácia polohy	gaussovská bodová
Časové okno	4
	8

Tabuľka 5.4 znázorňuje hodnoty vstupných parametrov použitých v CNN experimentoch.

### 5.2.2.2 Vstup obsahujúci poškodené dáta

V tejto časti navrhujeme a popisujeme metódu použitia predikčného modelu na odhalovanie a elimináciu prípadných chýb a nepresností simulácií. Príčinou nepresností môžu byť chybné nastavené parametre simulácie, numerické chyby spôsobené výpočtovými algoritmami, alebo chyby merania, pokiaľ ide o dáta získané spracovaním záznamov laboratórnych experimentov. Napríklad v simulačnom modeli sa objavujú nesprávne výpočty rýchlosti stredu a jednotlivých vrcholov buniek. Na obrázku 5.6 sú grafy porovnávajúce rýchlosť stredu bunky vypočítanú simuláciou a dorátanú z pozícií stredu bunky v smere osi  $y$  a  $z$ . Dáta z tejto simulácie boli vyhodnotené v štúdiu [4]. Pomocou predikčného modelu schopného odhaliť a opraviť tieto chyby by sme mohli opraviť simulačné experimenty. Zistenie príčin chýb numerického modelu opakovaným spúšťaním simulácií s pozmenenými parametrami je častokrát pomalšie ako použitie predikčného modelu. Jednou z možných aplikácií je napríklad skúmanie vplyvu poškodenia vstupného datasetu na presnosť predikcie trajektórií červených krviniek. Úmyselným poškodením časti dát

## 5.2. TYPY VSTUPOV DO NEURÓNovej SIETE A ICH MODIFIKÁCIE



**Obrázok 5.6:** Rýchlosť stredu bunky v smere osi y a z. Modrou je znázornená rýchlosť vypočítaná numerickým modelom. Oranžová krivka predstavuje rýchlosť dopočítanú z pozícií stredu bunky určených simuláciou.

chceme zistiť, pri akom rozsahu poškodenia sme schopní predpovedať pohyb krviniek s ešte stále postačujúcou presnosťou. Poškodenie dát popisujú tieto parametre:

1. typ,
2. miera poškodenia,
3. úroveň poškodenia poškodených dát.

Parameter typ určuje aký typ dát je poškodený. V našich predikčných experimentoch to môže byť pozícia stredu bunky alebo jeho rýchlosť. Miera poškodenia vyjadruje aké percentuálne množstvo dát je znehodnotených. Posledný parameter vyjadruje o koľko percent sa líši poškodená hodnota od pôvodnej hodnoty zmeneného údaju.

Pri  $p\%$  poškodení pozícií stredov buniek s úrovňou poškodenia poškodených dát  $d\%$  náhodne poškodíme  $p\%$  pozícií centier buniek vo všetkých súradniciach nasledovne:

$$c_d = (1 - 0.01 \cdot d)c + 0.01 \cdot d \cdot \text{rand}(-1, 1),$$

kde  $c$  zodpovedá hodnote v jednotlivých súradniciach  $x, y$  a  $z$  znormovanej do intervalu  $(0, 1)$  ako je zaužívané v NN a  $\text{rand}(-1, 1)$  je náhodná hodnota z intervalu  $(-1, 1)$ .

Poškodená hodnota v súradnici  $c$  je potom

$$c_d = \begin{cases} c_d, & \text{if } c_d \in (0, 1), \\ 0, & \text{if } c_d < 0, \\ 1, & \text{if } c_d > 1. \end{cases}$$

### 5.3 Architektúry sietí

Najprv sme vykonali niekoľko predikčných experimentov, v ktorých sme použili vstupný tenzor založený na súradniciach stredu bunky alebo vstupný tenzor založený na diskretizácii priestoru kanála. V týchto experimentoch sme použili 6 rôznych architektúr NN zobrazených v Tabuľke 5.5. Prvé štyri experimenty s architektúrami sietí nazvanými **net 0** až **net 3** používajú vstupné tenzory založené na súradniciach stredu bunky. Ostatné experimenty sú so vstupnými tenzormi založenými na diskretizácii priestoru kanála. Poznamenajme, že dvojice **net 2**, **net 4** a **net 3**, **net 5** majú rovnaké architektúry sietí.

Tabuľka 5.5: Architektúry sietí

Vrstva	net 0	net 1	net 2	net 3	net 4	net 5	net 6	net 7
1	fc 256	conv 3x3x32	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
2	fc 64	fc 64	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
3	fc 32	fc 32	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
4	fc 3	fc 3	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
5			conv 1x1x32	conv 1x1x16	conv 1x1x32	conv 1x1x16	conv 1x1x16	conv 1x1x32
6			fc 3	dense conv 3x3x8	fc 3	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
7				dense conv 3x3x8		dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
8				dense conv 3x3x8		dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
9				dense conv 3x3x8		dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
10				conv 1x1x32		conv 1x1x32	conv 1x1x16	conv 1x1x32
11				fc 3		fc 3	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
12							dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
13							dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
14							dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
15							conv 1x1x32	conv 1x1x64
16							fc 3	fc 3

Na základe týchto experimentov sme vyhodnotili, že modely so vstupnými tenzormi založenými na diskretizácii priestoru mikrofluidického kanála sú presnejšie. Podrobnejšie sa porovnaniu vstupných formátov venujeme v nasledujúcej kapitole, v časti 5.5.3.1. V ďalších predikčných experimentoch sme používali výlučne vstupy s diskretizáciou priestoru kanála. V nich sme pre oba datasey A a B použili 3 rôzne CNN architektúry **net 8**, **net 9** a **net 10** znázornené v Tabuľke 5.6. V týchto modeloch sme použili aktivačnú funkciu ELU [21]. Dataset B sme tiež trénovali na NN s architektúrou **net 6** z

## 5.4. TECHNOLOGICKÉ PROSTRIEDKY

---

Tabuľky 5.5. V architektúrach **net 8** a **net 9** sa striedajú konvolučné vrstvy s maximálnymi poolingmi. Na konci sú 2 plneprepojené vrstvy s 256 a 3 neurónmi, v tomto poradí. Architektúra siete **net 9** sa líši od siete **net 8** pridaním priestorových attention vrstiev [83]. Sieť **net 10** obsahuje narozdiel od siete **net 9** štyri dense bloky [43] miesto konvolučných vrstiev s  $3 \times 3$  jadrami.

### 5.3.1 Hyperparametre

Rýchlosť učenia je nastavená na hodnotu  $2 \cdot 10^{-4}$ , použitý trénovací algoritmus a stratová funkcia sú popísané v sekcii 4.1.

Váhy sú inicializované metódou *xavier* [29], bias je nastavený na 0 a veľkosť mini-batchu 32 [55].

Parametre slúžiace na regularizáciu majú nasledovné hodnoty: dropout =  $2 \cdot 10^{-2}$ ;  $L_1 = L_2 = 1 \cdot 10^{-6}$ . Aby sme zabránili pretrénovaniu sietí, používame aj feature pooling s jadrami veľkosti  $1 \times 1$ .

## 5.4 Technologické prostriedky

Predikčný model je napísaný v jazykoch C++ a Python [69]. Výpočty sú spracované pomocou knižnice CUDA verzie 10.2 [22]. Použili sme grafickú kartu GeForce GTX 1080 Ti [36]. Trénovacia fáza trvala pre jeden experiment v priemere 2 hodiny.

Výstupy z predikčného modelu sme spracovali na konštrukciu trajektórií vlastnými programami napísanými v jazyku Python. Na porovnanie presnosti experimentov sme použili softvéry MS Excel 2008 a Gnuplot [31]. Výpočet predpovede trajektórií červených krviniek na už natrénovanej neurónovej sieti trvá približne 90 minút na grafickej karte GTX 960.

Zdrojové kódy modelu a vykonaných predikčných experimentov s výsledkami sú dostupné online v git repozitároch [27, 25, 26].

## KAPITOLA 5. PREDPOVEDANIE POHYBU ČERVENÝCH KRVINIEK POMOCOU NEURÓNOVÝCH SIETÍ

**Tabuľka 5.6:** Architektúry sietí.

Vrstva	net 8	net 9	net 10
0	conv 3x3x32	conv 3x3x32	dense conv 3x3x8
1	max pooling 2x2x1	spatial attention	dense conv 3x3x8
2	conv 3x3x32	max pooling 2x2x1	dense conv 3x3x8
3	max pooling 2x2x1	conv 3x3x32	dense conv 3x3x8
4	conv 3x3x64	spatial attention	conv 1x1x32
5	max pooling 2x2x1	max pooling 2x2x1	spatial attention
6	conv 3x3x64	conv 3x3x64	max pooling 2x2x1
7	max pooling 2x2x1	spatial attention	dense conv 3x3x8
8	fc 256	max pooling 2x2x1	dense conv 3x3x8
9	fc 3	conv 3x3x64	dense conv 3x3x8
10		spatial attention	dense conv 3x3x8
11		max pooling 2x2x1	conv 1x1x32
12		fc 256	spatial attention
13		fc 3	max pooling 2x2x1
14			dense conv 3x3x8
15			dense conv 3x3x8
16			dense conv 3x3x8
17			dense conv 3x3x8
18			conv 1x1x64
19			spatial attention
20			max pooling 2x2x1
21			dense conv 3x3x8
22			dense conv 3x3x8
23			dense conv 3x3x8
24			dense conv 3x3x8
25			conv 1x1x64
26			spatial attention
27			max pooling 2x2x1
28			fc 256
29			fc 3

## 5.5 Vyhodnotenie a porovnanie kvality predikčných experimentov

### 5.5.1 Úspešnosť predikčného modelu

Pri žiadnom z predikčných experimentoch nedošlo k pretrénovaniu siete. Na Obrázku 5.7 vľavo hore znázorňuje graf porovnanie pokroku siete *net 0* počas tréningu a testingu. Vidíme, že chyba pri testingu je nižšia ako pri tréningu a má klesajúcu tendenciu. Z grafu v pravom hornom rohu vidíme, že siete *net 4* až *net 7* dosahujú presnejšie výsledky ako ostatné siete. To sú všetky siete, kde vstupujú tenzory vo formáte založenom na diskretizácii priestoru kanála. Na ostatných dvoch grafoch je detailnejšie zobrazený priebeh testovacieho pokroku, kde v jednom grafe sú siete s rovnakým typom vstupných tenzorov.

V nasledujúcich častiach vyhodnocujeme kvalitu predikcie pohybu červených krviniek. Predpovedaná trajektória každej bunky je vytvorená postupnou iteráciou jej polohy z rovnakej štartovacej pozície ako v prípade požadovanej trajektórie. Jej poloha v každom nasledujúcom časovom kroku simulácie je vypočítaná z jej aktuálnej polohy a príslušného posunu v smere vektora rýchlosti určeného natrénovanou NN.

Štandardným využitím predikčného experimentu je predikcia pokračovania trajektórie. Preto keď porovnáваме trajektóriu zo simulácie s predpovedanou trajektóriou neberieme do úvahy len jej geometrický tvar, ale aj jej priebeh v čase.

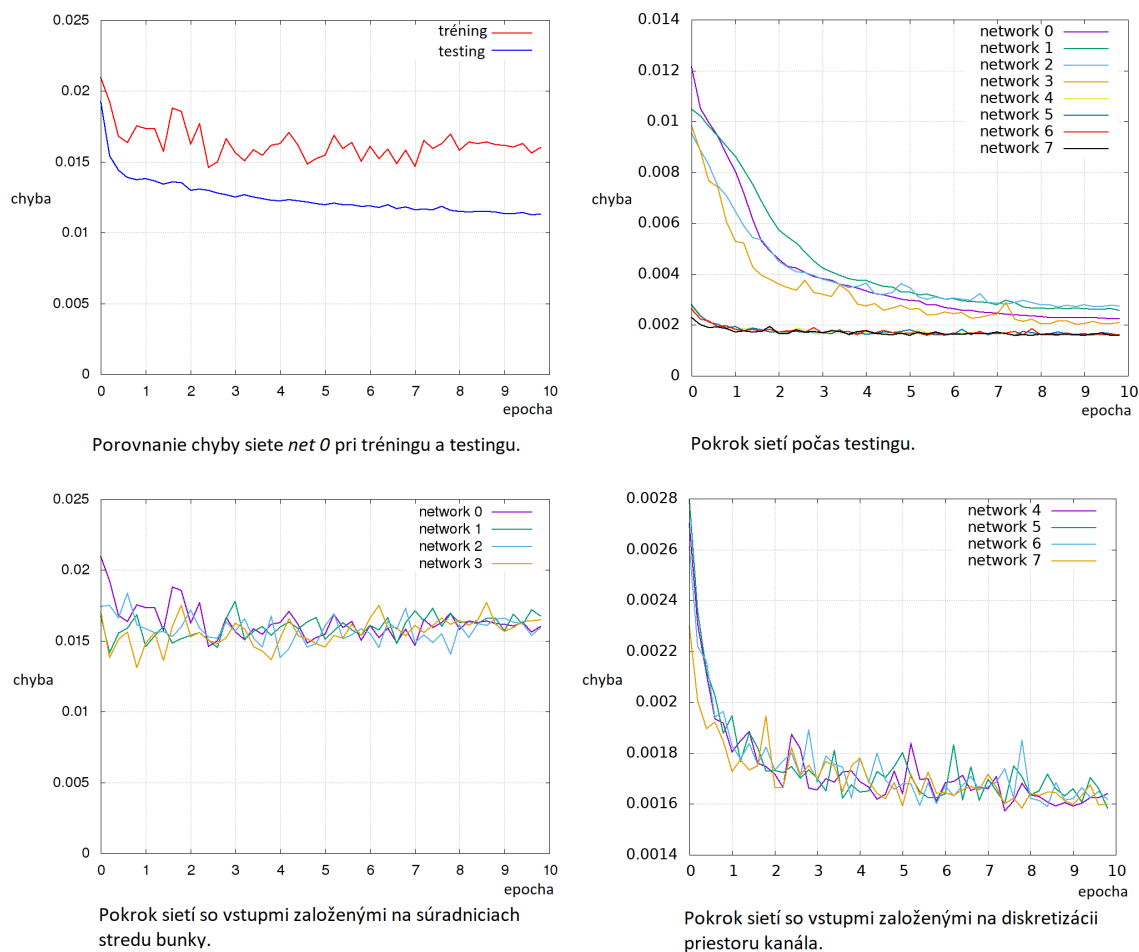
Naším cieľom je zistiť, pre ktorý typ architektúry siete a sady vstupných parametrov dostávame najlepšiu predpoveď trajektórie RBC. Pre porovnanie kvality predpovede používame tzv. globálnu chybu trajektórie definovanú v nasledujúcej časti.

### 5.5.2 Metodológia počítania chýb experimentov

Vzhľadom na naše potreby, chybu trajektórií meriame ako rozdiel trajektórie zo simulácie a trajektórie predikovanej neurónovou sieťou. Tento rozdiel určujeme pre každú bunku ako rozdiel požadovanej a predpovedanej polohy jej centra v jednotlivých časových krokoch simulácie (Obrázok 5.8). Informácie o týchto trajektóriách sú zaznamenané v tenzoroch.  $Y$  je tenzor požadovaných trajektórií,  $\hat{Y}$  je tenzor trajektórií predpovedaných sieťou. Hodnoty jednotlivých prvkov tenzora sú zložky súradníc polohy centra jednotlivých buniek v jednotlivých časových krokoch. Trajektórie má zmysel porovnávať až od momentu, keď sú predikované. Predikcia nastáva pre každú bunku a vo všetkých



## KAPITOLA 5. PREDPOVEDANIE POHYBU ČERVENÝCH KRVINIEK POMOCOU NEURÓNOVÝCH SIETÍ



**Obrázok 5.7:** Porovnanie testovacieho pokroku sietí net 0 až net 7.

experimentoch od 800. časového kroku. Preto sú v tenzoroch zaznamenané časti trajektórií od tohto času.

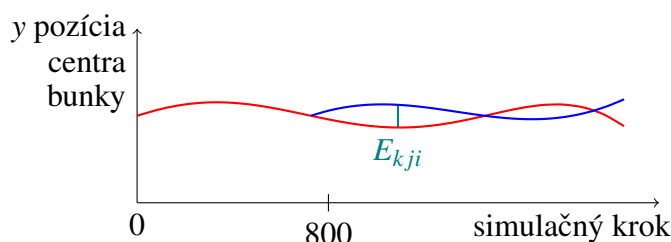
Tenzory  $Y$  a  $\hat{Y}$  majú nasledovné vlastnosti:

- rozmer tenzorov je *výška*  $\times$  *dĺžka*  $\times$  *šírka*,
- indexovanie  $Y[k, j, i]$ , resp.  $\hat{Y}[k, j, i]$ ,
- index  $k$  určuje bunku,  $k = 1, \dots, \textit{výška}$ , v experimente  $k = 1, \dots, 38$ ,
- index  $j$  určuje simulačný krok zmenšený o 800,  $j = 1, \dots, \textit{dĺžka}$ , v experimente  $j = 1, \dots, 8257$ ),
- index  $i$  určuje súradnicu polohy,  $i = 1, \dots, \textit{šírka}$ , v experimente  $i = 1, 2, 3$ , čo zodpovedá  $x, y$  a  $z$  súradnici v tomto poradí.

## 5.5. VYHODNOTENIE A POROVNANIE KVALITY PREDIKČNÝCH EXPERIMENTOV

Pri výpočte chyby najprv vypočítame reziduá:

$$E = Y - \hat{Y}. \quad (5.1)$$



**Obrázok 5.8:** Zelená úsečka je reziduum  $E_{kji}$ , rozdiel pozície danej bunky  $k$  v súradnici  $y$  (pre  $i = 2$ ) v danom čase  $j > 800$  medzi požadovanou (červenou) a predpovedanou (modrou) trajektóriou.

Pre potreby vyhodnotenia a porovnania presnosti experimentov počítame rôzne typy chýb pre jednotlivé súradnice a aj celkovo pre všetky súradnice spolu, tzv. globálnu chybu trajektórie.

1. **Absolútna priemerná chyba** je pre jednotlivé súradnice počítaná nasledovne:

$$AMS_i = \frac{1}{38 \cdot 8257} \sum_{k=1}^{38} \sum_{j=1}^{8257} |E_{kji}|, \quad i = 1, 2, 3 \quad (5.2)$$

a celková chyba, ktorá zahŕňa polohy vo všetkých súradniciach:

$$AMS = \frac{1}{3 \cdot 38 \cdot 8257} \sum_{k=1}^{38} \sum_{j=1}^{8257} \sum_{i=1}^3 |E_{kji}| \quad (5.3)$$

2. **RMS chyba** je odmocninou z priemeru druhých mocnín reziduí. Pre jednotlivé súradnice sa počíta nasledovne:

$$RMS_i = \sqrt{\frac{1}{3 \cdot 38 \cdot 8257} \sum_{k=1}^{38} \sum_{j=1}^{8257} E_{kji}^2}, \quad i = 1, 2, 3 \quad (5.4)$$

celková RMS chyba:

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{3 \cdot 38 \cdot 8257} \sum_{k=1}^{38} \sum_{j=1}^{8257} \sum_{i=1}^3 E_{kji}^2} \quad (5.5)$$

3. **Relatívna RMS chyba** pre jednotlivé súradnice je získaná vydelením chyby RMS rozdielom maximálnej a minimálnej hodnoty tenzora v tejto súradnici. Chyba tak vyjadruje percento z celkového rozsahu pohybu buniek. Celková relatívna RMS chyba je získaná vydelením týmto rozdielom v súradnici  $x$ .

$$RMS\_relative = \frac{RMS}{s_{max} - s_{min}} \cdot 100\% \quad (5.6)$$

kde  $s$  predstavuje príslušnú súradnicu  $x, y$  alebo  $z$ .

### 5.5.3 Vyhodnotenie presnosti experimentov

Na porovnanie presnosti jednotlivých experimentov používame celkovú relatívnu RMS chybu. Vstupy do neurónovej siete sú normované do intervalu  $\langle 0, 1 \rangle$ . Chyby sa však počítajú v mikrometroch, teda v denormovaných hodnotách. Keďže simulačný kanál je najužší v smere osi  $z$ , chyba sa najviac prejavila v tejto koordináte. Výška kanála je však  $3,5\mu m$  a rozmer RBC v relaxovanom stave je  $7,8\mu m \times 7,8\mu m \times 2,56\mu m$ . Preto krvinka týmto kanálom môže prechádzať s veľmi malou rotáciou a nepatrnou zmenou pohybu v smere osi  $z$ . Teda chyba trajektórie v tomto smere je v mikrometroch veľmi malá a môžeme ju zanedbať. Do celkovej chyby sme ju síce zahrnuli, no pre uvedené dôvody ju veľmi neovplyvní.

#### 5.5.3.1 Porovnanie experimentov s rôznym typom vstupu

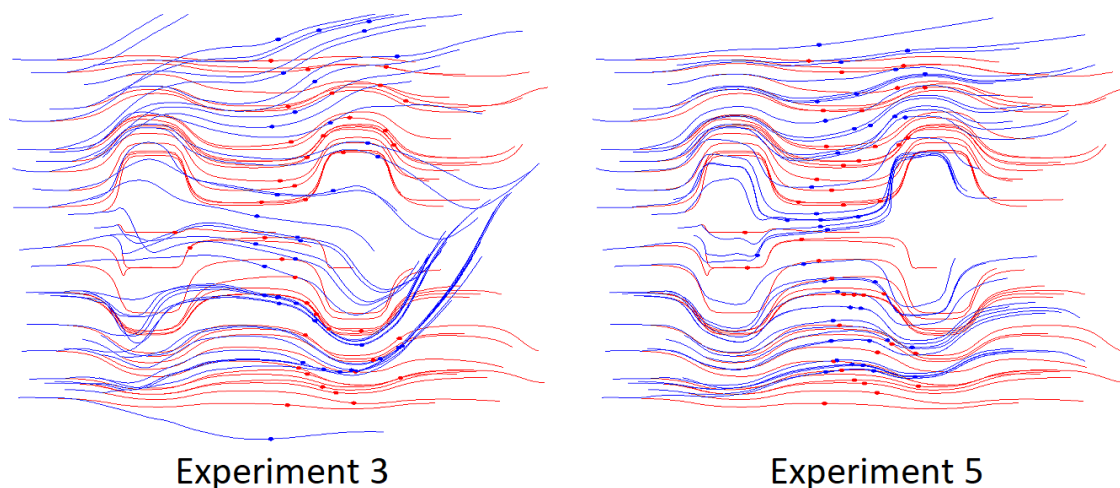
Najprv sme vykonali 4 experimenty so vstupnými tenzormi založenými na súradniciach stredu bunky a 4 experimenty so vstupom založeným na diskretizácii priestoru kanála 5.2, 5.3. Chyba experimentov s prvým typom vstupu je z rozsahu  $\langle 10\%, 40\% \rangle$ , kdežto chyba experimentov pre druhý typ vstupu je z intervalu  $\langle 1.81\%, 2.55\% \rangle$ . Preto sme spomedzi týchto dvoch testovaných typov vstupov NN vyhodnotili vstupný tenzor založený na súradniciach centra bunky ako nevhodný pre danú úlohu.

Na Obrázku 5.9 sú znázornené trajektórie červených krviniek. Červené trajektórie sú zo simulácie a modré sú predikované pomocou NN experimentu. Oba experimenty

## 5.5. VYHODNOTENIE A POROVNANIE KVALITY PREDIKČNÝCH EXPERIMENTOV

---

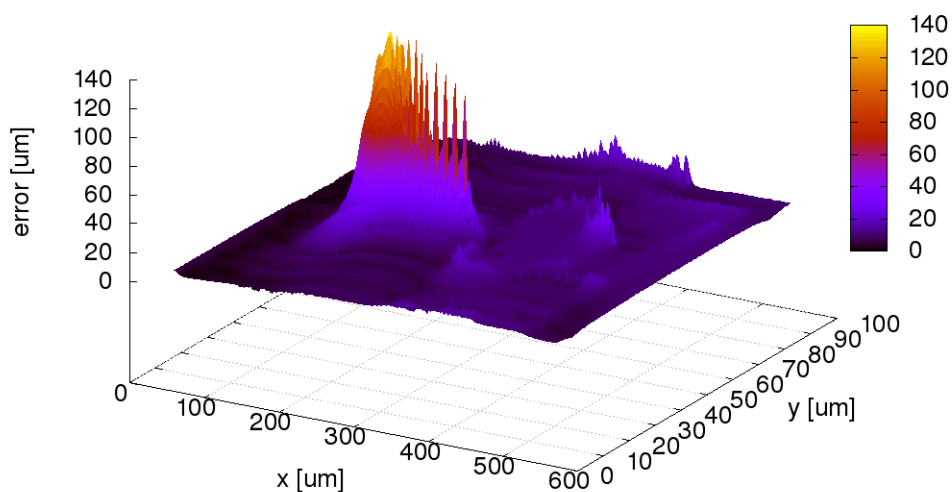
na obrázku majú rovnaké architektúry sietí. Líšia sa len typom vstupu. V Experimente 3 je založený na súradniciach centra bunky a v Experimente 5 na diskretizácii priestoru kanála.



**Obrázok 5.9:** Trajektórie červených krviniek zo simulácie a predikované NN

Ďalej sa zaoberáme vplyvom parametrov vstupu založeného na diskretizácii kanála a architektúry siete na presnosť predikcie. Pre všetky možné kombinácie hodnôt vstupných parametrov uvedených v Tabuľke 5.4 a architektúr sietí net 4 až net 7 (viď Tabuľka 5.5) sme urobili CNN experiment. Celkovo je to 96 experimentov. Spomedzi nich je v súradnici  $x$  relatívna RMS chyba z rozsahu  $\langle 2.66, 5.68 \rangle$  a pre os  $y$  z intervalu  $\langle 3.63, 12.67 \rangle$ . Pohyb v smere osi  $x$  súvisí najmä s rýchlosťou toku. Ten je rýchlejší v strede kanála ako pri jeho okrajoch a tiež v zúženiach kanála. Samotný vstup do zúženičky je však spojený s deformáciou bunky a vtedy sa jej rýchlosť spomalí. V simulačnom kanáli sú vytvorené 3 zúženia medzi prekážkami. Počas simulácií najužším z nich neprešla žiadna krvinka, širším prešli 3 a najširším z nich 9 krviniek. Bunky, ktoré prechádzajú druhým zúžením kopírujú požadovaný tvar trajektórie, no chyby polôh v čase sú veľké, viď Obrázok 5.10. Dôvodom by mala byť práve nerovnomerná rýchlosť toku krviniek v tomto zúžení. V priemere sa však tieto anomálie neprejavajú a celková relatívna RMS chyba (ďalej len chyba) ostane na úrovni 2.32%. Chyba je z rozsahu  $\langle 1.53\%, 3.26\% \rangle$ . Síce aj experiment s najhoršou chybou je pre naše potreby dostatočne presný, zaoberáme sa analýzou vplyvu vstupných parametrov na presnosť predpovede trajektórií.

V nasledujúcich častiach vyhodnocujeme ako jednotlivé parametre vstupu ovplyvňujú presnosť predikcie. V grafoch jednotlivé experimenty reprezentuje 5 miestny kód. V Tabuľke 5.7 je pre jednotlivé parametre určené umiestnenie v kóde (v smere zľava do-



**Obrázok 5.10:** RMS chyby predikcie trajektórií všetkých buniek v experimente.

prava, resp. zdola hore) a pre hodnotu parametra je priradená číslica.

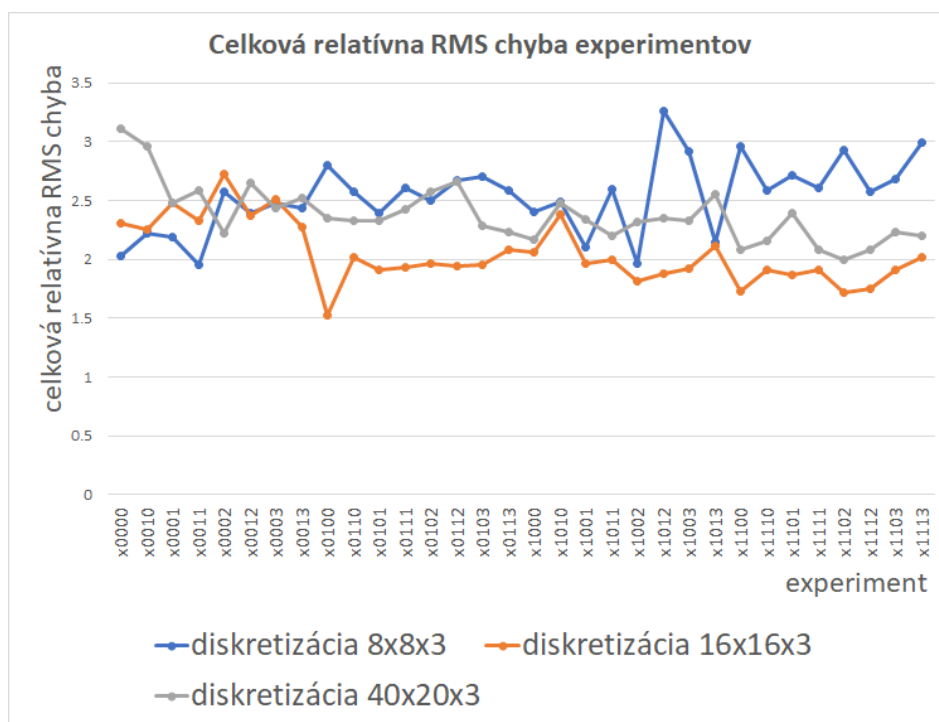
**Tabuľka 5.7:** Modifikácie vstupných parametrov do CNN

Parameter	Hodnota	Poradie	Číslica
Diskretizácia kanála	$8 \times 8 \times 3$	1.	0
	$16 \times 16 \times 3$		1
	$40 \times 20 \times 3$		2
Hĺbka	áno	2.	0
	nie		1
Aproximácia polohy	gaussovská	3.	0
	bodová		1
Časové okno	4	4.	0
	8		1
Architektúra siete	net 4	5.	0
	net 5		1
	net 6		2
	net 7		3

## 5.5. VYHODNOTENIE A POROVNANIE KVALITY PREDIKČNÝCH EXPERIMENTOV

### 5.5.3.2 Vplyv diskretizácie kanála na chybu predpovede trajektórií

Na Obrázku 5.11 je znázornený graf, ktorý porovnáva chybu experimentov v závislosti od diskretizácie simulačného kanála. Experimenty sú v tomto aj v nasledujúcich grafoch označené a zoradené podľa hodnôt ostatných vstupných parametrov a architektúr sietí. V tomto porovnaní pre viac ako 80% experimentov platí, že najlepšiu presnosť dosahujú pre diskretizáciu veľkosti  $16 \times 16 \times 3$ . Priemerná chyba experimentov s touto diskretizáciou je menšia ako 2,05%. Experimenty s diskretizáciou  $8 \times 8 \times 3$  majú priemernú chybu viac ako 2,5% a s diskretizáciou  $40 \times 20 \times 3$  okolo 2,4%. Vo všetkých prípadoch, keď experimenty s diskretizáciou  $16 \times 16 \times 3$  nemajú najmenšiu chybu je veľkosť časového okna 4 a aproximácia polohy je gaussovská. V tomto prípade architektúry sietí a hĺbka nemajú významný vplyv na presnosť experimentov.

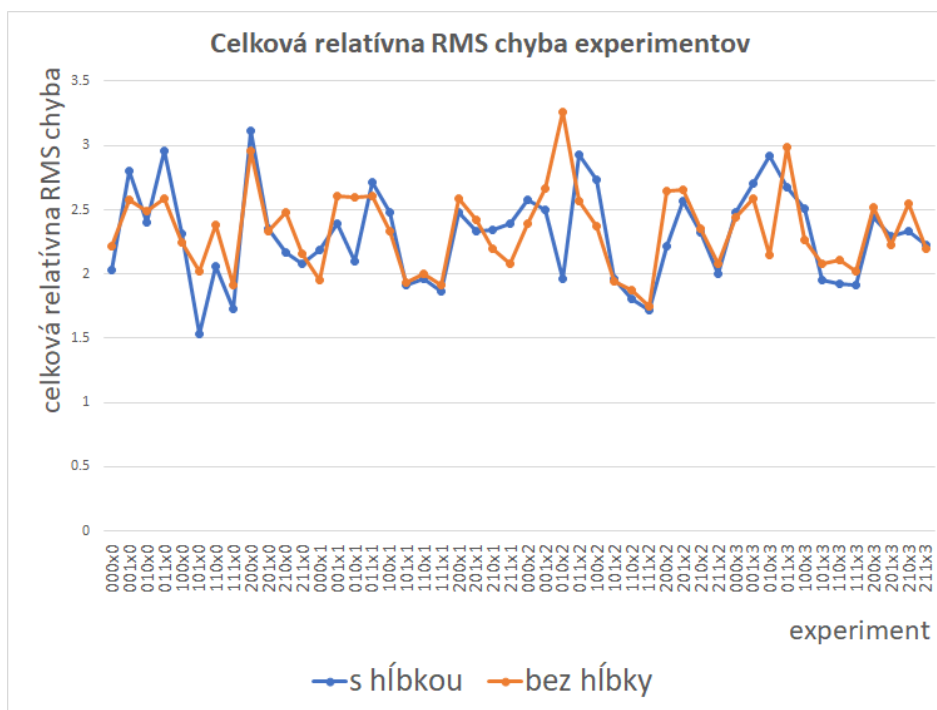


Obrázok 5.11: Vplyv veľkosti diskretizácie kanála na presnosť experimentov

### 5.5.3.3 Vplyv parametra hĺbka na chybu trajektórií

Porovnanie experimentov v závislosti od parametra hĺbka je znázornené grafom na Obrázku 5.12. V približne 60% prípadov boli lepšie experimenty, v ktorých neboli zahrnuté všetky bunky. Priemerné chyby experimentov pre obe hodnoty tohto parametra sú zrovnateľné

a nadobúdajú hodnotu približne 2.3%. Môžeme teda povedať, že tento parameter má na výsledky našich experimentov zanedbateľný vplyv.



**Obrázok 5.12:** Vplyv vstupného parametra hĺbka na veľkosť chyby predpovede trajektórií.

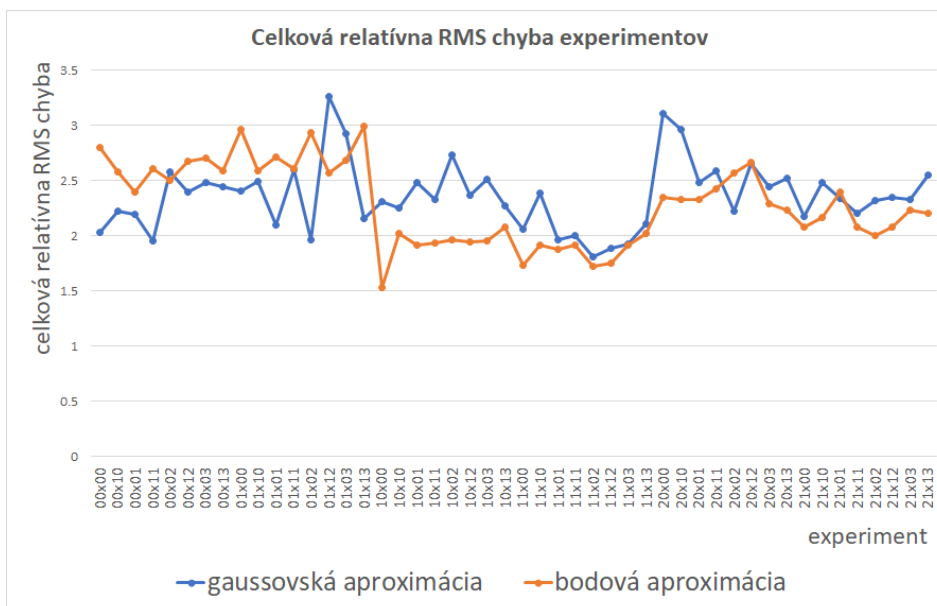
#### 5.5.3.4 Vplyv aproximácie pozície bunky na chybu trajektórií

Na Obrázku 5.13 je znázornený graf, ktorý porovnáva chybu experimentov v závislosti od spôsobu aproximácie polohy centra bunky. Nižšia chyba je pri bodovej aproximácii celkovo pre dve tretiny experimentov. Tento prístup je lepší pre všetky experimenty s diskretizáciou  $16 \times 16 \times 3$  a pre viac ako 80% experimentov s diskretizáciou  $40 \times 20 \times 3$ . Gaussovská aproximácia polohy je pre zhruba 60% experimentov s diskretizáciou kanála  $8 \times 8 \times 3$  (experimenty 1 až 16) presnejšia.

#### 5.5.3.5 Vplyv veľkosti časového okna na chybu trajektórií

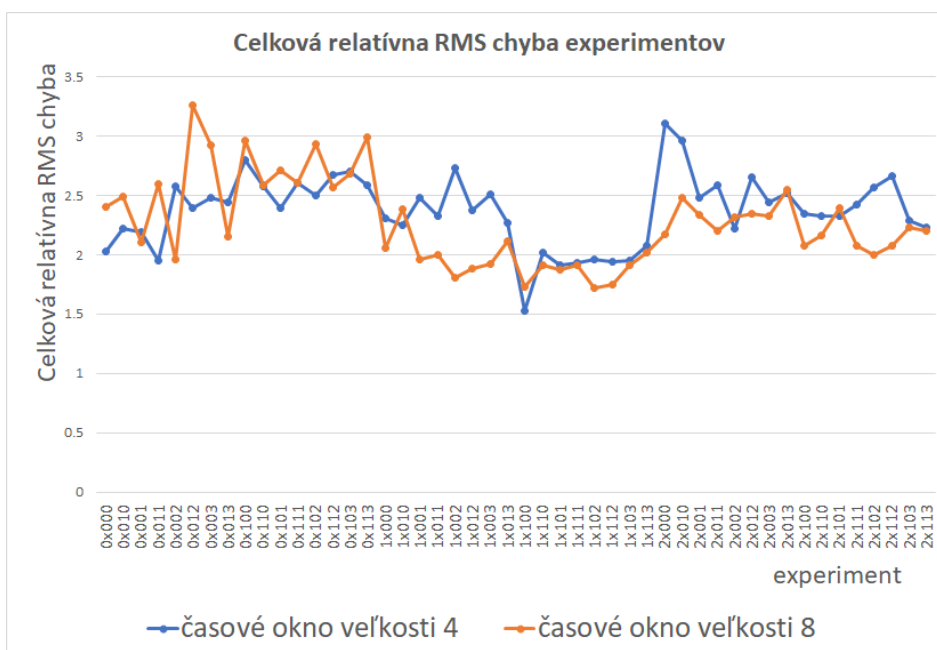
Porovnanie experimentov s rôznou veľkosťou časového okna znázorňuje Obrázok 5.14. Vo viac ako 70% experimentov sú presnejšie experimenty s veľkosťou časového okna 8. Pre diskretizáciu  $16 \times 16 \times 3$  je v takmer 94% prípadov lepšie použiť časové okno

## 5.5. VYHODNOTENIE A POROVNANIE KVALITY PREDIKČNÝCH EXPERIMENTOV



**Obrázok 5.13:** Vplyv typu aproximácie polohy bunky na chybu predpovede trajektórií.

veľkosti 8. Časové okno veľkosti 4 je vhodnejšie použiť len pre experimenty s diskretizáciou  $8 \times 8 \times 3$ .



**Obrázok 5.14:** Vplyv veľkosti časového okna na chybu predikcie trajektórií.



### 5.5.3.6 Vplyv architektúry CNN na chybu trajektórií

Pre 24 kombinácií vstupných parametrov má v šiestich prípadoch najmenšiu chybu architektúra net 4, v piatich architektúra net 5, v ôsmich net 6 a v piatich net 7. Priemerné chyby experimentov pre tieto architektúry sietí sú približne v rozmedzí od 2.27% do 2.35%. So zvolenou konfiguráciou experimentu nemajú architektúry sietí výrazný vplyv na presnosť predpovede trajektórií.

## 5.5.4 Úskalia modelu

V tejto časti spomenieme niektoré problémy, s ktorými sme sa stretli v predikčnom modeli a navrhujeme ich možné riešenia.

### 5.5.4.1 Ďalšie predikčné modely

Náš algoritmus na rekonštrukciu trajektórií funguje dobre pre neperiodické kanály, avšak pre periodické nie. Domnievame sa, že problém je v nastaveniach parametrov simuláčného modelu. Aby sa správanie RBC v toku krvi mikrofluidickým zariadením prejavilo dostatočne, zvyčajne potrebujeme dlhé simulácie, ktoré je z výpočtových dôvodov možné realizovať len v periodických kanáloch. Náš algoritmus správne predpovedá pohyb krviniek v simulácii A, pretože obsahuje iba jeden prechod krviniek týmto kanálom. Model s architektúrou siete *net 6* funguje správne pre dataset A. Pri použití tohto modelu s datasetom B, ktorý má dáta z mnohých období je hodnota stratovej funkcie na konci tréningu výrazne nižšia než na začiatku. Dokonca pokles stratovej funkcie od začiatku do konca tréningu je výraznejší ako pre dataset A. Napriek tomu sa model na datasete B nedokázal naučiť.

Pre oba datasety a pre siete *net 8*, *net 9* a *net 10* sa siete nenatrénovali dostatočne. Predpokladáme, že je to spôsobené plneprepojenou vrstvou s 256 neurónmi. Tieto siete boli určené aj pre poškodené datasety, preto pre ne nemáme výsledky.

### 5.5.4.2 Vstupný tenzor založený na lokálnom okolí buniek

V článku [15] sme zistili, že presnosť predikčného experimentu závisí na vstupnom formáte do neurónovej siete. Ukázalo sa, že typ vstupu založený na diskretizácii priestoru kanála je vhodnejší.

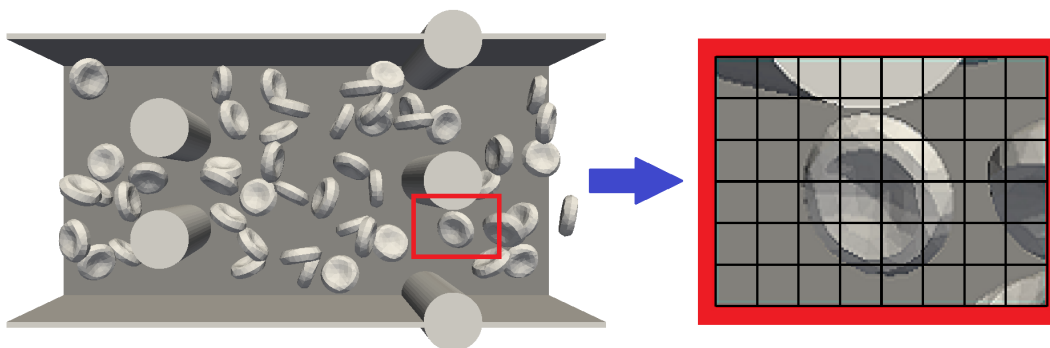
Čím jemnejšiu diskretizáciu kanála použijeme, tým budú mať vstupné tenzory väčšie rozmery. Veľkosť diskretizácie v smere osi  $z$  sa prejavuje v hĺbke neurónovej siete. Diskretizácia v tomto smere môže byť z výpočtových dôvodov nanajvýš 8. To však

## 5.6. VÝSLEDKY

---

nie je postačujúce pre hlbšie mikrofluidické zariadenia, pretože by polohu stredu buniek v tomto smere zachytával veľmi vysoký kváder.

Preto by sme takéto vstupy mohli nahradiť vstupmi, ktoré zachytávajú blízke lokálne okolie sledovanej RBC, vid' obrázok 5.15. Diskretizácia okolia je trojrozmerná a zachytáva polohu sledovanej bunky (v červenom obdĺžniku na obrázku) a ostatných objektov v tomto okolí, t.j. prekážky, okraje kanála a ostatné bunky. Takáto diskretizácia zachytáva polohu bunky presnejšie, vďaka čomu by mohla byť použitá aj na skúmanie ďalších charakteristík pohybu buniek, napríklad rotácia alebo sklon RBC. Jedným z hlavných dôvodov použitia modelu s lokálnou predikciou by malo byť predpovedanie pohybu buniek v kanáloch s odlišnou topológiou. To znamená, že topológia mikrofluidického kanálu, z ktorého pochádzajú tréningové dáta pre NN je odlišná ako geometria kanálu, z ktorého je testovací dataset. Takýto predikčný model by bol veľmi nápomocný pre simulačné experimenty, pretože simulácie rozsiahlych kanálov majú veľmi vysokú výpočtovú zložitosť, preto niektoré ani nie je možné zrealizovať. Je otázne, či by takto natrénovaný model bol schopný predpovedať pohyb RBC globálne v celom kanáli s dostatočnou presnosťou.



**Obrázok 5.15:** Diskretizácia okolia bunky v simulačnom kanáli.

## 5.6 Výsledky

Zistili sme, že pre tento typ úlohy je vhodné použitie vstupného tenzora založeného na diskretizácii priestoru kanála. Preň je celková relatívna RMS chyba predikcie trajektórií vykonaných experimentov z intervalu  $\langle 1.53, 3.26 \rangle$  a v priemere okolo 2.32%. To je vzhľadom na účel predikcie trajektórií buniek zo simulačného experimentu postačujúca presnosť. Spomedzi vstupných parametrov má najvýraznejší vplyv na presnosť predpovede

## KAPITOLA 5. PREDPOVEDANIE POHYBU ČERVENÝCH KRVINIEK POMOCOU NEURÓNOVÝCH SIETÍ

---

trajektórií veľkosť diskretizácie kanála. Najvhodnejšia diskretizácia je  $16 \times 16 \times 3$ . Z ostatných vstupných parametrov je v aspoň dvoch tretinách experimentov lepšia bodová aproximácia polohy bunky a veľkosť časového okna 8. Pre diskretizáciu  $16 \times 16 \times 3$  sú experimenty s týmito parametrami presnejšie v zhruba 94% prípadov. Použitie parametra hĺbka nemá výrazný vplyv na presnosť predpovedí. Taktiež môžeme povedať, že použité architektúry sietí sú pre tento dataset rovnocenné.

V danom simulačnom experimente je málo prechodov buniek zúženiami kanála, preto sa sieť nenaučila predpovedať trajektóriu buniek v týchto zúženiach dostatočne presne. Tvar trajektórií je však predpovedaný správne. Nepresnosť je v čase prechodu buniek jednotlivými pozíciami.



## 6 Klasifikácia zdravých a chorých buniek zo simulačných dát

Táto kapitola sa venuje klasifikačnému modelu na rozlišovanie zdravých a chorých buniek. Pri diagnostických postupoch sa stretávame s potrebou identifikácie chorých buniek v súbore zdravých krviniek, vid' [12, 53]. Úlohu odlíšiť krvinky s inými elastickými vlastnosťami, prípadne určiť pomer chorých a zdravých krviniek vo videozázname môžeme riešiť použitím metód strojového učenia. Ako sme už spomenuli vyššie, z hľadiska dostupnosti dát funkčnosť nami vytvoreného klasifikačného modelu určeného pre túto úlohu overujeme na simulačných dátach. Dostatočne presný klasifikačný model dokáže nielen nájsť choré bunky, ale aj určiť ich množstvo v hematokrite. Vďaka tomu je možné diagnostikovať nájdené choré bunky, určiť závažnosť ochorenia a následne aplikovať primeranú liečbu.

### 6.1 Odlišnosti správania sa zdravých a chorých RBC v toku krvi

Červené krvinky, ktoré strácajú svoju prirodzenú elasticitu sa stávajú tuhšími. Takto choré RBC sa vyskytujú v prípade mnohých chorôb ako je malária, cukrovka, leukémia alebo kosáčiková anémia. V štúdií [42] ukázali, že tuhšie červené krvinky nakazené maláriou sú vytláčané zdravými RBC ku okrajom toku. Choré krvinky sa správajú podobne ako leukocyty v cievach s priemerom menším ako  $300 \mu\text{m}$ . Červené krvinky, ktoré majú menšiu veľkosť a sú deformovateľnejšie ako leukocyty, migrujú do axiálneho stredu cievy v dôsledku gradientu rýchlosti prúdenia v cievach, zatiaľ čo leukocyty sú vytláčané k stenám cievy. Túto vlastnosť využili v [42] na triedenie chorých RBC od zdravých pomocou mikrofluidického zariadenia s bočnými vývodmi.

### 6.2 Klasifikačný model

Na klasifikáciu zdravých a chorých RBCs používame model neurónovej siete, ktorý na základe časovej postupnosti pozícií pohybujúcej sa krvinky klasifikuje o bunku akej tuhosti sa jedná. Model pracuje s časovými sekvenciami rovnakej dĺžky  $\ell$  (väčšinou  $\ell = 128$ ). Celkový počet časových záznamov o pohybe buniek  $t$  je väčší a líši sa pre jednotlivé simulačné experimenty. Je uvedený v Tabuľke 7.1. Do modelu vstupuje pre každú bunku náhodný výber sekvencií jej polôh. Veľkosť náhodného výberu zodpovedá počtu časových záznamov o bunke. Pričom sú vybrané tie sekvencie, ktoré začínajú jednou z polôh  $1, 2, \dots, t - \ell + 1$ , kde  $t$  je počet časových záznamov bunky a  $\ell$  je dĺžka sekvencie. Týmto spôsobom síce niektoré sekvencie vstupujú do modelu viackrát, no model počíta rýchlejšie ako keby sme mali všetky záznamy o polohách buniek uložené v pamäti počítača.

### 6.3 Dataset

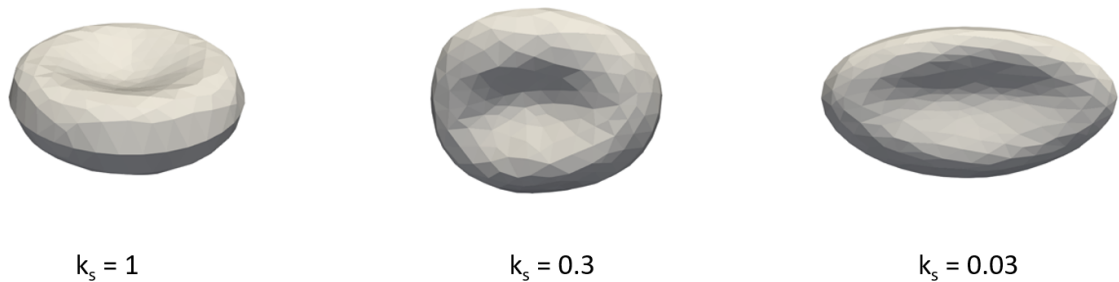
Dáta vstupujúce do modelu neurónovej siete pochádzajú zo simulačných experimentov toku krvi. Najprv popíšeme tieto experimenty a potom vysvetlíme ako sme dáta z nich spracovali na vytvorenie tréningového a testovacieho datasetu pre náš model.

#### 6.3.1 Popis simulačných experimentov

Simulácie použité v NN experimentoch na klasifikovanie zdravých a chorých buniek v krvi boli realizované za účelom overenia schopnosti marginalizácie chorých buniek numerickým modelom a vplyvu rôznych nastavení simulácie pre dosiahnutie marginalizácie, ako je pomer zdravých a chorých buniek v toku, časový vývoj simulácie, rýchlosť toku či elasticita poškodených buniek. Výsledky týchto experimentov sú v popísané v dizertačnej práci [76] v 6. kapitole. Marginalizácia sa vytvorila pre suspenzie s majoritným zastúpením zdravých buniek a bola výraznejšia po dlhšom behu simulácie.

Simulovaný kanál má tvar kvádra rozmerov  $60\mu\text{m} \times 40\mu\text{m} \times 40\mu\text{m}$  a neobsahuje žiadne iné steny či prekážky. Prúdi v ňom krv so 154 RBC s 374 vrcholmi, čo predstavuje 15% hematokrit. Ten zodpovedá prúdeniu krvi v zúžených cievach. Použili sme dáta z 13 simulácií. Jednotlivé simulácie sa líšia v pomere zdravých a chorých RBC, v tuhosti chorých RBC a v počiatočnom umiestnení RBC. Tuhosť RBC je nastavená pomocou elastických parametrov, pričom koeficient pružnosti  $k_s$  má najvýznamnejší vplyv na elasti-

citu a ďalej ho budeme používať na označenie rôznej úrovne tuhosti chorých RBC. Na Obrázku 6.1 sú zobrazené choré krvinky v závislosti od hodnoty koeficientu pružnosti. Elasticita zdravých buniek, medzibunkové interakcie ako aj základné parametre tekutiny boli vo všetkých simuláciách rovnaké a sú zosumarizované v Tabuľkách (6.1, 6.2).



**Obrázok 6.1:** Elasticita tuhej RBC v závislosti od hodnoty koeficientu pružnosti  $k_s$ .

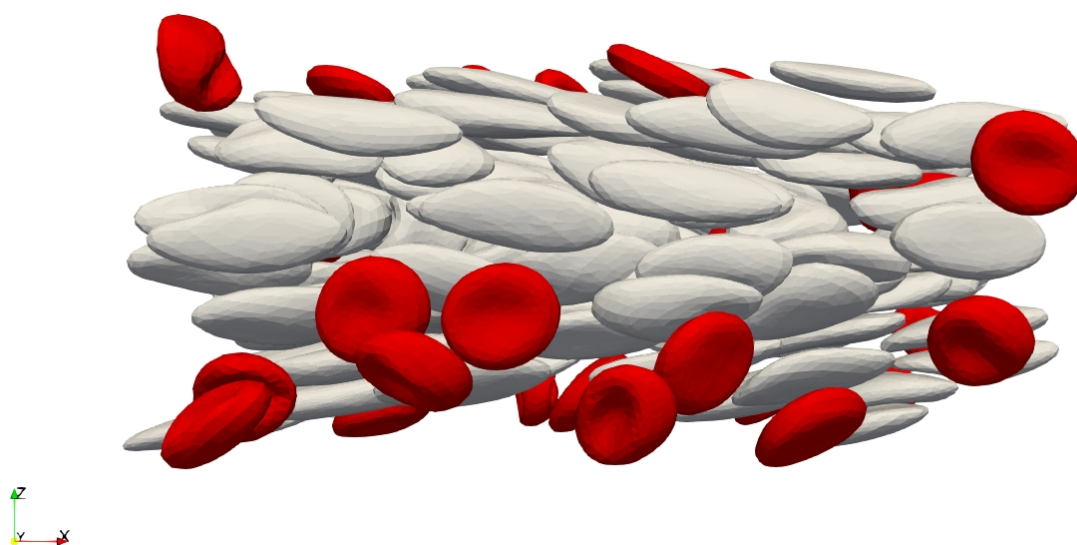
**Tabuľka 6.1:** Elastické parametre modelu zdravých a chorých RBC. Hodnoty sú uvedené v SI jednotkách.

Parameter	zdravá RBC	chorá RBC (a)	chorá RBC (b)	chorá RBC (c)
Rádius	$3.91\mu m$	$3.91\mu m$	$3.91\mu m$	$3.91\mu m$
Koeficient pružnosti $k_s$	$0.005mN/m$	$1.0mN/m$	$0.3mN/m$	$0.03mN/m$
Ohýbací koeficient $k_b$	$3 \cdot 10^{-18}Nm$	$1 \cdot 10^{-15}Nm$	$1 \cdot 10^{-17}Nm$	$1 \cdot 10^{-17}Nm$
Koeficient zachovania lokálnej plochy $k_{al}$	$0.02mN/m$	$1.0mN/m$	$0.01mN/m$	$0.01mN/m$
Koeficient zachovania celkovej plochy $k_{ag}$	$0.7mN/m$	$1.0mN/m$	$0.7mN/m$	$0.7mN/m$
Koeficient zachovania objemu $k_v$	$0.9kN/m^2$	$1.0kN/m^2$	$0.9kN/m^2$	$0.9kN/m^2$

**Tabuľka 6.2:** Numerické parametre tekutiny použité v simuláciách.

Parameter	SI jednotky
LB-mriežka pre tekutinu	$1 \cdot 10^{-6} m$
Hustota	$1.025 \cdot 10^3 kg/m^3$
Kinematická viskozita	$1.3 \cdot 10^{-6} m^2/s$
Koeficient trenia ( $\xi$ )	1.41 [-]

Na Obrázku 6.2 sú zobrazené simulované RBCs v kanáli. Sivé RBCs sú zdravé s hodnotou koeficientu pružnosti  $k_s = 0.005$  a červené choré s hodnotou koeficientu pružnosti  $k_s = 0.3$ . V Tabuľke 7.1 v prílohe je prehľad použitých simulácií s názvom, ktorým ich rozlišujeme a počtom časových záznamov pre krvinky v experimentoch. Niektoré simulácie sú pokračovaním iných simulácií. Prvé písmeno alebo prvé dve písmená v názve označujú počiatočné umiestnenie buniek. Simulácia s dvomi písmenami na začiatku je pokračovaním simulácie, od ktorej názvu sa líši len pridaním písmena *e* za prvé



**Obrázok 6.2:** Bunky v simulačnom kanáli v priebehu simulácie.

písmeno. Číslo za veľkým písmenom (písmenami) označuje podiel chorých buniek v krvi a posledné malé písmeno označuje tuhosť chorých krviniek. Písmeno  $a$  označuje najtuhšie a písmeno  $c$  najmenej tuhé krvinky.

### 6.3.2 Spracovanie dát

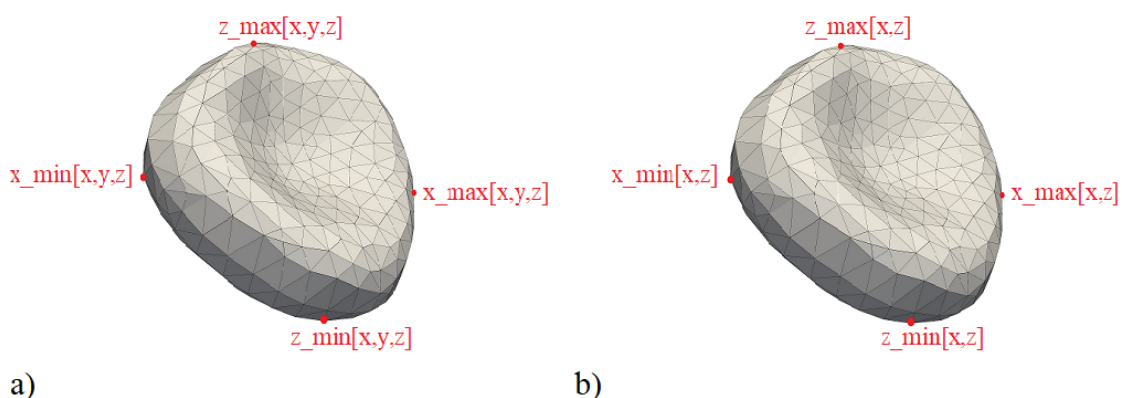
Tréningový a testovací dataset pochádzajú z výstupných súborov simulácií vo forme ".dat". Tie sme museli vhodne orezať na najkratšiu vzdialenosť, keďže pre niektoré simulácie počet zápisov pohybu jednotlivých buniek nebol rovnaký. Z výstupov simulácií používame v jednotlivých klasifikačných experimentoch rôzne údaje zaznamenávajúce polohy buniek v časových krokoch simulácie:

- informácie o polohe stredov buniek v  $x, y$  a  $z$  súradnici, t.j. 3 typy údajov o jednej RBC,
- polohy všetkých 6 extrémálnych bodov buniek v každej súradnici  $x, y$  a  $z$  (so stredom alebo bez stredu bunky), t.j. 18 alebo 21 typov údajov o jednej RBC,
- polohy štvorice extrémálnych bodov buniek pre všetky 3 súradnicové roviny  $xy, xz$  a  $yz$  vo všetkých súradniciach (so stredom alebo bez stredu bunky), t.j. 12 alebo 15 typov údajov o jednej RBC,



- polohy štvorice extrémálnych bodov len v súradniciach zvolených rovín (bez stredu bunky) pre všetky 3 súradnicové roviny  $xy, xz$  a  $yz$ , t.j. 8 typov údajov o jednej RBC.

Posledný výber údajov reprezentuje dvojrozmerný obraz buniek (Obrázok 6.3b)), z ktorého vieme získať opísaný obdĺžnik 2D obrazu bunky, ako sa dá získať z video záznamov laboratórných experimentov [61, 47].

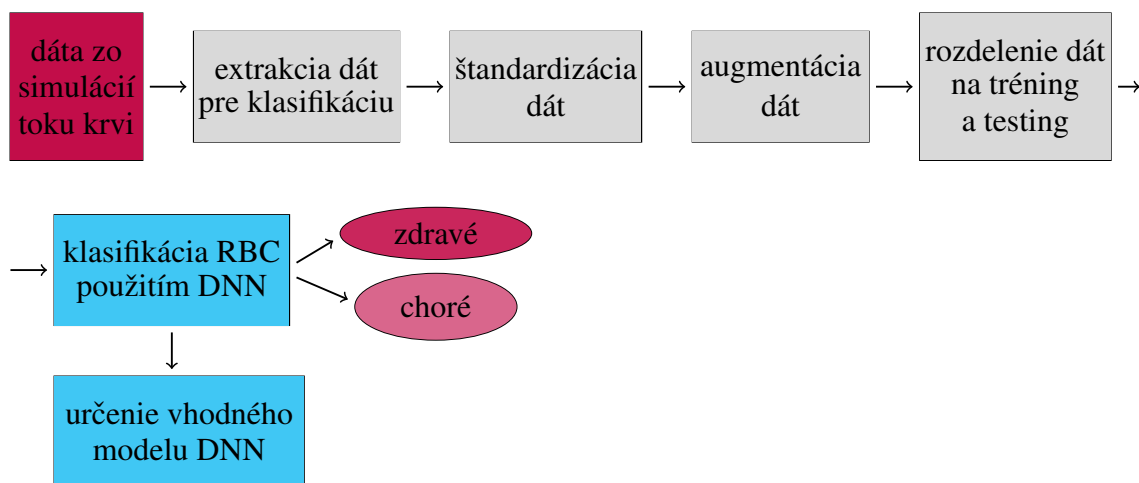


**Obrázok 6.3:** a) Extremálne body bunky v rovine  $xz$  vo všetkých troch súradniciach. b) Extremálne body bunky v rovine  $xz$  v súradniciach zvolených osí.

Všetky údaje sme najprv štandardizovali s priemerom 0 a rozptylom 1, osobitne pre každý z 3, až 21 použitých typov údajov. Pre dostatočne veľký objem tréningových dát, pridávame do tréningového datasetu augmentované dáta, ktoré vytvárame miernym zašumením a posunutím pôvodných polôh. Vo väčšine experimentov používame 100 augmentácií, čo znamená, že pre každú bunku v každom časovom kroku pridáme k pôvodnej polohe 100 posunutých polôh vo všetkých súradniciach. Veľkosť tréningového datasetu je  $\sum_{i=0}^{153} (aug + 1)t_i$ , kde  $aug$  je počet augmentácií a  $t_i$  je počet časových záznamov pohybu bunky  $c_i$  v simulačnom experimente. Pripomeňme, že vo všetkých experimentoch je 154 buniek. Napríklad veľkosť tréningového datasetu, ktorý používa dáta zo simulácie obsahujúce 700 časových záznamov o pohybe každej bunky a 100 augmentácií je  $154 * 101 * 700 = 10887800$ . Schéma na Obrázku 6.4 znázorňuje klasifikačný model a spracovanie datasetu.

Názvy datasetov sú odvodené od pomenovaní simulačných experimentov v Tabuľke 7.1. Najprv je názov simulačného experimentu, ktorého dáta používame na tréning a za ním nasleduje znakom podčiarknutia oddelený názov simulačného experimentu, ktorého dáta používame na testing. Napríklad  $A20a\_Ae20a$  je názov datasetu, ktorý používa dáta zo simulácie  $A20a$  na tréning a dáta zo simulácie  $Ae20a$  na testing.

## 6.4. ARCHITEKTÚRY SIETÍ



**Obrázok 6.4:** Vývojový diagram nami navrhnutého modelu na klasifikáciu zdravých a chorých buniek v toku krvi.

## 6.4 Architektúry sietí

Najprv sme urobili 38 experimentov, kde sme použili na tréning dataset *A20a* a na testing *B20a* (viď 7.1). Sú to datasey zo začiatkov simulácií s 20% chorých buniek a rôznym počiatočným umiestnením buniek. Použili sme 22 rôznych modelov architektúr neurónových sietí, ktoré sú odvodené z 5 základných modelov zobrazených v Tabuľke 6.3. Tri z týchto základných sietí **Conv**, **ResNet\_1** a **ResNet\_2** sú konvolučné a ostatné dve **LSTM** a **GRU** sú rekurentné neurónové siete. Celkovo sme použili 14 rôznych konvolučných a 8 rekurentných modelov NN. Schémy sietí sú znázornené na Obrázku 6.5.

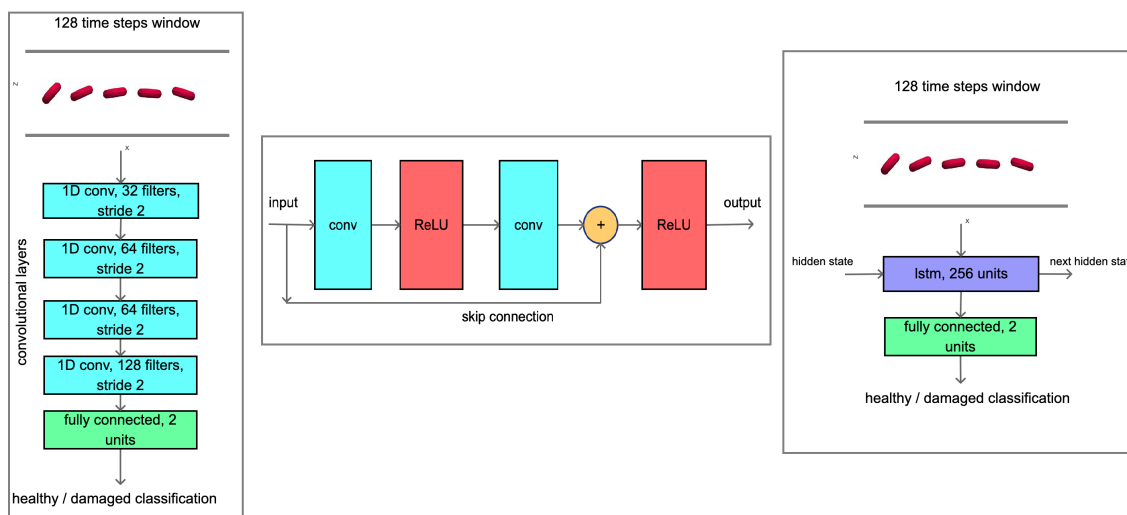
Všetky CNN architektúry obsahujú len jednorozmerné konvolúcie s jadrom veľkosti 3, pretože vstupné dáta majú len jednu dimenziu. V prípade reziduálnych blokov sčítavame dve takéto jednorozmerné konvolúcie. Po každej konvolučnej vrstve nasleduje aktivačná funkcia ReLU. V prípade sietí **ResNet\_1** a **ResNet\_2** sa používajú rovnaké typy konvolučných vrstiev, líšia sa len vo svojej veľkosti. Prvé číslo pri konvolučnej vrstve v tabuľke vyjadruje veľkosť jadra a druhé číslo počet výstupov. Rovnako počet výstupov vrstvy vyjadruje číslo v reziduálnom bloku. Vrstva *flatten* usporiada výstup predchádzajúcej vrstvy do vektora a plneprepojená vrstva má 2 výstupy, jeden reprezentuje zdravú a jeden chorú bunku.

Pri konvolučných sieťach sme používali aj regularizačný parameter dropout, teda náhodné vypínanie neurónov. Napríklad pre *dropout* = 0.2 je pätina neurónov vypnutých. Pre **Conv** sieť nasleduje dropout po konvolúcii (aktivovanej funkciou ReLU)

## KAPITOLA 6. KLASIFIKÁCIA ZDRAVÝCH A CHORÝCH BUNIEK ZO SIMULAČNÝCH DÁT

**Tabuľka 6.3:** Architektúry sietí

Vrstva	Conv	ResNet_1	ResNet_2	LSTM	GRU
1	conv 3x32	conv 3x32	conv 3x16	lstm	gru
2	conv 3x64	residual block 32	residual block 16	fc 2	fc 2
3	conv 3x64	residual block 32	residual block 16		
4	conv 3x128	conv 3x64	conv 3x32		
5	flatten	residual block 64	residual block 32		
6	fc 2	residual block 64	residual block 32		
7		conv 3x64	conv 3x64		
8		residual block 64	residual block 64		
9		residual block 64	residual block 64		
10		conv 3x128	conv 3x128		
11		residual block 128	residual block 128		
12		residual block 128	residual block 128		
13		flatten	flatten		
14		fc 2	fc 2		



**Obrázok 6.5:** Vľavo je schéma konvolučnej neurónovej siete *Conv*, v strede je schéma reziduálneho bloku siete *ResNet* a vpravo je schéma rekurentnej neurónovej siete *LSTM*.

a pre **ResNety** za reziduálnym blokom, pokiaľ nie je uvedené inak. V Tabuľke 6.4 sú pre 3 základné CNN modely vyznačené hodnoty dropoutov a po ktorých vrstvách príslušnej siete nasledovali. Stĺpec prípona v názve určuje dodatok za základným názvom siete. Na-

## 6.4. ARCHITEKTÚRY SIETÍ

príklad Conv sieť s dropoutom 0.5 po poslednej konvolučnej vrstve má názov *Conv\_d05*. Takto sme získali 14 rôznych CNN modelov (označené fajkou, resp. dvomi fajkami), ktoré boli použité na riešenie klasifikačnej úlohy. Pri všetkých týchto modeloch bol počet augmentácií 100. Experiment sme zopakovali s 20 augmentáciami pre 7 z nich. V tabuľke sú vyznačené dvomi fajkami. Pre 5 modelov vyznačených v tabuľke hviezdíčkou sme pri počte augmentácii 100 urobili kontrolné experimenty, v ktorých sme navzájom vymenili tréningový a testovací dataset.

**Tabuľka 6.4:** Prehľad použitých dropoutov a počtu augmentácií pre základné modely konvolučných sietí využité na klasifikačný experiment.

Dropout	Prípona v názve	Conv	ResNet_1	ResNet_2
0		✓✓*	✓✓	✓✓
0.5 po poslednej konvolučnej vrstve	<i>d05</i>	✓✓*	✓✓*	✓✓
0.5 po každej konvolučnej vrstve	<i>4d05</i>	✓	✓	✓✓
0.2 po každej konvolučnej vrstve	<i>4d02</i>	✓	✓	—
0.01 po každej konvolučnej vrstve	<i>4d001</i>	✓*	✓*	—
0.01 medzi každou konvolúciou a reziduálnym blokom	<i>4d001_beforeResBlock</i>	—	✓	—

Pre obe rekurentné siete sme menili hodnoty dvoch parametrov: *počet neurónov* a *veľkosť časového okna*, teda sekvencie pre učenie. Používali sme časové okno veľkosti 64 a 128 a počet neurónov 64 a 256. Každú sieť sme natrénovali pre všetky kombinácie hodnôt týchto parametrov, teda 4 **LSTM** a 4 **GRU** siete. V týchto experimentoch bolo 20 augmentácií. Pre časové okno 128, oba počty neurónov a obidve rekurentné siete sme zopakovali experimenty so 100 augmentáciami.

### 6.4.1 Hyperparametre

Rýchlosť učenia sa mení v každej epoche. Používame cyklickú rýchlosť učenia s periódou 7 a nadobúda postupne tieto hodnoty:  $(1 \cdot 10^{-3}, 1 \cdot 10^{-3}, 1 \cdot 10^{-4}, 1 \cdot 10^{-4}, 1 \cdot 10^{-4}, 1 \cdot 10^{-5}, 1 \cdot 10^{-5})$ . Pomocou takto nastavenej rýchlosti učenia sa sieť vyhne sedlovým bodom a lokálnym minimám pri vyššej hodnote a naopak rýchlejšie skonverguje k extrému pri nižšej hodnote rýchlosti učenia [78].

Ďalšie hyperparametre sú nastavené takto: Váhy sú inicializované metódou *xavier uniform* [29], bias je nastavený na 0 a veľkosť minibatchu je 256 [55].

Parametre slúžiace na regularizáciu majú nasledovné hodnoty:  $L_1 = L_2 = 1 \cdot 10^{-3}$ . *learning rate*, pre príslušné hodnoty cyklického learning rate-u, teda rýchlosti učenia. Hodnoty dropoutu sú pre konvolučné siete rôzne, ich nastavenie je popísané vyššie. Pre rekurentné siete nepoužívame parameter dropout.

## 6.5 Použité technologické prostriedky

Na vytvorenie klasifikačných experimentov je použitý voľne prístupný softvér PyTorch [70] určený na strojové učenie. Samotné modely sú napísané v jazyku Python [69].

Výpočty sú spracované pomocou knižnice CUDA verzie 10.2 [22]. Použili sme grafickú kartu GeForce GTX 1080 Ti [36]. Na spracovanie výstupov bol použitý softvér MS Excel 2008 [23].

Zdrojové kódy a výsledky simulácií sú dostupné online v git repozitári [28].

## 6.6 Vyhodnotenie presnosti sietí na tréningových a testovacích dátach

Vykonalí sme viac než 100 klasifikačných experimentov s cieľom získať čo najefektívnejší model. Optimalizovali sme dizajn siete a výber vstupných dát (časť 6.6.1). V ďalších častiach porovnávame presnosť optimálnych modelov vzhľadom na nasledujúce parametre:

- voľba extrémálnych bodov (vstupných dát),
- tuhosť chorých RBCs,
- pomer zdravých a chorých buniek v tréningových a testovacích dátach,
- miera marginalizácie chorých buniek v tréningových dátach.

Tie slúžia na zistenie s akými odlišnosťami v tréningových a testovacích dátach si vie model poradiť, teda napriek nim dosiahne dostatočnú presnosť a zároveň ako validačné kritériá optimálneho modelu (modelov). Nedostatočná presnosť klasifikácie zároveň môže poukázať aj na nedostatky v simulácii.

## 6.6. VYHODNOTENIE PRESNOSTI SIETÍ NA TRÉNOVACÍCH A TESTOVACÍCH DÁTACH

Presnosť klasifikácie na jednotlivých (tréningových a testovacích) datasetoch je vyjadrená v percentách ako vážený priemer presnosti klasifikácie zdravých RBC a presnosti klasifikácie chorých RBC.

V Prílohe v Tabuľkách 7.2, 7.3 a 7.4 uvádzame zoznam datasetov, ktoré boli použité v experimentoch pre jednotlivé vyhodnotenia.

### 6.6.1 Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na voľbu vstupných dát a na architektúru neurónovej siete

V Tabuľke 6.5 porovnávame presnosť experimentov, ktoré majú na vstupe polohy stredov buniek a experimentov, do ktorých vstupujú polohy extrémnych bodov buniek. Tie druhé zahŕňajú všetky experimenty, v ktorých používame akékoľvek informácie o polohe extrémnych bodov buniek z tých čo sú uvedené v časti 6.3.2. Z týchto experimentov 6 obsahuje na vstupe aj polohy stredov buniek. Informácia o polohe stredu bunky neovplyvnila presnosť experimentov ani rýchlosť učenia sa modelov. Všetkých 9 datasetov, ktoré sme použili na klasifikáciu len z informácií o strede buniek sme použili aj na klasifikáciu z polôh extrémnych bodov buniek. Zoznam použitých datasetov v tomto vyhodnotení, počtu vykonaných experimentov a použitých architektúr neurónových sietí pre tieto datasety je uvedený v Tabuľke 7.2.

**Tabuľka 6.5:** Prehľad klasifikačných experimentov a ich presnosť vzhľadom na voľbu vstupných dát.

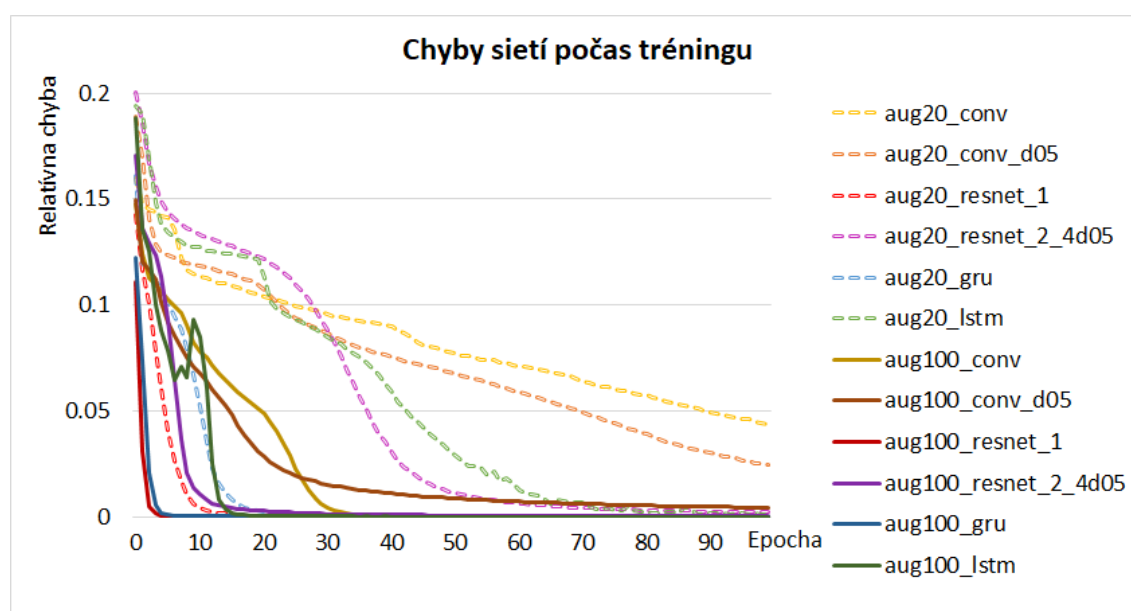
Vstupné údaje	Poloha stredu	Poloha extrémnych bodov
Počet datasetov	9	20
Počet experimentov	61	55
Celkový počet použitých NN modelov	22	5
Z nich počet základných architektúr NN	5	5
Priemerná presnosť tréningu	93.79%	100%
Z toho zdravé bunky	98.96%	100%
Z toho choré bunky	74.02%	99.99%
Priemerná presnosť testingu	80.74%	98.96%
Z toho zdravé bunky	94.15%	99.64%
Z toho choré bunky	41.02%	96.25%

Z priemerných presností testingu uvedených v Tabuľke vidíme, že má zmysel klasifikovať bunky z extrémnych bodov buniek. Modely, ktoré používali len informácie o polohe stredu bunky vo všeobecnosti neboli schopné klasifikovať choré bunky. Najpresnejší model ich klasifikoval len s presnosťou 70.19%.

### 6.6.1.1 Porovnanie efektivity použitých modelov neurónových sietí

#### Klasifikácia z polôh stredov buniek

Pri klasifikácii z polôh stredov buniek bolo použitých celkovo 22 dizajnov neurónových sietí, vid' časť 6.4 s účelom optimalizácie dizajnu siete. Použili sme datasety *A20a\_B20a* a *B20a\_A20a*. V týchto experimentoch boli takmer všetky siete pretrénované. V každom experimente sa schopnosť učenia siete zvyšovala. Vo viac ako 80% prípadov dosahovala v poslednej epoche úspešnosť viac ako 99.99%. Najhoršie, s presnosťou 86.29%, sa natrénovala *LSTM* sieť s dĺžkou sekvencie 64 a počtom neurónov 64 a s 20 augmentáciami. Vo všeobecnosti sa všetky experimenty s *ResNet* architektúrami naučili viac ako 99.99% a siete s menším počtom augmentácií sa učili o trochu horšie. Porovnanie učenia šiestich vybraných modelov architektúr sietí s 20 a 100 augmentáciami je v grafe na Obrázku 6.6. Prerušovanou čiarou sú vyznačené tréningové pokroky pre siete s menším počtom augmentácií. Všetky siete presnejšie klasifikovali zdravé RBC ako choré v tréningovej aj testovacej fáze.

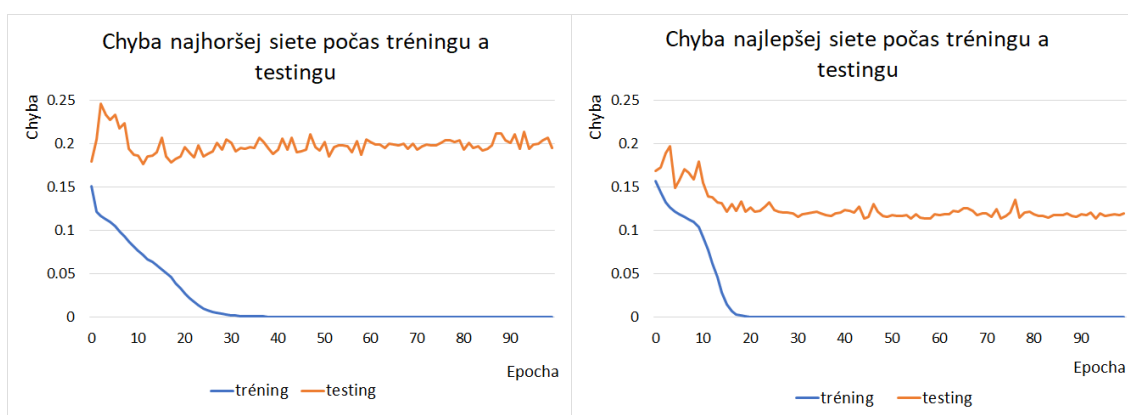


**Obrázok 6.6:** Porovnanie schopnosti učenia sa sietí pre 6 rôznych architektúr a dva počty augmentácií dát.

Úspešnosť na testovacích dátach sa pohybovala v intervale (82.31%, 88.87%). Najhorší výsledok dosiahla sieť *Conv* bez dropoutu a so 100 augmentáciami, pri vymenených datasetoch. Najlepšia bola sieť *Conv\_d05* (s dropoutom 0.5 po poslednej konvolučnej

## 6.6. VYHODNOTENIE PRESNOSTI SIETÍ NA TRÉNOVACÍCH A TESTOVACÍCH DÁTACH

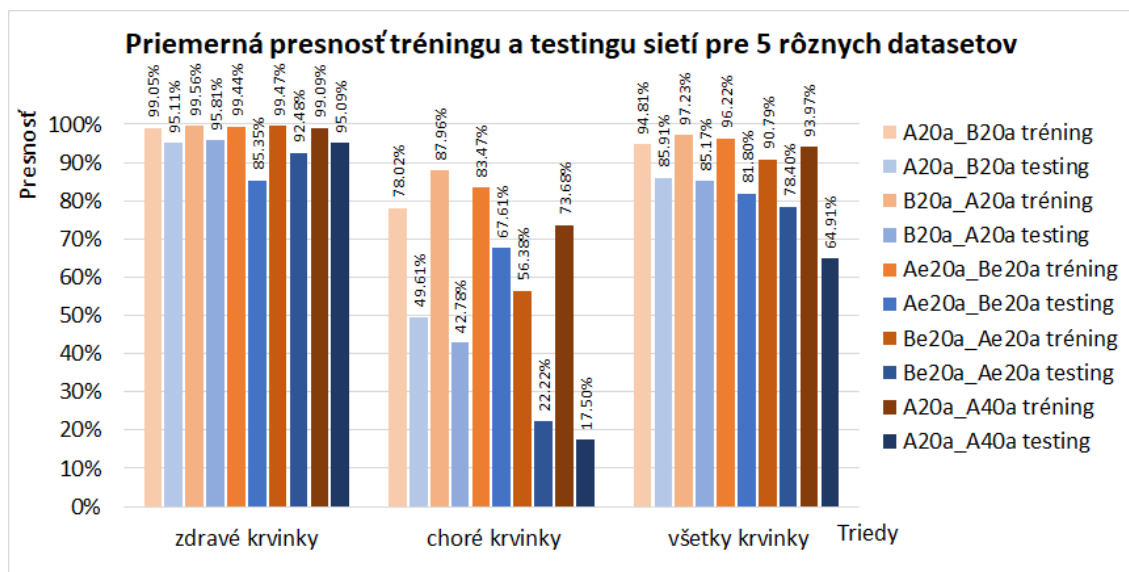
vrstve) a tiež so 100 augmentáciami. Porovnanie testovacieho a tréningového pokroku sietí s najhorším a najlepším výsledkom v testingu je na Obrázku 6.7. Priemerná presnosť klasifikácie zdravých krviniek je pre vykonané experimenty 95.175%, pričom najhoršia presnosť bola 90.584% a najlepšia 98.508%. Pre choré krvinky je priemerná presnosť experimentov 48.706%, najhoršia presnosť je 36.385% a najlepšia 63.753%. Neukazuje sa žiadna korelácia medzi dĺžkou tréningu vyjadrenou číslom epochy, v ktorej bol najlepší dosiahnutý výsledok testingu a architektúrou siete, resp. inými parametrami siete, ktoré sme pre rôzne experimenty menili, ako je dropout a počet augmentácií.



**Obrázok 6.7:** Tréningový a testovací pokrok sietí s najhorším celkovým výsledkom v testovaní (vľavo) a najlepším výsledkom v testovacej fáze (vpravo).

Ďalej sme otestovali 4 vybrané modely na datasetoch *Ae20a\_Be20a* a *Be20a\_Ae20a* a 11 vybraných modelov na datasete *A20a\_A40a*. Tréningové datasety obsahovali 100 augmentácií. Na obrázku 6.8 sú histogramy porovnávajúce priemernú presnosť na tréningových a testovacích dátach pre všetky použité datasety. Prvý histogram zľava porovnáva úspešnosť klasifikácie zdravých buniek, druhý chorých buniek a posledný celkovú presnosť. Presnosť na tréningových datasetoch je vyznačená oranžovými odtieňmi a presnosť na testovacích datasetoch je vyznačená modrými farbami. Vidíme, že pre všetky datasety je presnosť klasifikácie chorých krviniek nižšia ako presnosť klasifikácie zdravých krviniek. Príčinou môže byť menší počet dát chorých buniek ako zdravých. Porovnaním jednotlivých datasetov vidíme, že celkovo najhoršia priemerná presnosť je pre dataset *A20a\_A40a*. Je to jediný dataset, kde nie je rovnaký pomer zdravých a chorých buniek v testovacích a tréningových dátach. Pre tento dataset bol najlepší výsledok v testingu 69.867%. To je menej ako najhorší výsledok v testingu pre všetky ostatné datasety, čo je 72.574%.





**Obrázok 6.8:** Priemerná presnosť tréningu a testingu použitých NN modelov pre 5 rôznych datasetov.

### Klasifikácia z polôh extrémálnych bodov buniek

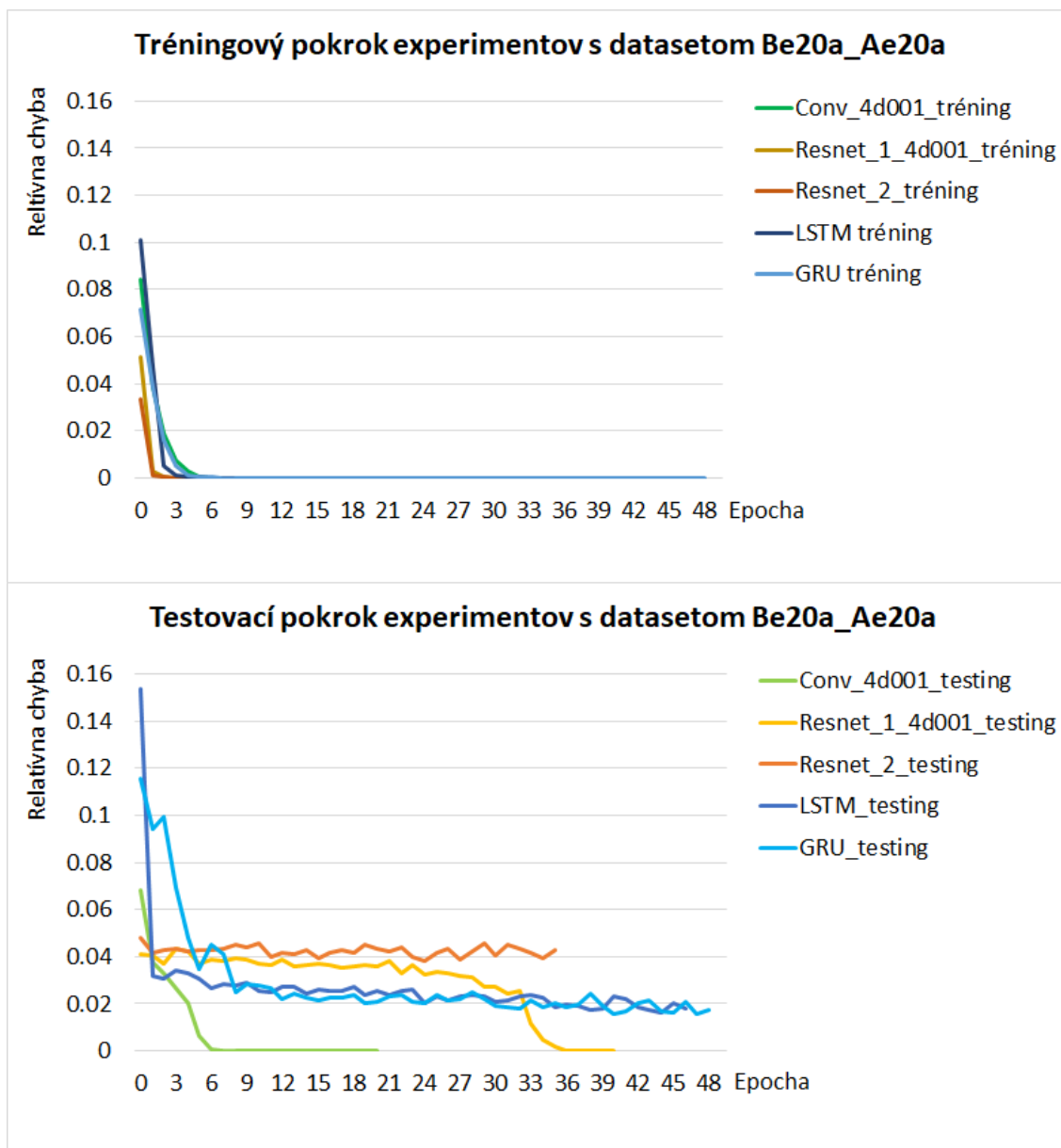
V prípade klasifikácie z  $x$ ,  $y$ ,  $z$  súradníc všetkých extrémálnych bodov buniek, vrátane polohy stredu buniek sme pri jednom datasete (*Be20a\_Ae20a*) použili 5 rôznych architektúr neurónových sietí: *Conv\_4d001*, *ResNet\_1\_4d001*, *Resnet\_2*, *LSTM* a *GRU*. Najvýkonnejšia z nich bola sieť *Conv\_4d001* ako znázorňujú grafy na Obrázku 6.9. Rýchlosť učenia bola pre tieto modely takmer rovnaká, no najlepší tréningový pokrok v zmysle rýchlosti a presnosti dosiahla sieť *Conv\_4d001*, a to 100% presnosť už v 10. epoche. Vo všetkých ostatných experimentoch, kde vstupovali extrémálne body buniek sme používali len túto sieť.

#### 6.6.1.2 Porovnanie presnosti modelov vzhľadom na voľbu extrémálnych bodov

Pre dataset *Be20a\_Ae20a* sme otestovali sieť *Conv\_4d001* pre 11 rôznych výberov vstupných údajov. Zvolili sme polohy všetkých 6 extrémálnych bodov vo všetkých súradniciach (so stredom alebo bez stredu bunky), štvorice extrémálnych bodov pre všetky 3 súradnicové roviny  $xy$ ,  $xz$ ,  $yz$  vo všetkých súradniciach (so stredom alebo bez stredu bunky) alebo štvorice extrémálnych bodov len v súradniciach zvolených rovín (bez stredu bunky). Všetky experimenty dosiahli 100% presnosť v tréningovej aj testovacej fáze.

Ďalej sme sa pri výbere 4 extrémálnych bodov obmedzili len na súradnice, v ktorých extrémálne body vyberáme. Z takejto voľby extrémálnych bodov vieme získať opísaný

## 6.6. VYHODNOTENIE PRESNOSTI SIETÍ NA TRÉNOVACÍCH A TESTOVACÍCH DÁTACH



**Obrázok 6.9:** Tréningový a testovací pokrok modelov pre 5 rôznych architektúr sietí počas 50 tréningových epoch. Pokrok experimentov je znázornený ako relatívna chyba presnosti experimentov v jednotlivých epochách.

obdĺžnik 2D obrazu bunky. Dôvodom tohto výberu je detekcia buniek z videozáznamu. Dostatočne presný model na klasifikáciu buniek by tak mohol byť použitý na ich klasifikáciu z videozáznamov toku krví.

Pre 7 rôznych datasetov sme vykonali experimenty s použitím všetkých 6 extrémálnych bodov vo všetkých súradniciach (ďalej tento výber označujeme *cuboid*) a 4 ex-

tremálnych bodov v 2 súradniciach pre všetky 3 súradnicové roviny (ďalej tieto výbery označujeme  $xy$ ,  $xz$  a  $yz$ ). Celková presnosť ich testingu je uvedená v Tabuľke 6.6.

**Tabuľka 6.6:** Celková presnosť testingu modelu s architektúrou siete *Conv\_4d001* vzhľadom na výber tréningového a testovacieho datasetu a voľby vstupných dát, a priemer z celkovej presnosti testingu daných experimentov vzhľadom na výber vstupných dát.

Dataset	Výber extrémálnych bodov			
	<b>cuboid</b>	<b>xy</b>	<b>xz</b>	<b>yz</b>
Be20a_Ae20a	100%	100%	100%	100%
A40a_Ae40a	92.84%	98.51%	98.73%	98.63%
Be20a_D20a	100.00%	100.00%	99.96%	100.00%
A20b_Ae20b	97.53%	99.47%	98.90%	98.29%
A20b_D20b	99.16%	99.46%	99.66%	98.82%
Ae20b_D20b	98.91%	99.62%	99.79%	98.66%
Ae20b_A20b	98.42%	99.85%	99.41%	98.03%
Priemerná celková presnosť testingu	<b>98.12%</b>	<b>99.56%</b>	<b>99.49%</b>	<b>98.92%</b>

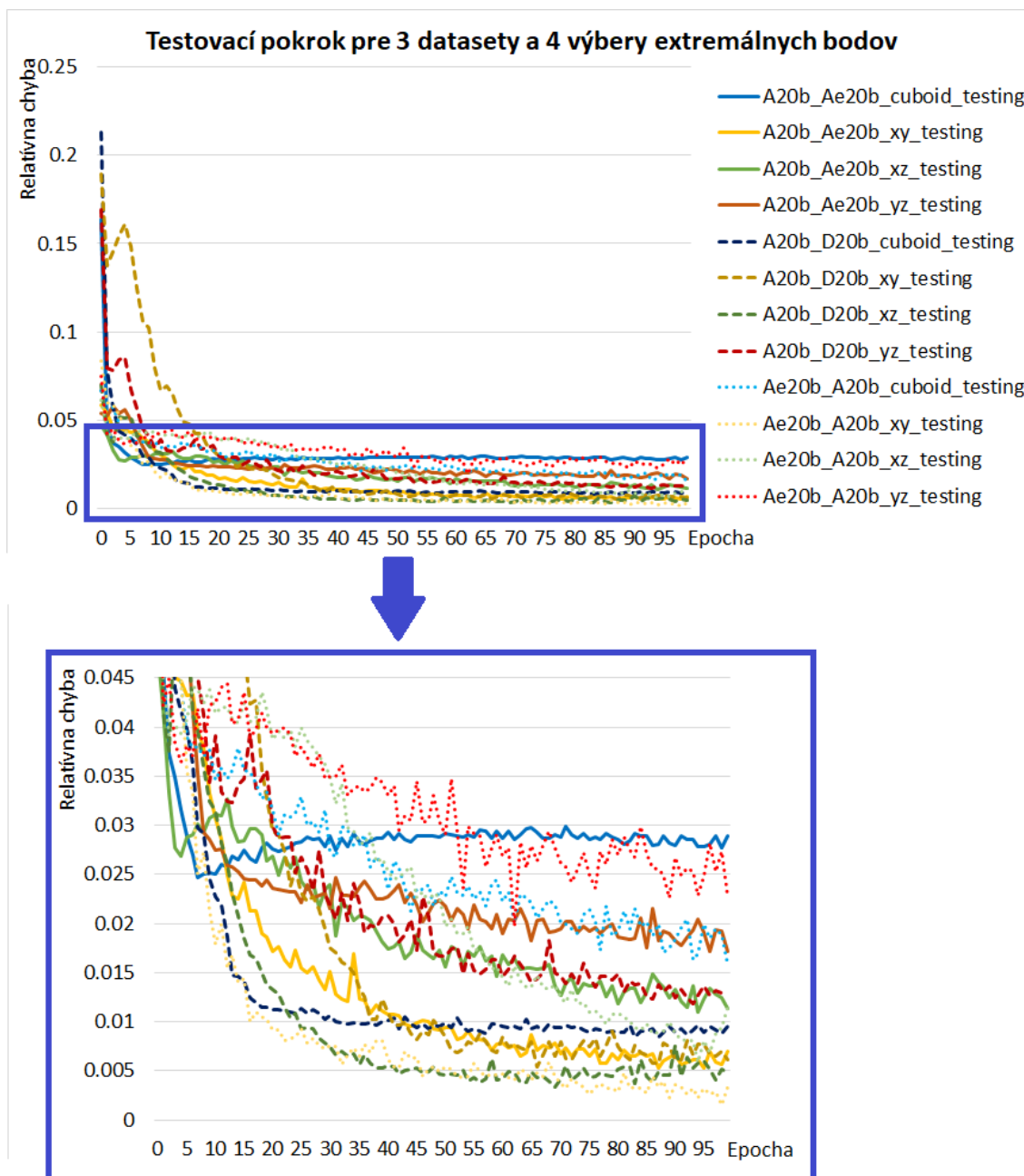
Vidíme, že rozdiely v presnosti experimentov v závislosti od voľby extrémálnych bodov sú minimálne. Najvýhodnejšie vyšlo použitie extrémálnych bodov v súradnicových rovinách  $xy$  a  $xz$ . Tento výsledok je očakávaný, pretože krv prúdi v smere osi  $x$  a preto je natiahnutie elastickej krvinky v tomto smere najväčšie.

Graf na Obrázku 6.10 porovnáva testovací pokrok 12 experimentov. Sú v nich použité 3 rôzne datasety a 4 výbery extrémálnych bodov ako v Tabuľke 6.6.

### 6.6.2 Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na tuhosť chorých buniek

V tejto a v nasledujúcich častiach vyberáme do vyhodnotenia presnosti modelov len relevantné experimenty. Vyberáme ich pre optimálne modely, teda pre modely s architektúrou siete *Conv\_4d001* a s datasetmi, ktoré obsahujú informácie o polohách 6 extrémálnych bodov vo všetkých súradniciach alebo 4 extrémálnych bodov v 2 súradniciach pre  $xy$ ,  $xz$  a  $yz$  roviny. Ak je to potrebné, v každej časti je výber experimentov upresnený. Ako sme spomenuli vyššie, použili sme 3 druhy tuhých (chorých) buniek, ktoré sa v simuláciách odlišujú nastavením elastických koeficientov krvinky. V Tabuľke 6.7. porovnáваме priemernú presnosť experimentov vzhľadom na elasticitu poškodených krviniek v

## 6.6. VYHODNOTENIE PRESNOSTI SIETÍ NA TRÉNOVACÍCH A TESTOVACÍCH DÁTACH



**Obrázok 6.10:** Testovací pokrok modelu pre datasety: *A20b\_Ae20b* (plná čiara), *A20b\_D20b* (prerušovaná čiara) a *Ae20b\_A20b* (bodkovaná čiara) a pre každý z nich pre výbery vstupných údajov: *cuboid* (modré krivky), *xy* (žlté krivky), *xz* (zelené krivky) a *yz* (červené krivky). Spodný graf je zväčšením vybranej oblasti horného grafu.

datasete. Keďže pre dataset *Be20a\_Ae20a*, v ktorom sú použité najtuhšie krvinky s hodnotou koeficientu tuhosti  $k_s = 1$  sme vykonali až 12 experimentov, (ktoré dopadli rovnako dobre so 100% presnosťou v tréningu aj testingu) a pre ostatné datasety sme vykonali

najviac 4 experimenty, do tohto porovnania sme zahrnuli pre dataset *Be20a\_Ae20a* len 4 experimenty. V porovnaní sú všetky experimenty ako v časti 6.6.1.2 a 2 experimenty s datasetom *A20c\_Ae20c*.

**Tabuľka 6.7:** Prehľad klasifikačných experimentov a ich presnosť vzhľadom na tuhosť chorých buniek.

Hodnota koeficientu tuhosti $k_s$	<b>1</b>	<b>0.3</b>	<b>0.03</b>
Počet datasetov	15	4	1
Počet experimentov	25	16	2
Priemerná presnosť tréningu	100%	99.99%	99.99%
Z toho zdravé bunky	100%	100%	100%
Z toho choré bunky	100%	99.97%	99.97%
Priemerná presnosť testingu	99.36%	99%	91%
Z toho zdravé bunky	99.36%	99.9%	99.9%
Z toho choré bunky	99.35%	99.66%	55.54%

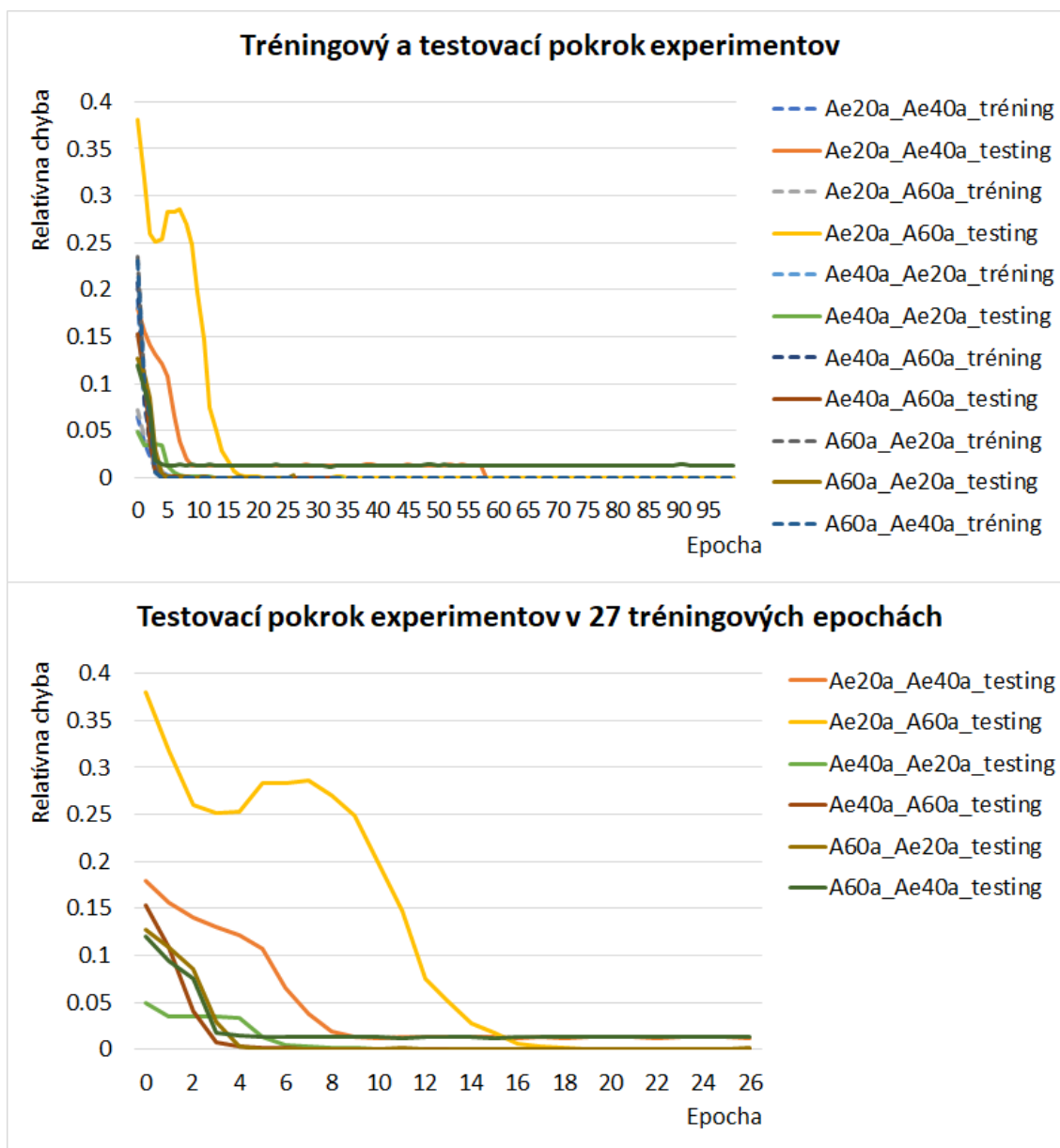
Z výsledkov vidíme, že pre  $k_s = 0.3$  a  $k_s = 1$  dosahujú modely porovnateľne presné výsledky. Pre najtuhšie bunky ( $k_s = 1$ ) bola pre niektoré datasety klasifikácia 100% presná. Pre  $k_s = 0.3$  nebola celkovo nikdy 100% presná, no najhoršia presnosť testingu bola 97.53%. Pre najmenej tuhé bunky sa sieť síce naučila klasifikovať choré bunky, ale v testovacom datasete ich nedokázala rozpoznať. Tieto bunky sú viac deformovateľné a teda sa viac podobajú na zdravé RBCs. V dátach z týchto simulácií sa neobjavila charakteristická vlastnosť pre poškodené bunky - marginalizácia. Preto nie je prekvapujúce, že ich sieť nedokáže tak dobre rozlíšiť.

### 6.6.3 Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na rôzny pomer zdravých a chorých buniek v tréningových a testovacích dátach

Pre najtuhší typ chorých krviniek máme datasety s 20%, 40% a 60% chorých RBCs. Vykonali sme 6 experimentov, kde sa sieť učila a testovala na datasetoch s inými pomermi zdravých a chorých buniek. Použili sme 3 datasety, každý s iným pomerom zdravých a chorých buniek, ktoré sme striedali na tréning a testing, vid' Tabuľka 7.3. Sieť sa učila z  $x, y$  súradníc polôh extrémnych bodov buniek v rovine  $xy$ . Pre všetky experimenty naučená sieť dokázala veľmi presne klasifikovať RBCs na testovacej množine. Priemerná presnosť celkového testingu je 99.6%, pričom najhorší výsledok celkového testingu bol 98.78% pre sieť, ktorá sa učila na dátach s 20% chorých krviniek a testovala na dátach s 40% chorých krviniek. Na základe týchto výsledkov môžeme povedať, že rôzny

## 6.6. VYHODNOTENIE PRESNOSTI SIETÍ NA TRÉNOVACÍCH A TESTOVACÍCH DÁTACH

pomer zdravých a chorých krviniek v tréningových a testovacích dátach nemá vplyv na presnosť modelu. Porovnanie vykonaných experimentov je v grafoch na Obrázku 6.11. Experimenty, ktoré dosiahli presnosť na testovacej množine 100%, sme netrénovali až 100 epoch.



**Obrázok 6.11:** Graf na hornom obrázku znázorňuje tréningový (prerušovaná čiara) a testovací (plná čiara) pokrok šiestich experimentov s rôznym pomerom zdravých a chorých buniek v tréningovom a testovacom datasete. Graf na hornom obrázku porovnáva testovací pokrok týchto experimentov v 27 epochách učenia.

#### 6.6.4 Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na mieru marginalizácie chorých buniek v tréningových a testovacích dátach

Pre 3 datasety sme učili sieť na dátach zo (začiatku) simulácie, kde sa neobjavila marginalizácia chorých krviniek, alebo bola minimálna a testovali sme ich na dátach, ktoré boli dostatočne marginalizované. Prehľad datasetov je v Tabuľke 7.4. Cieľom týchto experimentov je zistenie, či model dokáže rozlíšiť poškodenosť buniek bez toho, aby sa mohol naučiť ich charakteristické správanie, teda marginalizáciu. Pre každý dataset sme vykonali 4 experimenty s voľbami extrémnych bodov ako sú uvedené v Tabuľke 6.6. Celková priemerná presnosť testingu je 98.33%, čo je približne o 1.21% menej ako pre 4 vybrané datasety, v ktorých sú tréningové dáta marginalizované, Tabuľka 6.8. Pričom sme vybrali datasety s experimentmi, kde sa siete učili z rovnakého výberu pozícií extrémnych bodov buniek ako pre datasety s tréningovými dátami bez marginalizácie. Z týchto experimentov sme urobili aj porovnanie len pre tie, kde sú na vstupe pozície  $xy$  alebo  $xz$  extrémnych bodov, pretože pre tieto voľby extrémnych bodov je klasifikácia najpresnejšia (viď 6.6.1.2). Priemerná celková presnosť testingu je pre experimenty s tréningovými dátami bez marginalizácie 99.12% a pre experimenty s tréningovými dátami s marginalizáciou 99.83%. Rozdiel medzi nimi sa teda zmenšil na 0.71%. Z týchto výsledkov vidíme, že informácia o marginalizácii pri učení sa modelu nemá významný vplyv na presnosť klasifikácie zdravých a chorých krviniek.

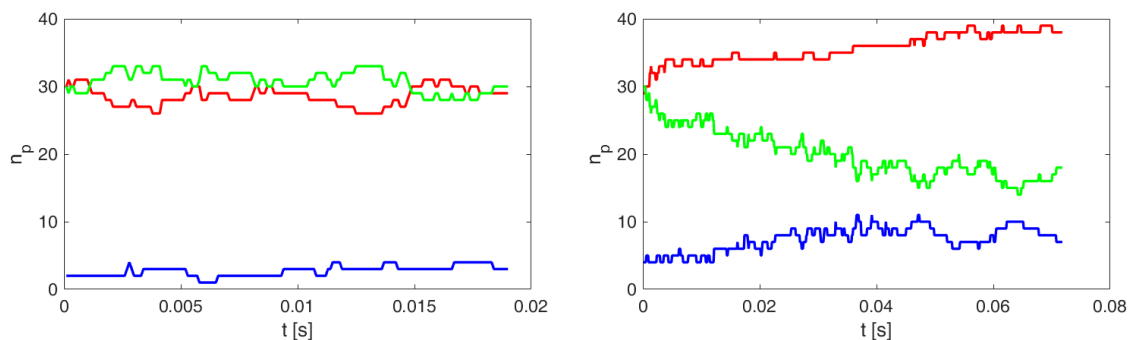
**Tabuľka 6.8:** Presnosť experimentov vzhľadom na marginalizáciu chorých buniek v tréningovom datasete.

	<b>Tréningové dáta bez marginalizácie</b>	<b>Tréningové dáta s marginalizáciou</b>
Počet datasetov	3	4
Počet experimentov	12	16
Priemerná presnosť tréningu	99.99%	100%
Z toho zdravé bunky	100%	100%
Z toho choré bunky	99.96%	100%
Priemerná presnosť testingu	98.33%	99.54%
Z toho zdravé bunky	99.21%	99.97%
Z toho choré bunky	95.46%	97.81%

V grafoch na Obrázku 6.12 je znázornená marginalizácia tuhých buniek s hodnotou  $k_s = 1$ . Celý objem kanála je rozdelený na 3 (pozdĺžne) koaxiálne oblasti pozdĺž stredovej osi toku: stredovú oblasť kanála (modrá krivka), okrajovú oblasť kanála (červená krivka) a oblasť medzi okrajovou a stredovou oblasťou kanála (zelená krivka). Radiálnu migráciu

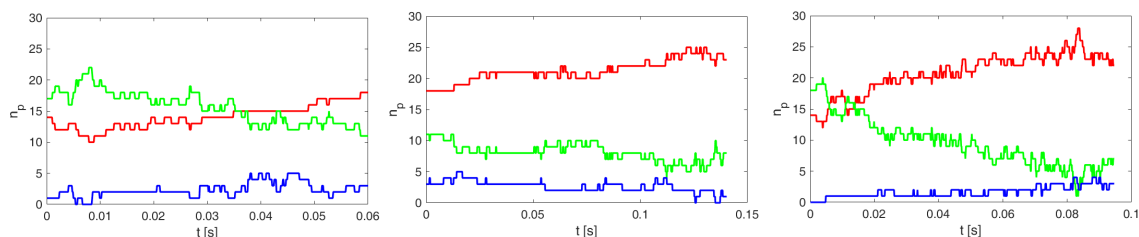
## 6.7. VÝSLEDKY A DISKUSIA

tuhých buniek, teda úroveň ich marginalizácie, sme sledovali prostredníctvom počtu ich ťažísk ( $n_p$ ) v jednotlivých vytvorených oblastiach v každom zaznamenanom simulačnom kroku.



**Obrázok 6.12:** Časový vývoj počtu tuhých buniek v troch koaxiálnych oblastiach pre simulačné experimenty *A40a* (vľavo) a *Ae40a* (vpravo). Červená krivka predstavuje  $n_p$  v okrajovej oblasti, zelená medzi okrajovou a stredovou oblasťou a modrá v stredovej oblasti kanála.

Na Obrázku 6.13 je znázornená marginalizácia tuhých buniek s hodnotou  $k_s = 0.3$  pre nedostatočne marginalizovaný tréningový dataset *A20b* a pre testované datasety s marginalizovanými tuhými bunkami *Ae20b* a *D20b*.



**Obrázok 6.13:** Časový vývoj počtu tuhých buniek v troch koaxiálnych oblastiach pre simulačné experimenty *A20b* (vľavo), *Ae20b* (v strede) a *D20a* (vpravo). Červená krivka predstavuje  $n_p$  v okrajovej oblasti, zelená medzi okrajovou a stredovou oblasťou a modrá v stredovej oblasti kanála.

## 6.7 Výsledky a diskusia

V tejto kapitole sme popísali a optimalizovali nami vytvorený model neurónovej siete na rozpoznávanie zdravých a chorých červených krviniek zo simulácií toku krvi v mikrofluidickom zariadení. Model klasifikuje krvinky na základe časových sekvencií ich polôh. Na



optimalizáciu modelu sme vykonali celkovo 116 experimentov na 20 rôznych datasetoch, 22 modifikáciách dizajnov neurónových sietí, ktoré vychádzali z 5 základných architektúr sietí, 3 z nich sú konvolučné a 2 sú rekurentné neurónové siete a pri 11 spôsoboch výberu vstupných údajov zo simulačných dát. Z vykonaných experimentov dosahuje najlepšie výsledky model konvulčnej neurónovej siete s jednorozmernými konvulčnými jadrami, ktorý klasifikuje krvinky z  $x$  a  $y$  súradníc pozícií extrémálnych bodov bunky v rovine  $xy$  alebo z  $x$  a  $z$  súradníc pozícií extrémálnych bodov bunky v rovine  $xz$ , pričom krv prúdi v smere osi  $x$ . Teda sieť má informáciu o polohe bunky v dvoch rozmeroch. Vďaka tomu by tento model mohol mať dobré výsledky pri klasifikácii zdravých a chorých buniek z videozáznamov laboratórnych experimentov, kde sú detekované obdĺžnikové oblasti, v ktorých sa nachádzajú bunky.

Čím tuhšie sú poškodené krvinky v datasete, tým presnejšie ich model klasifikuje. Pre poškodené krvinky s hodnotami koeficientu pružnosti  $k_s = \{0.3, 1\}$  bola presnosť klasifikácie v priemere 99.22%, pričom najhorší experiment s optimálnou voľbou parametrov modelu mal presnosť 97.53%. Na dátach s menej tuhými poškodenými krvinkami s hodnotou  $k_s = 0.03$  sa model síce naučil klasifikovať choré bunky, ale v testovacích dátach ich nedokázal rozpoznať. Na druhej strane sa v dátach z týchto simulácií neobjavila marginalizácia, ktorá je pre tuhé bunky charakteristická.

Z vykonaných experimentov ďalej vyplýva, že naučená sieť klasifikuje krvinky na datasete s iným pomerom chorých buniek dostatočne presne (v priemere s 99.6% presnosťou z vykonaných experimentov pri 20%, 40% a 60% zastúpení chorých buniek v hematokrite).

Z výsledkov experimentov, kde sa sieť učí z dát, ktoré nie sú marginalizované vychádza, že informácia o marginalizácii pri učení sa siete nemá významný vplyv na presnosť klasifikácie zdravých a chorých krviniek. Navyše modely sú dostatočne presné ak majú informáciu o extrémálnych bodoch buniek a naopak ak majú len informáciu o polohách stredu bunky, väčšinou nevedia choré bunky dostatočne rozlíšiť. Tieto zistenia podporujú hypotézu, že model rozlišuje krvinky skôr na základe ich tvaru ako ich trajektórie. Priemer celkovej presnosti testingu experimentov s optimálnym modelom a datasetmi s hodnotou koeficientu pružnosti pre poškodené bunky aspoň 0.3 je 99.46%, kde všetky hodnoty sú z intervalu  $\langle 97.53\%, 100\% \rangle$ .



## 7 Záver

Táto práca sa zaoberá použitím neurónových sietí, ktoré ako vstup používajú výstupy zo simulačných experimentov, teda z numerických simulačných modelov toku krvi. Základným účelom je porovnanie výstupov simulačného experimentu a záznamu experimentu s reálnou krvou v mikrofluidickom zariadení. Toto porovnanie bude slúžiť k ďalšiemu zlepšeniu presnosti simulačného modelu a jeho následnému lepšiemu využitiu pre optimalizáciu mikrofluidických zariadení, podľa ich špecifikácie a účelu. Našou prácou sme nadviazali na prvotné aplikácie strojového učenia na simulácie toku krvi.

V kapitole 2 sme detailnejšie popísali výskum, na ktorý sme nadviazali. Pre ľahšie pochopenie nami vytvorených modelov sme v kapitolách 3 a 4 uviedli základné informácie o simuláciách toku krvi v mikrofluidických zariadeniach, dátach ktoré získavame zo simulácií a uviedli sme aj stručný prehľad o neurónových sieťach.

Nasledujúce kapitoly sú venované vlastnému výskumu. Navrhli sme, otestovali a vyhodnotili modely neurónových sietí riešiacie obe úlohy definované v cieľoch dizertačnej práce.

Model neurónovej siete predpovedajúci trajektóriu červených krviniek je popísaný v kapitole 5. Červené krvinky majú najväčšie zastúpenie spomedzi pevných častíc v krvi. Preto je ich správne modelovanie v simulačnom modeli toku krvi kľúčové. Z časovej sekvencie pozícií centra bunky sa sieť učí predpovedať vektor rýchlosti tohto centra v nasledujúcej pozícii simulačného kanála. Následne sa z informácie o polohe a rýchlosti v predchádzajúcom simulačnom kroku určí predpovedaná pozícia stredu bunky. Opakovaním tohto postupu získame predpoveď celej trajektórie, pritom ako vstup sme použili počiatočnú trajektóriu. Z výstupov simulácií sme vytvorili dva rôzne vstupné formáty pre model neurónovej siete. Pre jeden z nich dosahovali neurónové siete výrazne lepšie výsledky. Vstupný formát má viacero modifikácií. Ich vplyv na kvalitu predikcie je tiež

---

vyhodnotený v tejto kapitole.

Ukázalo sa, že náš model nedostatočne predikuje dáta z periodických kanálov, ktoré sa často simulujú z dôvodu kapacity počítačov. Problém je zrejme v numerických modeloch, ktoré v simuláciách využívajú periodické vlastnosti kanála, keďže pre neperiodický kanál je predpoveď pohybu červených krviniek dostatočne presná a reálne mikrofluidické zariadenia nie sú periodické.

Pripravili sme aj model, do ktorého vstupujú poškodené dáta. Úlohou modelu je toto poškodenie odhaliť a zistiť aký rozsah poškodených dát je ešte schopný model neurónovej siete odhaliť a prípadne opraviť. Touto otázkou sme sa zaoberali z dôvodu, že v niektorých simulačných výstupoch sa objavujú chyby vo výpočte rýchlosti. Model sa nám však nepodarilo otestovať z dôvodu, že sme mali k dispozícii len dáta z periodických kanálov, v ktorých sa už jedna systematická chyba vyskytovala. Kumulovaním viacerých chýb by nebolo možné rozlíšiť, čo ktorá chyba spôsobila.

Druhý model sa zaoberá klasifikáciou zdravých a chorých krviniek v toku krvi. Choré krvinky strácajú elasticitu a v úzkych cievach sú vytláčané zdravými krvinkami k okraju ciev. Takéto správanie vykazujú aj v mikrofluidických zariadeniach. Od zdravých krviniek sa líšia aj tvarom. V kapitole 6 sme otestovali rôzne modely neurónových sietí a vyhodnotili presnosť klasifikácie. Model sa učí na základe časovej sekvencie polohy krvinky určiť o aký typ krvinky ide. Modely, ktoré obsahujú informácie o polohe extrémálnych bodov krviniek sú výrazne presnejšie ako modely, ktoré klasifikujú krvinky len z informácie o polohe stredu krvinky. Určili sme najvýkonnejší model neurónovej siete v zmysle presnosti modelu a rýchlosti učenia. Otestovali sme ho na rôznych datase-toch vďaka čomu sme vyhodnotili jeho presnosť vzhľadom na 4 ďalšie kritériá. Tým sme validovali schopnosť generalizácie modelu pre rôzne typy vstupných dát.

Spracovaním výstupov zo simulácií pomocou strojového učenia sa nám podarilo poukázať na niektoré nedostatky simulačného modelu, ako je napríklad problém s periodickým kanálom, čo môže prispieť k vylepšeniu simulačného modelu. Rozdiel rádovo 10% v presnosti klasifikácie zdravých a chorých buniek, kde menej presný model má informácie o stredoch buniek a model s úspešnosťou viac ako 98% má informácie o polohách extrémálnych bodov buniek poukazuje na to, že v simulácii sú väčšie odlišnosti v tvare zdravých a chorých buniek ako v marginalizácii chorých buniek, ktorá sa udeje v simulácii počas pomerne dlhšej doby simulácie (niekoľko týždňov).

# Publikácie

- [1] Chovanec, M., Bachratý, H., Bachratá, K., Jasenčáková, K.: 'Convolutional Neural Networks for Red Blood Cell Trajectory Prediction in Simulation of Blood Flow', In Rojas I., Valenzuela O., Rojas F., Ortuño F. (eds) Bioinformatics and Biomedical Engineering, IWBBIO 2019, Lecture Notes in Computer Science, vol 11466. Springer, Cham, 284–296, 2019, ISBN 978-3-030-17934-2
- [2] Jasenčáková, K.: 'Neural networks for prediction of elastic objects behaviour', In Mathematics in science and technologies, MIST conference 2019, MIST 2019 : Mathematics in Science and Technologies, Rajecká Lesná, Slovakia, January 14-18, 2019, pp. 33–39, Independently published, 2019, ISBN 978-1794002180
- [3] Jasenčáková, K.: 'Convolutional neural networks for predicting red blood cells movement in blood flow', In Mathematics in science and technologies, MIST conference 2020, MIST 2020 : Mathematics in Science and Technologies, Rajecká Lesná, Slovakia, January 2-7, 2020, pp. 37–46, Independently published, 2020, ISBN 979-8648566026
- [4] Bachratý, H., Jasenčáková, K., Bachratá, K.: 'Perspectives of using deep neural networks in the simulation of blood flow in microfluidic devices', In: 3rd Workshop on Modelling of Biological Cells, Fluid Flow and Microfluidics 2020, 9.2.2020-13.2.2020, Vrátna, Slovensko, Kindle Direct Publishing, 2020, pp. 3-6, ISBN 9781653079599
- [5] Chovanec, M., Bachratý, H., Jasenčáková, K., Bachratá, K.: 'Influence of CNN Input Modification for Red Blood Cells Trajectory Prediction in Blood Flow', In 2019 IEEE 15th International Scientific Conference on Informatics, Poprad, Slovakia, 2019, In: IEEE 15th International Scientific Conference on Informatics – 1. vyd. – New York (USA) : Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2019, pp. 469–476, ISBN 978-1-7281-3178-8

- [6] Jasenčáková, K., Jajcay, R., Pisanski, T.: 'A new generalization of generalized Petersen graphs', International Workshop on Symmetries of Graph and Networks, 2018, 29.1.2018-2.2.2018, Sanya, Čína, In The Art of Discrete and Applied Mathematics, Koper, Slovinsko: University of Primorska, roč. 3, č. 1, 2020, pp. 1-20, ISSN (online) 2590-9770
- [7] Buzáková, K., Bachratá, K., Bachratý, H., Chovanec, M.: 'Possibilities of Using Neural Networks to Blood Flow Modelling', In: Proceedings of the 14th international joint conference on Biomedical engineering systems and technologies, - 1. vyd. - Setúbal: SciTePress, 2021, pp. 140-147, ISBN 978-989-758-490-9
- [8] Buzáková, K., Bachratá, K.: 'Linear Methods for Classification of Red Blood Cells in Blood Flow', In: Mathematics in science and technologies, MIST conference 2021, MIST 2021: Mathematics in Science and Technologies, ,World Wide Web (online), January 11-15, 2021, pp.2-9, Independently Published, 2021, ISBN 9798748088183
- [9] Buzáková, K., Bachratá, K., Chovanec, M.: 'Red Blood Cells Classification from Sequential Data based on Deep Neural Networks Models', In: Mathematics in science and technologies, MIST conference 2021, MIST 2021: Mathematics in Science and Technologies, ,World Wide Web (online), January 11-15, 2021, pp. 10-20, Independently Published, 2021, ISBN 9798748088183

## Práce v tlači

- [1] Kovalčíková, K., Bachratý, H., Bachratá, K., Jasenčáková, K.: 'Influence of the Red Blood Cell Model on Characteristics of a Numerical Experiment', prezentované na Experimental Fluid Mechanics (EFM) 2018, International conference: Praha, Czech Republic, 13.11.-16.11.2018
- [2] Bachratá, K.; Buzáková, K.; Chovanec, M.; Bachratý, H.; Smiešková, M.; Bohiniková, A.: 'Classification of Red Blood Cell Rigidity from Sequence Data of Blood Flow Simulations using Neural Networks', Symmetry journal Q2, poslané.

# Literatúra

- [1] Abate, A.R., Hung, T., et al.: ‘Dna sequence analysis with droplet-based microfluidics’, *Lab on a chip*, vol. 13, no. 24, p. 4864—4869, 2013, ISSN 1473-0197, doi: 10.1039/c3lc50905b
- [2] Ahlrichs, P., Dünweg, B.: ‘Lattice-boltzmann simulation of polymer-solvent systems’, *International Journal of Modern Physics C (IJMPC)*, vol. 09, no. 08, pp. 1429–1438, 1998
- [3] Arnold, A., Lenz, O., et al.: ‘Espresso 3.1 — molecular dynamics software for coarse-grained models’, *Meshfree Methods for Partial Differential Equations VI*, vol. 89, 2013, doi:10.1007/978-3-642-32979-1\_1
- [4] Bachratý, H., Bachratá, K., et al.: *Simulation of Blood Flow in Microfluidic Devices for Analysing of Video from Real Experiments*, pp. 279–289, Springer International Publishing, 2018, ISBN 978-3-319-78722-0, doi:10.1007/978-3-319-78723-7\_24
- [5] Bachraty, H., Bachratá, K., et al.: ‘Applications of machine learning for simulations of red blood cells in microfluidic devices’, *BMC Bioinformatics*, vol. 21, p. 90, 2020, doi:10.1186/s12859-020-3357-5
- [6] Bachratý, H., Kovalčíková, K., et al.: ‘Methods of exploring the red blood cells rotation during the simulations in devices with periodic topology’, *2017 International Conference on Information and Digital Technologies (IDT)*, pp. 36–46, IEEE, 2017
- [7] Bachratá, K., Bachratý, H., Kovalčíková, K.: ‘The sensitivity of the statistical characteristics to the selected parameters of the simulation model in the red blood cell flow simulations’, *2017 International Conference on Information and Digital Technologies (IDT)*, pp. 344–349, 2017, doi:10.1109/DT.2017.8024320

## LITERATÚRA

---

- [8] Bachratá, K., Bachratý, H., Slavík, M.: ‘Statistics for comparison of simulations and experiments of flow of blood cells’, *EPJ Web of Conferences*, vol. 143, p. 02002, 2017, doi:10.1051/epjconf/201714302002
- [9] Bohiniková, A.: ‘Modelovanie buniek s jadrom pre simulačné modely mikrofluidických zariadení’, *Ph.D. thesis, University of Žilina*, 2020
- [10] Bohiniková, Alžbeta, Bachratá, Katarína: ‘Calibration of circulating tumor cell’s model in narrow flow’, *EPJ Web Conf.*, vol. 213, p. 02006, 2019, doi:10.1051/epjconf/201921302006
- [11] Bušík, M.: ‘Vývoj a optimalizácia modelu pre tok buniek v kvapaline’, *Ph.D. thesis, University of Žilina*, 2017
- [12] Chang, H.Y., Yazdani, A., et al.: ‘Quantifying platelet margination in diabetic blood flow’, *Biophysical Journal*, vol. 115, 2018, doi:10.1016/j.bpj.2018.08.031
- [13] Chin, C., Laksanasopin, T., et al.: ‘Microfluidics-based diagnostics of infectious diseases in the developing world’, *Nature medicine*, vol. 17, pp. 1015–9, 2011, doi: 10.1038/nm.2408
- [14] Cho, K., Merrienboer, B.V., et al.: ‘Learning phrase representations using rnn encoder-decoder for statistical machine translation’, *ArXiv*, vol. abs/1406.1078, 2014
- [15] Chovanec, M., Bachratý, H., et al.: ‘Convolutional neural networks for red blood cell trajectory prediction in simulation of blood flow’, *International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, pp. 284–296, Springer, 2019
- [16] Chovanec, M., Bachratý, H., et al.: ‘Influence of cnn input modification for red blood cells trajectory prediction in blood flow’, *2019 IEEE 15th International Scientific Conference on Informatics*, pp. 469–476, 2019, doi:10.1109/Informatics47936.2019.9119275
- [17] CIF: ‘Cell in fluid, biomedical modeling & computation group’, [<https://cellinfluid.fri.uniza.sk/>], accessed: 2021-01-24
- [18] Cimrák, I., Gusenbauer, M., Jančígová, I.: ‘An espresso implementation of elastic objects immersed in a fluid’, *Computer Physics Communications*, vol. 185, no. 3, pp. 900–907, 2014



- [19] Cimrák, I., Gusenbauer, M., Schrefl, T.: ‘Modelling and simulation of processes in microfluidic devices for biomedical applications’, *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 64, no. 3, pp. 278–288, 2012
- [20] Cimrák, I.: ‘Collision rates for rare cell capture in periodic obstacle arrays strongly depend on density of cell suspension’, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 19, no. 14, pp. 1525–1530, 2016, doi:10.1080/10255842.2016.1165806, pMID: 27023645
- [21] Clevert, D.A., Unterthiner, T., Hochreiter, S.: ‘Fast and accurate deep network learning by exponential linear units (elus)’, *Under Review of ICLR2016 (1997)*, 2015
- [22] CUDA: [https://docs.nvidia.com/cuda/archive/10.2/cuda-toolkit-release-notes/index.html], accessed: 2021-01-27
- [23] Excel: ‘Ms excel’, [https://www.microsoft.com/sk-sk/microsoft-365/excel], accessed: 2021-01-27
- [24] Furlan, C., Dirks, R., et al.: ‘Miniaturised interaction proteomics on a microfluidic platform with ultra-low input requirements’, *Nature Communications*, vol. 10, 2019, doi:10.1038/s41467-019-09533-y
- [25] GitHub: ‘Predikčné experimenty’, [https://github.com/katkaj/cells\\_experiments], accessed: 2021-01-27
- [26] GitHub: ‘Výsledky predikčných experimentov’, [https://github.com/katkaj/cells\\_results], accessed: 2021-01-27
- [27] GitHub: ‘Zdrojové kódy k predikčnému modelu’, [https://github.com/michalnand/physical\\_modelling], accessed: 2021-01-27
- [28] Github: ‘Zdrojové kódy ku klasifikačnému modelu’, [https://github.com/katkaj/rbc\\_classification], accessed: 2021-04-15
- [29] Glorot, X., Bengio, Y.: ‘Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks’, *Journal of Machine Learning Research - Proceedings Track*, vol. 9, pp. 249–256, 2010
- [30] Glorot, X., Bordes, A., Bengio, Y.: ‘Deep sparse rectifier neural networks’, G. Gordon, D. Dunson, M. Dudík, eds., *AISTATS*, vol. 15 of *Proceedings of Machine*

## LITERATÚRA

---

- Learning Research*, pp. 315–323, JMLR Workshop and Conference Proceedings, Fort Lauderdale, FL, USA, 2011
- [31] Gnuplot: ‘Výsledky predikčných experimentov’, [<http://www.gnuplot.info/>], accessed: 2021-01-27
- [32] Goodfellow, I., Bengio, Y., Courville, A.: *Deep Learning*, The MIT Press, 2016, ISBN 0262035618
- [33] Graves, A.: ‘Generating sequences with recurrent neural networks’, *CoRR*, vol. abs/1308.0850, 2013
- [34] Graves, A., Jaitly, N.: ‘Towards end-to-end speech recognition with recurrent neural networks’, E.P. Xing, T. Jebara, eds., *Proceedings of the 31st International Conference on Machine Learning*, vol. 32 of *Proceedings of Machine Learning Research*, pp. 1764–1772, PMLR, Beijing, China, 2014
- [35] Graves, A., Liwicki, M., et al.: ‘A novel connectionist system for unconstrained handwriting recognition’, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 31, no. 5, pp. 855–868, 2009, doi:10.1109/TPAMI.2008.137
- [36] GTX: ‘Grafická karta’, [<https://www.nvidia.com/en-sg/geforce/products/10series/geforce-gtx-1080-ti/>], accessed: 2021-01-27
- [37] Guo, Q., Duffy, S., et al.: ‘Deformability based cell sorting using microfluidic ratchets enabling phenotypic separation of leukocytes directly from whole blood’, *Scientific Reports*, vol. 7, 2017, doi:10.1038/s41598-017-06865-x
- [38] Gusenbauer, M., Tothova, R., et al.: ‘Cell damage index as computational indicator for blood cell activation and damage’, *Artificial organs*, vol. 42, pp. 746–755, 2018, doi:10.1111/aor.13111
- [39] He, K., Zhang, X., et al.: ‘Delving deep into rectifiers: Surpassing human-level performance on imagenet classification’, *IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV 2015)*, vol. 1502, 2015, doi:10.1109/ICCV.2015.123
- [40] He, K., Zhang, X., et al.: ‘Deep residual learning for image recognition’, *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pp. 770–778, 2016, doi:10.1109/CVPR.2016.90

- [41] Hochreiter, S., Schmidhuber, J.: ‘Long short-term memory’, *Neural computation*, vol. 9, pp. 1735–80, 1997, doi:10.1162/neco.1997.9.8.1735
- [42] Hou, H., Bhagat, A.A., et al.: ‘Deformability based cell margination — a simple microfluidic design for malaria-infected erythrocyte separation’, *Lab on a chip*, vol. 10, pp. 2605–13, 2010, doi:10.1039/c003873c
- [43] Huang, G., Liu, Z., et al.: ‘Densely connected convolutional networks’, *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pp. 2261–2269, 2017, doi:10.1109/CVPR.2017.243
- [44] Jing, G., Polaczyk, A., et al.: ‘Development of a microfluidic biosensor for detection of environmental mycobacteria’, *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 123, no. 1, pp. 614 – 621, 2007, ISSN 0925-4005, doi:https://doi.org/10.1016/j.snb.2006.07.029
- [45] Kajánek, F.: ‘Automated video processing for development and verification of computational models of biological cells’, *Ph.D. thesis, University of Žilina*, 2020
- [46] Kajánek, F., Cimrák, I.: ‘Evaluation of detection of red blood cells using convolutional neural networks’, *2019 International Conference on Information and Digital Technologies (IDT)*, pp. 198–202, 2019, doi:10.1109/DT.2019.8813664
- [47] Kajánek., F., Cimrák., I.: ‘Advancements in red blood cell detection using convolutional neural networks’, *Proceedings of the 13th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies - Volume 3: BIOINFORMATICS.*, pp. 206–211, INSTICC, SciTePress, 2020, ISBN 978-989-758-398-8, ISSN 2184-4305, doi:10.5220/0009165002060211
- [48] Kingma, D.P., Ba, J.: ‘Adam: A method for stochastic optimization’, Y. Bengio, Y. LeCun, eds., *3rd International Conference on Learning Representations, ICLR 2015, San Diego, CA, USA, May 7-9, 2015, Conference Track Proceedings*, 2015
- [49] Kiranyaz, S., Avci, O., et al.: ‘1d convolutional neural networks and applications: A survey’, *Mechanical Systems and Signal Processing*, vol. 151, p. 107398, 2021, ISSN 0888-3270, doi:https://doi.org/10.1016/j.ymssp.2020.107398

## LITERATÚRA

---

- [50] Kovalčíková, K.: ‘Metódy validácie numerických simulácií biologických experimentov s červenými krvinkami’, *Ph.D. thesis, University of Žilina*, 2019
- [51] Kovalčíková, K., Cimrák, I., et al.: *Comparison of Numerical and Laboratory Experiment Examining Deformation of Red Blood Cell*, pp. 75–86, Springer International Publishing, 2019, ISBN 978-3-030-17934-2, doi:10.1007/978-3-030-17935-9\_8
- [52] Krizhevsky, A., Sutskever, I., Hinton, G.: ‘Imagenet classification with deep convolutional neural networks’, *Neural Information Processing Systems*, vol. 25, 2012, doi:10.1145/3065386
- [53] Kwon, S., Lee, D., et al.: ‘Biomechanical properties of red blood cells infected by plasmodium berghei anka’, *Journal of Cellular Physiology*, vol. 234, pp. 20546 – 20553, 2019
- [54] LeCun, Y., Boser, B., et al.: ‘Handwritten digit recognition with a back-propagation network’, D. Touretzky, ed., *Advances in Neural Information Processing Systems*, vol. 2, pp. 396–404, Morgan-Kaufmann, 1990
- [55] Li, M., Zhang, T., et al.: ‘Efficient mini-batch training for stochastic optimization’, *KDD*, pp. 661–670, 2014
- [56] Lin, M., Chen, Q., Yan, S.: ‘Network in network’, 2014
- [57] Liu, Y., Jiang, X.: ‘Why microfluidics? merits and trends in chemical synthesis’, *Lab Chip*, vol. 17, pp. 3960–3978, 2017, doi:10.1039/C7LC00627F
- [58] Liu, Z., Banaei, N., Ren, K.: ‘Microfluidics for combating antimicrobial resistance’, *Trends in biotechnology*, vol. 35, 2017, doi:10.1016/j.tibtech.2017.07.008
- [59] Loh, D.R., Yong, W.X., et al.: ‘A deep learning approach to the screening of malaria infection: Automated and rapid cell counting, object detection and instance segmentation using mask r-cnn’, *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 88, p. 101845, 2021, ISSN 0895-6111, doi:https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2020.101845
- [60] Lynn, H.M., Pan, S.B., Kim, P.: ‘A deep bidirectional gru network model for biometric electrocardiogram classification based on recurrent neural networks’, *IEEE Access*, vol. 7, pp. 145395–145405, 2019, doi:10.1109/ACCESS.2019.2939947

- [61] Maitra, M., Gupta, R., Mukherjee, M.: ‘Detection and counting of red blood cells in blood cell images using hough transform’, *International Journal of Computer Applications*, vol. 53, pp. 13–17, 2012, doi:10.5120/8505-2274
- [62] Maturana, D., Scherer, S.: ‘Voxnet: A 3d convolutional neural network for real-time object recognition’, *2015 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS)*, pp. 922–928, 2015, doi:10.1109/IROS.2015.7353481
- [63] Mego, M.: ‘Cirkulujúce a diseminované nádorové bunky’, *Onkológia*, vol. 5, no. 6, pp. 356 – 359, 2010
- [64] Mikolov, T., Karafiát, M., et al.: ‘Recurrent neural network based language model’, *INTERSPEECH*, vol. 2, pp. 1045–1048, 2010
- [65] Mousavi Shaegh, S.A., Nguyen, N.T., Wereley, S.: *Fundamentals and Applications of Microfluidics*, Norwood, MA : Artech House, 2019
- [66] Ng, A.: ‘Feature selection,  $l_1$  vs.  $l_2$  regularization, and rotational invariance’, *Proceedings of the Twenty-First International Conference on Machine Learning*, 2004, doi:10.1145/1015330.1015435
- [67] Nikhil, N., Morris, B.T.: ‘Convolutional neural network for trajectory prediction’, L. Leal-Taixé, S. Roth, eds., *Computer Vision – ECCV 2018 Workshops*, pp. 186–196, Springer International Publishing, Cham, 2019
- [68] Plaut, D.C., Hinton, G.E.: ‘Learning sets of filters using back-propagation’, *Computer Speech & Language*, vol. 2, no. 1, pp. 35 – 61, 1987, ISSN 0885-2308, doi: [https://doi.org/10.1016/0885-2308\(87\)90026-X](https://doi.org/10.1016/0885-2308(87)90026-X)
- [69] Python: [<https://www.python.org/>], accessed: 2021-01-27
- [70] PyTorch: [<https://pytorch.org/>], accessed: 2021-01-27
- [71] Ruder, S.: ‘An overview of gradient descent optimization algorithms’, *CoRR*, vol. abs/1609.04747, 2016
- [72] Rumelhart, D.E., Hinton, G.E., Williams, R.J.: ‘Learning Representations by Back-propagating Errors’, *Nature*, vol. 323, no. 6088, pp. 533–536, 1986, doi:10.1038/323533a0

## LITERATÚRA

---

- [73] Simonyan, K., Zisserman, A.: ‘Very deep convolutional networks for large-scale image recognition’, *arXiv 1409.1556*, 2014
- [74] Sjostrom, S.L., Joensson, H.N., Svahn, H.A.: ‘Multiplex analysis of enzyme kinetics and inhibition by droplet microfluidics using picoinjectors’, *Lab Chip*, vol. 13, pp. 1754–1761, 2013, doi:10.1039/C3LC41398E
- [75] Slavík, M., Kovalčíková, K., et al.: ‘Processing of cells’ trajectories data for blood flow simulation model’, *EPJ Web of Conferences*, vol. 180, p. 02092, 2018, doi:10.1051/epjconf/201818002092
- [76] Smiešková, M.: ‘Hromadné vlastnosti toku buniek vo výpočtovom modeli pre vývoj mikrofluidických zariadení’, *Ph.D. thesis, University of Žilina*, 2020
- [77] Smiešková, M., Bachratá, K.: ‘Validation of bulk properties of red blood cells in simulations’, *2019 International Conference on Information and Digital Technologies (IDT)*, pp. 417–423, 2019, doi:10.1109/DT.2019.8813475
- [78] Smith, L.: ‘Cyclical learning rates for training neural networks’, *2017 IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision (WACV)*, pp. 464–472, 2017, doi:10.1109/WACV.2017.58
- [79] Srivastava, N., Hinton, G., et al.: ‘Dropout: A simple way to prevent neural networks from overfitting’, *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 15, no. 1, p. 1929–1958, 2014, ISSN 1532-4435
- [80] Szegedy, C., Liu, W., et al.: ‘Going deeper with convolutions’, *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pp. 1–9, 2015, doi:10.1109/CVPR.2015.7298594
- [81] Tóthová, R., Jančígová, I., Bušík, M.: ‘Calibration of elastic coefficients for spring-network model of red blood cell’, *2015 International Conference on Information and Digital Technologies*, pp. 376–380, IEEE, 2015
- [82] Tsai, C.H., Tanaka, J., et al.: ‘An on-chip rbc deformability checker significantly improves velocity-deformation correlation’, *Micromachines*, vol. 7, 2016, doi:10.3390/mi7100176
- [83] Vaswani, A., Shazeer, N., et al.: ‘Attention is all you need’, I. Guyon, U.V. Luxburg, S. Bengio, H. Wallach, R. Fergus, S. Vishwanathan, R. Garnett, eds., *Advances in*

*Neural Information Processing Systems 30*, pp. 5998–6008, Curran Associates, Inc., 2017

- [84] Xu, M., Papageorgiou, D., et al.: ‘A deep convolutional neural network for classification of red blood cells in sickle cell anemia’, *PLOS Computational Biology*, vol. 13, p. e1005746, 2017, doi:10.1371/journal.pcbi.1005746





# Prílohy

## A Zoznam skratiek

CIF	Cell in Fluid, Biomedical Modeling & Computation Group
Conv	model konvolučnej neurónovej siete
CNN	konvolučná neurónová sieť
CTC	circulating tumor cell, nádorová / rakovinová bunka
DNN	hlboká neurónová sieť
GRU	Gated recurrent unit, (model rekurentnej neurónovej siete)
LSTM	Long Short-Term Memory network, (model rekurentnej neurónovej siete)
NN	neurónová sieť
RBC	červená krvinka
ResNet	Residual neural network, (model konvolučnej neurónovej siete)
RNN	rekurentná neurónová sieť

## B Zoznam použitých datasetov v klasifikačnom modeli

**Tabuľka 7.1:** Prehľad simulačných experimentov.

Tuhosť chorých RBC	Podiel chorých RBC					
	20%		40%		60%	
	záznamy	názov	záznamy	názov	záznamy	názov
<i>a</i>	597	<i>A20a</i>	189 717	<i>A40a</i> <i>Ae40a</i>	706	<i>A60a</i>
	698	<i>Ae20a</i>				
	733	<i>B20a</i>				
	990	<i>Be20a</i>				
	724	<i>C20a</i>				
<i>b</i>	603	<i>A20b</i>				
	1402	<i>Ae20b</i>				
	945	<i>D20b</i>				
<i>c</i>	735	<i>A20c</i>				
	1466	<i>Ae20c</i>				

**Tabuľka 7.2:** Prehľad datasetov použitých v porovnaní presnosti modelu vzhľadom na voľbu vstupných dát a na architektúru neurónovej siete.

Dataset	Poloha stredu bunky		Poloha extrémnych bodov bunky		
	Počet experimentov	Počet architektúr sietí	Počet experimentov	Počet architektúr sietí	Počet výberov vstupných údajov
A20a_B20a	33	22	1	1	1
B20a_A20a	5	5	1	1	1
Ae20a_Be20a	4	4	1	1	1
Be20a_Ae20a	4	4	16	5	12
B20a_Ae20a			1	1	1
B20a_Be20a			1	1	1
Be20a_C20a			4	1	4
A40a_Ae40a	1	1	4	1	4
A20a_A40a	11	11	1	1	1
Ae20a_Ae40a			2	1	2
Ae20a_A60a			1	1	1
Ae40a_Ae20a			1	1	1
Ae40a_A60a			1	1	1
A60a_Ae20a			1	1	1
A60a_Ae40a			1	1	1
A20b_Ae20b	1	1	4	1	4
Ae20b_A20b			4	1	4
A20b_D20b	1	1	4	1	4
Ae20b_D20b	1	1	4	1	4
A20c_Ae20c			2	1	2

**Tabuľka 7.3:** Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na rôzny pomer zdravých a chorých buniek v tréningových a testovacích dátach.

Dataset	Počet experimentov
Ae20a_Ae40a	1
Ae20a_A60a	1
Ae40a_Ae20a	1
Ae40a_A60a	1
A60a_Ae20a	1
A60a_Ae40a	1

**Tabuľka 7.4:** Porovnanie presnosti modelu vzhľadom na výskyt marginalizácie chorých buniek v tréningových a testovacích dátach.

Dataset	Počet experimentov
Tréningové dáta bez marginalizácie	
A40a_Ae40a	4
A20b_Ae20b	4
A20b_D20b	4
Tréningové dáta s marginalizáciou	
Be20a_Ae20a	4
Be20a_C20a	4
Ae20b_D20b	4
Ae20b_A20b	4