

ŽILINSKÁ UNIVERZITA V ŽILINE

**AUTOREFERÁT
DIZERTAČNEJ PRÁCE**

Žilina apríl 2021

Mgr. Katarína Buzáková

Žilinská univerzita v Žiline
Fakulta riadenia a informatiky

Mgr. Katarína Buzáková

Autoreferát dizertačnej práce

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

Názov dizertačnej práce

na získanie akademického titulu „**philosophiae doctor**“ (v skratke **PhD.**)
v študijnom programe doktorandského štúdia

aplikovaná informatika

v študijnom odbore
informatika

Žilina apríl 2021

Dizertačná práca bola vypracovaná v dennej forme doktorandského štúdia na Katedre softvérových technológií, Fakulte riadenia a informatiky Žilinskej univerzity v Žiline

- Predkladateľ** Mgr. Katarína Buzáková
Katedra softvérových technológií
Fakulta riadenia a informatiky
Žilinská univerzita v Žiline
- Školiteľ** doc. RNDr. Katarína Bachratá, PhD.
Katedra softvérových technológií
Fakulta riadenia a informatiky
Žilinská univerzita v Žiline
- Školiteľ špecialista** Ing. Michal Chovanec, PhD.
Tachyum, s.r.o.
Bratislava
- Oponent** prof. RNDr. Vladimír Janiš, CSc.
Univerzita Mateja Bela, Banská Bystrica
Fakulta prírodných vied
Katedra matematiky
- Oponent** doc. Mgr. Ondrej Šuch, PhD.
Matematický ústav SAV
Banská Bystrica

Autoreferát bol rozoslaný dňa:

Obhajoba dizertačnej práce sa koná dňa **18.08.2021** o **9:00** hod. pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce schválenu pracovnou skupinou odborovej komisie v študijnom odbore **informatika**, v študijnom programe **aplikovaná informatika**, vymenovanou dekanom Fakulty riadenia a informatiky Žilinskej univerzity v Žiline dňa

prof. Ing. Karol Matiaško, PhD.
predseda pracovnej skupiny odborovej komisie
v študijnom odbore **informatika**
v študijnom programe **aplikovaná informatika**

Fakulta riadenia a informatiky
Žilinská univerzita
Univerzitná 8215/1
010 26 Žilina

Obsah

1 Úvod	5
1.1 Ciele práce	5
2 Analýza súčasného stavu	6
3 Simulácie toku krvi v mikrofluidických zariadeniach	7
4 Neurónové siete	8
4.1 Tréning siete	8
4.2 Konvolučná neurónová sieť	9
4.3 Rekurentné neurónové siete	9
5 Predpovedanie pohybu červených krviniek pomocou neurónových sietí	10
5.1 Popis datasetu	10
5.1.1 Spracovanie dát	11
5.2 Typy vstupov do neurónovej siete	11
5.2.1 Vstupný tenzor založený na súradniciach stredu bunky	11
5.2.2 Vstupný tenzor založený na diskretizácii priestoru kanála	12
5.3 Architektúry sietí	13
5.4 Vyhodnotenie presnosti experimentov	15
5.4.1 Porovnanie experimentov s rôznym typom vstupu .	15
5.4.2 Vplyv modifikácie parametrov vstupného formátu založeného na diskretizácii priestoru kanála na presnosť modelu	15
6 Klasifikácia zdravých a chorých buniek zo simulačných dát	17
6.1 Klasifikačný model	17
6.2 Dataset	17
6.2.1 Spracovanie dát	18
6.3 Architektúry sietí	18
6.4 Výsledky a diskusia	18
7 Záver	21
Publikácie	22
Zoznam použitej literatúry	23

1 Úvod

Prúdením krvi alebo inej tekutiny v mikrofluidických zariadeniach sa v súčasnosti zaoberajú mnohé biomedicínske výskumy. Vykonávanie laboratórnych experimentov s týmito zariadeniami je zložité a finančne aj časovo náročné. Preto sa na ich ďalšiu optimalizáciu vyvíjajú počítačové modely simulujúce tok kvapaliny. Rovnako ako biologické experimenty aj simulácie majú svoje obmedzenia. Údaje z reálnych aj simulačných experimentov je však možné ďalej spracovať metódami strojového učenia, čím ich môžeme lepšie využiť pre optimalizáciu mikrofluidických zariadení, ale napríklad aj na diagnostické účely.

V dizertačnej práci sa zaoberáme optimalizáciou simulácií toku krvi pomocou strojového učenia. Vychádzajúc z doterajších aplikácií strojového učenia na simulačné dáta v našom výskumnom tíme Cell in Fluid, používame neuronové siete pracujúce s výstupmi zo simulácií na riešenie rôznych úloh. Jednou z nich je predpovedanie trajektórií červených krviniek. 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.

1.1 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 ju tiež modelujeme ako suspenziu. Preto je správne modelovanie červenej krvinky (RBC) kľúčové pre simulačný model. To

zahŕňa správne nastavenie elastických parametrov buniek, ich interakcie s tekutinou, povrchom kanála či ostatnými bunkami. Možným využitím takéhoto predikčného modelu je napríklad virtuálne rozšírenie alebo vytvorenie úplne novej trajektórie krvinky, odhadnúť vplyv pohybu červenej krvinky na správanie rakovinových buniek vo všetkých skúmaných miestach v kanáli, či zlepšenie trasovania červených krviniek pri spracovávaní videí z laboratórnych experimentov.

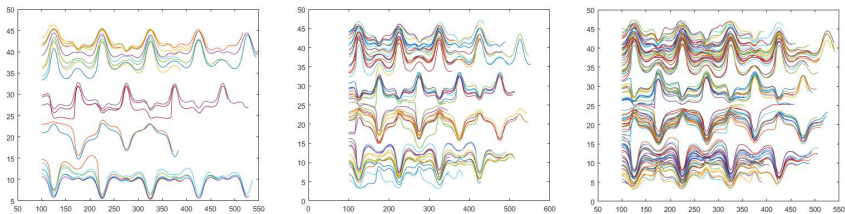
Klasifikácia zdravých a chorých buniek v simulácii toku krvi.

Pri diagnostike rôznych chorôb ako je kosáčiková anémia, malária, cukrovka alebo leukémia sa stretávame s potrebou identifikácie chorých buniek v súbore zdravých krviniek, viď [8]. 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.

2 Analýza súčasného stavu

Článok [11] sa zaoberá charakteristikami tokov v simuláciách mikrofluidických kanálov s periodickým poľom cylindrických prekážok. Autori navrhujú a overujú metódy analýzy, typológiu a stabilitu trajektórií RBC. Zamerali sa 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 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 neuronových sietí.

V článku [1] je ako prvý návrh vytvorená neuronová sieť s bazovými funkciami podobná Kohonenovým samoorganizujúcim sa mapám. Úlohou siete je predikcia vektora rýchlostí stredy 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 inšpiro-



Obrázok 1: *Závislosť y súradníc od x pre simulačné experimenty A20, A50a a A100 s rovnakou geometriou kanála (A) a rôznym počtom buniek určeným číslom za písmenom A .*

vaný článkom [10], kde je Kohonenova sieť použitá na riešenie úlohy inverznej kinematiky ramena. Tam sa rovnako ako v úlohe riešenej v [1] 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 možností jeho využitia.

3 Simulácie toku krvi v mikrofluidických zariadeniach

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. Výhodou je relatívne malá výpočtová náročnosť. 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 [3].

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). Elastické vlastnosti RBC zabezpečuje päť elastických modulov: modul pružnosti, ohýbací modul, modul zachovania lokálnej plochy, modul zachovania celkovej plochy povrchu bunky a modul zachovania objemu [12]. Jednotlivé moduly majú vlastné hodnoty tuhosti. Tie sú kalibrované pomocou ťahovacieho experimentu

popísaného v [13]. Numerický model obsahuje aj nastavenia týchto interakcií: interakcia buniek a povrchu kanála, interakcia vnoreného objektu samého so sebou, interakcia medzi vnorenými objektami. Popis vzájomného pôsobenia pevných objektov je v práci [12].

V simulačných experimentoch, ktorých výstupy používame je mikroluidické 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.

4 Neurónové siete

Neurónová sieť (NN) je výpočtový model schopný učiť sa z dát. 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.

Neurón prijme vstupy, ktoré spracuje do jediného výstupu. Ten je odslaný pomocou prepojení ďalším neurónom. Vstupom neurónu sú hodnoty získané spracovaním dát priamo z datasetu, na ktorom sa má NN učiť, prípadne testovať alebo 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 v priebehu učenia. Neurónová sieť dostane dva datasety: tréningový (učiaci) a testovací. Oba datasety pozostávajú z dvojíc (vstup, výstup), kde každej vstupnej hodnote je priradená výstupná hodnota.

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) [9]. Je založený na gradientnom

učení. V našich modeloch používame pokročilejší algoritmus ADAM [6]. Tréning siete prebieha v etapách nazývaných epochy. Po každej tréningovej fáze, v ktorej si sieť upraví váhy nasleduje testovacia fáza. V nej sa vyhodnotí úspešnosť modelu, teda priradovania vstupov k výstupom na testovacom datasete s použitím upravených váh z tréningu.

4.2 Konvolučná neurónová sieť

Konvolučná neurónová sieť (CNN) je dopredná hlboká neurónová sieť. Dopredná znamená, že informácie sa prenášajú len jedným smerom - z danej vrstvy do nasledujúcej vrstvy. Siete s viacerými skrytými vrstvami, ktoré zdieľajú parametre vo vstupnom priestore priniesli výrazné úspechy. Prelomové výsledky dosiahol AlexNet [7] použitý na rozpoznávanie obrazu. CNN zdieľajú parametre vo vstupnom priestore pomocou konvulúcií. Tieto siete obsahujú okrem vstupnej a výstupnej vrstvy väčšinou konvolučné vrstvy, nasledované relu vrstvami a pooling vrstvy. Pred výstupnou vrstvou je plneprepojená vrstva. V prvých vrstvách CNN rozpoznáva hrany a jednoduché prechody farieb, neskôr komplikovanejšie tvary až samotné objekty. Konvolučné siete sme sa rozhodli použiť preto, lebo dokážu úspešne zachytiť priestorovú a časovú závislosť v obraze pomocou príslušných filtrov.

4.3 Rekurentné neurónové siete

Rekurentné neurónové siete (RNN) sú neurónové siete určené na spracovanie sekvenčných údajov. Rekurentné siete môžu byť použité na oveľa dlhšie sekvencie, ako by bolo praktické pre siete, ktoré nie sú špecializované na spracovanie sekvencií. RNN majú spätné prepojenia medzi neurónmi. 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.

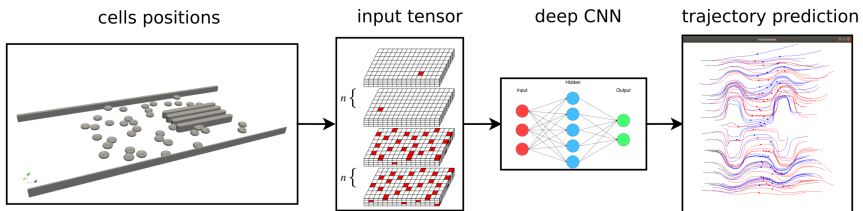
Problémom bežných rekurentných sietí je krátkodobá pamäť spôsobená miznúcim gradientom. Pre dosť dlhé sekvencie sa tak ťažko prenášajú informácie z predchádzajúcich časových krokov do neskorších. Problém miznúceho gradientu riešia rekurentné siete Long short-term memory (LSTM) [4] a Gated recurrent unit (GRU) [2]. Majú vnútorné mechanizmy - hradlá, ktoré dokážu regulovať tok informácií. My používame práve tieto dva typy RNN sietí v klasifikačnom modeli.

5 Predpovedanie pohybu červených krviniek pomocou neurónových sietí

Úlohou modelu, ktorý sme vytvorili je predpovedanie vektora rýchlosti stredu 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 a prekážky.

Z časovej sekvencie pozícií stredu bunky sa sieť učí predpovedať vektor rýchlosti tohto stredu v nasledujúcom časovom kroku. Predpovedanie trajektórií je nasledovné:

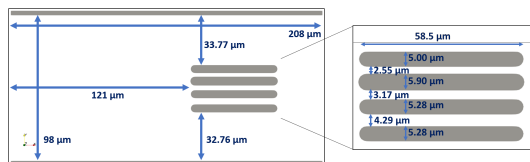
- Predpovedaná pozícia stredu bunky sa určí z predpovedanej rýchlosti v nasledujúcom časovom kroku.
- Opakovaním tohto postupu je predpovedaná celá trajektória simulácie každej krvinky z jej počiatkových podmienok, t.j. z trajektórie určenej simuláciou od počiatku simulácie po daný simulačný čas (v nami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



Obrázok 2: Schéma predpovedania trajektórie RBC pomocou CNN

5.1 Popis datasetu

Vstupom do neurónovej siete sú dáta zo simulačného experimentu, ktorý je založený na laboratórnom experimente popísanom v článku [14]. Laboratórny experiment sa primárne zaoberá koreláciou medzi deformáciou bunky a jej rýchlosťou v zúženiach mikrofluidického kanála vytvorených prekážkami. 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. Schéma simulačného kanála je na Obrázku 3.



Obrázok 3: Schéma simulačného kanálu.

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 a aby predikcia NN dosahovala čo najlepšie výsledky, je potrebné výstupy simulačných experimentov vhodne spracovať:

1. Načítame dáta zo simulačných experimentov a skontrolujeme ich korektnosť. Vyberieme tie dáta, ktoré sú relevantné pre NN a nájdeme ich extrémne hodnoty.
2. Pomocou nájdených extrémnych hodnôt dáta znormujeme do intervalu $\langle 0, 1 \rangle$.
3. Vytvoríme požadované dvojice vstupov a výstupov z normovaných dát.
4. Vytvoríme požadovaný vstup pre neurónovú sieť popísaný v časti 5.2.

5.2 Typy vstupov do neurónovej siete

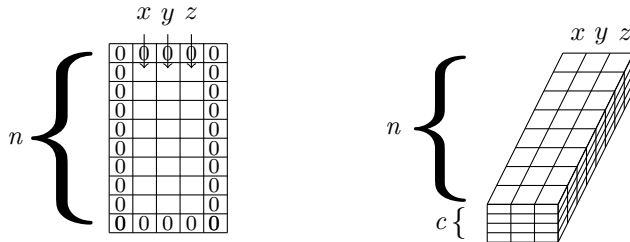
Pri tvorbe nášho modelu sme testovali dva typy vstupného tenzora, oba sú trojrozmerné. Navyiac majú tieto vstupy niekoľko voliteľných funkcií.

5.2.1 Vstupný tenzor založený na súradniciach stredu bunky

Na Obrázku 4 je znázornený tento vstupný tenzor. V riadkoch tenzora sú x, y a z súradnice stredu bunky v danom čase v tomto poradí. V stĺpcoch je tak zaznamenaný pohyb stredu vo vybraných časových krokoch. 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 tenzoru zahrnieme aj ostatné bunky. Ak nie, vstupom je v skutočnosti matica. Vo vykonaných NN experimentoch je $n = 8$, počet buniek $c = 38$ a nezahrnuli sme ostatné bunky. Teda rozmer vstupného tenzora je $5 \times 10 \times 1$.

Na Obrázku 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 4: Vstupný tenzor založený na súradniciach centra bunky

5.2.2 Vstupný tenzor založený na diskretizácii priestoru kanála

Tento vstupný formát je inšpirovaný spracovaním obrazu, kde vstupné dáta zodpovedajú umiestneniu objektov v určitej diskretizácii priestoru. Pozostáva z n menších 3D matic $A_1^{(i)}$, $i = 1, \dots, n$ alebo z $2n$ menších 3D matic $A_1^{(i)}$, $A_d^{(i)}$, $i = 1, \dots, n$ v závislosti od parametru *hlbka* spomenutého pri predchádzajúcom type vstupného tenzora. Tieto matice 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. Prvých n 3D matic zachytáva pozíciu centra bunky, ktorej rýchlosť sa predpovedá. Ostatné 3D matice popisujú pozície všetkých ostatných centier buniek v rovnakých časových krokoch.

Pozícia stredu bunky je zaznamenaná v jednej 3D matici $A_j^{(i)}$, $j \in \{1, d\}$ nasledovne: 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.

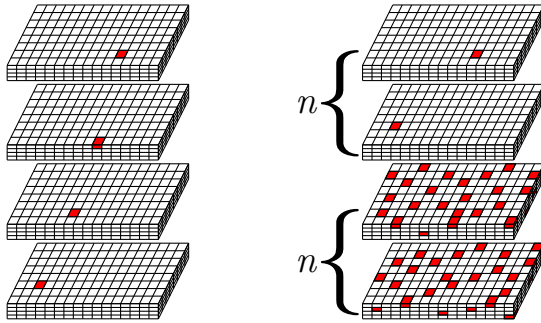
Prípád s hĺbkou

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

Schémy tohto typu vstupného tenzora sú na Obrázku 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.

5.3 Architektúry sietí

Použili sme 6 rôznych architektúr NN zobrazených v Tabulke 1. Prvé štyri experimenty s architektúrami sietí nazvanými **net 0** až **net 3** používajú



Obrázok 5: Vstupný tenzor založený na diskretizácii priestoru kanála

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 1: Architektúry sietí

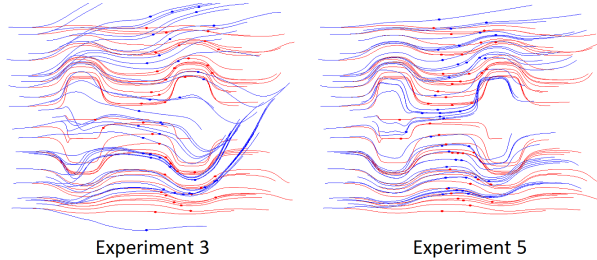
Vrstva	net 0	net 1	net 2	net 3	net 4	net 5	net 6	net 7
1	fc 256	conv 3x3x32	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
2	fc 64	fc 64	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8	dense conv 3x3x8
3	fc 32	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

5.4 Vyhodnotenie presnosti experimentov

5.4.1 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 (10%, 40%), kdežto chyba experimentov pre druhý typ vstupu je z intervalu (1.81 %, 2.55 %). Preto sme spomedzi týchto dvoch testovaných typov vstupov NN vyhodnotili vstupný tenzor založený na súradniciach centra bunky ako nevhodný pre danú úlohu.

Na Obrázku 6 sú znázornené trajektórie červených krviniek. Červené trajektórie sú zo simulácie a modré sú predikované pomocou NN experimentu. Oba experimenty 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 6: Trajektórie červených krviniek zo simulácie a predikované NN

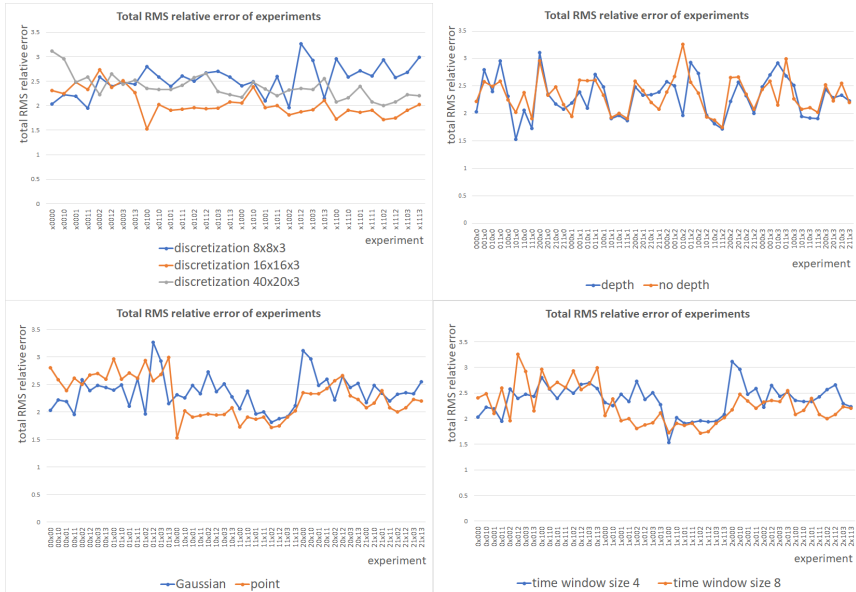
5.4.2 Vplyv modifikácie parametrov vstupného formátu založeného na diskretizácii priestoru kanála na presnosť modelu

Testujeme 24 rôznych vstupov s modifikáciami vstupných parametrov, ktorých nastavenia sú v Tabuľke 2. Pre všetky možné kombinácie hodnôt pa-

Tabuľka 2: 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

rametrov vstupného formátu založeného na diskretizácii priestoru kanála uvedených v Tabulke 2 a architektúr sietí net 4 až net 7 (viď Tabulka 1) sme urobili CNN experiment. Celkovo je to 96 experimentov. Celková relatívna chyba experimentov je z intervalu (1.53%, 3.26%) a v priemere približne 2.32%. V grafoch na Obrázku 7 je porovnanie presnosti modelu vzhľadom na modifikácie vstupu. Na základe celkovej relatívnej chyby experimentov v závislosti od hodnôt parametrov vstupných tenzorov sme určili najvhodnejšie hodnoty týchto parametrov. Zhrnuté sú v Tabulke 3.



Obrázok 7: Celková relatívna chyba experimentov vzhľadom na hodnoty vstupných parametrov: diskretizácia kanála (vľavo hore), hĺbka (vpravo hore), aproximácia polohy (vľavo dole) a veľkosť časového okna (vpravo dole).

Tabulka 3: Vplyv vstupných parametrov a architektúr sietí na presnosť experimentov.

Parameter	Najvhodnejšia hodnota
Diskretizácia kanála	16 × 16 × 3
Časové okno	8
Aproximácia polohy	bodová
Hĺbka	nemá vplyv
Architektúra siete	nemá vplyv

6 Klasifikácia zdravých a chorých buniek zo simulačných dát

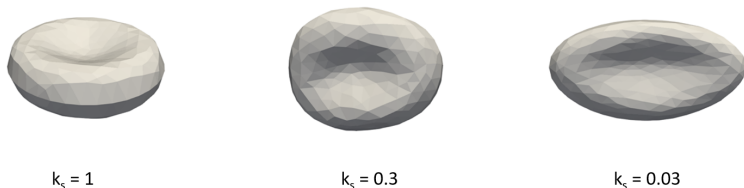
Pri diagnostických postupoch sa stretávame s potrebou identifikácie chorých buniek v súbore zdravých krviniek, viď [8]. Úlohu odlíšiť krvinky s inými elastickými vlastnosťami, prípadne určiť pomer chorých a zdravých krviniek vo videozázname môžeme riešiť použitím metód strojového učenia. Červené krvinky, 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 [5] ukázali, že tuhšie červené krvinky nakazené maláriou sú vytláčané zdravými RBC ku okrajom toku.

6.1 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 (väčšinou je to 128). Celkový počet časových záznamov o pohybe buniek je väčší a líši sa pre jednotlivé simulačné experimenty. Do modelu vstupuje pre každú bunku náhodný výber sekvencií jej polôh.

6.2 Dataset

Dáta vstupujúce do modelu neurónovej siete pochádzajú zo simulačných experimentov toku krvi, ktoré 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 [12] v 6. kapitole. Marginalizácia sa vytvorila pre suspenzie s majoritným zastúpením zdravých buniek a bola výraznejšia po dlhšom behu simulácie. 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 elasticitu. Na Obrázku 8 sú zobrazené choré krvinky v závislosti od hodnoty koeficientu pružnosti.



Obrázok 8: *Elasticita tuhej RBC v závislosti od hodnoty koeficientu pružnosti k_s .*

6.2.1 Spracovanie dát

Tréningový a testovací dataset pochádzajú z výstupných súborov simulácií. 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 súradnice stredu bunky alebo súradnice niektorých extrémnych bodov buniek. 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.

6.3 Architektúry sietí

Použili sme 22 rôznych modelov architektúr neurónových sietí, ktoré sú odvodené z 5 základných modelov zobrazených v Tabuľke 4. 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.

6.4 Výsledky a diskusia

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

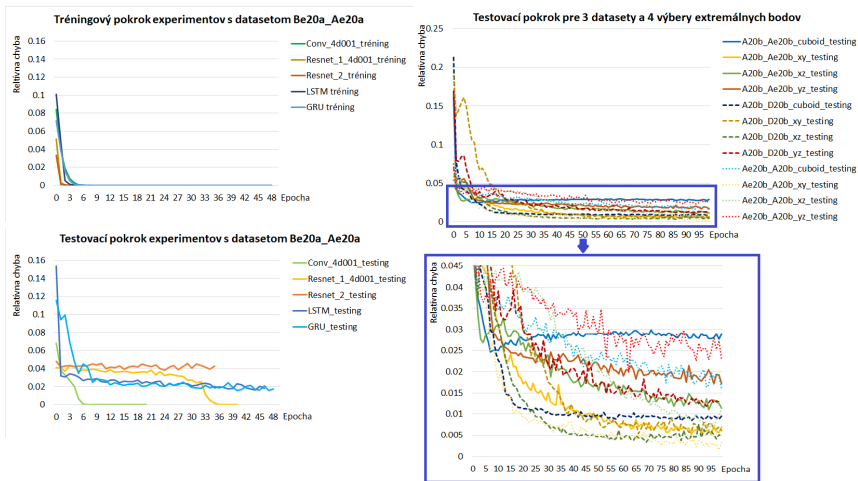
Tabuľka 4: Architektúry sietí

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		

zo simulačných dát. Z vykonaných experimentov dosahuje najlepšie výsledky model konvolučnej neurónovej siete s jednorozmernými konvolučnými jadrami, ktorý klasifikuje krvinky z x a y súradníc pozícií extrémnych bodov bunky v rovine xy alebo z x a z súradníc pozícií extrémnych bodov bunky v rovine xz , pričom krv prúdi v smere osi x , viď Obrázok 9. 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



Obrázok 9: Vľavo: Tréningový (hore) a testovací (dole) pokrok modelov pre 5 rôznych archítékúr sietí počas 50 tréningových epoch. Pokrok experimentov je znázornený ako relatívna chyba presnosti experimentov v jednotlivých epochách. Vpravo: 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.

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 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 (98.03%, 100%).

7 Záver

Táto práca sa zaoberá použitím neurónových sietí, ktoré ako vstup používajú výstupy 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, ktoré sú popísané v časti 2.

Navrhli sme, otestovali a vyhodnotili modely neurónových sietí riešiace 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 kľúčové. Z časovej sekvencie pozícií centra bunky sa sieť učí predpovedať vektor rýchlosti tohto centra v nasledujúcom časovom kroku. Následnej sa z nej určí predpovedaná pozícia stredu bunky. Opakovaním tohto postupu získame predpoveď celej trajektórie z počiatočnej trajektórie. 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 presnosť predikcie sme tiež vyhodnotili. Aplikáciou modelu na kanály iných tvarov sa nám podarilo poukázať na niektoré nedostatky simulačného modelu, ako je problém s periodickým kanálom, čo môže prispieť k vylepšeniu simulačného modelu.

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. V kapitole 6 sme otestovali rôzne modely konvolučných a rekurentných neurónových sietí a vyhodnotili presnosť klasifikácie modelov. Model sa učí na základe časovej sekvencie polohy krvinky určiť o aký typ krvinky ide. Modely, ktoré obsahujú informácie o polohe extrémnych 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 datasetoch vďaka čomu sme vyhodnotili jeho presnosť vzhľadom na 4 ďalšie kritériá. Tým sme validovali schopnosť generalizácie modelu pre rôzne typy vstupných dát.

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, IWB-BIO 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] Bachratá, K., Buzáková, 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.

Zoznam použitej literatúry

- [1] Bachratý, H.; Bachratá, K.; Chovanec, M.; et al.: *Simulation of Blood Flow in Microfluidic Devices for Analysing of Video from Real Experiments*. Springer International Publishing, 01 2018, ISBN 978-3-319-78722-0, pp. 279--289.
- [2] Cho, K.; Merrienboer, B. V.; Çaglar Gülçehre; et al.: Learning Phrase Representations using RNN Encoder-Decoder for Statistical Machine Translation. *ArXiv*, volume abs/1406.1078, 2014.

- [3] Cimrák, I.; Gusenbauer, M.; Schrefl, T.: Modelling and simulation of processes in microfluidic devices for biomedical applications. *Computers & Mathematics with Applications*, volume 64, no. 3, 2012: pp. 278--288.
- [4] Hochreiter, S.; Schmidhuber, J.: Long Short-term Memory. *Neural computation*, volume 9, 12 1997: pp. 1735--80, doi:10.1162/neco.1997.9.8.1735.
- [5] Hou, H.; Bhagat, A. A.; Chong, A.; et al.: Deformability based cell margination — A simple microfluidic design for malaria-infected erythrocyte separation. *Lab on a chip*, volume 10, 10 2010: pp. 2605--13, doi:10.1039/c003873c.
- [6] Kingma, D. P.; Ba, J.: Adam: A Method for Stochastic Optimization. In *3rd International Conference on Learning Representations, ICLR 2015, San Diego, CA, USA, May 7-9, 2015, Conference Track Proceedings*, 2015.
- [7] Krizhevsky, A.; Sutskever, I.; Hinton, G.: ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. *Neural Information Processing Systems*, volume 25, 01 2012, doi:10.1145/3065386.
- [8] Kwon, S.; Lee, D.; Han, S.-J.; et al.: Biomechanical properties of red blood cells infected by Plasmodium berghei ANKA. *Journal of Cellular Physiology*, volume 234, 2019: pp. 20546 – 20553.
- [9] Plaut, D. C.; Hinton, G. E.: Learning sets of filters using back-propagation. *Computer Speech & Language*, volume 2, no. 1, 1987: pp. 35 – 61, ISSN 0885-2308, doi:https://doi.org/10.1016/0885-2308(87)90026-X.
- [10] Ruder, S.: An overview of gradient descent optimization algorithms. *CoRR*, volume abs/1609.04747, 2016, 1609.04747.
- [11] Slavík, M.; Kovalčíková, K.; Bachratý, H.; et al.: Processing of Cells' Trajectories Data for Blood Flow Simulation Model. *EPJ Web of Conferences*, volume 180, 01 2018: p. 02092, doi:10.1051/epjconf/201818002092.
- [12] Smiešková, M.: Hromadné vlastnosti toku buniek vo výpočtovom modeli pre vývoj mikrofluidických zariadení. *Ph.D. thesis, University of Žilina*, 2020.
- [13] Tóthová, R.; Jančígová, I.; Bušík, M.: Calibration of elastic coefficients for spring-network model of red blood cell. In *2015 International Conference on Information and Digital Technologies, IEEE*, 2015, pp. 376--380.
- [14] Tsai, C.-H.; Tanaka, J.; Kaneko, M.; et al.: An On-Chip RBC Deformability Checker Significantly Improves Velocity-Deformation Correlation. *Micromachines*, volume 7, 10 2016, doi:10.3390/mi7100176.