

**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**

**Ivars KARPIČS**

**INTELEKTUĀLU DATORVADĪBAS METOŽU IZSTRĀDE SISTĒMU  
DARBĪBAS ATJAUNOŠANAS UZDEVUMIEM**

**Promocijas darba kopsavilkums**

**Rīga 2012**

**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**  
Datorzinātnes un informācijas tehnoloģijas fakultāte  
Datorvadības, automātikas un datortehnikas institūts

**Ivars KARPIČS**

Doktora studiju programmas „Automātika un datortehnika”  
virziena „Datorvadības sistēmas, lēmumu atbalsta sistēmas” doktorants

**INTELEKTUĀLU DATORVADĪBAS METOŽU IZSTRĀDE  
SISTĒMU DARBĪBAS ATJAUNOŠANAS UZDEVUMIEM**

**Promocijas darba kopsavilkums**

Zinātniskais vadītājs  
Dr. habil. sc. ing., profesors  
**Z. MARKOVIČS**

**Rīga 2012**

UDK 004.89(043.2)  
Ka 643 i

Karpičs I. Intelektuālu datorvadības metožu izstrāde sistēmu korektas darbības atjaunošanas uzdevumiem. Promocijas darba kopsavilkums.- R.:RTU, 2012.-50 lpp.

Iespiests saskaņā ar DAD institūta 2012.gada 26. jūnija lēmumu, protokols Nr. 105

Šis promocijas darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu Nacionālās programmas „Atbalsts doktorantūras programmu īstenošanai un pēcdoktorantūras pētījumiem” projekta „Atbalsts RTU doktorantūras attīstībai” ietvaros.



ISBN 978-9934-10-353-7

**PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS  
INŽENIERZINĀTŅU DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI  
RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ**

Promocijas darbs inženierzinātņu doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2012. g. 5. Novembrī Rīgas Tehniskās universitātes Datorzinātnes un informācijas tehnoloģijas fakultātē, Meža ielā 1/3, 202. auditorijā.

**OFICIĀLIE RECENZENTI**

Dr. habil. sc. ing., profesors Jānis Osis  
Rīgas Tehniskā universitāte

Dr.habil.sc.ing, profesors Pēteris Rivža  
Latvijas Lauksaimniecības universitāte

Dr. sc. ing. asoc. profesors František Zbořil  
Brno Tehniskā universitāte, Čehija

**APSTIPRINĀJUMS**

Apstiprinu, ka esmu izstrādājis doto promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē inženierzinātņu (vai cita) doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs nav iesniegts nevienā citā universitātē zinātniskā grāda iegūšanai.

Ivars Karpičs ..... (Paraksts)

Datums: .....

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, 4 nodaļas, secinājumus, literatūras sarakstu, 9 pielikumus, 66 ilustrācijas, 26 tabulas kopā 157 lappuses. Literatūras sarakstā ir 211 nosaukumi.

## SATURS

IEVADS .....	6
1. VIENOTA VAIRĀKU SLIMĪBU MATEMĀTISKĀ MODEĻA IZVEIDE.....	14
1.1. Topoloģiskās modelēšanas pieeja dažādu funkcionējošu sistēmu stāvokļu izpētei.....	15
1.2. Topoloģiskā modelēšana medicīnisko uzdevumu risināšanai .....	16
1.3. Modeļa struktūras elementi.....	18
1.4. Modeļa elementu definējums.....	20
1.5. Topoloģiskā modeļa izveide .....	22
2. MATEMĀTISKĀ MODEĻA APSTRĀDE UN ANALĪZE .....	24
2.1. Modeļa elementu novērtējums.....	24
2.2. Ārējo iedarbju kompleksa novērtējums .....	25
3. OPTIMĀLA ATVESEĻOŠANAS IEDARBJU KOMPLEKSA IZVĒLE.....	27
3.1. Optimāla terapiju kompleksa noteikšana, pielietojot pilna pārlūka daudzkriteriālās optimizācijas metodes .....	29
3.2. Optimāla terapiju kompleksa mērķtiecīga sintēze, pielietojot metaheiristiskas metodes .....	32
4. METODIKAS PRAKTISKS LIETOJUMS- MEDICĪNAS LĒMUMA ATBALSTA DATORSISTĒMA .....	36
4.1. Sistēmas darbības novērtējums.....	39
4.2. Iegūto rezultātu analīze un salīdzinājums ar ārstu nozīmētajām terapijām un vispārpieņemtām atveseļošanas vadlīnijām.....	42
SECINĀJUMI UN TURPMĀKIE PĒTĪJUMI .....	45
LITERATŪRA.....	48

## IEVADS

Funkcionējošas sistēmas un procesi ir novērojami dažādās sadzīves un inženierzinātņu sfērās, kā piemēram tehnikās zinātnes, kur inženieri konstruē un izgatavo dažādu sarežģītības līmeņu mehānismus. Dzinēji, turbīnas, konveijeri un citi izpildmehānismi balstās uz noteiktu elementu struktūru un darba fāžu izpildi. Šo izpildmehānismu strukturālie parametri darba izpildes laikā pasliktinās un sistēmas kopumā zaudē tās darba spējas. Lai atjaunotu sistēmas veiktspēju, nereti ir nepieciešams veikt tās pārregulāciju vai atiestatīšanu. Kritiskākos gadījumos ir jāveic pilna sistēmas diagnostika ar mērķi noteikt problēmas izraisošos cēloņus. Pēc diagnostikas izpildes tiek definēta atveseļošanas stratēģija, kas vairumā gadījumu balstās uz ārējo iedarbju piesaisti sistēmas veiktspējas atjaunošanai. Tad pareizi izvēlēta atveseļošanas stratēģija spēj atgriezt normālas funkcionēšanas stāvokli. Funkcionējošas parādības ir novērojamas arī dabā, un noteiktus fizioloģiskus procesus var uzskatīt kā procesus, kam ir vairāki izpildes posmi. Disertācijas ietvaros ir izstrādāta funkcionējošu sistēmu analīzes metodika ar lietojuma piemēru medicīnas problēmu sfērā, kur tiek apskatītas noteiktu slimību attīstības mehānismi. Darbs ir veltīts funkcionējošu sistēmu topoloģiskās modelēšanas pieejas izpētei ar mērķi noteikt optimālu atveseļošanas stratēģiju, kas spētu šo sistēmu novest uz pilnībā funkcionējošu stāvokli.

Slimību attīstību (patoģenēzi) var aplūkot kā funkcionējošu fizioloģisku procesu, kam raksturīga sākuma fāze, galvenais izpildes posms un nobeigums. Slimību ierosina noteikti patofizioloģiskie cēloņi, kam seko slimības attīstība, ietekmējot organisma apakšsistēmas, un rezultātā tiek novērotas slimības klīniskās izpausmes. Lai atgrieztu pacienta veselības stāvokli normā, viena no metodikām ir medikamentoza terapija, kuras rezultātā var stabilizēt bojātos apakšsistēmu orgānus un novērst slimības turpmāku attīstību. Pareizi noteikta un pielietota personalizēta terapija spēj novērst slimības negatīvās sekas uz kopējo pacienta organismu.

### **Tēmas aktualitāte**

Galveno promocijas darbā apskatāmās tēmas aktualitāti raksturo nepieciešamība izstrādāt metodoloģiju heterogēnu sistēmu analīzei, nepietiekamas informācijas apstākļos. Šādas metodoloģijas mērķis ir nodrošināt funkcionējošu procesu modelēšanu un korektas darbības atjaunošanu. Apskatot tehniskas sistēmas var secināt, ka eksistē dažādas matemātiskas pieejas šādu precīzu sistēmu analīzei, bet medicīnas uzdevumu risinājumiem šādas metodikas ne vienmēr ir lietojamas. „Klasisko” matemātisko metožu nepieejamība ir pamatojama ar fizioloģisko, bioloģisko un ķīmisko procesu komplekso un neviendabīgo darbību.

Eksistējošās metodoloģijas nav pilnībā lietojamas, jo trūkst arī pilnvērtīgas un viendabīgas informācijas par pētāmo procesu. Promocijas darbs ir veltīts medicīnisko uzdevumu risināšanai, kam ir raksturīgi šādi neviendabīgas, nepilnīgas informācijas apstākļi. Kā piemērs metodikas lietojumam tiek apskatītas sirds un asinsvadu slimības. Vairāku kardiovaskulāru slimību visaptveroša analīze ir apgrūtināta jo neeksistē vienotas šo slimību diagnostikas un analīzes metodikas. No tā izriet, ka pacientiem, kam ir vairākas kardiovaskulāras slimības ir sarežģīti un pat neiespējami nozīmēt turpmāko ārstēšanas stratēģiju. Praktisko tēmas aktualitāti var pamatot ar sirds un asinsvadu slimību izplatību Latvijā un pasaulē, un nepieciešamību izstrādāt medicīnas datorsistēmu optimālas atveseļošanas stratēģijas izvēlei.

### **Promocijas darba mērķis**

Izstrādāt intelektuālu datorvadības risinājumu metodoloģiju dažādu funkcionējošu sistēmu korektas darbības atjaunošanas uzdevumiem, apskatot medicīnas problēmsfēru. Mērķa izpildei tika izvirzīti un izpildīti darba uzdevumi.

### **Promocijas darba uzdevumi:**

1. Apskatīt funkcionējošu sistēmu un procesu analīzes metodes. Definēt funkcionējošu sistēmu matemātiskā modeļa pamatīpašības, struktūras elementus un lietojumu. Apskatīt topoloģisko modelēšanu, kā iespējamo matemātiskā modeļa konstruēšanas pieeju un analizēt esošos lietojumus medicīnas problēmsfērā;
2. Pielietojot ekspertu aptaujas metodikas, izveidot vairāku slimību topoloģisko modeli;
3. Veikt matemātiskā modeļa apstrādi ar mērķi iegūt kvantitatīvus un kvalitatīvus raksturlielumus, kas atspoguļo sistēmas esošo un prognozējamo stāvokli;
4. Izstrādāt formālu risinājuma gaitu korektas darbības atjaunošanai, kas balstās uz optimālu ārējo atveseļošanas iedarbju izvēles:
  - Definēt atveseļošanas jēdzienu un tā matemātisko izpildījumu;
  - Izstrādāt ārējo atveseļošanas iedarbju veiktspējas kritērijus un to novērtējuma metodiku;
  - Izveidot optimālu sistēmas atveseļošanas kompleksu izvēles pieeju, kas balstās uz pilna pārlūka daudzkriteriālās optimizācijas metodēm;
  - Izstrādāt optimālu atveseļošanas kompleksa sintēzes metodiku, kas pielieto algoritmus no metaheuristisku optimizācijas metožu klases;
5. Izstrādāto formālo risinājumu gaitu ieviest un pārbaudīt medicīnas datorsistēmā:
  - Matemātiskā modeļa formalizācija un pielāgošana zināšanu bāzes izveidei;

- Izstrādāt lēmuma pieņemšanas moduli, kas balstās uz izstrādātām risinājuma izvēles metodikām;
- Izstrādāt lēmuma skaidrošanas moduli, lēmuma pieņemšanas gaitas izvedumam;
- Pārbaudīt lēmuma pieņemšanas metodiku veikspēju un rezultātu sakrītību;
- Veikt medicīnas datorsistēmas eksperimentālu analīzi, pārbaudot to ar sintezētiem piemēriem un gadījumiem no reālām pacientu slimības vēsturēm;
- Rezultātu pārbaude ar slimību atveseļošanas vispār pieņemtām vadlīnijām un eksistējošām datorsistēmā.

### **Pētījuma objekti**

Darba pētījuma objekti ir matemātiskie modeļi funkcionējošu sistēmu stāvokļu aprakstam, slimību attīstību topoloģiskie modeļi un to apstrādes metodikas, kā arī intelektuāla medicīnas datorsistēmas sistēmas atveseļošanas stratēģijas izvēlei.

### **Pētījuma metodes**

Promocijas darbā pielietotās pētījuma metodes balstās uz eksistējošās literatūras un problēmsfēras metodiku analīzes ar mērķi izstrādāt vienotu pieeju izvirzītā uzdevuma risinājumam. Matemātiskā modeļa izstrādei tiek pielietotas ekspertu kolektīva aptaujas un zināšanu ieguves metodes. Tā apstrādei tiek izmantoti grafu teorijas algoritmi un lietojumi kvantitatīvu un kvalitatīvu struktūras novērtējuma ieguvei. Nepieciešamie vērtējumi, kurus nav iespējams izgūt pielietojot matemātiskās analīzes vai statistikas metodes tiek iegūti, pielietojot ekspertu novērtējuma metodes. Atveseļošanas stratēģijas izvēlei tiek pielietotas pilna pārlūka daudzkritēriālās optimizācijas metodes un liela apjoma pārmeklējamās telpas gadījumā, risinājums tiek sintezēts ar metaheuristicām metodēm, kas balstās uz daudzkritēriāliem ģenētiskajiem algoritmiem.

### **Zinātniskā un teorētiskā novitāte**

1. Pielietojot ekspertu aptaujas metodikas, iteratīvā ceļā izstrādāts vienots arteriālās hipertensijas, aterosklerozes un cukura diabēta topoloģiskais modelis. Izstrādāto modeli var pielietot atsevišķu patoģenēžu vai to kombināciju izpētei, veikt medikamentu terapiju iedarbes modelēšanu un noteikt pacienta stāvokli pēc tās izpildes. Modeli var pielietot optimālu terapiju kompleksa izvēlei;
2. Veikta patoģenēžu modeļa apstrāde un izpildīts ciklu noteikšanas algoritms, grafa homomorfisms un dekompozīcija. Modeļa matemātiskā apstrāde ļauj precizēt tā struktūru un izdalīt atsevišķus izpētes apgabalus;

3. Definēti topoloģiskā modeļa virsotņu parametri:
  - Virsotnes funkcionēšanas līmenis;
  - Virsotnes nozīmības pakāpe. Izstrādāta metodika parametra iegūšanai veicot grafa struktūras analīzi vai ekspertu aptaujas procedūru;
  - Virsotnes iespaidošanas rādītājs.
4. Definēti ārējo iedarbju kompleksu veikspējas kritēriji:
  - Kompleksa iedarbes efektivitāte;
  - Iedarbe uz procesa būtiskajām daļām;
  - Iedarbe uz funkcionējoša procesa perifērijām un grūti sasniedzamām daļām;
  - Kompleksa radītās blakus izpausmes;
  - Risinājuma izmaksu rādītāja ieguve, pielietojot ekspertu pāru salīdzinājuma metodi. Izpildīta pāru salīdzinājuma turnīra tipa medicīnas ekspertu aptauja, pielietojot ekspertu novērtējumu metodikas, noteikta lēmumu vienprātības pakāpe un iegūti rezultējošie terapiju izmaksu koeficienti. Izstrādāts iteratīvs vairāku terapiju kombināciju izmaksu salīdzināšanas algoritms;
5. Izstrādāta metodika optimāla ārējo iedarbju kompleksa izvēlei:
  - Pielāgotas septiņas pilna pārlika daudzkriteriālās optimizācijas metodes, optimāla risinājuma izvēlei. Optimāla risinājumu Pareto kopas izveidei tiek pielāgotas svērto summu un svērto mērķu daudzkriteriālās optimizācijas metodes. Izstrādāta metožu rezultātu apstrāde un galīgā lēmuma pieņemšana, pielietojot ekspertu novērtējuma metodes, kas balstās uz pirmatnējo lēmumu vienprātības pakāpes noteikšanu un nevēlamo metožu vai atsevišķu risinājumu brāķēšanu;
  - Modificēti un pielāgoti trīs daudzkriteriālie ģenētiskie algoritmi optimāla risinājuma sintēzei liela apjoma un bezgalīgi lielas pārmeklējuma telpas gadījumā. Pielietojot paaudžu hierarhiju, metodikas veido Pareto kopu optimālu risinājumu sintēzei.

### **Darba praktiskā vērtība un jaunieguvumi**

Galvenā darba praktiskā vērtība ir izstrādātā medicīnas datorsistēma, kas var kalpot par padomdevēju ārstu praksē. Izstrādātā lēmumu atbalsta sistēma iekļauj vienlaicīgi trīs slimību ārstēšanas stratēģijas izvēli, kas ir inovatīva pieeja šādu saistītu slimību apskatei. Datorsistēma pieder pie ekspertu sistēmu klases un satur dinamiski pielāgojamu zināšanu bāzi, lēmuma pieņemšanas moduli, kas balstās uz daudzkriteriālās optimizācijas metodēm, ģenētiskajiem algoritmiem un ekspertu datu apstrādes metodēm. Sistēma satur pieņemto lēmumu (izvēlēto risinājumu) skaidrošanas moduli un vairāku valodu lietotāju saskarni.

## Darba aprobācija

Promocijas darba izstrādes ietvaros veikto pētījumu rezultāti ir prezentēti 16 starptautiskās zinātniskās konferencēs un semināros:

1. 16th IEEE International Conference on Intelligent Engineering Systems 2012, (2012. gada 13.- 12. jūnijs, Lisabona, Portugāle);
2. Asemundus contact seminar for higher education representatives (2012. gada 15.-16. maijs, Seula, Dienvidkoreja);
3. Apvienotais pasaules latviešu zinātnieku III kongress un Letonikas IV kongress (2011. gada 25. oktobris, Rīgas Tehniskā universitāte, Rīga, Latvija);
4. RTU 52. International scientific conference, apakšsekcijas „Datorvadības tehnoloģijas” (2011. gada 16. oktobris, Rīgas Tehniskā universitāte, Rīga, Latvija);
5. 9<sup>th</sup> IEEE International Symposium on Intelligent Systems and Informatics (2011. gada 8.- 11. septembris, Subotica, Serbija);
6. 9<sup>th</sup> IEEE International Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics (2011. gada 27.- 29. janvāris, Smolenice, Slovākija);
7. FAIRS'10 - Forum for AI Research Students (2010. gada 13. decembris, Kembridžas universitāte, Kembridža, Lielbritānija);
8. 14<sup>th</sup> International Biomedical Engineering Conference (2010. gada 28.- 29. oktobris, Kauņas tehniskā universitāte, Kauņa, Lietuva);
9. RTU 51. International scientific conference, apakšsekcijas „Datorvadības tehnoloģijas” (2010. gada 16. oktobris, Rīgas Tehniskā universitāte, Rīga, Latvija);
10. FAIRS'09 - Forum for AI Research Students (2009. gada 14. decembris, Kembridžas universitāte, Kembridža, Lielbritānija);
11. 13<sup>th</sup> International Biomedical Engineering Conference (2009. gada 29.- 30. oktobris, Kauņas Tehniskā universitāte, Kauņa, Lietuva);
12. 12<sup>th</sup> International Biomedical Engineering Conference (2008. gada 23.- 24. oktobris, Kauņas Tehniskā universitāte, Kauņa, Lietuva);
13. RTU 50. International scientific conference, apakšsekcija „Datorvadības tehnoloģijas” (2009. gada 15. oktobris, Rīgas Tehniskā universitāte, Rīga, Latvija);
14. 2<sup>th</sup> International Conference on advanced information and telemedicine technologies for health (2008. gada 1- 3. oktobris, National Academy of Sciences of Belarus, Minska, Baltkrievija);
15. RTU 49. International scientific conference, apakšsekcija „Datorvadības tehnoloģijas” (2008. gada 13. oktobris, Rīgas Tehniskā universitāte, Rīga, Latvija);

16. RTU 48. International scientific conference, apakšsekcija „Datorvadības tehnoloģijas” (2007. gada 12. oktobris, Rīgas Tehniskā universitāte, Rīga, Latvija);

Veiktie pētījumi ir atspoguļoti 13 publikācijās starptautiskos recenzējamos zinātniskos izdevumos un žurnālos:

1. Karpics I., Markovics Z., Markovica I. Topological Modelling as a tool for analysis of functioning systems. Intelligent Systems: Models and Applications (Topics in intelligent engineering and informatics (edited by E. Pap, Editors-in-Chief: J. Fodor, I. J. Rudas), Springer Verlag – in print;
2. Karpics I. Personalized therapy selection by using multi-objective optimization. Proceedings of 16th IEEE International Conference on Intelligent Engineering Systems 2012, ISBN 978-1-4673-2694-0, Lisbon, Portugal, 2012, pp. 537- 542 (indeksēts IEEEExplore, SCOPUS)
3. Karpics I. A comparison of Hypertensive Therapies' Estimated Costs by Using Expert Evaluation Methods. Scientific Journal of Riga Technical University, Computer science, series. 5, vol. 48., ISSN 1407-7493, Riga, Latvia: RTU, 2011, pp 30-35. (indeksēts EBSCO, ProQuest, Versita, VINITI)
4. Karpics I., Markovics Z., Markovica I. Composition of United Multiple Diseases Evolution Topological Model. Proceedings of Intelligent Systems and Informatics (SISY 2011): IEEE 9<sup>th</sup> International Symposium, ISBN 978-1-4244-7429-5, Subotica, Serbia, 2011, pp. 65-69. (indeksēts IEEEExplore, SCOPUS)
5. Karpics I., Markovics Z. Development and evaluation of normal performance recovery method of a functional system. Scientific proceedings of 9<sup>th</sup> IEEE International Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics (SAMI 2011), ISBN 978-1-4244-7429-5, Smolenice, Slovakia, 2011, pp. 171-175. (indeksēts IEEEExplore, SCOPUS)
6. Karpics I., Markovics Z. Development of pathogenesis topological model node evaluation complex. Proceedings of 14<sup>th</sup> International Conference "Biomedical Engineering", ISSN 2029-3380, Technologia, Kaunas, Lithuania, 2010, pp. 163- 166.
7. Karpics I., Markovics Z. Development of improvement complex influence assessment. Scientific Journal of Riga Technical University, Computer science, series. 5, vol. 42., ISSN 1407-7493, Riga, Latvia: RTU, 2010, pp. 31-37. (indeksēts EBSCO, ProQuest, Versita, VINITI)

8. Karpics I., Markovics Z. Improvement and Assessment of the Effective Therapy Selection Method. Proceedings of 13<sup>th</sup> International Conference "Biomedical Engineering", ISSN 2029-3380, Technologia, Kaunas, Lithuania, 2009, pp. 219-223.
9. Karpičs I., Markovičs Z. Extension of Pathogenesis Topological Model and Processing Methods. Scientific Journal of Riga Technical University, Computer science, series. 5, vol. 39., ISSN 1407-7493, Riga, Latvia: RTU, 2009, pp. 43-49. (indeksēts EBSCO)
10. Karpics I., Markovica I., Markovics Z. Most effective two therapies combination detection approach. Proceedings of 12<sup>th</sup> International Conference "Biomedical Engineering", ISSN 2029-3380, Kaunas, Lithuania: Technologia, 2008, pp. 234-236.
11. Markovics Z., Karpics I., Markovica I. Arterial Hypertension Therapy Selection by Using Topological Modeling and Production Law Logic, Proceedings of AITH'08-Advanced information and telemedicine technologies for health. ISBN 978-985-6744-45-0, Minsk, Belarus: National Academy of Sciences of Belarus, 2008, pp. 54-58.
12. Karpičs I., Markoviča I., Markovičs Z. Method for detection and estimating the combination of system correction. Scientific Journal of Riga Technical University, Computer science, series. 5, vol. 35., ISSN 1407-7493, Riga, Latvia: RTU, 2008, pp. 55-62.
13. Karpičs I., Markovičs Z. Calculation method of final evaluation in the higher education system. Scientific Journal of Riga Technical University, Computer science, series. 5, vol. 32., ISSN 1407-7493, Riga, Latvia: RTU, 2007, pp. 34-43.

## Darba struktūra

Promocijas darbs sastāv no ievada, 4 nodaļām, secinājumiem, bibliogrāfiskā saraksta un 9 pielikumiem. Promocijas darba *ievadā* sniegta apskatāmā problēmsfēra un tēmas aktualitāte, kam par pamatu ir izvirzīts promocijas darba mērķis un risināmie uzdevumi. Ievadā ir izklāstīti pētījuma objekti, metodes un sniegta darba zinātniskā novitāte un aprobācija.

*1. nodaļa* veltīta funkcionējošu sistēmu matemātiskā modeļa izveidei. Nodaļas sākumā dots ieskats topoloģiskās modelēšanas lietojumiem funkcionējošu sistēmu stāvokļa atspoguļošanai nepilnīgas informācijas apstākļos. Tiek izstrādāts topoloģiskais modelis vairāku slimību izpētei kā metodikas lietojuma piemērs medicīnā. Doti modeļa struktūras elementi (orientēta grafa virsotnes un loki) un definētas tā īpašības.

*2. nodaļā* veikta matemātiskā modeļa analīze un apstrāde. Nodaļas sākuma izpildīta modeļa dekompozīcija, kas nodrošina modeļa detalizētāku apskati. Pēc tam veikta ciklu noteikšanas procedūra. Nodaļas ietvaros definēti trīs modeļa virsotņu raksturlielumi un pieci

ārējo iedarbju (atvaseļošanas stratēģiju- terapiju) veikspējas kritēriji, kas tiek pielietoti daudzkriteriālo optimizācijas metožu lietojumiem.

3. nodaļa veltīta optimālas ārējās iedarbes (medicīnas gadījumā- terapijas) izvēles metodikas izstrādei. Nodaļas ietvaros tiek apskatīti divi apakš uzdevumi. Pirmais no tiem, apskata optimāla terapiju kompleksa izvēli pielietojot pilna pārļūka daudzkriteriālās optimizācijas metodes un otrs gadījums apskata liela apjoma risinājumu kopu. Šajā gadījumā terapija tiek sintezēta pielietojot ģenētiskos algoritmus.

4. nodaļā apskatīta medicīnas datorsistēma, kas ir izstrādātās metodikas praktisks lietojums. Nodaļas sākumā dots eksistējošu medicīnas sistēmu literatūras apskats un definētas izstrādātās sistēmas pamatīpašības. Nodaļas turpinājums veltīts sistēmas uzbūvei un lietojumam. Datorsistēmas veikspēja un lietderība tiek novērtēta salīdzinot sistēmas piedāvātos risinājumus ar reālām ārsta nozīmētām terapijām un esošām ārstēšanas vadlīnijām.

Darba *noslēgumā* doti secinājumi un izvirzīti turpmākie pētījuma mērķi.

Promocijas darba pamatteksts ir 157 lappuses un tajā ir iekļauti 66 attēli un 26 tabulas. Bibliogrāfiskajā sarakstā ir 211 nosaukumu informācijas avoti.

# 1. VIENOTA VAIRĀKU SLIMĪBU MATEMĀTISKĀ MODEĻA IZVEIDE

20. gadsimta vidū attīstoties inženierzinātnēm, paralēli attīstījās un turpina attīstīties metodikas dažādu funkcionālu sistēmu izpētei, to skaitā medicīnas uzdevumu izpildei. Viena no metodiku kopām balstās uz datu apkopojumu, apstrādi un galējā lēmuma pieņemšanu, pielietojot matemātiskās statistikas metodes [Zhou2002]. Medicīnā galvenais šo metodiku princips ir apkopot vēsturisku informāciju par pacientu veselības stāvokli un veikt lēmuma pieņemšanu par apskatāmā pacienta turpmāko atveseļošanu. Šo statistisko metožu negatīvā puse ir metodiku vajā adaptācijas spēja pie ieejas informācijas izmaiņas, lieli aprēķinu resursi un ne visas metodes vienmēr garantē galējā risinājuma atrašanu. Cita metodiku kopa funkcionējošu sistēmu izpētei ir matemātiskās modelēšanas heuristiska<sup>1</sup> pieeja, kur pētāmais objekts līdzīgi kā tehniskajā diagnostikā tiek uzskatīts par „melno kasti” vai „balto kasti” (modeļa iedalījums balstoties uz pieejamo informāciju, kas apraksta reālo sistēmu) [Belev1962, CauerW1941, CauerE2000], kurai tiek padota ieejas informācija un pēc tam tiek veikta izejas informācijas izpēte ar mērķi noteikt tuvinātu sistēmas darbības principu. „Melnās kastes” gadījumā neeksistē nekāda apriorā informācija, bet „baltās kastes” visa nepieciešamā analīzes informācija ir pieejama. Heuristiska pieeja balstās uz pieredzes balstītu metodiku lietojumu un tā ir efektīva gadījumos ja iespējamo risinājumu kopa ir ļoti liela vai pat neierobežota. Galvenā pozitīvā iezīme heuristisku metožu lietojumam ir garantēta risinājumu noteikšana (situācijā, kad statistiskās metodes nesniedz rezultātu), kas nav iespējams pats optimālākais, bet pieņemams pie noteikta risinājuma novērtējuma un ierobežojumiem.

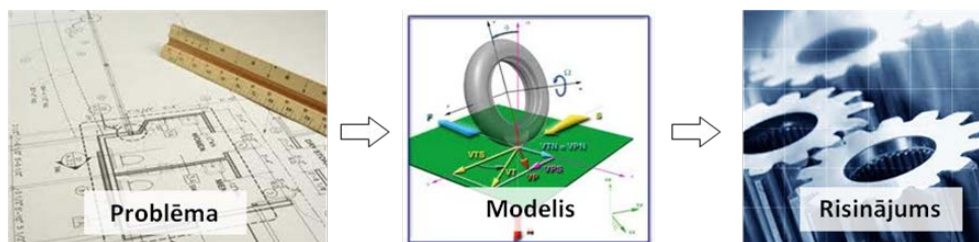
Parasti sistēmas funkcionēšanas gaitā zaudē iekšējos resursus un kopējā veiktspēja pasliktinās. Viens no risinājumiem kā uzlabot sistēmas darbību ir iespaidot to ar noteiktām ārējām iedarbēm, kas kalpo kā atveseļošanas taktika, normālas darbības atjaunošanai. Ir nepieciešams pakārtot noteiktus ārējo iedarbju kompleksus, kuru izvēli var veikt pielietojot heuristisku uzdevumu risināšanas gaitu. Lai varētu izpildīt sistēmas veiktspējas novērtējumu, strukturālu analīzi un efektīvu ārējo iedarbju izvēles kompleksu izvēli tiek lietota triju soļu procedūra [Zbign2004] (1.1. att.) :

- **Risināmās problēmas jeb uzdevuma definējums:** funkcionējošas sistēmas izpēte un visas iespējamās informācijas apkopojums;

---

<sup>1</sup> Heuristika [vācu *Heuristik* < gr. *Heuriskein* atrast] – 1. Zinātne par cilvēka radošās darbības īpatnībām un likumsakarībām; 2. Kibernētikas nozare, kas pēti cilvēka intelektuālo spēju atveidošanas iespējas; 3. Mācīšanās metode, kas balstās uz palīgjaudājumu un uzvedinošu jautājumu uzdošanu un veicina aktivitātes attīstību. [Ander2005]

- **Matemātiskā modeļa izveide** apkopojot un formalizējot esošo problēmsfēras informāciju un zināšanas;
- **Risinājuma noteikšana**, pielietojot lēmuma pieņemšanas metodikas.



1.1. att. Funkcionējošas sistēmas korektas darbības atjaunošanas stratēģijas izvēle

Uzdevuma risinājuma sākumā tiek apkopota visa iespējamā informācija par funkcionējošo sistēmu un definēta problēmas sfēra. Pielietojot ekspertu aptaujas metodikas [Mark2009], kvantitatīvās (skaitliskas) un kvalitatīvās (loģiskas un lingvistiskas) zināšanas tiek apkopotas, formalizētas un strukturizētas lai izveidotu matemātisko modeli, kas izsaka sistēmas hipotētisku darbību. Galvenā modeļa būtība ir noteikt un iekļaut cēloņu- seku likumsakarības, kas nosaka izejas informācijas atkarību no ieejas informācijas. Matemātiskais modelis (turpmāk modelis) tiek pielietots reālas sistēmas funkcionālai izpētei un tas reprezentē abstraktu, vienkāršotu, matemātisku konstrukciju, kas atspoguļo realitāti un tiek veidots noteiktiem izpētes nolūkiem [Bender1978].

### 1.1. Topoloģiskās modelēšanas pieeja dažādu funkcionējošu sistēmu stāvokļu izpētei

Viena no matemātiskajām metodikām, kas nodrošina sistēmas darbības analīzi ir sistēmu topoloģiskās modelēšana (TM), kas tika izstrādāta Rīgas Tehniskajā universitātē profesora Jāņa Oša vadībā 20. gadsimta 70. tajos gados. Topoloģiskās modelēšanas pieeja [Osis1969] ir veiksmīgi adaptēta dažādu funkcionālu sistēmu analīzei un tā balstās uz pieņēmumu, ka dažādas sarežģītas funkcionējošas sistēmas ir iespējams attēlot ar abstraktiem jēdzieniem kā, piemēram, topoloģiskā telpa. Dažādu sistēmu funkcionālais princips jeb funkcionālais matemātiskais modelis tiek attēlots topoloģiskās telpas formā  $T = (X, \Theta)$ , kur  $X$  ir dotās sistēmas funkcionālo īpašību kopa  $X = \{x_1, x_2, \dots, x_l\}$  un  $\Theta$  ir topoloģija, kas raksturo funkcionālo īpašību bināro savienojumu.

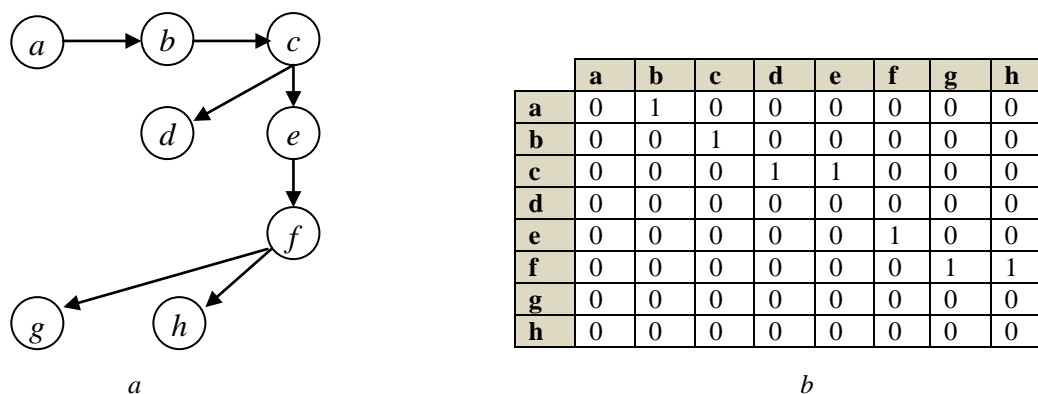
Topoloģija [Alex1998] kopā  $X$  ir jebkura sistēma  $\Theta$ , kas satur atvērtas apakškopas  $A$ , un kura apmierina divas Kolmogorova aksiomas 1.1. un 1.2. [Kolm1957, Kolm1961]:

- Kopa  $X$  pieder pie topoloģijas  $\Theta (X \in \Theta)$  un arī tukša kopa pieder pie topoloģijas  $(\emptyset \in \Theta)$ ;
- (1.1)

- Jebkuru apakškopu šķēlums vai apvienojums pieder topoloģijai:

$$\forall_{\eta} \left( \bigcup_{\eta} A_{\eta} \in \Theta \right); \forall_{\varphi} \left( \bigcap_{\varphi=1}^k A_{\varphi} \in \Theta \right). \quad (1.2)$$

Matemātiskais modelis tiek veidots homogēnas<sup>2</sup> vai heterogēnas<sup>3</sup> sistēmas īpašību telpā, bet tas ietver arī zināšanas par sistēmas struktūru (nosaka topoloģiju). Tā kā apskatāmajām funkcionālām sistēmām ir galīgs īpašību skaits, tad balstoties uz pievesto topoloģiju, to ir iespējams grafiski attēlot kā orientētu (lokiem ir virziens) grafu  $G(X,U)$ , kur  $X$  ir funkcionālo elementu kopa un  $U$  ir loku kopa, kas nosaka topoloģisko attēlojumu (1.2.a att.). Matemātiskajos aprēķinos nereti topoloģija tiek uzdots savienojumu matricas veidā (1.2.b att.), kuru efektīvi var pielietot kā ieejas datus datora aprēķiniem. Savienojuma matricas galvenā rinda un kolona satur visas funkcionālās īpašības, bet matricas elementi norāda saites esamību starp tām. Nepilnīgas matricas gadījumā ērti ir lietot saraksta tipa attēlojumu.



1.2. att. Topoloģiskā modeļa attēlojums grafa (a) un savienojuma matricas (b) formā

Apskatot funkcionējošu sistēmu tiek pieņemts, ka tā ir noslēgta un patstāvīga. Tādējādi grafs ir saistīts, kas nozīmē, ka jebkura sistēmas funkcionēšanas izmaiņa ierosina citas funkcijas izmaiņu. Topoloģiskie modeļi ļauj veikt funkcionējošas sistēmas izpēti gan normālos, gan arī traucētas (nekorektas) darbības apstākļos. Parasti nekorektas darbību izraisa noteiktu sistēmas defektu kopums, kas balstoties uz modeļa konfigurāciju pa cēloņu seku saitēm iespaido noteiktas sistēmas funkcionālās īpašības. Modelis var aprakstīt funkcionējošu sistēmu ar stingri izteiktu galveno ciklisko darbību (parasti tehniskas sistēmas), gan sistēmu, kurai nav izdalīts galvenais funkcionēšanas cikls (bioloģiskas un medicīnas dabas sistēmas).

## 1.2. Topoloģiskā modelēšana medicīnisko uzdevumu risināšanai

Disertācijas ietvaros tiek izstrādāta metodika funkcionējošu sistēmu korektas darbības atjaunošanas uzdevumiem. Metodikas realizācijai tiek apskatīts piemērs no medicīnas, kur kā

<sup>2</sup> Homogēns - viendabīgs, ar vienādu uzbūvi; **homogēna sistēma**- sistēma, kas sastāv no vienas fāzes;

<sup>3</sup> Heterogēns - neviendabīgs, tāds, kurā ir dažādas sastāvdaļas. [Ander2005]

funkcionējoša sistēma jeb process tiek apskatīts vairāku savstarpēji saistītu slimību attīstība. Korektas darbības atjaunošana tiek definēta kā cilvēka atveseļošana, pielietojot noteiktu medikamentu kompleksus. Mūsdienās viena no izplatītākajām slimību grupām ir sirds un asinsvadu slimības, kas ir izteikta vecāka gadu gājuma cilvēkiem, bet ir plaši novērojama visās vecumu grupās. Tiek apskatītas trīs slimības:

- Arteriālā hipertensija;
- Ateroskleroze;
- Cukura diabēts;

Dotās trīs slimības netika izvēlētas nejauši, bet gan mērķtiecīgi, pamatojoties uz slimību aktualitāti un iestrādēm pagātnē [Mark2000a, Karp2008c]. No medicīnas prakses var secināt, ka šīs trīs slimības ir ļoti saistītas un nereti vienas slimības eksistenci pamato vai pastiprina cita slimība. Arī ārstēšanas stratēģijas izvēlē tiek ievērotas visas trīs šīs slimības un nozīmētā terapija nereti ir komplekss risinājums visu triju slimību atveseļošanai.

Viena no galvenajām topoloģiskās modelēšanas pieejas priekšrocībām salīdzinājumā ar citiem matemātiskajiem modeļiem, ir iespēja ietvert dažāda veida informāciju, kā rezultātā, veidojot modeli tiek pielietotas visas esošās zināšanas, kuras var būt arī ne stingri analītiskas, bet arī definētas lingvistiski. Modeļi var pielietot lai matemātiski aprakstīt heterogēnas sistēmas nepilnīgas informācijas apstākļos. Dotā matemātiskās modelēšanas pieeju var lietot medicīnas problēmsfērā, jo modelī var iekļaut neviennozīmīgu un neviendabīgu ieejas informācija, proti, visa informācija ar ko ir nepieciešams strādāt ne vienmēr ir kvantitatīva (skaitliski lielumi), bet gan nereti uzdota analītiskā formā. Tā vietā nepieciešams strādāt ar nozarē esošo informāciju, kura ir dažāda tipa un galvenokārt tiek iegūta no ekspertiem.

Medicīnas uzdevumos topoloģiskais modelis netiek veidots vesela cilvēka organisma darbības izpētei, jo pie mūsdienu esošajām zināšanām un resursiem nav iespējams izveidot vienotu matemātisko modeli cilvēka organisma darbības izpētei. Cilvēka organismā eksistē liels skaits dažāda līmeņa ķīmisku, bioloģisku, molekulāru, ģenētisku un citu līmeņu saistītu procesu, kuri tiek pētīti atsevišķi. Vienota funkcionāla pieeja cilvēka organisma izpētei mūsdienās nepastāv. Tamdēļ, tā vietā matemātiskais modelis tiek veidots lai pētītu organisma kļūdainu darbību, izpildot slimības attīstības jeb patoģenēzes modelēšanu. Modelis tiek veidots apkopojot mediķu dažāda veida zināšanas un vispārpieņemtus ārstēšanas vadlīnijas. Veidojot konkrētas patoģenēzes modeli, tiek apskatītas un iekļautas visas saistītās organisma apakšsistēmu funkcijas, kas piedalās slimības attīstībā, tādējādi nav nepieciešams veidot vienotu organisma funkcionālo modeli, jo daudzas organisma apakšsistēmas nemaz nepiedalās apskatāmās sistēmas attīstībā.

### 1.3. Modeļa struktūras elementi

Slimības attīstības (patoģenēzes) elementi ir organisma, sistēmu un orgānu funkciju izmaiņas, kas izpaužas kā slimības klīniskie simptomi. Topoloģiskais modelis tiek attēlots orientēta grafa veidā (1.2.a. att.) un tas iekļauj sekojošus elementus:

1. **Grafa virsotnes** raksturo apskatāmās sistēmas parādības, procesus, parametrus un citas īpašības noteiktā detalizācijas līmenī:

1.1. Apļveida virsotnes  $x$  attēlo organisma apakšsistēmu izmainītās funkcijas jeb slimības patoģenētiskos pamata mehānismus (1.2.a att.), (Tabula 1.1.). Visu organisma apakšsistēmu virsotņu kopa tiek definēta kā  $X = \{x_1, x_2 \dots x_{xi} \dots x_{xn}\}$ , kur  $xn$  ir  $x$  virsotņu skaits;

Tabula 1.1.

Organisma apakšsistēmu virsotņu piemēri

Apz.	Organisma apakšsistēma
$x_1$	Hipotalāma zonas hiperreaktivitāte
$x_2$	Simpātiskās nervu sistēmas hiperaktivitāte
$x_3$	Arteriolu hiperalfaadrenerģija
$x_4$	Sirds hiperbetaadrenerģija
$x_5$	Sirds frekvences palielināšanās
$x_6$	Sistolē tilpuma pieaugums

1.2. Četrstūra veida virsotnes  $y$  attēlo blakus parādības jeb blaknes (1.2.b att.). Visas blaknes tiek apkopotas kopā  $Y = \{y_1, y_2 \dots y_{yi} \dots y_{yn}\}$ , kur  $yn$  -  $y$  virsotņu skaits. Blaknes ir raksturīgas terapijām, tamdēļ katrai terapijai ir raksturīga sava noteikta blakņu kopa, kas nereti pārklājas ar citas terapijas blakņu kopu;

1.3. Ar trijstūra veida virsotni  $t$  uzdod terapeitiskās (medikamentu) iedarbības (1.2.c att.). Visu terapiju kopu apzīmē ar  $T = \{t_1, t_2 \dots t_{ti} \dots t_m\}$ , kur  $tm$  -  $t$  virsotņu skaits;



$a$



$b$



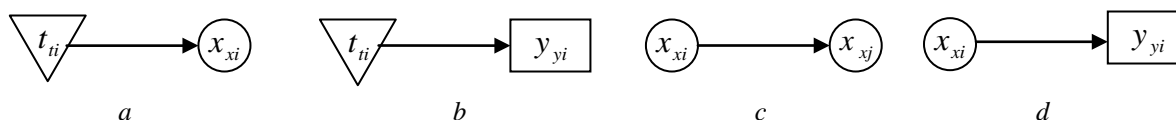
$c$

1.2. att. Patoģenēzes topoloģiskā modeļa virsotņu tipi

2. **Loki** jeb **saites** norāda sakarības, kas pastāv starp noteiktām modeļa virsotnēm, cēloņu seku veidā, kur vienas virsotnes funkcionālās izmaiņas ietekmē otru virsotni un otrādi- ja pirmā virsotne nemainās, tad otra virsotne netiek iespaidota. Praksē saišu definēšana ir ļoti laikietilpīgs un sarežģīts darbs, jo tās apraksta daudzu fizioloģisku, medicīnisku, ķīmisku un citu faktoru sasaisti, ko nereti uzreiz noteikt

nav iespējams. Tamdēļ saišu definēšana nav viena eksperta uzdevums, bet gan veicama pielietojot ekspertu kolektīva aptaujas metodes [Mark2009]. Modelī pastāv četru veidu saites:

- 2.1. Saite starp terapiju  $t_{ii}$  un virsotni  $x_{xi}$  apraksta zāļu iedarbības spēku (1.4.a att.) un definē terapijas iedarbi uz konkrēto organisma apakšsistēmu;
- 2.2. Saite ir starp terapiju  $t_{ii}$  un blakus efektu  $y_{yi}$  parāda blakus efekta saistību ar konkrēto terapiju (1.4.b att.). Šajā gadījumā saites parametri norāda blakus faktora izraisīšanas iespēju;
- 2.3. Saite starp divām organisma apakšsistēmām  $x_{xi}$  un  $x_{xj}$  parāda to savstarpējo ietekmi (1.4.c att.);
- 2.4. Saite starp  $x_{xi}$  virsotni un blakus efektu  $y_{yi}$  parāda abu saistīto elementu ietekmes spēku (1.4.d att.). Tas parāda kā organisma apakšsistēmas funkcionālā līmeņa izmaiņa izsauc konkrētu blakus efektu.



1.4. att. Patoģenēzes topoloģiskā modeļa saišu tipi

Modeļa izveides etapi:

1. Zināšanu apkopošana pielietojot ekspertu aptaujas metodikas;
2. Topoloģiskā modeļa izveide definējot virsotnes  $x$  no slimību izraisīšanas aspektiem līdz klīniskiem simptomiem un cēloņu seku saites (lokus);
3. Ārējo iedarbju jeb medikamentu  $t$  pievienojums. Tiek pievesti loki no katras terapijas  $t_{ii}$  uz noteiktu modeļa elementu  $X$  kopu;
4. Skaitlisko un simbolisko lielumu pievienošana virsotnēm un lokiem:
  - Katram modeļa elementam ir sākotnējais funkcionālais līmenis un katram individuālam cilvēkam šie funkcionālie parametri ir atšķirīgi un kopumā definē katra indivīda klīnisko stāvokli;
  - Loku svāri attēlo cēloņu seku saites stiprumu jeb izteiktības spēku. Svārs definē vienas virsotnes iespaidošanas spēju uz citu virsotni. Tas izsaka terapijas iedarbību uz organisma apakšsistēmām, organisma apakšsistēmu virsotņu savstarpējo ietekmi un blakus parādību izpausmju stiprumu.

Modeļa īpašības, funkcijas un veicamie uzdevumi:

1. Modeļa izveidei nav nepieciešama strukturēta ieejas informācija;
2. Modelis neiekļauj diagnostisko simptomu līmeni, bet tiek veidots līdz svarīgo funkcionālo īpašību līmenim;
3. Modelis ļauj veikt ārējo iedarbju modelēšanu un iedarbības lietderības aprēķinu;
4. Var noteikt sistēmas funkcionālo un citu raksturojošo parametru beigu vērtības;
5. Ļauj izpildīt diagnostisko uzdevumu risinājumu medicīnā ar mērķi noteikt ārējo iedarbību kopu, iekļaujot informāciju par iedarbību daudzumu (cik un kādas terapijas lietot) un izteiktību (kādas terapiju devas nepieciešams izmantot);
6. Noteikt optimālu terapijas metožu salikumu daudzu patoģenēžu gadījumā;
7. Modelis tiek veidots terapiju kompleksu<sup>4</sup> iedarbības prognozēšanai ar mērķi noteikt katra terapijas kompleksa efektivitātes rādītājus, kas kalpo par ieejas informāciju terapijas izvēlei;

#### 1.4. Modeļa elementu definējums

Galvenā topoloģiskā modeļa virsotņu īpašība ir funkcionālais līmenis. Tiek izdalīti un lietoti sekojoši virsotņu funkcionālie līmeņi:

1.  $\alpha_{x_i}$  - organisma apakšsistēmas virsotnes  $x_{x_i}$  funkcionālais līmenis (skala [0, 1]).  
Tabulā 1.2. dots funkcionālā līmeņa uzdošanas piemērs. Virsotnes  $x_8$  vērtību nosaka pēc sistoliskā asinsspiediena (SAS). Piemēram, ja SAS ir 140 mm/Hg tad virsotnes  $x_8$  funkcionālais līmenis ir 0.8.

Tabula 1.2.

Organisma apakšsistēmas virsotnes funkcionālā līmeņa uzdošanas piemērs

<b>ID</b>	$x_8$
<b>Nosaukums</b>	Sistoliskā asins spiediena palielināšanās
<b>Vērtējums</b>	<b>SAS mm/Hg</b>
	$\geq 200$ - 0.2
	180 - 0.4
	160 - 0.6
	140 - 0.8
	$\leq 120$ - 1.0

2.  $\beta_{y_i}$  - blakus efekta  $y_{y_i}$  funkcionālais līmenis (skala [0, 1]);
3.  $\tau_{t_i}$  - terapijas  $t_{t_i}$  vērtība (trīs vērtības: 0.25, 0.5, 1).

Loka esamība raksturo cēloņu seku saiti starp noteiktām modeļa virsotnēm un katram loku tipam šīs saites funkcionālā atkarība tiek definēta balstoties uz slimības attīstības gaitas

<sup>4</sup> Turpmāk tekstā apzīmējot vairāku terapiju kompleksu tiks lietots vienkāršots termins „Terapija”

novērojumiem. Topoloģiskais modelis ietver četru veidu lokus, kam raksturīgi atšķirīgi iedarbes mehānismi:

1. Terapijas iedarbe uz organisma apakšsistēmas funkcijām (1.4.a. att.). Virsotnes  $x_{xi}$

funkcionēšanas līmeņa izmaiņas pie  $t_{ii}$  terapijas tiek noteiktas, pielietojot formulu 1.3.

$$\alpha_{xi}^b = k \cdot (\tau_{ii}^b - \tau_{ii}^{(0)}) + \alpha_{xi}^{(0)}, \text{ kur} \quad (1.3)$$

$\tau_{ii}^b$  - medikamenta deva [0-1];

$\tau_{ii}^{(0)}$  - iepriekšējā periodā lietotā terapeitiskā deva [0-1]. Pielietojot pirmo reizi terapiju, šis koeficients ir 0;

$k$  - iedarbes spēks, kuru nosaka pēc izteiksmes 1.4.

$$\begin{cases} k = I_0, \text{ ja } 0 \leq \alpha_{xi}^{(0)} \leq \alpha_{xi}^{kr}, \\ k = \frac{1 - \alpha_{xi}^{(0)}}{1 - \tau_{ii}^0}, \text{ ja } \alpha_{xi}^{kr} < \alpha_{xi}^{(0)} < 1. \end{cases} \quad (1.4)$$

Ja organisma apakšsistēmas sākuma stāvokļa funkcionālais līmenis ir lielāks par  $\alpha_{xi}^{kr}$ , tad pielietojot pilnu terapijas  $t_{ii}$  devu ir iespējams normalizēt dotās apakšsistēmas funkcionālo līmeni (izārstēt to). Pretēji, ja vērtība ir zemāka par kritisko vērtību, tad atveseļošana nav iespējama.

2. Terapijas radīto blakus efektu saite (1.4.b. att.). Katrai medikamentu grupai ir definēta blakus efektu kopa, kas tiek ierosināta pie noteiktas terapijas iedarbes. Blaknes līmeņa saistību ar terapeitisko iedarbību apraksta funkcija  $\beta_{yi}^b = f(\tau_{ii})$  kas ir uzdota analītiskā veidā 1.5.

$$\beta_{yi}^b = \beta_{yi}^{(0)} - k \cdot (\tau_{ii}^b - \tau_{ii}'), \text{ kur} \quad (1.5)$$

Virsošes gala funkcionālo līmeni nosaka risinot vienādojuma sistēmu 1.6.

$$\begin{cases} \text{ja } 0 \leq \tau_{ii}^b \leq \tau_{ii}', \text{ tad } \beta_{yi}^b = \beta_{yi}^{(0)}, \\ \text{ja } \tau_{ii}' < \tau_{ii}^b \leq 1, \text{ tad } k = \frac{I_0}{1 - \tau_{ii}'}. \end{cases} \quad (1.6)$$

3. Organisma apakšsistēmu funkcijas iedarbe uz blakus efektiem (1.4.d.). Ir iespējama situācija, kad organisma apakšsistēmas funkcionālā līmeņa izmaiņas gadījumā mainās blakus parādība funkcionālais līmenis. Virsošes  $x_{xi}$  iespaidā samazinās virsošes  $y_{yi}$  vērtība, ko nosaka izteiksme 1.7.

$$\beta_i^b = k \cdot (\alpha_i^b - 1) + \beta_i^{(0)}. \quad (1.7)$$

Virсотnes gala funkcionālo līmeni nosaka risinot vienādojuma sistēmu 1.8.

$$\begin{cases} \text{ja } 0 \leq \alpha_i^b \leq 1, \text{ tad } \beta_i^b = \beta_i^{(0)}, \\ \text{ja } 1 \leq \alpha_i^b \leq 2, \text{ tad } k = I_0 < 0. \end{cases} \quad (1.8)$$

4. Organisma apakšsistēmu savstarpējā ietekme (1.4.c att.). Topoloģiskais modelis sastāv no daudzām organisma apakšsistēmu funkcijām, kas savā starpā ir saistītas ar savstarpējām saitēm. Šos virсотņu loģiskās ķēdes apraksta slimības attīstības mehānismu jeb patoģenēzes dabu. Funkcionāli saite ir atkarīga no trim parametriem-sākuma virсотnes sākuma un beigu līmeņiem un beigu virсотnes sākuma līmeņa (formula 1.9).

$$\alpha_{xk}^b = k \cdot (\alpha_{xi}^b - \alpha_{xi}^{(0)}) + \alpha_{xk}^{(0)}. \quad (1.9)$$

Risinot doto vienādojumu nepieciešams izšķirt divus gadījumus, kas ir atkarīgi no abu virсотņu sākuma vērtībām, tādējādi jārisina vienādojumu sistēma 1.10.

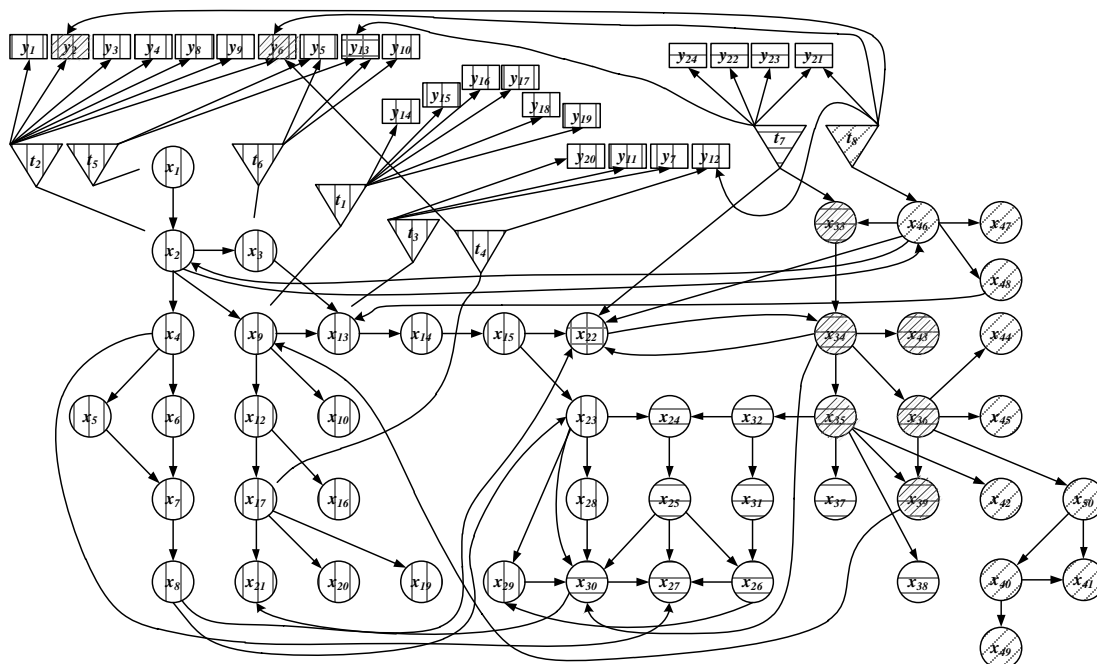
$$\begin{cases} \text{ja } 0 \leq \alpha_{xk}^{(0)} \leq \alpha_{xk}^k, \text{ tad } k = I_0, \\ \text{ja } \alpha_{xk}^{kr} < \alpha_{xk}^{(0)} \leq 1, \text{ tad } k = \frac{1 - \alpha_{xk}^{(0)}}{1 - \alpha_{xi}^{(0)}}. \end{cases} \quad (1.10)$$

## 1.5. Topoloģiskā modeļa izveide

Disertācijas ietvaros ir izstrādāts arteriālās hipertensijas (AH), aterosklerozes (AS) un cukura diabēta (CD) vienotais topoloģiskais modelis (TM). Dotās slimības tika izvēlētas, jo tām ir kopējas izpausmes, līdzīgas attīstības un vienotas organisma apakšsistēmas, kas tiek iesaistītas slimības attīstībā, tādējādi tās ir *komorbīdas* (saistītas) savā starpā. Nereti vienas slimības izpausme un parādība izsauc citu slimību, tādējādi, ir grūti atdalīt šīs savstarpēji cieši saistītās slimības.

AH modelis, kas tiek lietots kā pamata modelis, tika pielāgots no iepriekš izstrādātām intelektuālām medicīnas sistēmām un metodikām [Mark2000b, Mark2002a, Karp2008a, Karp2008b]. Modelis tika rediģēts, vienkāršots un pielietots vienota modeļa izveidei. Atšķirībā no iepriekšējiem AH modeļa lietojumiem, kur viens no galvenajiem uzdevumiem bija noteikt diagnostiskos parametrus, disertācijas ietvaros veidotā modeļa uzdevums ir cits, proti, nodrošināt optimālā terapiju kompleksa izvēli vairāku slimību gadījumā. Šajā gadījumā tika izslēgti diagnostiskie grafa elementi un samazināts modeļa detalizācijas līmenis, kā rezultātā grafs satur mazāk virсотnes. Sistēmas atveseļošanas jēdziens raksturo ārējās iedarbības, kas ļauj uzlabot sistēmas funkcionālos rādītājus. Lai normalizētu vāji kļūdainu sistēmas darbību ir nepieciešams iedarboties uz to ar ārējām iedarbēm. Medicīnā terapijas (medikamenti) funkcionē kā ārējas iedarbes, kas mēģina veikt dzīvā organisma atveseļošanu

un atgriešanu normālas darbības stāvoklī. To raksturīgais parametrs ir terapiju deva, kas kalpo kā ieejas parametrs. Kopumā vienotajam topoloģiskajam modelim tiek pievienotas astoņas terapijas kā rezultātā tika iegūts galīgais vairāku patoģenēžu topoloģiskais modelis (1.3. att.).



1.3. att. Arteriālās hipertensijas, aterosklerozes un cukura diabēta topoloģiskais modelis

## 2. MATEMĀTISKĀ MODEĻA APSTRĀDE UN ANALĪZE

Lai veiktu pilnvērtīgu patoģenēžu izpēti un analīzi ir nepieciešams veikt topoloģiskā modeļa apstrādi. Matemātiskās apstrādes mērķis ir iegūt pēc iespējas vairāk modeļa struktūras raksturlielumus un kopējos novērtējumus. Šī apstrāde tiek veikta modeļa struktūras elementu ietvaros, apskatot katra elementa novērtējumus, gan arī novērtējot paša modeļa stāvokli pēc ārējo iedarbju izpildes. Galvenais uzdevums šai matemātiskajai analīzei ir nepieciešamība definēt ārējo iedarbju lietderības jeb veiktspējas novērtējumu, kas kalpotu par pamatu ārējo iedarbju salīdzināšanai un labākā risinājuma izvēlei.

### 2.1. Modeļa elementu novērtējums

Veidojot topoloģisko modeli heteroģenām sistēmām, to veidotais modelis analogiski ir ar nevienmērīgu struktūru un elementiem ir dažāds raksturs un būtība. Lai formalizētu un matemātiski izvestu katra elementa īpašības, kā arī lai turpmāk būtu iespējams izpildīt matemātiskās operācijas ar modeli, tiek pievesti noteikti struktūras elementu novērtējumi. Šie virsotņu vērtējumi kalpo kā pamatvienības lai veiktu modelēšanas procesu, prognozētu pētāmās sistēmas gala stāvokli pēc ārējās iedarbes un noteiktu optimālu ārējo iedarbju kompleksu. Viens galvenais rādītājs ir tās *funkcionālais līmenis*, kas tika apskatīts nodaļā 1.4. Papildus lietotie virsotņu parametri:

1. *Virsotnes nozīmības faktors*, kas norāda cik nozīmīga ir dotā organisma apakšsistēmas funkcija kopējā organisma (topoloģiskā modeļa) ietvaros un tas parāda funkcijas lomu kopējā slimības attīstībā. Topoloģiskajā modelī virsotnei  $x_i$  tiek pievests nozīmības faktors  $a_{xi}^{(1)}$ . Analogiski blaknēm koeficients  $b_{yi}^{(1)}$  norāda bīstamības faktoru. Koeficients parāda cik bīstama ir dotā virsotne salīdzinājumā ar citām blaknēm, kā tā ir sasaistīta ar citām modeļa virsotnēm un cik svarīgi ir to apskatīt pie terapiju kompleksu izvēles. Abi mainīgie katrai virsotnei ir iegūti izmantojot ekspertu zināšanu ieguves metodes. Parametrs ir skalā no 0 līdz 1 kur 1 norāda, ka virsotne ir vissvarīgākā, savukārt vērtībai samazinoties, koeficients samazinās;
2. *Virsotnes iespaidošanas grūtuma rādītājs* norāda konkrētās virsotnes sasniedzamības līmeni no terapijām un definē cik viegli vai grūti konkrētā virsotne ir iespaidojama. Parametrs  $a_{xi}^{(2)}$  tiek noteikts organisma apakšsistēmu virsotnēm  $x_{xi}$  un tas ir apgriezti proporcionāls terapiju skaitam, kas ietekmē doto virsotni. Terapiju skaitu, kas sasniedz katru virsotni var iegūt grafa apstaigāšanas un īsāko ceļu meklēšanas

algoritmu izpildes laikā. Piemēram, pielietojot Deikstras, Flojda Varšala algoritmus [Cormen2009, Dasgupta2006] ir iespējams secīgi apstaigāt visu grafu un iegūt katras terapijas apskatāmo virsotņu skaitu. Tāpat parametru ir iespējams noteikt pielietojot sasniedzamības vai sasniegšanas komponentes, attiecīgajām organisma apakšsistēmām. Parametrs ir diapazonā no 0 līdz 1, kur vērtība 1 definē, ka virsotne ir sasniedzama tikai no vienas terapijas;

## 2.2. Ārējo iedarbju kompleksa novērtējums

Viens no pamatuzdevumiem ko spēj risināt topoloģiskais modelis ir veikt ārējo iedarbju iespaيدا modelēšanu. Pārbaudot atsevišķas ārējās iedarbes ir iespējams noteikt tās efektivitāti un kopējo lietderību, kas var kalpot par atvaseļošanas stratēģijas lēmuma pieņemšanas elementu. Pielietojot atsevišķo topoloģiskā modeļa virsotņu parametrus tiek izvirzīti seši ārējās iedarbes (patoģenēzes izpētes gadījumā terapijas) veikspējas jeb lietderības rādītāji:

1. **Iedarbības efektivitāte** ir galvenais veikspējas rādītājs, kas raksturo funkcionējošas sistēmas kopējo stāvokli pēc ārējās iedarbes izpildes. Patoģenēzes analīzes gadījumā parametrs norāda pacienta veselības stāvokli pēc terapijas un lai noteiktu šo stāvokli, ir jānosaka topoloģiskā modeļa virsotņu funkcionālā līmeņa izmaiņas. Lai veidotu iespaيدا virsotņu kopu tiek noteikta virsotnes sasniegšanas komponente. Galīgo terapijas efektivitāti nosaka pielietojot formulu 2.1. Koeficienti  $V_1$  un  $V_2$  norāda uz to, kurš no atribūtiem prevalē pie efektivitātes noteikšanas: organisma apakšsistēmu izmaiņas vai blakņu izpausmes.

$$Eff(t_{ii}) = \sum_{xi=1}^{xn} V_1(\alpha_{xi}^{(0)} - \Delta_{xi}) + \sum_{yi=1}^{yn} V_2(\beta_{yi}^{(0)} - \Delta_{yi}), \quad (2.1)$$

2. **Iespaيدا rādītājs uz funkcionāla procesa nozīmīgajām daļām.** Katra ārējā iedarbe noklāj noteiktu virsotņu kopu, ko var noteikt iegūstot katras terapijas sasniegšanas komponentes. Lai noteiktu kā ārējā iedarbe pārklāj funkcionējoša procesa būtiskas daļas, tiek pielietots rādītājs  $A_1$  (formula 2.2.).

$$A_1(t_{ii}) = \sum_{xi=1}^{xn} a_{xi}^{(1)}(1 - \alpha_{xi}^{(0)}). \quad (2.2)$$

3. **Iedarbes dziļuma rādītājs.** Galvenā rādītāja būtība ir parādīt kā terapija noklāj patoģenēzes perifēriju. No grafa viedokļa rādītājs parāda kā ārējās iedarbes virsotne aptver grafa perifēriju un grūti aizsniedzamas daļas. Rādītāju nosaka pēc izteiksmes 2.3.

$$A_2(t_{ii}) = \sum_{xi=1}^{xn} a_{xi}^{(2)}(1 - \alpha_{xi}^{(0)}). \quad (2.3)$$

4. **Radīto blakus efekta rādītājs.** Pirmais negatīvais rādītājs atspoguļo terapijas radītos blakus efektus, kuru nosaka pielietojot izteiksmi 2.4. Gala rādītāju nosaka visu blakņu nozīmības līmeņu un funkcionālā beigu līmeņu summa. Terapija ir nevēlamāka jeb neiesakāma par citu terapiju, ja tā rada bīstamākas terapijas ar augstāku beigu funkcionālo līmeni.

$$B_1(t_{ii}) = \sum_{yi=1}^{xn} b_{yi}^{(1)} (1 - \beta_{yi}^b), \quad (2.4)$$

5. **Atveseļošanas kompleksa izmaksas.** Dotais rādītājs ir otrs negatīvais terapiju kompleksa izmaksu rādītājs un ir ļoti būtisks faktors galīgās terapijas izvēles procesā, kas traucē pacientam izvēlēties pašus labākos medikamentus, kas nereti ir arī paši dārgākie. Apskatītos medikamentus veido vairākas medikamentu grupas, kurās ietilpst noteikts medikamentu klāsts, tādējādi neeksistē viens konkrēts medikaments ar fiksētām izmaksām. Pielietojot ekspertu aptaujas un analīzes metodikas, tika iegūti terapiju izmaksu koeficienti (tabula 2.1.) [Karp2011].

Tabula 2.1.

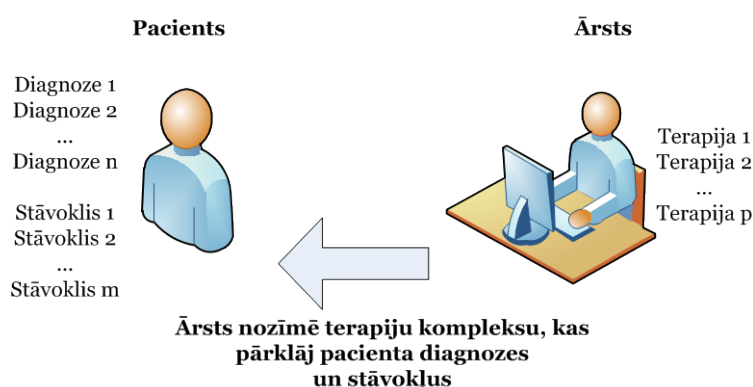
Terapiju izmaksu normalizētie koeficienti

Nr.	Nosaukums	Izmaksu koef.
1.	ACEI	0,8
2.	Betaadrenoblokatori	0,4
3.	Kalcija antagonisti	0,6
4.	Diurētiķi	0
5.	Centrālie simpatolītiķi	0,2
6.	Selektīvie alfablokatori	1

### 3. OPTIMĀLA ATVESEĻOŠANAS IEDARBJU KOMPLEKSA IZVĒLE

Izstrādātais vienotais patoģenēžu topoloģiskais modelis ļauj veikt katras ārējās iedarbes kompleksa modelēšanu un definētie veikspējas kritēriji ļauj salīdzināt šīs ārējās iedarbes savā starpā. Galvenais uzdevums ko ir nepieciešams risināt ir lēmuma pieņemšanas metodikas izveide, kas ļautu noteikt optimālu atveseļošanas taktiku katram individuālam pacientam. Lai šo metodiku izstrādātu, vispirms ir jāveic problēmsfēras izpēte un balstoties uz esošo situāciju jāizstrādā pielāgots lēmumu pieņemšanas modulis. Ir nepieciešams apskatīt teorētiski iespējamo medicīnu domu gājieni un attēlot pilnu diagnozes uzstādīšanas un terapijas izvēles ciklu.

Reālajā praksē pacients ierodas pie ārsta ar noteiktu diagnozi (laboratorisko izmeklējumu rezultātu) un stāvokļu jeb novērojumu kopu. Šo kopēju konglomerātu novērtē ārsts un mēģina uzstādīt diagnozi, pēc kuras ir iespējams definēt terapiju (3.1. att.). Nereti tiek norādīti terapiju kompleksi, jo bieži diagnoze ir neviennozīmīga un mūsdienās pastāv pieeja pielietot vairāku mazu devu terapiju kompleksu vienas izteiktas terapijas vietā.



3.1. att. Terapijas izvēles situācija

Balstoties uz kombinatorikas likumiem tabulā Tabula 3.1. ir dots visu iespējamo terapiju skaits, ko ir nepieciešams apskatīt modelēšanas procesā. Tabulā kolonas ir grupētas pēc apskatāmās terapiju kombinācijas pieļaujamās struktūras:

- Terapijas kombinācijā neatkārtojas. Veidojot kombināciju terapijā tiek ieļautas tikai unikālas medikamentu grupas. Šī metodika ir vispārpieņemta prakse medicīnā, kur terapiju kombinācija nereti ir vairāki savā starpā atšķirīgi medikamenti;
- Terapijas kombinācijā atkārtojas. Šajā gadījumā terapijā iekļautie medikamenti var atkārtoties.

Kombinācijā iekļauto medikamentu skaita definējums ir nenoteikts jēdziens un nepastāv vienotas vadlīnijas par medikamentu skaitu, kas tiek nozīmēts pacientam. Apskatot

vispārpieņemtas arteriālās hipertensijas atveseļošanas vadlīnijas [Erglis2007] var secināt, ka maksimālais rekomendēto terapiju skaits ir 3 vai 4, bet nav izslēdzams arī vairāku terapiju lietojums.

Tabula 3.1.

Iespējamo terapiju kombināciju skaits

Terapiju skaits komb.	Terapijas kombinācijā neatkārtojas			Terapijas kombinācijā atkārtojas		
	1	2	3	1	2	3
1	8	16	24	8	16	24
2	28	112	252	64	256	576
3	56	448	1512	512	4 096	13 824
4	70	1120	5670	4 096	65 536	331 776
5	56	1792	13608	32 768	1 048 576	7 962 624
6	28	1792	20412	262 144	16 777 216	181 102 976
7	8	1024	17496	2 097 152	268 435 456	4 586 471 424
8	1	256	6561	16 777 216	4 294 967 296	1 100 754 314 176

Novērtējot iespējamo terapiju skaitu gadījumā ja jāizvēlas kombinācija ar unikāliem medikamentiem, tad var secināt, ka ir iespējams pielietot pilna pārlūka daudzkriteriālās optimizācijas metodes. Šo metožu pamatā ir visu iespējamo terapiju kombināciju apskate jeb pārbaude un savstarpēja novērtēšana (*Brute-force search*). Savukārt kombinācijās ar atkārtotiem medikamentiem var novērot iespējamo kombināciju skaita eksponencionālu pieaugumu, pieaugot terapiju skaitam un ātri tiek sasniegti kombināciju miljoni un maksimālais kombināciju skaits ir ap vienu triljonu. Lai pilnveidotu atveseļošanas izvēles metodiku un pielāgotu to citiem lietojumiem, papildus tiek apskatīta situācija, kad nepieciešams izvēlēties atkārtotu ārējo iedarbju atveseļošanas stratēģiju. Šo miljardu kombināciju pilna aplūkošana un pārbaude ir neadekvāta un neefektīva, tāpēc ir jāizmanto cita optimāla terapiju kompleksa izvēles metodika, kas vēlamo risinājumu nevis nosaka apskatot visu risinājumus, bet mērķtiecīgi sintezē labāko risinājumu. Tika apskatītas vairākas metodikas, ar kurām ir iespējams veikt optimāla terapiju kompleksa sintēzi un turpmākajiem lietojumiem un izpētei tiek lietoti daudzkriteriālie ģenētiskie algoritmi.

Balstoties uz problēmas nostādni tiek definēta atveseļošanas iedarbes noteikšanas gaita:

1. Ja ir nepieciešams apskatīt tikai kombinācijas ar terapijām, kuras neatkārtojas, tad nepieciešams pielietot pilna pārlūka optimizācijas metodes;
2. Ja ir nepieciešams apskatīt kombinācijas ar atkārtotām terapijām:

- a. Ja kopējais kombināciju skaits ir zem 20 000, tad nepieciešams pielietot pilna pārlūka metodes. Skaitlis 20 000 tika noteikts eksperimentāli;
- b. Ja iespējamo terapiju kombināciju skaits ir virs 20 000, tad tiek pielietoti ģenētiskie algoritmi optimālas terapijas sintēzei.

### 3.1. Optimāla terapiju kompleksa noteikšana, pielietojot pilna pārlūka daudzkriteriālās optimizācijas metodes

Matemātikā un datorzinātnē *optimizācija*<sup>5</sup> tiek definēta kā metodoloģija, kuras uzdevums ir izvēlēties labāko (*optimālāko*<sup>6</sup>) elementu no kādas pieejamas elementu kopas. Optimizācijas teorijas principi tiek pielietoti plašā spektrā, mēģinot noteikt „vislabāk piemērotāko” mērķa funkcijas vērtību, kas spēj apmierināt noteiktu funkciju konkrētā problēmsfērā. Daudzkriteriālas (dēvētas arī par daudzizmērķu, daudzobjektu, vektoriālās) optimizācijas gadījumā ir vairākas mērķa funkcijas, kas savā starpā konfliktē, tādējādi neeksistē viennozīmīgs atrisinājums, kas apmierinātu visus nosacījumus. Matemātiski daudzkriteriālas optimizācijas uzdevums tiek definēts kā vienādojumu sistēma 3.1.

$$\left. \begin{array}{ll} \text{Min/ Max} & f_m(x), \quad m = 1, 2, \dots, M; \\ \text{ievērojot} & g_j(x) \geq 0, \quad j = 1, 2, \dots, J; \\ & h_k(x) = 0, \quad k = 1, 2, \dots, K; \\ & x_i^{(L)} \leq x_i \leq x_i^{(U)}, \quad i = 1, 2, \dots, n. \end{array} \right\} \quad (3.1.)$$

Iespējamais risinājums  $x$  ir lēmuma mainīgo vektors  $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ . Vienādojuma sistēmā pēdējā izteiksme apzīmē mainīgā robežas, kas ir noteiktas visiem lēmuma mainīgajiem  $x_i$ . Proti, izpildot optimizācijas algoritmu lēmuma mainīgajam ir jābūt starp apakšējo  $x_i^{(L)}$  un augšējo  $x_i^{(U)}$  robežu. Dotie ierobežojumi definē *lēmuma mainīgo telpu D*. Vienādojuma sistēmas otrā un trešā izteiksme raksturo  $J$  nevienlīdzīgos un  $K$  vienlīdzīgos ierobežojumus,  $g_j(x)$  un  $h_k(x)$  ir ierobežojumu funkcijas. Risinājums  $x$ , kas apmierina visu ierobežojumus un atrodas mainīgā robežās tiek uzskatīts par iespējamu (*feasible*) risinājumu, savukārt, ja kāds no noteikumiem neizpildās, tad risinājums neiespējams (*infeasible*). Kopumā uzdevums sastāv no  $M$  mērķa funkcijām  $f_m(x)$ , kuru attiecīgi ir jāminimizē vai jāmaksimizē. Daudzkriteriālā optimizācijā iespējamais risinājums tiek attēlot  $M$  dimensionālā telpā, kura tiek dēvēta par mērķa telpu  $Z$ . [Deb2011]

<sup>5</sup> Optimizācija- (a) Vislabāko, visizdevīgāko sistēmas rādītāju, raksturlielumu sasniegšanas iespēju meklēšana un nodrošināšana (piem., peļņas maksimāla palielināšana, izvēloties, kādus izstrādājumus un cik daudz ražot, lai pēc iespējas samazinātu izmaksas). (b) Parametru vērtību noteikšana, kas realizē kāda funkcionāla ekstrēmumu (minimumu vai maksimumu).

<sup>6</sup> Optimāls [fr. *Optimal* < lat. *Optimums* vislabākais] – tāds, kas attiecīgajos apstākļos ir vislabākais, visizdevīgākais, visatbilstošākais, visefektīvākais.

Ne vienmēr mērķa funkciju  $f(x)$  var uzdot kādas eksistējošas matemātiskas funkcijas izteiksmē, bet nereti vērtība  $f(x)$  norāda uz kāda risinājuma  $x$  derīgumu pēc kāda no kritērijiem. Veicot funkcionējošas sistēmas analīzi, pielietojot topoloģisko modeli, tiek iegūti risinājumu novērtējumi pēc pieciem iepriekš izvirzītiem veiktspējas kritērijiem (Nodaļa 2.1.).

Atšķirība no viena kritērija optimizācijas, iespējamais risinājums daudzkriteriālā optimizācijā ir vairāk koncepts kā definīcija. Parasti neeksistē viens globāls risinājums, kas apmierina visus nosacījumus un ierobežojumus, bet tā vietā eksistē vairāku punktu (risinājumu) kopa, kas atbilst iepriekš definētiem optimuma jeb optimalitātes nosacījumiem. Viena no koncepcijām, kas definē optimālu risinājumu kopu ir Pareto optimalitātes jēdziens [Pareto1906] (literatūrā minēts arī kā Pareto kopa, optimāls pēc Pareto, kompromisu apgabals u.c.). Daudzkriteriālās optimizācijas pamatzdevums ir noteikt Pareto kopu, kas atbilst sekojošiem nosacījumiem [Zitzler2000]:

1. Atrastai Pareto kopai ir jābūt maksimāli tuvu patiesajai Pareto kopai. Ideālajā gadījumā tā ir patiesās Pareto kopas apakškopa;
2. Atrastajiem kopas elementiem ir jābūt vienmērīgi sadalītiem pa patieso Pareto kopu;
3. Nepieciešams ietvert patiesās Pareto kopas galējos elementus, lai lēmuma pieņemējam būtu informācijas par risinājumu sadali pa visiem iespējamajiem risinājumiem.

Pēc Pareto kopas noteikšanas, nākamais uzdevums ir izvēlēties risinājumu no šīs kopas. Pastāv vairāki veidi kā noteikt galīgo risinājumu. Eksistē daudz un dažādas daudzkriteriālas optimizācijas metodes [Coll2003, Marl2004, Parlos2000]. Kopumā var atzīmēt, ka neeksistē viena universāla metode, kas garantētu optimālu rezultātu, tā vietā ir dažādas metodes un to klases, kas tiek lietotas noteiktiem matemātiskiem modeļiem, mērķa funkcijām un lēmuma pieņemšanas stratēģijā. Daudzkriteriālās optimizācijas metožu lietojums optimālas atvēršanas stratēģijas izvēlei tiek balstīts uz sekojošiem atzinumiem:

1. Tiek risināts pilna pārlūka uzdevums, kur tiek apskatīti visi iespējamie risinājumi un to novērtējumi, balstoties uz izvirzītiem pieciem efektivitātes kritērijiem;
2. Visu risinājumu kopa ir zināma, tāpēc ir jāpielieto kombinatoriskas optimizācijas metodes, kas lēmumu izvēles no visu iespējamo risinājumu kopas;
3. Pētāmā sistēma un topoloģiskais modelis attēlo diskrētā laikā nemainīgus notikumus, tādēļ tiek apskatītas diskrētās optimizācijas metodes;
4. Nav iespējams lietot gradienta tipa metodes, jo vienotas mērķa funkcijas neeksistē;
5. Risinājuma novērtēšanai tiek pielietoti pieci efektivitātes kritēriji (3 pozitīvi un 2 negatīvi), kā rezultātā jārisina piecu dimensiju optimizācijas uzdevums;

6. Izmantojot kādu no optimizācijas metodēm nepieciešams ģenerēt Pareto kopu. Tās atbilstību patiesajai Pareto kopai ir nepieciešams pārbaudīt grafiski (risinājumu kopas ārējā šķautne) un pārbaudot ietilpstošo risinājumu dominances faktoru;
7. Nepieciešams pielietot aprioro optimizācijas pieeju, kur lēmuma pieņēmējam metodes izpildes sākumā ir jādefinē kritēriju prioritātes jeb svāri. A apriorās metodes atspoguļo lēmuma pieņēmēja gaitu un definējot kritēriju svārus var panākt katra individuāla lēmuma pieņēmēja spriešanas stratēģiju.

Lai iegūtu kritēriju nozīmības svārus tika pielietota mediķu ekspertu aptauja. Katram ekspertam bija jānozīmē svārs katram no veiktspējas kritērijiem diapazonā no 0 līdz 10. Tabulā 3.2. ir doti aptaujas rezultāti un iegūtie kritēriju svāri.

Tabula 3.2.

Ekspertu aptauja

Kritērijs\ Eksperts	1	2	3	4	5	6	7	8	Summa	Koef.
1. Efektivitāte	10	10	9	10	9	9	10	10	77	<b>0.24</b>
2. Svarīgums	10	8	10	8.5	9	9	10	10	74.5	<b>0.23</b>
3. Spektrs	5	5	8	8	9	7	10	9	61	<b>0.19</b>
4. Blakus efekti	7	9	8	8	9	7	8	8	64	<b>0.2</b>
5. Izmaksas	5	4	8	4	7	6	5	4	44	<b>0.14</b>
									320.5	1

Vienprātības pakāpe  $W= 0.79$

Optimālas terapijas izvēlei tiek lietotas 7 daudzkriteriālās optimizācijas metodes:

1. Svērto summu metode;
2. Svērto mērķu metode;
3. Eksponenciālo svāru metode;
4. Absolūtās piekāpšanās metode;
5. Relatīvās piekāpšanās metode;
6. E- ierobežojumu metodes;
7. Leksikogrāfiska metode.

Lai noteiktu gala risinājumu ir nepieciešams apvienot šo metožu iegūtos risinājumus un pieņemt galīgo risinājumu. Lēmuma pieņemšanas metode balstās uz ekspertu kolektīva datu apstrādes metodēm [Mark2009]. Vispirms tiek noteikta metožu sniegto vērtējumu vienprātība, kas balstās uz Kendela konkordācijas koeficienta noteikšanu visam kolektīvam [Kend1990]. Ja vienprātības pakāpe ir zema (zem 0.6), tad ir nepieciešams veikt atsevišķu vērtējumu vai noteiktu metožu brāķēšanu līdz sasniegts augsta vienprātības pakāpe. Rezultējošā terapija ir terapija, kurai ir zemākais vidējais rangs pēc atlikušajām optimizācijas metodēm.

### 3.2. Optimāla terapiju kompleksa mērķtiecīga sintēze, pielietojot metaheiristiskas metodes

Metaheiristiskas metodes balstās uz lēmuma pieņēmēja pieredzes balstītu izstrādātu taktiku un tās pārstāv aproksimācijas algoritmu klasi. Šīs metodes parasti ir kā koncepti tās spēj noteikt risinājumu sarežģītu problēmu gadījumā, kad „klasiskās” optimizācijas metodes nespēj sniegt rezultātu. Metaheiristiskas metodes var dēvēt par augstākā līmeņa metodoloģijā, kas tiek pielietotas kā virzības stratēģijas heiristisku metožu lietojumiem, sarežģītu optimizācijas uzdevumu risināšanai [Talbi2009].

Evolucionārie algoritmi (EA) pieder pie meta-heiristiskas risinājumu metožu klases, kas ir izveidoti balstoties uz Darvinisma evolūcijas teoriju. Algoritmu izveide aizsākās 20. gadsimta vidū, bet strauja to popularitāte tika gūta 70 un 80- tajos gados [Holland1975]. 20. gadsimta 90- tajos gados tika nostiprināti metodikas formālie aspekti un pierādīta to risinājuma gaitas efektivitāte [Goldb1988, Goldb1989]. Mūsdienās metaheiristiski algoritmi, kas ir bāzēti un evolucionāro pieeju ir vieni no galvenajiem rīkiem sarežģītu sistēmu izpētē un optimizācijā. EA algoritmu lietojumi strauju popularitāti gūst dažādos daudzkritēriju optimizācijas uzdevumos, jo tos atšķirībā no stingri definētiem matemātiskajiem vienādojumiem, ir ērti pielāgot un ieviest mašīnaprēķinos [Jaime2008]. Viena no galvenajām EA pozitīvajām iezīmēm ir to populācijas bāzēta problēmsfēras pārmeklēšana, kas vienlaicīgi garantē daudzu iespējamu risinājumu apskati. Metodikas, kas balstītas uz kalnā kāpšanas pieeju (*hill climbing*), tabu pārmeklēšanu (*tabu search*) vai simulēto akvēlināšanās pieeju (*simulated annealing*) pārsvarā operē ar vienu risinājumu, kas pēc noteikta algoritma tiek uzlabots.

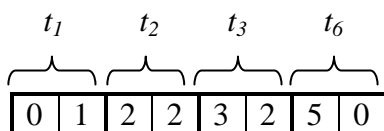
#### **Ģenētiskie algoritmi**

Viens no evolucionāro algoritmu pirmatnējiem veidiem ir ģenētiskie algoritmi (ĢA) un daudzu kritēriju ģenētiskie algoritmi (DKĢA), kas disertācijas ietvaros tiek lietoti kā metodika optimālas terapijas sintēzei. Metožu pilnvērtīgam lietojumam ir nepieciešams pievest ĢA struktūras elementus, pamatprincipus un galveno darbības makro algoritmu.

**Indivīds**- iespējamā problēmas risinājums kodētā veidā. Pielietojot ĢA optimāla terapiju sintēzei par indivīdu  $ind_i$  tiek pieņemts viens terapiju komplekss, ko raksturo viena vai vairāku terapiju dažādu devu kombinācija. Piemēram, indivīds var būt tikai viena terapija  $t_1$  vai arī divu terapiju komplekss  $t_1, t_2$ . Tiek apskatītas 8 terapijas un iespējamās 3 devas, tādējādi kopumā ir iespējami 1 100 754 314 176 indivīdi (Tabula 3.1.).

**Hromosoma**– indivīda abstraktā reprezentācija kodētā veidā. Termins tiek lietots ĢA kontekstā un raksturo informāciju, ko satur indivīds, formalizētu ĢA izpildei. Hromosoma sastāv no diskrētām vienībām- **gēniem**. Parasti tiek pielietota kodēšana bitu (gēns var būt kā vērtība „0” vai „1”) vai reālu skaitļu veidā, ir iespējams arī lietot lingvistiskus lielumus. Optimāla kompleksa izvēles metodikā tiek lietots terapiju kompleksa kodējums veselu skaitļu formā. Hromosomas garums ir divas reizes lielāks nekā terapiju skaits kombinācijā un maksimālais garums ir 16 gēni (8 terapijas un 8 devas). Visa hromosoma tiek sadalīta pa gēnu grupām, kas atbilst iekļauto terapiju skaitam. Grupa sastāv no diviem skaitļiem: pirmais skaitlis apzīmē terapijas indeksu [0..7] un otrs skaitlis norāda uz pielietotās devas indeksu (0: ceturtā daļa devas, 1: puse devas, 2: vesela deva)

Attēlā 3.3. ir redzams hromosomas piemērs, kas raksturo terapiju:  $t_1$  ar 0.5 devu,  $t_3$  ar 1 devu,  $t_4$  ar 1 devu un  $t_6$  ar 0.25 devu. Dotajā piemērā, indivīda kodējums jeb hromosoma tiek definēta kā skaitļu virkne 01 22 32 50. Apskatītajā piemērā hromosoma sastāv no četrām hromosomas apakšgrupām {01, 22, 32, 50}.



3.3. att. Hromosomas kodējuma piemērs

**Paaudze**- vairāku indivīdu kopums, kas tiek pielietots ģenētiskajās operācijās. ĢA balstās uz paaudzes uzlabošanas paradigmu pielietojot dažādus ģenētiskos operatorus. Paaudzi apraksta kā  $Pa_i = \{ind_1, ind_2, \dots, ind_u\}$ , kur  $u$ - norāda uz paaudzē ietverto indivīdu skaitu. Indivīdu skaits paaudzē tiek definēts pirms algoritma izpildes un tas nav visām situācijām konstants, bet gan proporcionāls kopējo risinājumu skaitam. Pirmā paaudzē tiek ģenerēta nejauši ievērojot šifrēšanas nosacījumus;

**Fitness funkcija**- katra paaudzes indivīda novērtēšanas funkcija, kas ļauj salīdzināt vienas paaudzes indivīdus savā starpā un noteikt vislabāko no tiem.  $f(ind_i)$ - fitness funkcija indivīdam  $i$ . Ne vienmēr fitnessa funkcija ir tieši definēta pielietojot matemātiskas izteiksmes un vienādojumus. Nereti fitnessa funkcija ir noteikta indivīda novērtējuma metodika, kas tiek lietota ĢA ietvaros. Šī metodika var būt balstīta uz elementu savstarpējo salīdzināšanu pēc noteiktiem kritērijiem, loģiskiem izteikumiem un pat lingvistiskiem definējumiem. Fitnessa funkcijas definēšana ir vissvarīgākais ĢA struktūras elements un no tās pareizības un atbilstības reālajai problēmas sfērai ir tieši atkarīgs gala rezultāts. Ja novērtējuma metodika ir izstrādāta neprecīzi, tad gala risinājums neatspoguļos lēmuma pieņēmēja domu gājienu.

**Ģenētiskie operatori-** operācijas, kas nodrošina jaunu indivīdu ģenerēšanu no esošās paaudzes indivīdu bāzes. Pielietojamie ģenētiskie operatori:

1. **Krustošānās** ir galvenais operators, kura izpildē ir iesaistīti vairāk kā viens sākotnējais indivīds, kuru fragmenti veido pēcnācējus. Parastā forma ir viena punkta krustošānās, kas nodrošina to, ka pēcnācējiem būs tāds pats hromosomas garums kā vecākiem;
2. **Mutācija** ir vienkāršākais ģenētiskais operators, kas nosaka vienas vai vairāku gēnu izmaiņu hromosomā. Bināra kodējuma gadījumā tiek invertēts bits, bet reāla skaitļu gadījumā, mutācijas operatoru definē atbilstoši izvēlētajam kodējumam. Šajā gadījumā mutāciju izpilda kā nejauša skaitļa izvēli no noteikta diapazona. Ja mutācijai ir izvēlēts pirmais gēns no kādas hromosomas grupas, tad tas tiek mainīts uz skaitli diapazonā  $[0..7]$ , bet ja otrs gēns tad uz skaitli diapazonā  $[0..2]$ .
3. **Elitisms** ir ģenētiskais operators, kas viena kritērija optimizācijas gadījumā izpaužas kā labāko paaudzes indivīdu saglabāšana un nodošana jaunajai paaudzei. To definē kā līmeni (procenti), kas nosaka to indivīdu daļu, kas tiks mantoti jeb pārvietoti jaunajā paaudzē. Daudzkritēriju ĢA tiešu elitismu kā viena kritērija ĢA pielietot nedrīkst, jo ir jāievēro un jā saglabā nedominējoši risinājumi visu iepriekš apskatīto indivīdu kontekstā [Zitzler1999].

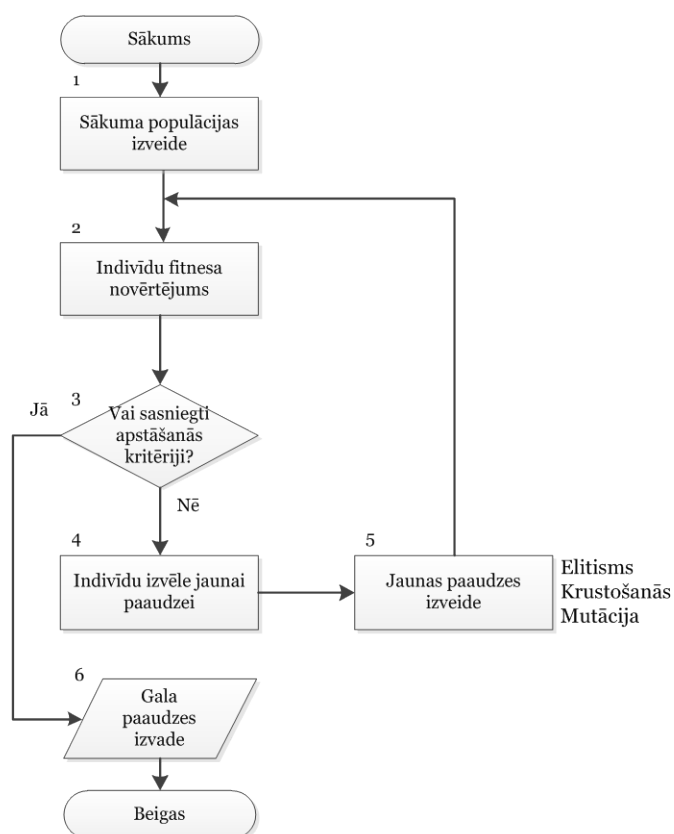
Optimālas terapijas sintēzei tiek pielietots pamata ģenētiskais algoritms (Tabula 3.3.) (3.4. att.) [Goldb1989].

Tabula 3.3.

Vienkāršots ģenētiskais algoritms

Solis	Darbība
1.	Sākuma populācijas izveide: 1.1. Problēmas mainīga reprezentācija ar fiksēta garuma hromosomu. Tiek definēts hromosomas garums, struktūra un ierobežojumi; 1.2. Sākuma populācijas izmēra $u$ definējums. Tiek nejauši izveidoti pirmās populācijas sākuma indivīdi; 1.3. Šķelšanās varbūtības $p_c$ un mutācijas varbūtības $p_m$ noteikšana;
2.	Tiek novērtēta izvēlētais paaudzes $Pa_i$ katra indivīda $ind_i$ derīguma funkcija (fitness funkciju);
3.	Tiek pārbaudīts vai ir sasniegts algoritma apstāšanās kritērijs, kas var būt ģenerēto populāciju skaits, unikāli izveidoto indivīdu skaits, fitnesa normalizācija un citi. Ja tiek izpildīts apstāšanās nosacījums tad pāriet uz soli 6, ja neizpildās, tad algoritms turpinās ar soli 4;

4.	Indivīdu izvēle ģenētiskās krustošanās operatora izpildei. Pārsvārā indivīdu izvēle balstā uz to fitnessa funkciju novērtējumiem. Hromosomai ar augstāku fitnessa funkciju ir lielāka varbūtība būt izvēlētai operācijas izpildei. Tiek izpildīta mutācija. Labākie risinājumi, pielietojot elitismu, tiek pārvietoti uz jauno paaudzi;
5.	Atkārtot 4. soli līdz jaunas hromosomas populācijas izmērs kļūst vienāds ar sākotnējās populācijas izmēru $N$ . Sākotnējo hromosomu aizstāj ar jaunizveidoto hromosomu;
6.	Rezultējošā paaudze ir meklēto galīgo risinājumu kopa.



3.4. att. Vienkāršots ģenētiskais algoritms

Balstoties uz šo pamata ģenētisko algoritmu tiek pielietoti un pielāgoti trīs daudzkritēriālie ģenētiskie algoritmi:

1. Svērto summu ģenētiskais algoritms;
2. Vektora novērtējuma ģenētiskais algoritms;
3. Daudzobjektu ģenētiskais algoritms;

Ja ģenētiskais algoritms ir izveidots pareizi, tad kopējais populācijas derīgums (fitnessa summa) pastāvīgi uzlabosies un virzīsies uz globālo risinājumu. Šo virzību dēvē par **konverģenci**. Paaudze sasniedz konverģences līmeni, ja 95% no populācijas satur vienādu ģenētisko informāciju [Dejong1975].

## 4. METODIKAS PRAKTISKS LIETOJUMS- MEDICĪNAS LĒMUMA ATBALSTA DATORSISTĒMA

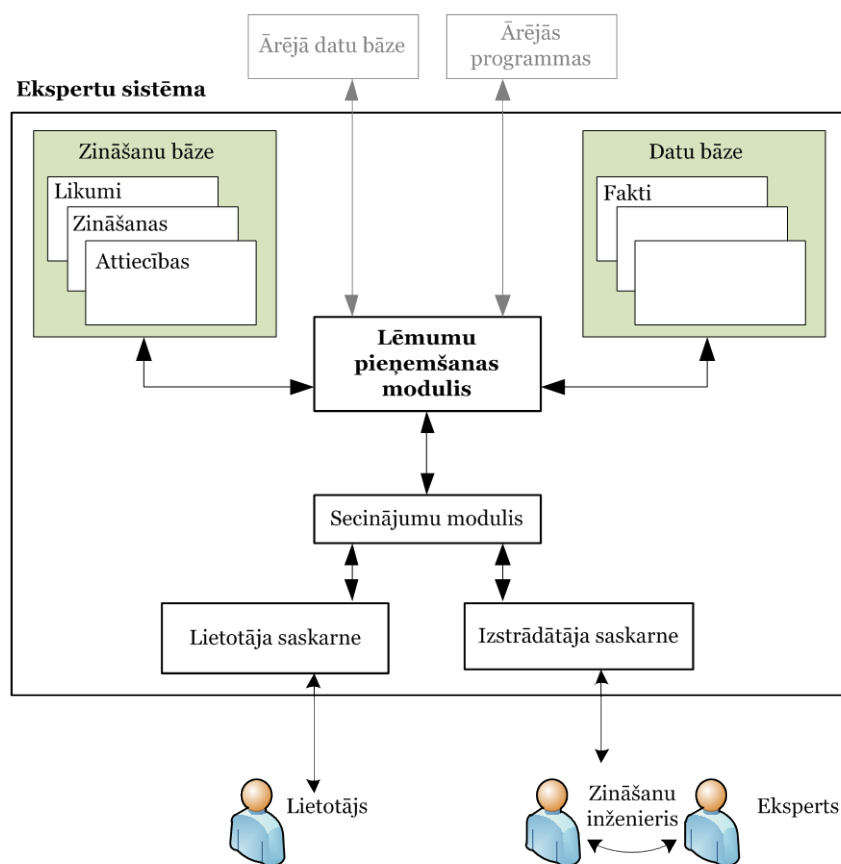
Medicīnā un citās sfērās tiek plaši pielietotas dažādas intelektuālas<sup>7</sup> datorsistēmas, kuru uzdevums ir sniegt padomu vai lēmumu konkrētu uzdevumu risināšanai. Šādas sistēmas var uzskatīt par intelektuālām ja tās atbilst kādai no mākslīgā intelekta definīcijām<sup>8</sup>. Kopumā nepastāv viena noteikta mākslīgā intelekta definīcija, bet analizējot tās kopumā var secināt, ka izstrādātā sistēma ietilpst pie intelektuālu sistēmu klases. Datorsistēmas, kam raksturīga zināšanu bāze un lēmumu pieņemšanas modulis noteiktas problēmsfēras risinājumam, tiek dēvētas par produkciju jeb ekspertu sistēmām, kas ir viens no mākslīgā intelekta izpētes apgabaliem. Ekspertu sistēma ir interaktīva lēmuma pieņemšanas datorsistēma, kas pielieto faktus un heuristikas sarežģītu problēmu risinājumam, balstoties uz zināšanām, kas ir iegūtas no eksperta. Dotās sistēmas var definēt kā modeli, kas izpildi eksperta funkcijas noteiktā problēmas sfērā un ir līdzvērtīgs reālam ekspertam- cilvēkam Uz zināšanām bāzētas sistēmas modelis balstās uz paradigmu, ka cilvēks risina problēmas, pielietojot tam esošās zināšanas [Newell1958, Newell1972].Pielietojot lēmumu pieņemšanas modeli un tipisku ekspertu sistēmas arhitektūru (4.1. att.), [Durkin1994, Durkin1998, Giarr1994, Negnev2002], tika izstrādāta medicīnas datorsistēma struktūra:

- **Zināšanu bāze** satur zināšanas problēmas risināšanai. Likumu bāzētās sistēmās zināšanas tiek attēlotas kā likumu kopa, kur katrs likums apraksta attiecību, rekomendāciju, direktīvu, stratēģiju, heuristiku vai kādu citu zināšanu pamatvienību. Izstrādātās medicīnas datorsistēmas zināšanu bāze iekļauj izstrādāto triju slimību topoloģisko modeli, elementu un ārējo iedarbju novērtējumu. Tāpat tiek iekļauti noteiktie terapiju izmaksu koeficienti un terapijas izvēles kritēriju svāri;
- **Datubāzes modulis** satur vēsturisku informāciju par apskatītiem problēmsfēras gadījumiem un var tik lietota lai turpmāk veidotu padziļinātus skaidrojumus. Izstrādātajai sistēmai nav datubāzu modelis, bet to var pievienot pacientu vēsturisko datu glabāšanai. Datubāzes modelis tiktu pievienots ieviešot datorsistēmu reālajā medicīnas praksē;

<sup>7</sup> Intelekt – [lat. *Intellectus* ‘saprāšana’, ‘saprāts’] – vispārīgas prāta spējas; prāts un sapratne. Intelektuāls [lat. *intellectualis*]- saistīts ar intelektu, tam raksturīgs. [Baldunč2002]

<sup>8</sup> Mākslīgais intelekts- tehniska informācijas apstrādes sistēma, kas spēj veikt sarežģītus uzdevumus; cilvēka intelekta datormodelis [Baldunč2002]. Datorzinātnes nozare, kas ir saistīta ar inteligēntas uzvedības un darbības automatizāciju- Luger, Stubblefield 1993. Zinātne, kas apskata skaitļošanas metožu iespējas uztveres, lemšanas un darbības realizācijai- Winston 1992. Datorsistēmu teorija un izstrāde ar mērķi izpildīt uzdevumus, kas parasti pieprasa cilvēka inteliģenci, piemēram, lēmuma pieņemšana un balss atpazīšana [Thomps1995].

- **Slēdzienu pieņemšanas modulis** nosaka lemšanas procesu un ir balstīts uz topoloģiskā modeļa apstrādes un modelēšanas procedūrām, kā arī uz daudzkriteriālās optimizācijas un ģenētisko algoritmu lietojumiem;
- **Skaidrojumu modulis** palīdz gala lietotājam saprast kā gala rezultāts tika pieņemts un kāpēc nepieciešami attiecīgie fakti lēmuma formēšanai. Moduļa ietvaros ir realizēts lemšanas procedūras skaidrojums, kas ietver visu optimizācijas metožu rezultātu izvadi, apkopojumu un analīzi tabulas un grafiskā veidā. Papildus izstrādāti līdzekļi topoloģiskā modeļa vizualizācijai ar mērķi analizēt terapijas iespaidu uz attiecīgajām modeļa virsotnēm;
- **Lietotāju saskarne** ieejas datu pareizai ievadei un ērtai datu izvadei. Datorsistēma saskarne ir veidota balstoties uz logu (*windows*) principu un tā iekļauj vairāku valodu (latviešu, angļu un krievu) atbalstu.



4.1. att. Ekspertu sistēmas uzbūve

Ekspertu sistēmas izstrādātāji un dalībnieki:

- **Eksperts**- dotās risināmās problēmas eksperts, kas ar savām zināšanām piedalās pie ekspertu sistēmas zināšanu bāzes izstrādes. Promocijas darba ietvaros zināšanu bāzes un kopējās datorsistēmas izstrādei tika pieaicināti medicīnas eksperti no P. Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas;

- **Zināšanu inženieris**- persona, kura apkopo ekspertu sniegtās zināšanas un formalizē tās zināšanas bāzes veidā. Dotos uzdevumus izpilda promocijas darba autors un konsultants no medicīnas sfēras;
- **Lietotājs**- persona vai personu grupa, kam dotā sistēma tiek izstrādāta. Datorsistēma terapijas izvēlei ir paredzēta pacienta ārstam, kurš „konsultējas” ar sistēmu lai iegūtu padomu optimālas terapijas nozīmēšanai.

Izstrādātai medicīnas datorsistēmas īpašības un veicamie uzdevumi:

1. Vienotas medicīnas datorsistēmas visu triju slimību ārstēšanai nav izplatītas jo kardināli atšķiras esošās slimības diagnostikas metodes. Arteriālās hipertensijas atveseļošanai parasti tiek izmantotas zināšanu bāzes, kas ietver vēsturisku pacientu datus un vispārpieņemtas atveseļošanas stratēģijas. Atereosklerozes noteikšanai tiek pielietotas tēlu atpazīšanas metodikas un cukura diabēta ārstēšanai tiek izmantotas ilgtermiņa monitoringa sistēmas. Šo slimību atveseļošanas sistēmu uzbūves un darbības kardināli atšķiras un vienotas metodikas visu slimību ārstēšanai nav novērotas. Izstrādātā metodika un apvieno šīs trīs slimības vienotā sistēmā;
2. Arteriālās hipertensijas atveseļošanas stratēģijas izvēles sistēmas, galvenokārt balstās uz pacientu datubāzi un klasifikācijas algoritmu lietošanu. Šādas pieejas negatīvā iezīme ir sākotnējās datu bāzes neesamība un zemā sistēmas elastība pie ieejas informācijas izmaiņas. Izstrādātās datorsistēmas zināšanu bāze ir elastīga un to ir ērti rediģēt, papildināt un uzlabot. Sistēmā ir iekļauti zināšanu bāzes (patoģenēžu topoloģiskā modeļa un tā novērtējumu) rediģēšanas rīki;
3. Izstrādātā ekspertu sistēma ir inovatīva jo ietver savā starpā trīs slimības un terapijas izvēles stratēģija, kas balstās uz matemātisko modelēšanu, daudzkriteriālo optimizāciju un ģenētiskajiem algoritmiem;
4. Izstrādātā medicīnas datorsistēma atbilst vispārpieņemtai ekspertu sistēmas struktūrai un iekļauj zināšanu bāzi, slēdzienu un skaidrojumu moduļus, kā arī satur daudzvalodu intuitīvi un ērti lietojamu lietotāju saskarni. Lēmumu pieņemšana balstās uz datu- vadītu (*data-driven*) lemlšanas procedūru;
5. Pacientiem, kuriem ir jānosaka optimāla atveseļošanas terapijas, ir veikti laboratoriski izmeklējumi un ārstam balstoties uz to šī informācija dati ir jāievada datorsistēmā;
6. Datorsistēmas mērķis nav aizvietot ārstējošo personālu vai sniegt augstāka līmeņa lēmumus. Tā kā zināšanu bāzes un ekspertu sistēmas izstrādē piedalās augsti kvalificēti nozares eksperti, tad sistēmas mērķis ir saglabāt un sniegt šīs augsta līmeņa zināšanas citam ārstējošam personālam. Efektīvi ir pielietot šādu sistēmu

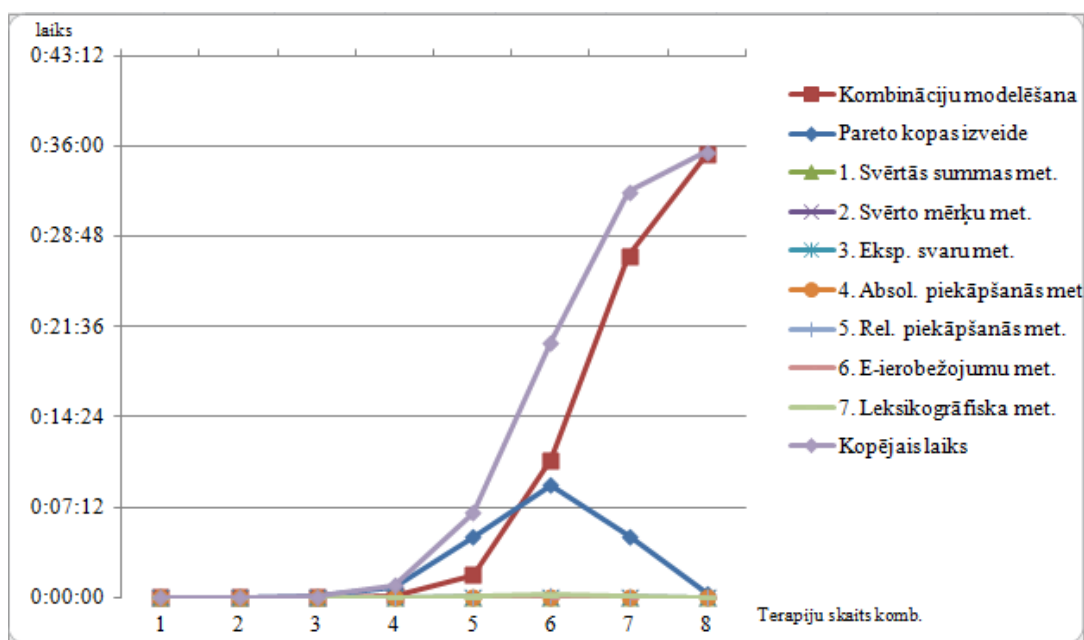
ģimenes ārstiem, kas nereti nav augsti speciālisti kardiovaskulāro slimību ārstēšanai, bet saskaras ar šo slimību atvēršanas jautājumiem;

7. Datorsistēmas sniegtais lēmums tiek uzskatīts par padomu un galīgo lēmumu pieņem pacienta ārstējošais medicīnas darbinieks.

#### 4.1. Sistēmas darbības novērtējums

Datorsistēmas ātrdarbības pārbaudei tiek apskatīts pacients no klīnikas vēsturiskiem datiem. Testa ietvaros tiek apskatītas visas 8 terapijas, 3 devas un 5 kritēriji. Terapijas kombinācijā neatkārtojas un Pareto kopa tiek meklēta izpildot svērto summu un svērto mērķu metodes 100 reizes. Testam tika pielietots viduvējas veiktspējas mājas stacionārais dators (Core 2 Duo E8400 3 Ghz, 4Gb RAM, Windows experience index 5.8.) ar Windows 7 32-bit operātsistēmu. Šādas konfigurācijas dators varētu būt datorsistēmas mērķa auditorijai. Grafiski dotie rezultāti apkopoti attēlā 4.2 **Error! Reference source not found.** Kombināciju modelēšanas laika pieaugums pēc sešām terapijām skaidrojams ar datorsistēmas darbību.

Dotā testa mērķis nav precīzi noteikt metožu izpildes laikus un noteikt visātrāko no tām, bet gan novērtēt metožu izpildes laika pieaugumu, palielinot terapiju skaitam kombinācijā. Kā redzams attēlā 4.2., straujš metožu izpildes laiks pieaug pie 4. terapiju kombinācijām. Četras terapijas kombinācijā ir noteikts kā maksimālais skaits, pie kura tiek izpildītas pilna pārlūka optimizācijas metodes. Ja pilna pārlūka metožu izpildei tiek patērēts liels laiks (virs 20 minūtēm), tad nepieciešams sintezēt terapiju. Sintēzes metožu darbība tiek pārbaudīta izpildot metožu korektuma pārbaudes testus.



4.2. att. Pilna pārlūka metožu izpildes laiki

Lai pārbaudītu optimizācijas metožu korektumu un vienlīdzīgu darbību tiek apskatīts testa pacients no pieejamās pacientu klīniskās vēstures datiem (Pielikums 9, 15. kolonna) un veikti atsevišķi testi ar atšķirīgiem parametriem pilnu pārlūka un sintēzes metožu pārbaudei. Papildus tika veikts kopīgs tests abu pieeju salīdzināšanai.

### Tests nr. 1 – Pilna pārlūka optimizācijas metožu pārbaude

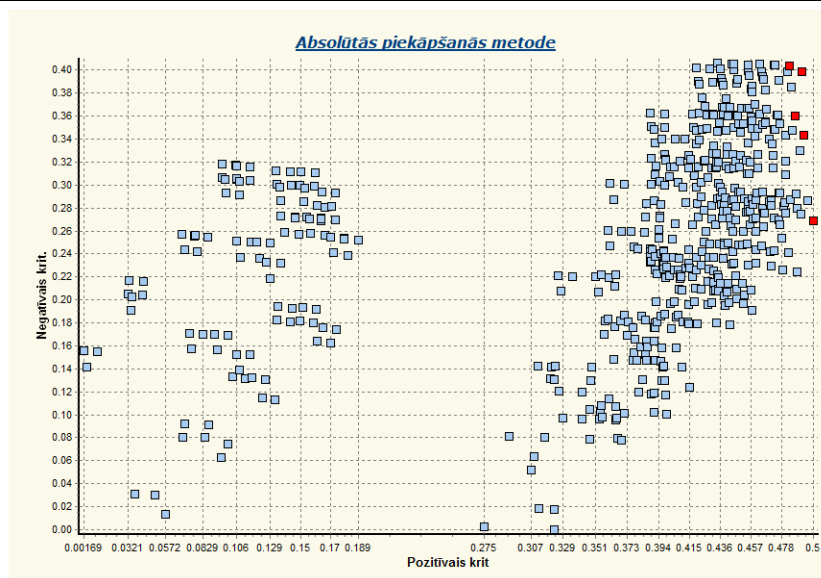
- Pārbaudāmo terapiju skaits: 6;
- Pārbaudāmo devu skaits: 3;
- Kombinācijā iekļauto terapiju skaits: 3 (terapijas kombinācijā neatkārtojas);
- Iespējamo terapiju skaits: 1512;
- Tiek noteikta Pareto kopa ar svērto summu un svērto mērķu metodēm;
- Tiek pārbaudītas visas pilna pārlūka optimizācijas metodes.

Iegūto metožu apkopojums ir dots tabulā 4.1., kur tiek ieļauti risinājumi tikai no Pareto kopas un pa kolonām tiek doti terapiju rangi pie attiecīgās metodes. Attēlā 4.3. ir dots Pareto kopas atspoguļojums, kur uz abscisas ir atlikts vērtējums pēc pozitīvi agregētā kritērija, bet uz ordinātas- vērtējums pēc negatīvā agregētā kritērija.

Tabula 4.1.

Pilna pārlūka metožu rezultāti

Nr.	Terapija	Met1	Met2	Met3	Met4	Met5	Met6	Met7	Sum
1	T2-0.5/T4-0.5/T5-1	1	1	1	1	10	4	11	29
2	T2-0.5/T4-0.5/T5-0.5	2	2	2	2	4	17	41	70
3	T4-0.5/T5-1/T6-0.5	8	10	6	21	42	11	16	114
4	T4-0.5/T5-1/T6-1	11	13	5	33	72	3	22	159
5	T3-0.25/T4-0.5/T5-0.5	32	35	53	17	13	191	35	376
6	T2-0.5/T5-1/T6-1	55	76	15	119	175	1	146	587



4.3. att. Pareto kopas attēlojums

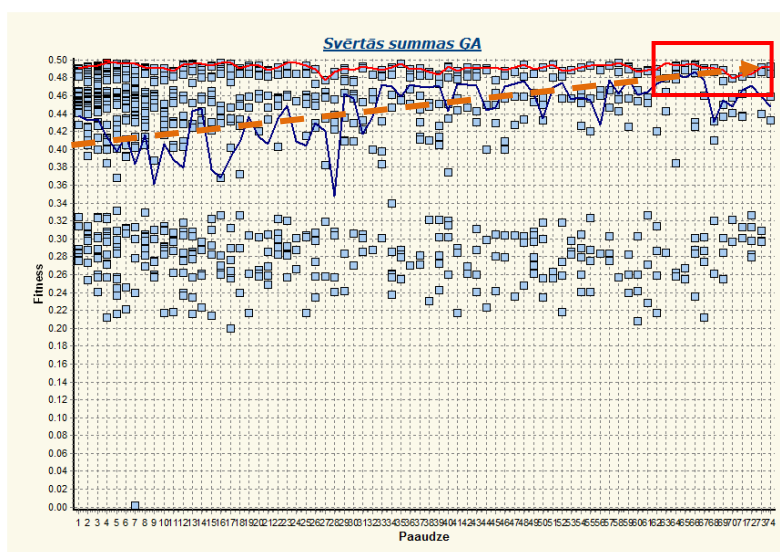
Secinājumi:

1. Optimizācijas metodes attiecīgās grupas ietvaros dod līdzīgus rezultātus, kas pamato izstrādātā matemātiskā modeļa pareizību un atbilstību apskatāmajam uzdevumam;
2. E- ierobežojuma un leksikogrāfiskās metodes rezultāti viss kardinālāk atšķiras no citu metožu rezultātiem. Tas ir skaidrojams ar metožu izpildes būtību, kur tiek galvenokārt maksimizēts tikai terapijas efektivitātes kritērijs;
3. Atrastā Pareto kopa atbilst tās definīcijai un ģeometriskai interpretācijai. Elementi kopā ir vienmērīgi sadalīti un tiek ietverti risinājumi no robežām;
4. Pareto kopā ietvertie risinājumi nereti satur lielu rangu summu. Tas ir skaidrojams ar definētajiem kritēriju svariem. Ir iespējama situācija, ka pie citiem svariem dotajam risinājumam ir daudz mazāka rangu summa.

## Tests nr. 2 – Terapiju sintēzes metožu pārbaude

- Pārbaudāmo terapiju skaits: 8;
- Pārbaudāmo devu skaits: 3;
- Kombinācijā iekļauto terapiju skaits: 3 (terapijas kombinācijā atkārtojas);
- Iespējamo terapiju skaits: 1512;
- Populācijas izmērs: 300, Elitisma indekss: 10, secīgs turnīra selekcijas princips, populācijas izmēra (400) un indivīda fitnesa normalizācijas (50) apstāšanās kritēriji.

Izpildot visus trīs ģenētiskos algoritmus to sniegtie rezultāti atkārtojās. Atšķīrās devu lielumu, kas pie lielās pārmeklējumu telpas var tikt uzskatīts par pietiekamu nosacījumu lai apstiprinātu ģenētisko algoritmu kopēju korektu darbību.



4.4. att. Svērto summu ģenētiskā algoritma grafiks

Visi ģenētiskie algoritmi nodrošina konverģenci. Attēlā 4.4. redzams svērtās summas daudzkriteriālā ģenētiskā algoritma izpilde, kur katras jaunās paaudzes vidējais un maksimālais fitness uzlabojas.

Secinājumi:

- Izpildot ģenētiskos algoritms, to sniegtie rezultāti atkārtojas. Atšķiras tikai terapiju secība un devas, kas ir apmierinošs nosacījums pie lielās risinājumu kopas;
- Algoritmi nodrošina konverģenci. Attēlā 4.17. ir vislabāk novērojama konverģence, kur paaudzes vidējas un maksimālais fitness pieaug līdz sasniedz piesātinājuma līmeni. Dotajā apgabalā var uzskatīt, ģenētiskais algoritms ir sasniedzis konverģenci un izpildās tā apstāšanās kritēriji. Attēlos arī var novērot, ka pēdējās paaudzēs samazinās indivīdu skaits, kas ir grafiska nepilnība, proti, indivīdu skaits nesamazinās, bet vairākiem indivīdiem ir vienāda fitnesa vērtība. Vienāda fitnesa vērtība ir vienādas struktūras indivīdiem. Tādējādi tiek apstiprināta konverģences esamība;
- Svērtās summas algoritms tiek apstādināts līdz tiek sasniegts maksimālā fitnesa piesātinājums (maksimālais fitness nemainās 50 paaudzes). Pārējie ģenētiskie algoritmi apstājas pie 100 paaudzes izveides, jo maksimālais fitness ir konstants (1);
- Izvēlētie daudzkriteriālie ģenētiskie algoritmi spēj notiekt risinājumus no Pareto kopas, tamdēļ gala risinājumus var uzskatīt par optimāliem;
- Vektora novērtējuma ģenētiskā algoritma rezultāti atšķiras no pārējo ģenētisko algoritmu rezultātiem. Rezultātu nesakritību var pamatot ar algoritma būtību, kas sadala paaudzi pa grupām, kā rezultātā tiek maksimizēts katrs no kritērijiem un netiek tieši veidota Pareto kopa. Pārējie divi algoritmi pielieto iteratīvu Pareto kopas veidošanas pieeju, kā rezultātā tiek veidota Pareto kopa, noteikto risinājumu ietvarā;
- Algoritmu izpildes vidējā fitnesa neregulāra strauja samazināšanās (grafika pīķi uz leju) ir saistīta ar paaugstinātu nepareizi veidotu indivīdu jeb mutantu skaitu. Mutantiem fitnesa vērtība netiek piešķirta (jeb piešķirta vērtība 0), kā rezultātā vidējais paaudzes fitness samazinās. Tuvojoties konverģencei, iespēja, ka veidosies mutanti paaugstinās;

### **Tests nr. 3 – Pilna pārļūka un sintēzes metožu vienota pārbaude**

- Pārbaudāmo terapiju skaits: 8;
- Pārbaudāmo devu skaits: 3;
- Kombinācijā iekļauto terapiju skaits: 4 (terapijas kombinācijā atkārtojas);
- Iespējamo terapiju skaits: 331 776;

- Tiek noteikta Pareto kopa (100 iterācijas) ar svērtās summas un svērtā mērķa metodēm. Izpildītas visas pilna pārlūka optimizācijas metodes.
- Izpildīt visus daudzkriteriālie ģenētiskie algoritmi. Populācijas izmērs: 300, Elitisma indekss: 10, secīgs turnīra selekcijas princips, populācijas izmēra (400) un indivīda fitnesa normalizācijas (50) apstāšanās kritēriji.

Lai demonstrētu metožu sakritības testa rezultātus, tiek apskatīts viens testa piemērs.

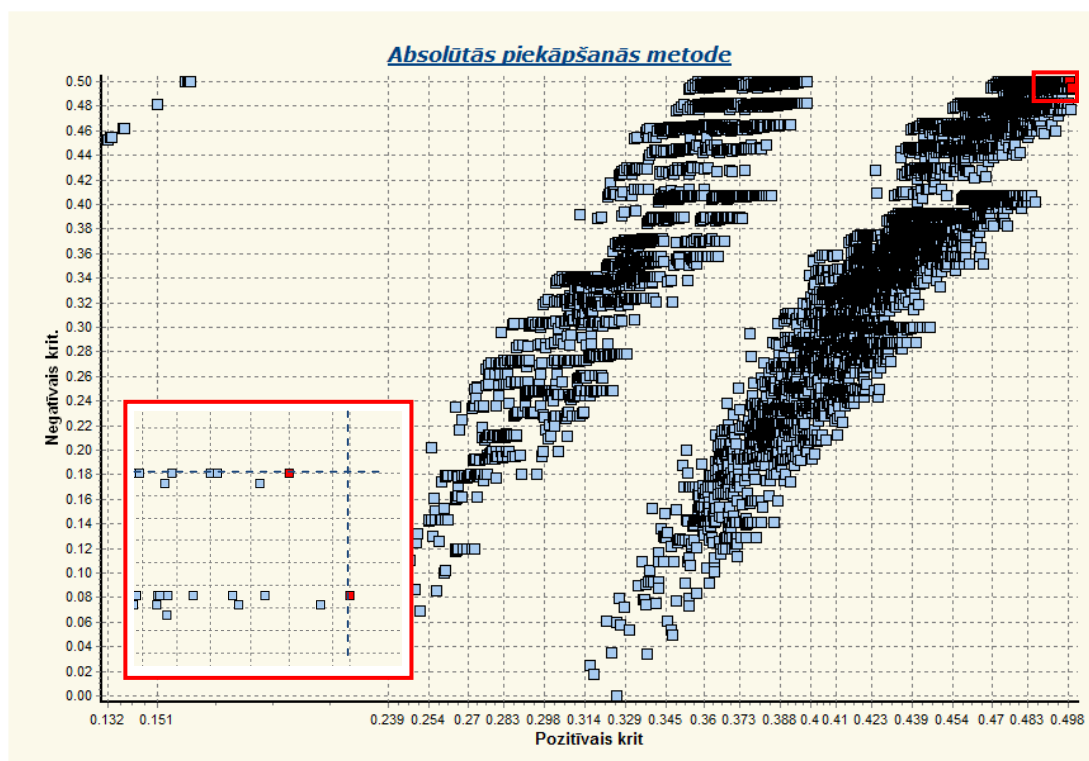
Risinājumi, kas tika noteikti pielietojot pilna pārlūka metodes (izpildes laiks 10:12):

1. T4-0.5/T7-0.5/T7-0.5/T8-0.25;
2. T4-0.5/T7-0.5/T7-0.5/T8-0.5;

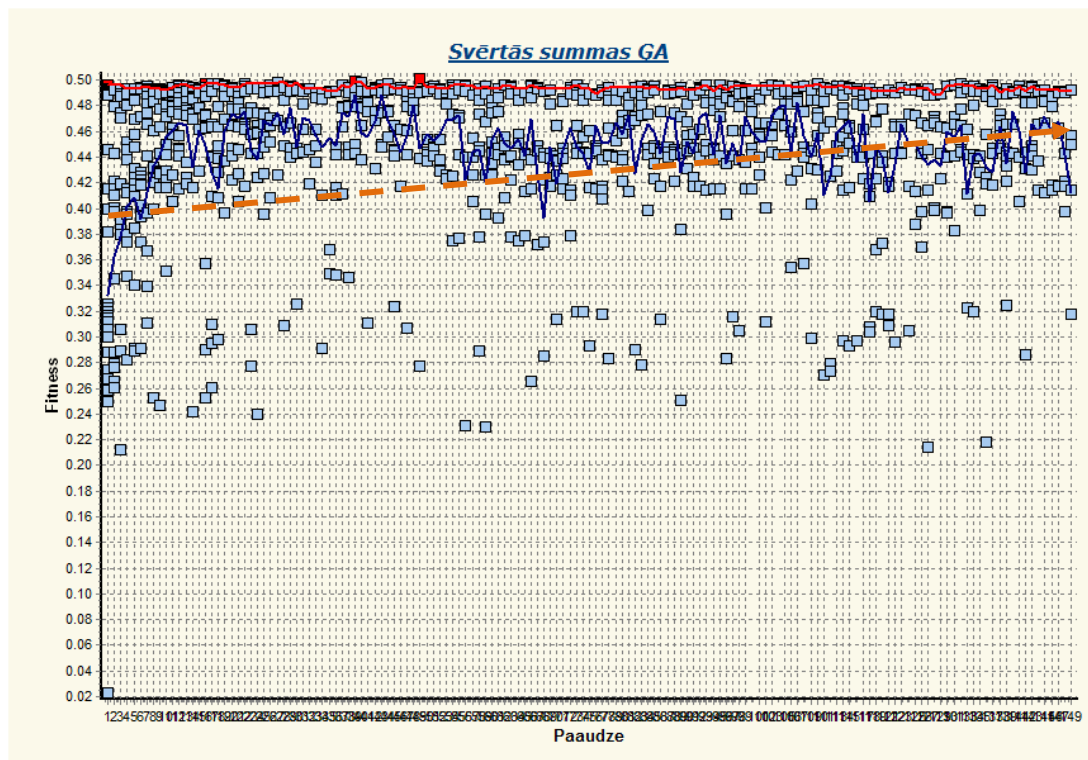
Risinājumi, kas tika noteikti pielietojot terapijas sintēzes metodes (izpildes laiks 00:43):

1. T7-0.5/T4-0.25/T7-0.5/T8-0.25;
2. T2-0.5/T7-0.5/T7-0.5/T8-0.5;

Pilna pārlūka metožu iegūto risinājumu telpa ir redzama attēlā 4.5, kur ar sarkanām iezīmēm ir doti risinājumi no Pareto kopas. Svērtās summas ģenētiskā algoritma gaita ir dota attēlā 4.6., kur ir norādīta maksimālā un vidējā fitnesa attīstība.



4.5. att. Pilna pārlūka metožu noteikto risinājumu telpa



4.6. att. Svērtās summas ģenētiskā algoritma grafiks 2

Secinājumi:

- Izpildot vairākkārtēju metožu salīdzinājumu, terapijas sintēzes metodes atkārtu pilna pārlūka optimizācijas metožu sniegto lēmumu, kas liecina par ģenētisko algoritmu pareizu uzbūvi un darbību;
- Abu algoritmu tipu izpilde ļauj pielāgot un precizēt ģenētiskā algoritma izpildes parametrus (populācijas izmērs, elitisma indekss un algoritma apstāšanās kritēriji), tādējādi pilnveidojot ģenētiskos algoritmus;
- Pie liela apjoma telpas pilna pārlūka daudzkriteriālās optimizācijas strādā korekti un nosaka patiesu Pareto kopu. Attēlā 4.20. ir analizēta Pareto kopa un redzams, ka tajā ietilpstošie divi risinājumi atbilst dominances nosacījumam;
- Risinājuma izgūšanas laiki pie liela apjoma risinājuma klases krasi atšķiras un ģenētiskie algoritmi daudz ātrāk spēj noteikt gala risinājumu. Piemēram, lai apskatītu ap 300 tūkstošu risinājumu telpu pilna pārlūka metodes tiek izpildītas 10 minūtēs, kamēr ģenētiskais algoritms izpildās ap pus minūti. Tā kā abi algoritmi iegūst vienu un to pašu risinājumu, tad var uzskatīt, ka ģenētiskie algoritmi ir labāka metodika optimāla risinājuma noteikšanai, lielas risinājumu telpas gadījumā;

- Bezgalīgas telpas gadījumā pilna pārlūka metodes nespētu sniegt risinājumu, bet ģenētiskie algoritmi noteiktu risinājumu, pie definētajiem algoritma parametriem (populācijas izmērs un apstāšanās kritēriji).

## 4.2. Iegūto rezultātu analīze un salīdzinājums ar ārsta nozīmētajām terapijām un vispārpieņemtām atveseļošanas vadlīnijām

Lai pārbaudītu atveseļošanās stratēģijas izvēles metodikas pareizību un novērtētu izstrādātās datorsistēmas precizitāti, tika veiktas sistēmas rezultātu pārbaudes. Tika atlasīti 19 pacienti, apkopoti to laboratoriskie un ārsta novērtējumi un formalizēti datu ievadei datorsistēmā. Visu pacientu ieraksti ir doti Pielikumā 9. Papildus tika saskaņots topoloģiskais modelis ar hipertensijas atveseļošanas vadlīnijām [Guid2003, Ērglis2007] ar mērķi salīdzināt savā starpā ārsta nozīmētās terapijas, izstrādāto datorsistēmu un vispārpieņemtās atveseļošanas vadlīnijas. Iegūtie rezultāti analizēti sadarbībā ar dr. med. I. Markoviču un ir atspoguļoti tabulā 4.2. (pilnīga sakritība, daļēja sakritība un nesakritība)

Tabula 4.2.

Ārsta, datorsistēmas un vadlīnijās noteiktās terapijas

Pacients	Ārsta nozīmētā terapija	Izstrādātā medicīnas sistēma	Vadlīnijas
1.P.S.	T1/T2/T3	T1-0.5/T2-0.5/T3-0.5	T1/T10
2.K.M.	T1/T4	T4-0.5/T5-0.5	T1/T3/T4/T10
3.S.V.	T1/T2	T2-0.5/T5-0.5	T10
4.L.D.	T1/T2/T5(T6)	T2-0.5/T4-0.5/T5-0.25	T1/ T10
5.E.A.	T2	T2-0.5	T10
6.Z.1.	T2/T4/T7	T2-0.5/T4-0.5/T7-0.5	T1/T2/T3/T4/T10
7.Z.2.	T1 /T2/T4/T6	T2-0.5/T5-0.5/T6-0.5/T7-0.5	T1/T3/T4/T10
8.Z.3.	T2/T5	T2-0.5/T5-0.5	T2
9.Z.4.	T2/T8	T2-0.5/T8-0.25	T2
10. Pac1	T1/T2/T3/T8	T2-0.5/T3-0.25/T8-0.25	T1/T2
11.Pac2	T2/T3/T4	T2-0.5/T3-0.25/T4-0.25	T1/T2 /T3/T10
12.Pac3	T2/T5	T2-0.5/T5-0.5	T2
13.Pac4	T2/T6	T2-0.5/T6-0.5	T2
14.Pac5	T1/T3/T4 /T7	T3-0.25/T4-0.5/T6-0.5/T7-0.5	T10
15.Pac6	T1/T3/T4/T7/T8	T3-0.25/T4-0.5/T6-0.5/T7-0.5/T8-0.25	T1/T3/T4/T10
16.Pac7	T1/T2/T8	T2-0.5/T6-0.5/T7-0.5	T2/T3
17.Pac8	T1/T2/T4/T7	T1-0.5/T2-0.5/T3-0.25/T7-0.5	T1/T4/T10
18.Pac9	T3	T2-0.5	T3
19.Pac10	T1/T2/T4/T7	T2-0.5/T3-0.25/T6-0.5/T7-0.5	T1/T4/T9

T1- ACEI, T2- Betaadrenoblokatori, T3- Kalcija antagonisti, T4- Diurētiķi, T5- Centrālie simpatolītiķi, T6- Selektīvie alfablokatori, T7- Statīni, T8- Antidiabētiskā terapija, T9- AT1 blokatori, T10- Alfa blokatori.

Pēc salīdzināšanas veiktie secinājumi:

1. Izstrādātā datorsistēma sniedz risinājumus, kas ir tuvi ārsta nozīmētajām terapijām un tā spēj atkārtot ārsta jeb eksperta lēmumu, tādējādi var uzskatīt, ka izstrādātā medicīnas datorsistēma pieder pie mākslīgā intelekta lietojumu klases. Kopumā no 19

gadījumos 8. ir novērota pilnīga izvēlēto terapiju sakritība un 9. gadījumos ir novērojama augsta terapiju sakritība. Izanalizējot šīs sakritības (tabula 4.8.), var secināt, ka datorsistēma ievēro daudz vairāk pacienta pavadošo simptomātiku un nozīmē efektīvāku terapiju nekā ārsts. Nereti ārsts nozīmējis terapiju, kas formāli nekādas izmaiņas pacienta stāvoklī neievieš un, pilnīgi iespējams, ka radītu papildus blakus efektus. Tikai divos gadījumos datorsistēma nozīmē mazāk efektīvu terapiju, kā to bija nozīmējis eksperts. Iespējams, ka šajos gadījumos ir pieļauta formālizācijas kļūda pacienta klīniskajos datos. Tāpat iespējama situācija, ka terapijas efektivitāte ir augsta, bet pārējie novērtējuma kritēriji to padara par mazāk optimālu;

2. Vadlīnijām novērojama zemāka atbilstība (6 pilnīgi sakrīt, 11 daļēji sakrīt, 2 pilnīgi nesakarīt), ko var pamatot ar to plašo pētījumu ģeogrāfiju, tendenci rekomendēt vairāk medikamentu (terapijas izvēle pēc principa „labāk iekļaut vairāk”), kamēr izstrādātā medicīnas sistēma apskata katru individuālo pacientu un tā pavadošo simptomātiku. Izstrādātā sistēmas pamatā ir ap 70 pacienta novērtējumu, kamēr vadlīnijas ietver ap 30 novērojumu, tādējādi sistēma spēj daudz labāk specificēt pacientu un raksturo personālās medicīnas klasi;
3. Galvenais kritērijs datorsistēmas novērtējumam ir rekomendēto terapiju pārklājums un kopējā precizitāte. Datorsistēma kopumā nenozīmē pilnīgi citas klases medikamentus, kas var kaitēt pacienta veselībai;
4. Izvēlēto terapiju nesakritību var pamatot ar izmaksu koeficienta esamību datorsistēmā un iespējamo neesamību ārsta izvēles metodikā. Iespējams, ka ārsts, nozīmējot terapijas, nav novērtējis un ievērojis to izmaksas. Datorsistēmā visus terapijas novērtējuma kritērijus var mainīt vai noņemt, tādējādi sistēma ir pielāgojama katram individuālam lēmuma pieņēmējam (ārstam);
5. Datorsistēma rekomendē kombināciju ar vairākām zemas devas terapijām, kas ir mūsdienu tendence arteriālās hipertensijas un citu kardiovaskulāro slimību ārstēšanā;
6. Vadlīniju rekomendācijas ir plašas un iekļauj vairāk medikamentus nekā ārsta un izstrādātās datorsistēmas nozīmētās terapijas. Tas galvenokārt norāda ārstēšanas virzienu, ko definē ārstēšanas vadlīnijas, lai netiktu nozīmētas pilnībā neatbilstošas terapijas. Nozīmētās terapijas ir plašas un nereti neefektīvas, jo neaptver visvairāk skartās organisma apakšsistēmu funkcijas. Šādām liela apjoma terapijām ir lielāks risks radīt nevēlamus blakus efektus, kas var pāraugt jaunās komplikācijās.

## SECINĀJUMI UN TURPMĀKIE PĒTĪJUMI

Dažādu funkcionējošu sistēmu un procesu izpēte ir aktuāla problēmsfēra dažādās inženierzinātnēs, kur par pamatu to apskatei tiek konstruēti matemātiskie modeļi. Topoloģiskās modelēšanas pieeja ir efektīvs instrumentārijs heterogēnu funkcionējošu sistēmu un procesu izpētei, nepilnīgas informācijas gadījumā. Tipisks nepilnīgs un nevienozīmīgas informācijas gadījums ir dažādu bioloģisko, patoģenētisko un citu ar medicīnas sfēru procesu izpētei. Disertācijas ietvaros ir izstrādāts metodiku kopums dažādu funkcionējošu sistēmu izpētei, pielietojot topoloģisko modelēšanu, ar mērķi noteikt sistēmas stāvokli un nepieciešamības gadījumā atjaunot tās normālu veikspēju, pakārtojot optimālus ārējo iedarbju kompleksus. Metodikas izstrādei un pielietojumam tiek apskatīts piemērs no medicīnas. Vispirms iteratīvā ceļā pielietojot ekspertu aptaujas metodikas tiek definēts vairāku slimību attīstību topoloģiskais modelis. Modelis iekļauj trīs kardiovaskulāras slimības un ārējās iedarbes- terapijas. Modelēšanas gaitā ir iespējams noteikt katru ārējo iedarbju kompleksa veikspēju pēc izstrādātiem pieciem efektivitātes kritērijiem. Efektivitātes kritēriji atspoguļo iedarbju kompleksa pozitīvās un negatīvās iezīmes un kalpo kā kvantitatīvā un kvalitatīvā informācija lēmuma pieņemšanai par rezultējošo iedarbju kompleksu. Lēmuma pieņemšana balstās uz daudzkriteriālās optimizācijas un/vai ģenētisko algoritmu lietojumiem, kas nosaka optimālu terapiju kompleksu katram individuālam pacientam.

Metodikas pārbaudei ir izstrādāta intelektuāla medicīnas sistēmas, kas ir balstīta uz ekspertu sistēmas struktūru un iekļauj zināšanu bāzi, lēmumu pieņemšanas moduli, secinājumu moduli un lietotāju saskarni. Pielāgojot izstrādāto medicīnas sistēmu, to ir iespējams izmantot reālā ārstu praksē.

Turpmākie pētījumu virzieni:

1. Medicīnas sistēmas testēšana, uzlabošana un ieviešana ārstu praksē;
2. Datu ieguves metožu lietojums pacienta slimības vēstures datu izguvei. Izstrādāt pieeju esošo datu formalizācijai un lietojumam izstrādātajai datorsistēmai;
3. Topoloģisko modeļu izveide citu funkcionālu sistēmu analīzei un atveseļošanai. Ir iestrādes liela apjoma molekulāru sistēmu modelēšanai un uzvedības prognozēšanai (sadarbībā ar Dr. Vangelis G. Daskalakis, Department of Environmental Science & Technology, Cyprus University of Technology);
4. Dinamiska sistēmas atveseļošanas pieejas izstrāde;
5. Topoloģiskā modeļa izveide pielietojot ģenētisko programmēšanu.

## LITERATŪRA

- [Belev1962] Belevitch V. Summary of the history of circuit theory. Proceedings of the IRE, vol. 50, iss. 5, 1962, pp. 848-855
- [Bender1978] Bender E. A. An Introduction to Mathematical Modelling, Dover, New York, USA, 1978, p. 256
- [Cauer2000] Cauer E., Mathis W., Pauli R. Life and Work of Wilhelm Cauer (1900 – 1945), Proceedings of the Fourteenth International Symposium of Mathematical Theory of Networks and Systems (MTNS2000), p4, Perpignan, 2000
- [Cauer1941] Cauer W. Theorie der linearen Wechselstromschaltungen, vol. I, Akad. Verlags-Gesellschaft Becker und Erler, Leipzig, 1941
- [Coll2003] Collette Y., Siarr P. Multiobjective optimization: principles and case studies. 1st ed. Springer 2003. Corr 2nd printing, 2003, p. 293
- [Cormen2009] Cormen T. H., Leiserson C. E., Rivest R. L., Stein C. Introduction to Algorithms (3rd ed.), MIT Press and McGraw-Hill, 2009, p. 1312
- [Dasgupta2006] Dasgupta S., Papadimitriou C. H., Vazirani U. V. Algorithms 1 edition, McGraw-Hill Science/Engineering/Math, 2006, p. 336
- [Deb2001] Deb K. Multi-Objective Optimization Using Evolutionary Algorithms, John Wiley & Sons inc., New York, USA, 2001, p. 518
- [Dejong1975] DeJong K. The Analysis and behaviour of a Class of Genetic Adaptive Systems. PhD thesis, University of Michigan, 1975
- [Durkin1994] Durkin J. Expert System: Design And Development, Macmillan Publishing Company inc., New York, USA, 1994, p. 800
- [Durkin1998] Durkin J. Certainty Theory, 1st eidition: Expert System: Design and Development, Macmillan Publishing Company inc., 1998, pp. 350-353
- [Erglis2007] Ērglis A, Kalvelis A, Lejnicks A, Dzērve V., Latkovskis G., Mintāle I, Zakke I., Rasa i.. Kardiovaskulāro slimību (KVS) profilakses vadlīnijas, Rīga, 2007
- [Giarr1994] Giarratano J. C., Riley G. Expert Systems: Principles and Programming, PWS Publishing Company/ International Thomson, Boston, USA, 1994, p. 644
- [Goldb1988] Goldberg D. Genetic Algorithms, Addison Wesley, 1988
- [Goldb1989] Goldberg D. Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning, Addison-Wesley Publishing Company, Reading, Massachusetts, USA, 1989, p. 432
- [Holland1975] Holland J. H. Adaptation in natural and artificial system, Ann Arbor, The University of Michigan Press, 1975, p. 183
- [Jaimes2008] Jaimes A. L., Coello Coello C. A. An Introduction to Multi-Objective Evolutionary Algorithms and Some of Their Potential Uses in Biology. Applications of Computational Intelligence in Biology, 2008, pp. 79-102
- [Karp2011a] Karpics I., Markovics Z., Markovica I. Composition of United Multiple Diseases Evolution Topological Model. Proceedings of Intelligent Systems and Informatics (SISY 2011): IEEE 9th International Symposium, Subotica, Serbia, 2011, pp. 65-69
- [Karp2011b] Karpics I., Markovics Z. Development and evaluation of normal performance recovery method of a functional system. Scientific proceedings of 9<sup>th</sup> IEEE International Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics, 2011, pp. 171-175
- [Karp2010a] Karpics I., Markovics Z. Development of pathogenesis topological model node evaluation complex. Proceedings of 14th International Conference Biomedical Engineering, Technologia, Kaunas, Lithuania, 2010, pp. 163-166

- [Karp2009a] Karpics I., Markovics Z. Improvement and Assessment of the Effective Therapy Selection Method. Proceedings of 13th International Conference Biomedical Engineering, Technologia, Kaunas, Lithuania, 2009, pp 219-223
- [Karp2008a] Karpics I., Markovica I., Markovics Z. Most effective two therapies combination detection approach. Proceedings of 12th International Conference Biomedical Engineering, Technologia, Kaunas, Lithuania, 2008, pp 234-236
- [Karp2008b] Karpics I., Markovics Z., Markovica I. Arterial Hypertension Therapy Selection by Using Topological Modeling and Production Law Logic. Proceedings of AITH'08- Advanced information and telemedicine technologies for health, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, 2008, pp 54-58
- [Kend1990] Kendall M. G., Gobbons J. D. Correlation methods, 5th edition, Arnold, London, UK, 1990, pp. 114-121
- [Kolm1957] Kolmogorov A. N., Fomin S. V. Elements of the theory of functions and functional analysis Volume 1. Metric and Normed Spaces, Dover publications, New York, USA, 1957, p. 129
- [Kolm1961] Kolmogorov A. N., Fomin S. V. Elements of the theory of functions and functional analysis Volume 2. Measure. The Lebesgue integral. Hilbert space, Dover publications, New York, USA, 1961, p. 128
- [Mark2000a] Markovitch Z., Markovitcha I. Modeling and diagnostics. In E. Carson & E. Salzseider (ed.), Modeling and control in biomedical systems 2000 IFAC Symposium, Germany, 2000, pp. 157-160
- [Mark2000b] Markovitch Z., Markovitcha I. Modelling as tool for therapy selection. In simulation and modelling 14- th European simulation multiconference, ESM Belgium, 2000, pp. 621-623
- [Mark2002a] Markovičs, Z., Markoviča, I., Makarovs, J. Alternatīva koncepcija terapijas izvēlei, The Alternative Conception on Therapy Selection, Rīgas Tehniskās universitātes zinātniskie raksti. 5.sēr., Datorzinātne. - 11.sēj.: Datorvadības tehnoloģijas (2002), pp. 19-27
- [Mark2009] Markovičs Z. Ekspertu novērtējumu metodes. Rīga : RTU Izdevniecība, 2009, 110. lpp.
- [Marl2004] Marler R. T., Arora J. S. Survey of multi-objective optimization methods for engineering Struct Multidisc Optim 26, 2004, pp. 369-395
- [Negnev2002] Negnevitsky M. Artificial Intelligence. A Guide to Intelligent Systems, Pearson Education Limited, 2002, p. 394
- [Newell1958] Newell A., Shaw J. C., Simon H. A. Elements of a theory of human problem solving, Psychological Review, vol. 65, 1958, pp. 151-166
- [Newell1972] Newell A., Simon H. A. Human problem solving, Prentice hall, Englewood Cliffs, Nj, USA
- [Osis1969] Osis J. Topological Model of System Functioning. Automatics and Computer Science, -J. of Acad. Of Sc, nr. 6, Riga, Latvia, 1969, pp. 44-50
- [Osis1991a] Osis J. Topoloģiskie modeļi tehniskajā un medicīniskajā diagnostikā, attēlu pazīšanā un ekspertu sistēmās Latvijā. Vispasaules Latviešu Zinātņu Kongress, Rakstu krājums, 5.sēj., Rīga, 1991.
- [Pareto1906] Pareto V. Manuale di Economica Politica, Societa Editrice Libraria. Milan; translated into English by A.S. Schwier as Manual of Political Economy, edited by A.S. Schwier and A.N. Page, 1971, New York, USA
- [Parlos2000] Parlos P. M. Multi-Criteria Decision Making Methods: A Comparative Study, Kluwer Academic Publishers, 2000, p. 288
- [Talbi2009] Talbi E. G. Metaheuristics - From Design to Implementation, Wiley, 2009, p. 593

- [Zbign2004] Zbigniew M, Fogel D. B. How to Solve It: Modern Heuristics. 2nd ed. Revised and Extended, 2004, XVIII, p. 554
- [Zhou2002] Zhou X. H., McClish D. K., Nancy A. O. Statistical Methods in Diagnostic Medicine (Wiley Series in Probability and Statistics), Wiley- interscience. John Wiley & Sons., New York. USA, 2002, p. 464
- [Zitzler1999] Zitzler E., Thiele L. Multiobjective Evolutionary Algorithms: A Comparative Case Study and the Strength Pareto Approach. IEEE Transactions on Evolutionary Computation, vol. 3(4), 1999, pp. 257-271
- [Zitzler2000] Zitzler E., Deb K., Thiele L. Comparison of multiobjective evolutionary algorithms: empirical results. Evol Comput, vol 8(2), 2000 pp. 173-195