

Univerzitet u Beogradu
Matematički fakultet

Matematički modeli rasta tumora

Master teza

Kandidat: Mirjana Stanojević 1132/2016

Mentor: Profesor Dr. Milan Dražić

Septembar 2019

Sadržaj

1	Uvod	2
2	Istorijat	3
3	Tumori	4
4	Modeli zasnovani na običnim diferencijalnim jednačinama	5
4.1	Logistički model	6
4.2	Gompertz-ov model	9
4.3	Von Bertalanffy-ev model	11
4.4	Gyllenberg-Webb model	13
5	Modeli zasnovani na parcijalnim diferencijalnim jednačinama	15
5.1	Modeli sa strukturiranom populacijom	15
5.2	Modeli zasnovani na parcijalnim diferencijalnim jednačinama drugog reda .	18
6	Ćelijski automati	19
7	Validacija modela	20
7.1	Podaci	21
7.2	Metod najmanjih kvadrata	23
7.3	Logistički model	24
7.4	Gompertz-ov model	27
7.5	Von Bertalanffy-ev model	27
7.6	Gyllenberg-Webb model	28
7.7	Najbolji modeli	30
8	Zaključak	31
9	Dodatak	33
9.1	Dobijene vrednosti greške	33
9.2	Vrednosti kvaliteta modela	40
9.3	MATLAB kod	55
10	Literatura	77

1 Uvod

Postoji veliki broj modela koji se bave tumorima, a neki od njih su su modeli za rast tumora, za širenje metastaza, za formiranje krvnih sudova u tumorima, za razvoj tumora oko krvnog suda, modeli koji predstavljaju pojedinačne faze u razvoju tumora itd. Posebni modeli su napravljeni za razmatranje efekata lečenja (hemoterapije i zračenja).

Iako većina pomenutih modela nije konstruisana za modeliranje tumora, koriste se u te svrhe. Sa druge strane, postoje modeli koji se mogu primeniti samo na rak, a neki od njih su modeli širenja metastaza. Najčešće se za modeliranje tumora koriste diferencijalne jednačine i teorija verovatnoće.

U ovom radu bavićemo se modelima rasta sferoidnih tumora u kojima nema krvnih sudova i kod kojih nije prisutno lečenje. Takvi tumori mogu, ali ne moraju biti maligni. Ovakvi modeli se mogu modifikovati da uključe efekte lečenja ali se time ovom prilikom nećemo baviti. Oni imaju pre svega teoretsku primenu jer se ne koriste za lečenje pacijenata. Neki od ovih modela se koriste pri testiranju lekova.

Većina modela koji će ovde biti razmatrani nisu formirani za modeliranje tumora, već najčešće za modeliranje rasta populacije, a kasnije se pokazalo da mogu da se koriste i za modeliranje rasta tumora bez uticaja lečenja (videti [14]).

Podaci koji će biti korišćeni u ovom radu dobijeni su merenjima tumora laboratorijskih životinja. Podaci su preuzeti iz radova [6] i [10]. Za eksperimente u laboratorijskim uslovima koriste se miševi i pacovi koji su genetski modifikovani tako da imaju oslabljen imuni sistem. Njima je presađen deo tkiva tumora čoveka ili životinje ili im je tumor nastao na neki drugi način. U slučaju životinja sa presađenim tkivom govorimo o tzv. PDX (Patient Derived Xenograft) modelima (više o ovoj temi u [16]).

Za lakše razmatranje ovih modela napravićemo sledeće pretpostavke:

- U svim modelima pretpostavljamo da tumor samo raste i da ne dolazi do formiranja krvnih sudova, a samim tim ni do metastaza. Ova situacija odgovara *in vitro* eksperimentima, kao i početnim stadijumima rasta svih tumora. Ne može se tvrditi da su izmereni podaci upotrebljeni u ovom radu zaista sa tumora u kojima nije došlo do formiranja krvnih sudova ili do metastaza.
- U svim modelima pretpostavljamo da nije prisutno lečenje, tj. da tumor neometano raste. Ovo tvrđenje je tačno za podatke u ovom radu.

U prvom delu rada su izlaganje problema kojim se bavimo. Drugi deo čine modeli zasnovani na običnim diferencijalnim jednačinama, parcijalnim diferencijalnim i integrodiferencijalnim jednačinama i ćelijskim automatima. Treći deo je posvećen validaciji modela predstavljenih u drugom delu. Modeli su testirani korišćenjem podataka preuzetih iz [6] i [10]. Nakon toga je određeno koji model najbolje predstavlja date podatke.

2 Istorijat

Pre nego što počnemo priču o modelima upoznaćemo se sa istorijskim razvojem modela tumora.

Potreba za matematičkim opisom procesa koji se dešavaju u tkivu tumora javlja se u prvoj polovini dvadesetog veka. U to vreme vršeni su eksperimenti sa X-zracima na laboratorijskim životinjama. Istraživačima je bio potreban objektivni kriterijum za procenu efekata zračenja. U to vreme počinje korišćenje modela rasta populacije za modeliranje rasta tumora. Vršeni su eksperimenti kojima je ustanovljeno da, iako tumor u početku raste eksponencijalnom brzinom, njegova brzina se postepeno smanjuje do linearne.

U isto vreme počinje i korišćenje modela difuzije kiseonika u tkivu. Ti modeli primenjivani su na tkivo tumora jer su istraživači primetili da na ćelije bliže centru tumora slabije deluju X-zraci zato što one imaju manje kiseonika. U vezi sa ovim zapažanjima je i zapažanje da se samo ćelije površinskog sloja tumora aktivno dele. Ostale ili miruju ili su mrtve. Ovo dovodi do toga da tumor eksponencijalno raste dok se ne formira sloj mirujućih ćelija, a od tog trenutka brzina rasta teži linearnoj.

Mirujuće ćelije su ćelije koje se ne dele. Za njih se kaže da su u G_0 fazi interfaze. Interfaza je deo ćelijskog ciklusa između dve deobe u kome se ćelija priprema za deobu. Ukoliko iz nekog razloga ćelija ne može da počne sa deobom ona postaje mirujuća ćelija dok se ne steknu uslovi za deobu ili ne nastupi ćelijska smrt. Ćelijska smrt nastupa mehanizmom apoptoze ili mehanizmom nekroze. Ukoliko dođe do oštećenja DNK molekula ili do oštećenja proteina u ćeliji, ćelija izvršava samoubistvo mehanizmom apoptoze. U ovom obliku ćelijske smrti dolazi do rastvaranja jezgra i unutrašnjosti ćelije dok ćelijska membrana ostaje netaknuta. To dovodi do brzog uklanjanja ostataka ćelije, bez reakcije imunog sistema. Apoptoza je tip ćelijske smrti koji deluje na pojedinačnim ćelijama. Nekroza je tip ćelijske smrti grupa ćelija. Nekroza je tip ćelijske smrti gde usled spoljašnjih faktora, kao što su povrede, umire veliki broj ćelija. Nekroza se u tumorima javlja u centru tumora kada do ćelija u ovom delu tumora ne dopiru kiseonik i hranljive materije. U slučaju nekroze, dolazi do raspada ćelije uključujući i ćelijsku membranu i sadržaj mrtve ćelije meša se sa vanćelijskom masom, što dovodi do reakcije imunog sistema i do zapaljenja.

Od druge polovine dvadesetog veka počinju da se razmatraju modeli koji objašnjavaju smanjenje brzine rasta tumora koje se dešava po završetku eksponencijalnog rasta. Nakon modela koji razmatraju usporenje rasta tumora počinje istraživanje nastanka i razvoja krvnih sudova u tumoru. Primećeno je da tkivo tumora u *in vitro* uslovima, ili presađeno u određene organe, ne raste više od određene veličine, bez obzira na to što su mu obezbeđene sve potrebne hranljive materije. Tada je uvedena pretpostavka da su za stalni rast tumora potrebni krvni sudovi. U ovom periodu počinje interesovanje za rast tumora koji nemaju krvne sudove.

Istraživanje uticaja ostataka nekroze centralnog dela tumora, kiseonika i hranljivih materija u tumorima bez krvnih sudova rađena su krajem dvadesetog veka. Modeli razvijani u ovom periodu koriste parcijalne diferencijalne i integro-diferencijalne jednačine.

Krajem dvadesetog veka i početkom dvadesetprvog razvijaju se modeli kojima se opisuju metastaze. Za ove modele koriste se diferencijalne jednačine i teorija verovatnoće.

Početkom dvadesetprvog veka javljaju se modeli migracije ćelija u tumorima, višefazni modeli, modeli koji razmatraju efekte pritiska ćelija i modeli interakcije imunog sistema i tumora.

3 Tumori

Da bi mogli da se bavimo modelima tumora, moramo prvo da se upoznamo sa problemom koji modeliramo. Definicije tumora, podele i razlike među vrstama tumora preuzeti su iz [18].

Kada u nekom tkivu postoji poremećaj rasta ćelija izazvan mutacijama u jednoj ćeliji i njenom potomstvu kažemo da u tom tkivu postoji *neoplazma*. Mutacije izazivaju povećanu proliferaciju, tj. deljenje ćelija. Trenutno nije poznato šta tačno izaziva mutacije. Pre nego što je otkriven DNK, definicija neoplazme je bila da je to masa tkiva čiji rast prevazilazi i nije koordinisan sa normalnim tkivima, i nastavlja se na isti način nakon prestanka uzroka ubrzanog rasta. Termin *tumor* koristi se kao sinonim za neoplazmu, iako može da označava i otok ili masu tkiva.

Tumori se mogu podeliti u dve klase: benigne - dobroćudne i maligne - zloćudne odnosno kancere. Osnovna razlika između benignih i malignih tumora je to što se maligni šire na druga tkiva i organe, dok benigni rastu na jednom mestu i ne šire se na druga mesta. Ovo ne znači da benigni tumori nisu smrtonosni. Može se desiti da benigni tumor dostigne velike dimenzije i da sama njegova masa dovede do smrti. Takođe, nisu ni svi maligni tumori smrtonosni - kod nekih vrsta malignih tumora moguće je izlječenje ako se tumor otkrije na vreme.

Postoje i druge razlike među ovim klasama: na primer, ćelije benignih tumora su gotovo iste, u smislu njihovog izgleda i funkcije, kao normalne ćelije datog tkiva, dok su ćelije malignih tumora primetno različite. Na ovaj način se u nekim slučajevima posmatranjem tkiva pomoću mikroskopa može utvrditi da li je tumor benigni ili maligni.

Uobičajena je pretpostavka da maligni tumori brzo rastu, dok benigni sporo rastu, ali to nije potpuno tačno. To jeste najčešći slučaj, ali postoje benigni tumori koji brzo rastu, kao i maligni koji sporo rastu.

Kada je reč o matematičkim modelima, termini *tumor* i *kancer* se koriste kao sinonimi. Naime, pod pretpostavkama iznesenim u uvodnom delu ovog rada, modelirani tumor ima odlike benignog tumora iako se model koristi za predviđanje rasta malignog tumora, što je posledica pretpostavke da nije došlo do metastaza. U praksi se dešava da maligni tumor prvo raste do određene veličine, pa tek onda počinje da se širi na druga tkiva. Ovo je upravo ponašanje koje koristimo da bismo modelirali rast na način na koji je to učinjeno u ovim modelima.

Postavlja se pitanje koliko je model koristan ako modeliramo maligne tumore na ovaj način. Odgovor na to pitanje je sledeći: Ovakvi modeli se ne koriste za predviđanje stanja pacijanta niti za određivanje terapije pacijetu, oni se koriste za testiranje lekova ili u teorijske svrhe. Kada je testiranje lekova u pitanju, ono se u početku vrši na laboratorijskim životinjama i u toj fazi se mogu koristiti ovi modeli da bi se dobila procena uticaja leka na tumor. U ovom radu jedan od korišćenih skupova podataka su podaci kontrolne grupe korišćene za ispitivanje lekova. U datom ispitivanju korišćen je Gompertz-ov model o kome će biti reči u sledećem delu.

Mehanizam rasta tumora koji koristimo prilikom modeliranja se može opisati na sledeći način:

1. U jednoj ili više ćelija javi se mutacija zbog koje se poremeti mehanizam ćelijske deobe. Mutaciju nasleđuju ćerke ćelije s tim da i one mogu imati svoje dodatne mutacije.
2. Izazvano deobom ćelija, tkivo tumora raste. Usled rasta tkiva ćelije u dubljim slojevima tkiva dobijaju sve manje i manje hranljivih materija i kiseonika. Zbog toga prvo ulaze u stanje mirovanja nakon čega umiru. U ovom periodu tumor ima tri sloja: površinski, u kome su proliferirajuće ćelije, srednji, u kome su mirujuće ćelije i unutrašnji, u kome su mrtve ćelije. Ovo je mehanizam koji se koristi u modelima u ovom radu. Dalji koraci se u ovim modelima ne razmatraju.
3. Usled nedostatka hranljivih materija ćelije tumora luče materije koje podstiču formiranje krvnih sudova. Nemaju svi tumori sposobnost da izazovu formiranje krvnih sudova. U ranim fazama razvoja tumori nemaju sposobnost da izazovu formiranje krvnih sudova, zbog čega ostaju mali i tu veličinu mogu imati godinama, sve dok se ne desi promena (eng. angiogenetic switch) i ćelije tumora počnu da proizvode materije koje podstiču formiranje krvnih sudova. Kada se krvni sudovi formiraju tumor ima svoj deo krvotoka koji ga hrani.
4. Ako je tumor maligni, onda njegove ćelije ulaze u okolno tkivo i krvne i limfne sudove, i tim putem dospevaju do drugih tkiva gde nastaju metastaze, što znači da ceo proces počinje ponovo pod dejstvom ćelije koja je došla iz prvog tumora. Važno je pomenuti da, iako veliki broj ćelija polazi iz originalnog tumora, manje od 0.1% formira metastaze. Ako je tumor benigni, do ove faze ne dolazi.

4 Modeli zasnovani na običnim diferencijalnim jednačinama

U ovom delu biće predstavljeni modeli rasta tumora modelovani kao Košijevi problemi običnih diferencijalnih jednačina i sistema običnih diferencijalnih jednačina. U nastavku će biti izložena četiri modela iz literature([6], [19] i [7]) zajedno sa modifikacijama.

Radi jednostavnosti, uvodimo sledeću pretpostavku:

- U svim modelima posmatramo samo zapreminu tumora V . Ova veličina proporcionalna je masi tumora m i broju ćelija tumora N i zato se svi ovi modeli mogu

koristiti i za masu i za broj ćelija u identičnom obliku kao za zapreminu. Ovde koristimo zapreminu jer su nam data merenja zapremine u eksperimentalnim podacima. Početnu zapreminu tumora obeležavamo sa V_0 .

Dobre strane ovih modela su to što skoro svi imaju analitičko rešenje i mali broj parametara čineći račun potreban za validaciju jednostavnijim. Loša strana ovih modela je to što se tumor uglavnom tretira kao bilo koja populacija, a mehanizam pomenut u prethodnom delu se uglavnom zanemaruje. Izuzetak je Gyllenberg-Webb model. Efekti zanemarivanja mehanizma rasta tumora se najbolje vide na podacima koji nisu samo rastući. Jedna grupa izmerenih podataka koje ćemo koristiti je takva. Na ovim podacima modeli koji tretiraju tumor kao bilo koju populaciju nemaju dobre rezultate.

Modeli koji tretiraju tumor kao bilo koju populaciju modeli se loše ponašaju ako se u model uključi lečenje. Ako se traži najmanja količina leka potrebna da se ubije tumor i u svaki model se uvrsti isti izraz za lečenje dobijaju se drastično različiti rezultati u pogledu količine leka. O razlikama u količini leka potrebnoj da se ubije tumor predviđenim modelima koje ćemo predstaviti u nastavku se govori u [9]. Razlike u predviđenoj količini leka mogu biti jedan od razloga zašto se modeli predstavljeni u ovom poglavlju ne koriste u predviđanju lečenja.

4.1 Logistički model

Logistički model je jedan od najjednostavnijih modela korišćenih za modeliranje rasta tumora. Iako je prvenstveno definisan za opisivanje rasta populacije, logistički model može dobro da opiše period u kome tumor usporeno raste, odnosno period koji se javlja nakon njegovog ubrzanog rasta.

Osim osnovnog modela razmatraćemo i jednu njegovu modifikaciju, takozvani generalizovani logistički model. Ovo će biti izloženo slično kao u [6].

Logistički model sadrži takozvani kapacitet staništa K . Ova veličina inače govori o tome koliko jedinki najviše može da živi u posmatranom staništu. U terminima rasta tumora ova veličina osigurava usporenje rasta nakon faze početnog brzog rasta.

Logistički model se može opisati korišćenjem sledećeg Košijevog problema:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= aV \left(1 - \frac{V}{K} \right) \\ V|_{t=0} &= V_0, \end{aligned} \tag{1}$$

gde parametar a opisuje brzinu deljenja ćelija. Za posmatranje rasta prirodno je pretpostaviti da je $a > 0$, mada se u opštem slučaju može biti i $a \leq 0$ (tada se veličina populacije smanjuje).

Eksplisitno rešenje Košijevog problema (1):

$$V(t) = \frac{V_0 K}{V_0 + (K - V_0)e^{-at}} \tag{2}$$

dobijeno, na sledeći način:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= aV \left(1 - \frac{V}{K}\right) \\ \Leftrightarrow \frac{dV}{V \left(1 - \frac{V}{K}\right)} &= a dt\end{aligned}$$

a zatim se njegovim integraljenjem dobija da je

$$\int \frac{dV}{V \left(1 - \frac{V}{K}\right)} = at + C, \quad C = \text{const.}$$

Smenom $u = \frac{V}{K}$, $V = Ku$, $dV = Kdu$ prethodni izraz se može napisati na sledeći način:

$$\int \frac{du}{u(1-u)} = at + C$$

rešenje integrala je sledeći izraz:

$$\Rightarrow \ln \frac{u}{1-u} = at + C.$$

Kada vratimo smenu dobija se:

$$\begin{aligned}\ln \frac{\frac{V}{K}}{1 - \frac{V}{K}} &= at + C \\ \Rightarrow \frac{V}{K - V} &= e^{at} D, \quad D = e^C.\end{aligned}\tag{3}$$

Uvođenjem početnog uslova $V|_{t=0} = V_0$ dobija se:

$$\begin{aligned}\frac{V_0}{K - V_0} &= D \\ \Rightarrow \frac{V}{K - V} &= e^{at} \frac{V_0}{K - V_0} \\ \Rightarrow V &= K e^{at} \frac{V_0}{K - V_0} - V e^{at} \frac{V_0}{K - V_0} \\ \Rightarrow V &= \frac{\frac{K e^{at} V_0}{K - V_0}}{1 + \frac{e^{at} V_0}{K - V_0}} \\ \Rightarrow V &= \frac{V_0 K e^{at}}{V_0 e^{at} + K - V_0}\end{aligned}$$

što konačno daje:

$$V = \frac{V_0 K}{V_0 + (K - V_0)e^{-at}}.$$

Umesto logističkog modela može se posmatrati generalizovani logistički model. Generalizovani logistički model se, takođe, zapisuje u formi Košijevog problema, na sledeći način:

$$\frac{dV}{dt} = aV \left(1 - \left(\frac{V}{K} \right)^\nu \right) \quad (4)$$

$$V|_{t=0} = V_0.$$

Kao i kod običnog logističkog modela i ovde se javljaju parametri a , K i V_0 , sa istim značenjem kao kod logističkog modela, a osim njih, u ovom modelu javlja se, dodatni parametar ν . Pretpostavlja se da je $\nu \neq 0$ i $a > 0$.

EksPLICITNO rešenje problema (4) je:

$$V(t) = \frac{V_0 K}{(V_0^\nu + (K^\nu - V_0^\nu)e^{-a\nu t})^{\frac{1}{\nu}}}.$$

EksPLICITNO rešenje za logistički model dobija se iz eksPLICITNOG rešenje za generalizovani logistički model kada se stavi $\nu = 1$.

Do rešenja problema (4) dolazimo tako što se polazna jednačina transformiše u njoj ekvivalentan oblik a zatim integriše:

$$\frac{dV}{dt} = aV \left(1 - \left(\frac{V}{K} \right)^\nu \right), \quad \nu > 1$$

$$\Leftrightarrow \frac{dV}{V \left(1 - \left(\frac{V}{K} \right)^\nu \right)} = a dt.$$

Integraljenjem poslednjeg izraza dobija se:

$$\int \frac{dV}{V \left(\frac{K^\nu - V^\nu}{K^\nu} \right)} = at + C, \quad C = \text{const.}$$

odnosno:

$$\int \frac{K^\nu}{V(K^\nu - V^\nu)} dV = at + C$$

$$\Rightarrow \int \frac{K^\nu}{V(K^\nu - V^\nu)} dV = \int \frac{K^\nu - V^\nu + V^\nu}{V(K^\nu - V^\nu)} dV = \int \frac{dV}{V} + \int \frac{V^{\nu-1}}{K^\nu - V^\nu} dV.$$

Smenom $K^\nu - V^\nu = x$, $-\nu V^{\nu-1} dV = dx$ u drugom integralu dobijamo:

$$\int \frac{dV}{V} - \frac{1}{\nu} \int \frac{dx}{x} = \ln V - \frac{1}{\nu} \ln (K^\nu - V^\nu) = at + C$$

$$\Rightarrow \ln \frac{V}{(K^\nu - V^\nu)^{\frac{1}{\nu}}} = at + C$$

$$\Rightarrow \frac{V}{(K^\nu - V^\nu)^{\frac{1}{\nu}}} = e^{at} D, \quad D = e^C$$

$$\Rightarrow \frac{V^\nu}{K^\nu - V^\nu} = e^{at\nu} D^\nu$$

Uvođenjem početnog uslova $V|_{t=0} = V_0$ dobija se:

$$\frac{V_0}{(K^\nu - V_0^\nu)^{\frac{1}{\nu}}} = D, \quad \frac{V_0^\nu}{K^\nu - V_0^\nu} = D^\nu$$

$$\begin{aligned}
\Rightarrow V^\nu &= K^\nu e^{at\nu} D^\nu - V^\nu e^{at\nu} D^\nu \\
\Rightarrow V &= \frac{K e^{at} D}{(1 + e^{at\nu} D^\nu)^{\frac{1}{\nu}}} \\
\Rightarrow V &= \frac{\frac{K e^{at} V_0}{(K^\nu - V_0^\nu)^{\frac{1}{\nu}}}}{\left(1 + \frac{V_0^\nu e^{at\nu}}{K^\nu - V_0^\nu}\right)^{\frac{1}{\nu}}} \\
\Rightarrow V &= \frac{K e^{at} V_0}{(V_0^\nu e^{at\nu} K^\nu - V_0^\nu)^{\frac{1}{\nu}}}
\end{aligned}$$

što posle sređivanja daje:

$$\Rightarrow V = \frac{K V_0}{(V_0^\nu + (K^\nu - V_0^\nu) e^{-at\nu})^{\frac{1}{\nu}}}$$

Pošto logistički i generalizovani logistički model imaju eksplicitna rešenja, ta rešenja će biti korišćena za validaciju.

4.2 Gompertz-ov model

Gompertz-ov model razvijen je u prvoj polovini devetnaestog veka za potrebe aktuaru. Od prvobitne primene u ekonomiji, došlo je do primene u biologiji u modeliranju rasta populacije, i do modeliranja rasta tumora (videti [14] i [9]). Gompertz-ov model se smatra dobrim modelom za opisivanje procesa širenja tumora dojke i pluća. Gompertz-ov model specifičan je po tome što ima više različitih oblika. Ovde će biti predstavljena četiri oblika ovog modela.

Gompertz-ov model predstavlja sledeći Košijev problem:

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt} &= a e^{-bt} V \\
V|_{t=0} &= V_0.
\end{aligned} \tag{5}$$

Parametar a predstavlja početnu brzinu proliferacije ćelija tumora, a b intenzitet opadanja brzine proliferacije. Intenzitet opadanja brzine proliferacije oslikava usporavanje rasta tumora nakon nekog vremena od početnog brzog rasta.

Analitičko rešenje Gompertz-ovog modela može se izraziti na sledeći način:

$$V(t) = V_0 e^{\frac{a}{b}(1-e^{-bt})}$$

uz uslov da je $a \geq 0$ i $b \neq 0$. Tačnije, parametar b mora biti pozitivan: ako je $b < 0$ onda

$$\lim_{t \rightarrow \infty} V(t) = +\infty,$$

a mi želimo konačnu graničnu vrednost.

Eksplicitno rešenje Gompertz-ovog modela dobijamo na sledeći način:

$$\frac{dV}{dT} = a e^{-bT} V$$

$$\begin{aligned}
&\Rightarrow \int \frac{dV}{V} = \int ae^{-bt} dt \\
&\Rightarrow \ln V = -\frac{a}{b}e^{-bt} + C, \quad C = \text{const.} \\
&\Rightarrow V = e^{-\frac{a}{b}e^{-bt}} D, \quad D = e^C.
\end{aligned}$$

Kada ubacimo početni uslov $V|_{t=0} = V_0$ dobijamo:

$$\begin{aligned}
V_0 &= e^{-\frac{a}{b}} D \Rightarrow D = \frac{V_0}{e^{-\frac{a}{b}}} \\
V &= V_0 e^{-\frac{a}{b}e^{-bt}} e^{\frac{a}{b}}
\end{aligned}$$

Što konačno daje:

$$V = V_0 e^{\frac{a}{b}(1-e^{-bt})}. \quad (6)$$

Označimo sa K kapacitet staništa, $K = V_0 e^{\frac{a}{b}}$. Iz (6) sledi da je

$$V = V_0 e^{\frac{a}{b} - \frac{a}{b}e^{-bt}} = \frac{V_0 e^{\frac{a}{b}}}{e^{\frac{a}{b}e^{-bt}}} = \frac{K}{e^{\frac{a}{b}e^{-bt}}}.$$

Odatle sledi da je $\ln \frac{K}{V} = \frac{a}{b}e^{-bt}$. Zamenom ove jednakosti u jednačinu Gompertz-ovog modela dobija se

$$\frac{dV}{dt} = bV \ln \frac{K}{V}. \quad (7)$$

Ova nova jednačina ekvivalentna je polaznoj jednačini ovog modela.

Uvedimo sada nove oznake: $y = V$ i $x = \ln \frac{K}{V}$. Iz prethodne jednačine odmah sledi $y' = byx$, a za x' važi: $x' = \left(\ln \left(\frac{K}{V}\right)\right)' = \frac{V}{K} \frac{-K}{V^2} V' = \frac{-bVx}{V} = -bx$. Na taj način dobijamo sistem (8).

Problem (5) se može izraziti kao sistem diferencijalnih jednačina:

$$\begin{aligned}
x' &= -bx \\
y' &= byx
\end{aligned} \quad (8)$$

Jednačina (7) zajedno sa početnim uslovom $V(0) = V_0$ daje treći oblik Gompertz-ovog modela.

Ukoliko jednakost (7) zapišemo kao $\frac{dV}{dt} = bV(\ln K - \ln V) = bV \ln K - bV \ln V$ i $b \ln K$ označimo sa K_1 , a b sa K_2 , onda se problem (5) može zapisati kao:

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt} &= K_1 V - K_2 V \ln V \\
V|_{t=0} &= V_0.
\end{aligned} \quad (9)$$

Za testiranje matematičkog modela (5), koristićemo eksplicitno rešenje problema (5), tj. izraz (6).

4.3 Von Bertalanffy-ev model

Von Bertalanffy-ev model je jedan od modela korišćenih za modeliranje rasta organizama. U literaturi se ovaj model smatra dobrim za predviđanje rasta ljudskih tumora.

Von Bertalanffy-ev model se može predstaviti sledećim Košijevim problemom:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= aV^\gamma - bV \\ V|_{t=0} &= V_0.\end{aligned}\tag{10}$$

Ponekad se za Von Bertalanffy-ev model koristi izraz $\frac{dV}{dt} = aV^{\frac{2}{3}} - bV$, iako on predstavlja specijalan slučaj modela (10). U takvim situacijama se model (10) naziva **upoštenim Von Bertalanffy-evim modelom**. U nastavku ćemo za model (10) koristiti oznaku VB model.

Do eksplicitnog rešenja modela (10), $V = \left(\frac{a}{b} + \left(V_0^{1-\gamma} - \frac{a}{b}\right)e^{-b(1-\gamma)t}\right)^{\frac{1}{1-\gamma}}$, dolazi se tako što se prvo izraz:

$$V' = aV^\gamma - bV$$

podeli sa V^γ

$$V^{-\gamma}V' = a - bV^{1-\gamma}$$

a zatim se uvede smena $x = V^{1-\gamma}$, kojom se izraz $dx = (1-\gamma)V^{-\gamma}dV$ transformiše u:

$$dx = (1-\gamma)(a - bx).$$

Integraljenjem poslednje jednačine dobija se:

$$\int \frac{dx}{1 - \frac{b}{a}x} = a(1-\gamma)t + C, \quad C = \text{const.}$$

Uvođenjem smene $y = 1 - \frac{b}{a}x$, $dy = -\frac{b}{a}dx$ posmatrani integral se svodi na tablični:

$$-\frac{a}{b} \int \frac{dy}{y} = a(1-\gamma)t + C$$

a on se može lako rešiti.

$$\begin{aligned}-\frac{a}{b} \ln \left(1 - \frac{b}{a}x\right) &= a(1-\gamma)t + C \\ -\frac{a}{b} \ln \left(\frac{a - bV^{1-\gamma}}{a}\right) &= a(1-\gamma)t + C\end{aligned}$$

Vrednost parametra C se lako može izračunati pomoću početnog uslova:

$$\begin{aligned}C &= -\frac{a}{b} \ln \left(\frac{a - bV_0^{1-\gamma}}{a}\right) \\ \Rightarrow \ln \left(\frac{a}{a - bV^{1-\gamma}}\right) &= b(1-\gamma)t + \ln \left(\frac{a}{a - bV_0^{1-\gamma}}\right) \\ \Rightarrow \frac{a}{a - bV^{1-\gamma}} &= e^{b(1-\gamma)t} \frac{a}{a - bV_0^{1-\gamma}}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\Rightarrow a - bV^{1-\gamma} &= \frac{a - bV_0^{1-\gamma}}{e^{b(1-\gamma)t}} = (a - bV_0^{1-\gamma})(e^{-b(1-\gamma)t}) \\ \Rightarrow V^{1-\gamma} &= \frac{a - bV_0^{1-\gamma}}{-be^{b(1-\gamma)t}} + \frac{a}{b}\end{aligned}$$

što konačno daje:

$$V = \left(\frac{a}{b} + \left(V_0^{1-\gamma} - \frac{a}{b} \right) e^{-b(1-\gamma)t} \right)^{\frac{1}{1-\gamma}}$$

Ako se u modelu (10) uzme da je $b = 0$, dobijamo takozvani model stepenog zakona (eng. power law model), koji se može izraziti pomoću Košijevog problema:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= aV^\gamma \\ V|_{t=0} &= V_0.\end{aligned}$$

Rešenje modela stepenog zakona je $V(t) = ((1-\gamma)at + (1-\gamma)\frac{V_0^{1-\gamma}}{1-\gamma})^{\frac{1}{1-\gamma}}$. Međutim, kako dobijena funkcija u zavisnosti od vrednosti parametra γ ili teži ka nuli ili nije ograničena, uzimaćemo one vrednosti parametra γ za koje će funkcija imati konačne vrednosti.

U literaturi (videti [6]) za parametar γ Von Bertalanffy-evog modela važi $0 < \gamma < 1$.

U opštem slučaju, γ može biti bilo koji broj osim 0 i 1, dok a i V_0 mogu biti proizvoljni brojevi, a b mora biti različito od nule. Ovde nema smisla razmatrati negativne vrednosti za V_0 jer je to početna zapremina tumora. Parametri γ i b nose najveću težinu jer se nalaze u eksponencijalnoj funkciji.

Ako je $\gamma < 0$ onda je $1 - \gamma > 1$, a ako je uz to još i $b < 0$ tada važi

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-b(1-\gamma)t} = \infty.$$

Tada je

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = \pm\infty$$

u zavisnosti od parametara a i V_0 . Ovo nije prihvatljiv ishod jer želimo pozitivnu horizontalnu asimptotu. Dalje, ako je $\gamma < 0$ i $b > 0$ onda je

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-b(1-\gamma)t} = 0$$

i tada imamo asimptotu $\left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\gamma}}$. Kada imamo asimptotu treba sprečiti da granična vrednost postane kompleksan broj. To se čini ograničavanjem a sa $a > 0$.

Kada je $\gamma > 1$ onda je $1 - \gamma < 0$. Ako je tada $b > 0$ onda je

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-b(1-\gamma)t} = \infty$$

pa je

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = 0$$

jer je eksponent negativan. Ni ovo nije prihvatljiv ishod jer želimo pozitivne vrednosti funkcije i pozitivnu asimptotu. Ako je $\gamma > 1$ i $b < 0$ onda je

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-b(1-\gamma)t} = 0$$

i

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\gamma}}$$

a da bi se izbeglo da granična vrednost bude kompleksan broj mora se postaviti uslov $a < 0$.

Kada je $0 < \gamma < 1$ i $b < 0$ onda je

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-b(1-\gamma)t} = \infty$$

i

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = \infty.$$

Ovaj slučaj ne dopuštamo jer granična vrednost nije konačna. Poslednji slučaj je $0 < \gamma < 1$ i $b > 0$ i tada je

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-b(1-\gamma)t} = 0$$

i

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} V(t) = \left(\frac{a}{b}\right)^{\frac{1}{1-\gamma}}.$$

Da bi se izbegla mogućnost da ova granica bude kompleksan broj mora da važi $a > 0$.

Prihvatljive kombinacije parametara a , b i γ su:

- $a > 0$, $b > 0$ i $0 < \gamma < 1$
- $a > 0$, $b > 0$ i $\gamma < 0$
- $a < 0$, $b < 0$ i $\gamma > 1$

Pri validaciji modela (10) biće korišćena prva kombinacija parametara. Kao što je to slučaj kod prethodnih modela i ovde će eksplicitno rešenje biti korišćeno za validaciju modela.

Modele (1), (4), (5) i (10) nazivaćemo **klasičnim modelima**.

4.4 Gyllenberg-Webb model

Za razliku od većine prethodnih modela koji su koristili jednu diferencijalnu jednačinu i početni uslov, u ovom modelu koristimo sistem običnih diferencijalnih jednačina. U ovom delu biće prikazan Gyllenberg-Webb (u daljem tekstu GW) model i jedna njegova modifikacija (više o ovom modelu u [19] i [7]).

U ovom slučaju pretpostavićemo da se tumor sastoji od dve vrste ćelija: proliferirajućih i mirujućih. Ovo delimično oslikava realnu situaciju, zato što se tkivo tumora

obično sastoji iz više delova kao što je rečeno u delu o tumorima. Osim ovih ćelija, u sastav tkiva tumora ulazi i vanćelijska masa. Međutim, vanćelijska masa i mrtve ćelije nisu uključene u GW model. Modifikacija GW modela uključuju mrtve ćelije.

Neka su sa $P(t)$ i $Q(t)$ obeležene zapremine (ili broj ćelija) proliferirajućih i mirujućih ćelija u tkivu tumora. U ovom slučaju $V = P + Q$, pri čemu se zanemaruju vanćelijska masa i mrtve ćelije.

GW model se može predstaviti sledećim Košijevim problemom:

$$\begin{aligned} P'(t) &= [\beta - \mu_P - r_0(V)]P + r_i(V)Q \\ Q'(t) &= r_0(V)P - [r_i(V) + \mu_Q]Q \\ P|_{t=0} &= P_0 > 0 \\ Q|_{t=0} &= Q_0 \geq 0 \end{aligned} \tag{11}$$

gde parametar β opisuje brzinu deljenja ćelija. Za njega je nametnut uslov $\beta > 0$. Primetimo da ovaj uslov mora da važi da bi postojao rast.

Parametri μ_P i μ_Q predstavljaju stope smrtnosti datih tipova ćelija. Za ove parametre namećemo prirodne uslove $\mu_P \geq 0$ i $\mu_Q \geq 0$.

Parametri $r_0(V)$ i $r_i(V)$ predstavljaju stope prelaza proliferirajućih ćelija u mirujuće i obrnuto. Njima su izražene zapremine tumora i za njih su prirodno nametnuti uslovi $r_0(V) \geq 0$ i $r_i(V) \geq 0$ za svako $V > 0$. Osim ovih uslova u [7] dati su i uslovi $r'_0(V) \geq 0$ za svako $V > 0$ i $0 < \lim_{V \rightarrow \infty} r_0(V) \equiv l_0 \leq \infty$ za $r_0(V)$ i $r'_i(V) \leq 0$ i $0 \leq \lim_{V \rightarrow \infty} r_i(V) \equiv l_i < \infty$. U [7] su za $r_0(V)$ predložene funkcije kV , $k \ln(1+V)$, $\frac{kV}{aV+1}$ i $\frac{kV^2}{aV^2+1}$, a za $r_i(V)$ $\frac{r}{V+m}$ i $\frac{r}{V^2+m}$.

Poslednja dva parametra su početne vrednosti P_0 i Q_0 . Prirodni uslovi za njih su $P_0 > 0$ i $Q_0 \geq 0$.

Neka je sada $\beta - \mu_P = b$. Ovaj novi parametar, koji se može opisati kao priraštaj proliferirajućih ćelija, uvodimo zbog lakšeg računa. I ovom parametru će biti nametnut uslov nenegativnosti $b \geq 0$.

Pretpostavićemo da funkcije $r_0(V)$ i $r_i(V)$ imaju konstantne nenegativne vrednosti iako to u opštem slučaju nije tačno. Primetimo da za takve konstante važe gornji uslovi. Pretpostavke su uvedene radi jednostavnosti sistema. Gore navedeni predlozi povećavaju broj parametara i vreme potrebno za obradu podataka.

Na ovaj način početni sistem dobija sledeći oblik:

$$\begin{aligned} P'(t) &= [b - r_0]P + r_i Q \\ Q'(t) &= r_0 P - [r_i + \mu_Q]Q \\ P|_{t=0} &= P_0 > 0 \\ Q|_{t=0} &= Q_0 \geq 0 \end{aligned} \tag{12}$$

Sistem linearnih diferencijalnih jednačina (12) predstavlja sistem sa konstantnim koeficijentima i moguće je naći njegovo eksplicitno rešenje razmatranjem svih mogućih

slučajeva. Međutim, umesto njegovog eksplicitnog rešenja, posmatraćemo njegovo numeričko rešenje. Isto ćemo uraditi i za modifikovani GW model.

Modifikacija GW modela sastoji se u uključenju mrtvih ćelija označenih sa D u model. Na taj način dobija se sledeći sistem:

$$\begin{aligned}
P'(t) &= [\beta - \mu_P - r_0(V)]P + r_i(V)Q \\
Q'(t) &= r_0(V)P - [r_i(V) + \mu_Q]Q \\
D'(t) &= \mu_Q Q - dD \\
P|_{t=0} &= P_0 > 0 \\
Q|_{t=0} &= Q_0 \geq 0 \\
D|_{t=0} &= D_0 \geq 0^1
\end{aligned} \tag{13}$$

pri čemu se koriste iste oznake kao u GW modelu, a d je stopa kojom se mrtve ćelije uklanjaju iz tumora. U ovom slučaju važi uslov $V = P + Q + D$.

Primetimo model (13) ima više parametara nego prethodni modeli. Neki od njih su konstante, a neki su funkcije koje treba odrediti pri validaciji modela. U najjednostavnijem slučaju svi parametri su konstante i tada ih ima šest u GW odnosno osam u uopštenom GW modelu. Ovo znači da za validaciju ovih modela ne mogu da se koriste svi izmereni podaci koje imamo jer neki od njih ne sadrže dovoljno tačaka merenja (pojedinačnih merenja veličine tumora koja čine jedan podatak) za primenu ovih modela. Ako se za r_0 i r_i koriste neke od predloženih funkcija tada se broj parametara povećava, što dodatno smanjuje broj podataka na kojima se može vršiti validacija ovih modela. U ovom radu će za validaciju modela (12) i (13) biti korišćena pretpostavka da su svi parametri konstante.

5 Modeli zasnovani na parcijalnim diferencijalnim jednačinama

U ovom delu biće reči o modelima formiranim pomoću parcijalnih diferencijalnih i integro-diferencijalnih jednačina. Iako postoje tehnike kojima se mogu rešavati slične jednačine, te tehnike se ne mogu primeniti na jednačine sa kojima ćemo ovde raditi. Stoga ni modeli neće biti validirani.

5.1 Modeli sa strukturiranom populacijom

Modeli sa strukturiranom populacijom su modeli koji koriste Košijeve probleme parcijalne integro-diferencijalne jednačine koja se može posmatrati i kao kvazilinearna jednačina. Osim modela koji koriste integro-diferencijalne jednačine, postoje modeli koji koriste obične parcijalne diferencijalne jednačine.

¹ $D|_{t=0} = Q_0 \geq 0$ je izraz koji stoji u literaturi, ali je verovatno da je to štamparska greška. U ovom radu koristimo $D|_{t=0} = D_0 \geq 0$.

Da bi se dobilo rešenje sličnih problema često se koristi teorija distribucija. Uobičajeni postupak za rešavanje sličnih problema je sledeći: prvo se izvrši Furijeova ili Laplasova transformacija jednačine koja se rešava, zatim se nađe rešenje transformisane jednačine i na kraju se izvrši odgovarajuća inverzna transformacija rešenja koja daje rešenje početnog problema. Ovakav postupak primenjuje se kod jednačina sa dve promenljive, ali u ovom slučaju radimo sa tri promenljive i ovaj postupak neće biti korišćen.

Prvo razmatramo opšti oblik ovih modela.

Posmatramo populaciju sa starosnom strukturom. Tada je gustina dela populacije starosti x u trenutku t jednaka nepoznatoj funkciji $n(t, x)$. Opšti oblik modela je:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}n(t, x) + \frac{\partial}{\partial x}n(t, x) + d(x, S(t))n(t, x) &= 0, \quad t \geq 0, x \geq 0 \\ n(t, 0) &= \int_0^\infty B(x, S(t))n(t, x)dx \\ n(0, x) &= n_0(x) \geq 0\end{aligned}\tag{14}$$

gde je $S(t) = (S_1(t), \dots, S_k(t))$, $S_i(t) = \int_0^\infty \psi_i(x)n(t, x)dx$ uticaj faktora sredine koji zavisi od n , a $B \geq 0$ i $d \geq 0$ su stope rasta i smrti.

Ovi modeli koriste se i u epidemiologiji i ekologiji.

Dalje posmatramo modele koji imaju tri promenljive.

Prvi model kojim se bavimo je jedan od Rotenbergovih modela. Označimo sa $\mu \in [0, 1]$ brzinu sazrevanja ćelije. Ova veličina je odnos biološke i fizičke starosti ćelije. Za mirujuće ćelije μ ima manju vrednost nego za proliferirajuće. Ako sa $n(t, x, \mu)$ označimo gustinu populacije onda imamo model:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}n(t, x, \mu) + \frac{\partial}{\partial x}n(t, x, \mu) + d(x, \mu)n(t, x, \mu) &= \int K(x, \mu, \mu')n(t, x, \mu')d\mu' \\ n(t, 0, \mu) &= \int b(x', \mu, \mu')n(t, x', \mu')d\mu'dx' \\ n(0, x, \mu) &= n_0(x, \mu)\end{aligned}\tag{15}$$

gde je K verovatnoća promene brzine sazrevanja sa μ na μ' .

Model (15) je iz [5]. U jednom od Rotenbergovih radova on je dat u sledećem obliku:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}n(t, v, \mu) + v\frac{\partial}{\partial \mu}n(t, v, \mu) &= \int_0^\infty K(\mu, v, v')n(t, v', \mu)dv' - n(t, v, \mu) \int_0^\infty K(\mu, v, v')dv' \\ vn(t, 0, \mu) &= pk(v) \int_0^\infty v'n(t, 1', \mu')dv' \\ n(0, v, \mu) &= n_0(v, \mu).\end{aligned}\tag{16}$$

U tom radu pretpostavljeno je da je $d = 0$, $\mu \in [0, 1]$ i da je $x = \frac{d\mu}{dt}$ ali x i μ se smatraju nezavisnim promenljivim. Model (16) zvaćemo originalnim Rotenbergovim modelom. On

je predstavljen u radu [13]. Kada se u drugim redovima pominje Rotenbergov model citira se ovaj rad, iako se model ne navodi u gornjem obliku.

Ovaj model predstavljen je u [17] na sledeći način:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}n(t, v, \mu) + \mu \frac{\partial}{\partial v}n(t, v, \mu) + d(v, \mu)n(t, v, \mu) &= \int K(v, \mu, \mu')n(t, v, \mu')d\mu' \\ vn(t, 0, \mu) &= G(\mu) \int b(v', \mu')n(t, v', \mu')d\mu'dv' \\ n(0, v, \mu) &= n_0(v, \mu).\end{aligned}\tag{17}$$

U istom radu pominje se i Mak Kendrik Von Forester model koji je sličan gornjem Rotenbergovom modelu. On izgleda ovako:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}n(t, v, \mu) + \frac{\partial}{\partial v}n(t, v, \mu) + d(v, \mu)n(t, v, \mu) &= 0 \\ vn(t, 0, \mu) &= \int b(v, \mu, \mu')n(t, v, \mu')dv d\mu' \\ n(0, v, \mu) &= n_0(v, \mu).\end{aligned}\tag{18}$$

U tom radu ispitivana je stabilnost ova dva modela i utvrđeno je da pod određenim uslovima postoje stabilna i periodična rešenja.

U Rotenbergovom radu [13] tvrdi se da se do analitičkog rešenja za originalni Rotenbergov model ne može doći osim u specijalnim slučajevima.

Sledeći model koristi sistem jednačina umesto jedne jednačine kao što je to bio slučaj kod gornjih modela. U ovom modelu dodajemo podelu ćelija na mirujuće i proliferirajuće. Ako sa $p(t, x, m)$ i $n(t, x, m)$ označimo gustine populacije proliferirajućih i mirujućih ćelija, sa m zrelost ćelije, sa d_1 i d_2 stope smrtnosti i sa b_1 stopu podele ćelija, onda za $t \geq 0$, $x \geq 0$ i $m \geq 0$ važi sledeći sistem:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}p(t, x, m) + \frac{\partial}{\partial x}p(t, x, m) + \frac{\partial}{\partial m}[V(m)p(t, x, m)] + d_1(m)p(t, x, m) &= 0 \\ p(t, 0, m) &= b_2(m, N(t, m)) \\ N(t, m) &= \int_0^\infty n(t, x, m)dx \\ \frac{\partial}{\partial t}n(t, x, m) + \frac{\partial}{\partial x}n(t, x, m) + \frac{\partial}{\partial m}[V(m)n(t, x, m)] + [d_2(m) + b_2(m, N(t, m))]n(t, x, m) &= 0 \\ n(t, 0, m) &= 2 \int_0^\infty b_1(x, m)p(t, x, G^{-1}(m))dx\end{aligned}\tag{19}$$

pod pretpostavkom da su V rastuća funkcija takva da je $V(0) = 0$ i $\forall m \int_0^m \frac{dm'}{V(m')} = \infty$, $G : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$, $G \in C^1(\mathbb{R}^+)$ rastuća funkcija takva da je $G(0) = 0$ i $G(m) < m$ i $b_2(\cdot, N)$ je opadajuća po N .

I ovaj model je iz [5]. Pored ovog modela postoji i Rotenbergov model koji koristi sistem za mirujuće i proliferirajuće ćelije u [12].

5.2 Modeli zasnovani na parcijalnim diferencijalnim jednačinama drugog reda

U ovom delu predstavljamo Rotenbergov model koji koristi parcijalnu diferencijalnu jednačinu drugog reda. Ovaj model predstavljen je u radu [11].

Model izgleda ovako:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \left[\Delta n - \frac{2}{n} (\nabla n) \cdot (\nabla n) \right] + rn \left(1 - \frac{n}{K} \right) \quad (20)$$

$$n(x, 0) = n_0(x),$$

gde je funkcija koja opisuje gustinu populacije $n(x, t)$, D je konstanta difuzije, r je prirodni priraštaj populacije, $K = K(x, t)$ je kapacitet staništa, a x prostorna promenljiva koja u opštem slučaju može biti iz \mathbf{R}^m . U ovom radu uzećemo da je $x \in \mathbf{R}$. Kapacitet staništa nije konstantan kao kod logističkog modela, već zavisi i od prostora i od vremena. U nastavku se r smatra konstantom i važi $r \ll K$.

Kada je $x \in \mathbf{R}$ model dobija sledeći oblik:

$$n_t = D \left[n_{xx} - \frac{2}{n} n_x^2 \right] + rn \left(1 - \frac{n}{K(x, t)} \right) \quad (21)$$

$$n(x, 0) = n_0(x).$$

U prvu jednačinu uvedena je smena $n = \frac{1}{u}$ i na taj način u opštem slučaju dobijena je jednačina:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \nabla^2 u - ru + \frac{r}{K}.$$

Kada je $x \in \mathbf{R}$ ova jednačina je:

$$u_t = Du_{xx} - ru + \frac{r}{K}.$$

Inače, kada je $x \in \mathbf{R}^m$ eksplicitno rešenje gornje jednačine se može zapisati kao:

$$u(x, t) = (4\pi Dt)^{-\frac{m}{2}} e^{-rt} \int \cdots \int_{\mathbf{R}^m} u_0(x') e^{-\frac{(x-x') \cdot (x-x')}{4Dt}} dx'_1 \dots dx'_m +$$

$$r \int_0^t \int \cdots \int_{\mathbf{R}^m} \frac{e^{-r(t-t')}}{K(x', t)} \frac{e^{-\frac{(x-x') \cdot (x-x')}{4Dt}}}{[4\pi D(t-t')]^{\frac{m}{2}}} dx'_1 \dots dx'_m dt'$$

Sa druge strane, za $m = 1$ važi:

$$u(x, t) = \frac{e^{-rt}}{(4\pi Dt)^{\frac{1}{2}}} \int_{-\infty}^{+\infty} u_0(x') e^{-\frac{(x-x')^2}{4Dt}} dx' + r \int_0^t \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{e^{-r(t-t')}}{K(x', t)} \frac{e^{-\frac{(x-x')^2}{4Dt}}}{[4\pi D(t-t')]^{\frac{1}{2}}} dx' dt'$$

Iz poslednje jednačine se $n(x, t)$ može izraziti kao $\frac{1}{u(x, t)}$. Uzimajući početni uslov u obzir, dobija se da je $n(x, 0) = \frac{1}{u_0(x)}$.

U [11] su dati razni primeri rešenja n u zavisnosti od funkcije K i u_0 . Najjednostavniji razmatrani slučaj je kada je $m = 1$, u_0 konstanta, a K ne zavisi od x . U [11] se tada tvrdi da je dobijeno rešenje rešenje logističke jednačine.

6 Čelijski automati

Čelijski automati se koriste jer prikazuju mehanizam rasta tumora. U ovom radu predstavimo 2D automat koji simulira tumor i ćelije imunog sistema iz [4]. Za taj automat postoji i 3D uopštenje u [3].

Polazimo od osnovnih pravila. Obeležićemo ćelije tumora sa C , mrtve ćelije tumora sa D , citotoksične ćelije (makrofage) sa E_0 i komplekse nastale citotoksičnim procesom sa E . Imunski odgovor na tumor predstavljen je na sledeći način:

- *Proliferacija ćelija tumora*: Sa verovatnoćom k_1 ćelija tumora se podeli na dve: $C \xrightarrow{k_1} 2C$
- *Citotoksični proces*: Sa verovatnoćom k_2 makrofag E_0 "napada" susednu ćeliju tumora i tada nastaje kompleks E . Dalje, sa verovatnoćom k_3 taj kompleks se razdvaja na makrofag i mrtvu ćeliju tumora: $C + E_0 \xrightarrow{k_2} E \xrightarrow{k_3} D + E_0$
- *Raspad mrtvih ćelija*: Sa verovatnoćom k_4 mrtva ćelija se raspada: $D \xrightarrow{k_4} \emptyset$.

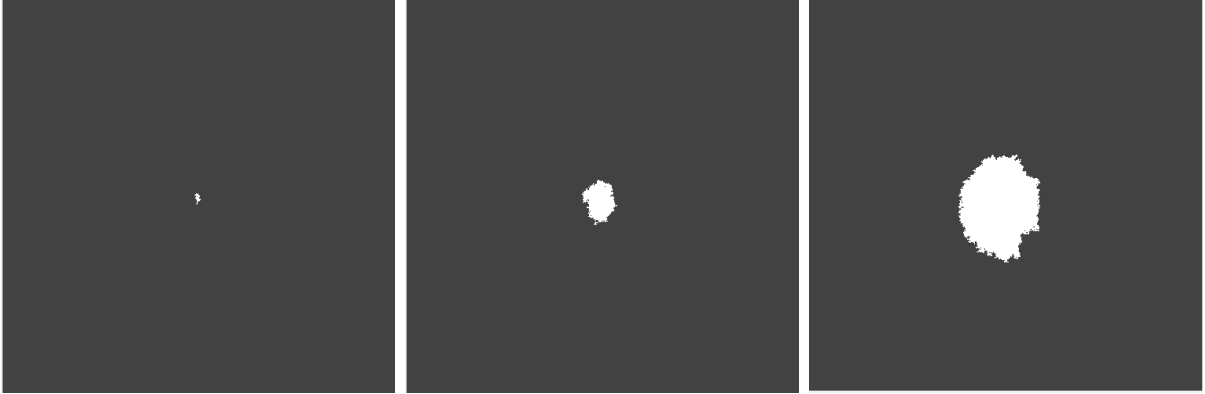
U ovom slučaju parametri modela su brzine značajnih procesa odnosno verovatnoće k_i .

Pretpostavimo da je $E_0 + E = \text{const}$. Sa ovim uslovom prethodni sistem možemo uzeti za pravila ćelijskog automata. Za detaljniji opis tumora mogu se dodati uslovi, kao na primer ograničenje količine hranljivih materija, mehanički pritisci i slično.

Posmatrajmo dvodimenzionu rešetku sa $n \times n$ polja. Polja označavamo sa (i, j) . Svako polje ima četiri direktna suseda. Jedno polje može biti obična ćelija, ćelija tumora, mrtva ćelija, citotoksična ćelija ili kompleks nastao citotoksičnim procesom. Za početnu konfiguraciju uzimamo ćeliju na sredini rešetke i njena 4 najbliža suseda kao ćelije tumora, a ostale kao obične u trenutku $t = 0$. Prikazuju se samo obične i ćelije tumora, a smatraćemo da se u svakom polju sa običnom ćelijom može pojaviti i citotoksična ćelija. Ako za veličinu koraka uzmemo jedan dan možemo definisati pravila za naš dvodimenzioni automat:

- *Proliferacija ćelija tumora*: Ako je na mestu (i, j) ćelja tumora onda se sa verovatnoćom k_1 bira jedan od direktnih suseda date ćelije i on postaje ćelija tumora.
- *Nastanak citotoksičnog kompleksa*: Ako je (i, j) ćelija tumora i jedan od njenih direktnih suseda obična ćelija, odnosno ako se na njenom mestu nalazi i citotoksična ćelija sa verovatnoćom k_2 , (i, j) postaje citotoksični kompleks a susedna obična ćelija ostaje obična ćelija.
- *Raspad citotoksičnog kompleksa*: Ako je (i, j) citotoksični kompleks onda sa verovatnoćom k_3 (i, j) postaje mrtva ćelija, a onaj direktni sused iz koga je došla citotoksična ćelija postaje obična ćelija sa sakrivenom citotoksičnom ćelijom.
- *Raspad mrtvih ćelija*: Ako je (i, j) mrtva ćelija onda ona sa verovatnoćom k_4 postaje obična ćelija.

Rezultati rada ovakvog automata izgledaju ovako:



Slika 1: Rast tumora prikazan pomoću ćelijskog automata. Slike su generisane pomoću koda datog u dodatku.

Pored ovog automata postoje i automati koji uključuju faze u životu ćelije tumora (proliferacija, mirovanje i smrt) i kretanje ćelija u [2]. U slučaju automata sa fazama umesto jedne vrste ćelija tumora imamo tri vrste i postoji prelaz iz jedne faze u drugu.

Kod automata sa kretanjem osim prethodnih pravila postoji još jedno pravilo:

- *Pomeranje ćelije:* Ako je (i, j) ćelija tumora, ona se sa verovatnoćom k_5 može pomeriti na mesto jednog od njenih direktnih suseda ako je taj sused obična ćelija.

Kod automata sa fazama definišemo mirujuće ćelije tumora Q i proliferirajuće P umesto C . Na početku su sve ćelije tumora proliferirajuće a nakon nekog vremena y sa verovatnoćom k_6 prelaze u mirujuće, pa opet nakon nekog vremena z sa verovatnoćom k_3 postaju mrtve. Uslov za promenu faze može biti i debljina tumora oko date ćelije: ako se oko date ćelije tumora ne nalazi sloj veće debljine od određene ona ne menja stanje. Ovakav ćelijski automat oslikava mehanizam razvoja tumora iz poglavlja o tumorima.

7 Validacija modela

Ponašanje modela na izmerenim vrednostima je jedna od najbitnijih odlika tog modela. Važno je da se model može primeniti na izmerene podatke, što nije slučaj sa svim do sada pomenutim modelima, jer:

- Neki modeli imaju veliki broj parametara i nisu pogodni za fitovanje na podacima koji imaju manji broj tačaka merenja. Na primer, neki od izmerenih podataka imaju po 5 tačaka merenja, a to nije dovoljno da se fituju GW model i njegovo uopštenje.
- Neki modeli se sastoje od jednačina ili sistema jednačina koji ne mogu da se reše ni analitički ni numerički (tj. još uvek nije pronađeno njihovo rešenje). Primer ovakvih modela su Rotenbergovi modeli. Za originalni Rotenbergov model neveden je postupak za rešavanje modela, ali taj postupak zahteva podatke o vrednosti funkcije

van mreže za koju su date vrednosti. Moguće je da je u radu izostavljen korak koji objašnjava kako se dolazi do tih vrednosti.

- Neki modeli mogu da se koriste za fitovanje podataka, ali da bi se fitovalo jedno merenje potrebno je mnogo vremena a ponekad i memorijskog prostora. Takvi modeli su ćelijski automati koji se implementiraju preko matrica i iterativnih postupaka pa samim tim zauzimaju veliku količinu memorije i potrebno je dosta vremena za njihovo izvršavanje. U ovom radu korišćena je matrica dimenzija 350x350 tačaka. Ona ne zauzima mnogo memorije, i dovoljna je za simulacije merenja tumora koje imamo, ali kada je pokušano fitovanje program je zaustavljen nakon 14 dana bez rezultata. Merenja koja koristimo u ovom radu vremenski idu do između trenutka $t = 10$ što predstavlja deseti dan i trenutka $t = 101$ što predstavlja sto prvi dan. Za određivanje stanja u jednom trenutku potrebno je za svaku poziciju u matrici ispitati trenutno stanje i na osnovu verovatnoće utvrditi sledeće stanje. To znači da se za jedan vremenski trenutak izvrši od $12 \cdot 350^2$ do $28 \cdot 350^2$ operacija. Da bi se simuliralo jedno merenje potrebno je ovo ponoviti od 10 do 101 put. Da bi se izvršilo fitovanje modela sve ovo je potrebno ponoviti 20000 puta jer imamo 4 parametra i za svaki od njih 10 tačaka u mreži za pretragu a za svaku tačku računamo izlaz iz automata 2 puta.

Zbog svega ovoga biće izvršena validacija samo modela zasnovanih na običnim diferencijalnim jednačinama.

7.1 Podaci

Za validaciju modela biće korišćena merenja tumora imunodeficientnih miševa. Svi ovi tumori su maligni, pa razmatrani podaci ne odgovaraju pretpostavkama napravljenim na početku ovog rada. Ovo zanemarujemo jer, kao što je već rečeno, svi modeli rasta tumora koriste se za modeliranje rasta kancera. Izmerene vrednosti delimo u tri grupe prema vrsti tumora. Prvu grupu merenja čine tumori kože izazvani hemijskim putem iz [10]. Drugu grupu čine tumori pluća i dojke presađeni na miševe sa drugih miševa i ljudi iz [6].

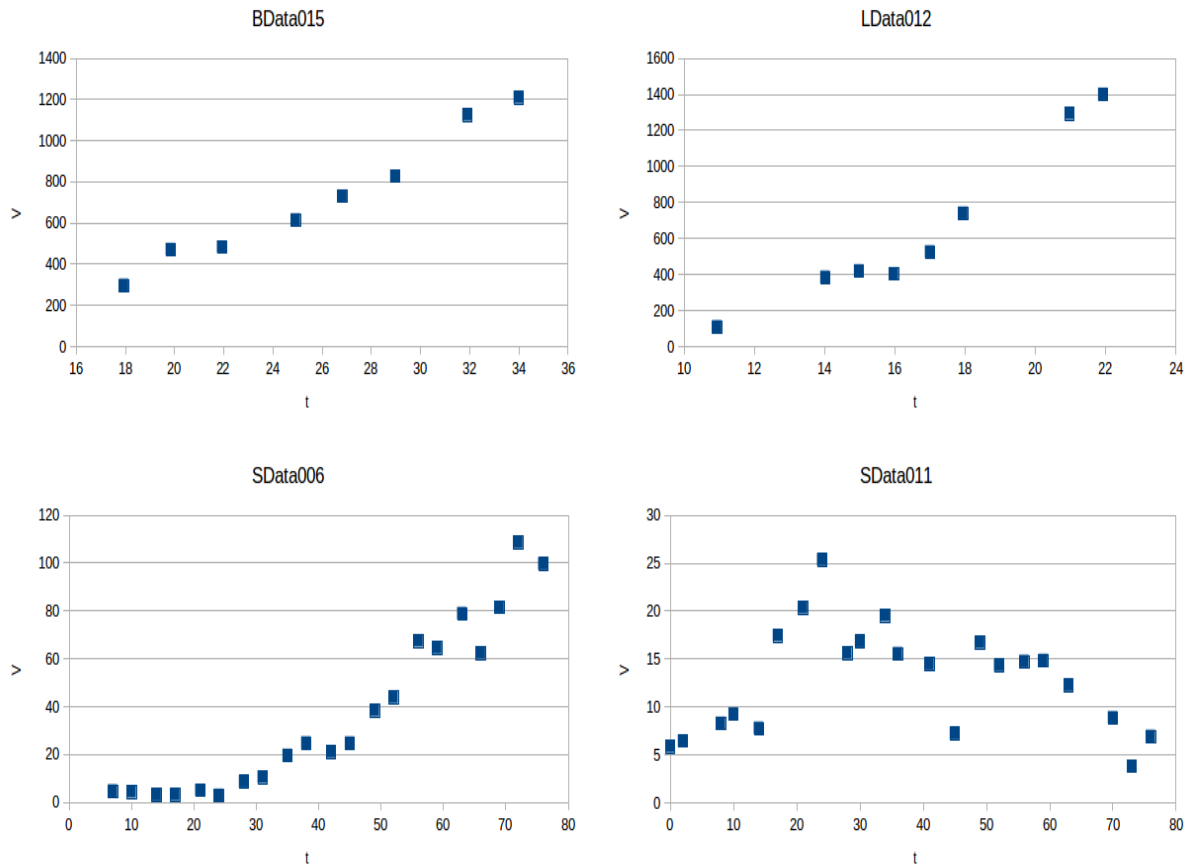
Kod tumora kože imamo merenja izvršena na sedam životinja. Na svakoj od životinja su merena po tri tumora. Merenja u ovoj gupi imaju najviše tačaka (od 13 do 27) i na njima se mogu koristiti svi modeli koje validiramo. U ovoj grupi nalaze se i problematična merenja, u smislu da imamo slučaj apoptoze (videti poglavlje o istorijatu) i spajanja dva tumora u jedan nakon čega je merenje pojedinačnih tumora bilo nemoguće. Kod ovih merenja dolazi i do opadanja zapremine tumora nakon nekog vremena, a to našim modelima nije predviđeno.

Kod tumora pluća imamo 20 merenja od kojih se na 15 mogu koristiti svi modeli koje validiramo, a na preostalih pet svi sem uopštenja GW modela. Ova merenja imaju manje tačaka u odnosu na tumore kože i nemaju problematičnih slučajeva.

Kod tumora dojke imamo 34 merenja od kojih se na šest mogu validirati svi modeli, na 19 svi sem uopštenja GW modela i na preostalih devet samo klasični modeli. Ovo su merenja sa najmanjim brojem tačaka (od 5 do 8), ali ni kod njih nema problematičnih slučajeva.

Merenja tumora kože označili smo sa SData, pluća sa LData i dojke sa BData.

Karakteristični primeri izmerenih vrednosti su:



Slika 2: Primeri izmerenih vrednosti. Vreme t je u danima, a zapremina V je u mm^3 . Prva tri uzorka su normalna, a četvrti je opadajući.

Kompletni podaci priloženi su na pratećem CD-u.

Da bi utvrdili koji model je najbolji, podelićemo podatke koje imamo u tri grupe po broju tačaka merenja. Ovo radimo zbog toga što neki modeli imaju više parametara nego što merenja imaju tačaka.

Prvu grupu čine merenja sa manje od šest tačaka. Ovde spadaju pomenutih devet merenja tumora dojke. Na njima se mogu validirati samo klasični modeli.

Drugu grupu čine merenja sa šest i sedam tačaka. Na njima se mogu validirati klasični modeli i GW model. Ovde spadaju 5 merenja tumora pluća i 19 merenja tumora dojke.

Poslednju grupu čine merenja sa više od sedam tačaka. Na njima se mogu validirati svi modeli koje ćemo validirati. Ovde spadaju 15 merenja tumora pluća, 6 merenja tumora dojke i sva merenja tumora kože.

7.2 Metod najmanjih kvadrata

Za validaciju modela koristimo metod najmanjih kvadrata. Sva izračunavanja radimo korišćenjem ugrađenih MATLAB funkcija.

Neka je dat model $P = P(t, x)$ sa parametrima $x_i, i = 1...n$ i neka su dati eksperimentalni podaci $y_j, j = 1, ...m$ izmereni u trenutcima t_j . Tražimo $\min_{(x_1, ..., x_n)} \sum_{j=1}^m (y_j - P(t_j, x))^2$.

Sada se fitovanje svodi na nalaženje minimuma funkcije greške. Ovo podrazumeva globalni minimum, ali mi ne možemo da garantujemo da je rezultat pretrage tačka minimuma, ni globalnog ni lokalnog. Ako odustanemo od zahteva da tražimo isključivo globalni minimum i dozvolimo da se kao najbolji parametri uzmu tačke dovoljno blizu lokalnom minimumu možemo preći na sledeći korak. Ako ipak želimo globalni minimum, možemo nekoliko puta izvršiti pretragu sa različitim početnim tačkama i kao globalni minimum izabrati najbolju od dobijenih tačaka. U nastavku ćemo pokušati da pronađemo globalni minimum za logistički, generalizovani logistički i Gompertz-ov model.

Da bi se do najboljih mogućih parametara došlo potrebno je prvo odrediti početnu tačku pretrage. Ovde će se pretraga vršiti dva do tri puta. Prvi put će to biti učinjeno kao u [6], drugi put će se kao mreža za izbor početne tačke koristiti rezultati dobijeni prvom pretragom, a treći put će se rezultatai dobijeni u prvoj pretrazi koristiti kao početne tačke da bi se dobio globalni minimum. Ovde će treća pretraga biti urađena samo za logistički, generalizovani logistički i Gompertz-ov model.

U [6] su za potrebe izbora početne tačke formirali mrežu tačaka, određivali vrednosti funkcije greške za svaku od njih a kao početnu birali onu za koju je funkcija greške minimalna. U ovom radu taj postupak je primenjen pomoću iterativnog postupka. Promenljive koje broje iteracije su vrednosti parametara, a najbolja vrednost se čuva u pomoćnoj promenljivoj. Broj iteracija za svaki parametar će biti od 5 za uopšteni GW model, do 100 za logistički model. Za parametre za koje samo znamo da su pozitivni (npr. parametar a iz logističkog modela) pretraga obično počinje od 0 ili 0.1 i ide do 10 ili do 100. Za parametar V_0 pretraga obično počinje od najveće izmerene vrednosti u uzorku do 10 ili 100 puta te vrednosti. Za parametar γ iz VB modela $(0, 1)$ je podeljeno na 10 tačaka i tu je tražena početna vrednost.

Kada je početna tačka određena počinjemo sa traženjem najboljih parametara. Ovde ćemo za to koristiti ugrađene funkcije *fminsearch* i *lsqcurvefit*. Pošto se ispostavilo da je za neke podatke bolja jedna, a za neke druga funkcija, da bi dobili najbolji mogući rezultat izvršićemo pretragu koristeći obe funkcije i za konačni rezultat uzeti bolji od ta dva.

Pre nego što se počne sa pretragom potrebno je postaviti ostale metaparametre. U ovom slučaju to su maksimalni broj iteracija, maksimalni broj izračunavanja vrednosti funkcije, tolerancija za korak, tolerancija za funkciju i gornje i donje granice parametara.

Ovi metaparametri, posebno maksimalni broj iteracija, neće biti isti za sve modele, pre svega jer što više parametara ima u modelu to je vreme traženja najboljih parametara duže. Merenja veličine tumora koja koristimo u ovom radu vršena su najčešće u razmaku od 2 dana. Ako je nama potrebno 7 ili više dana da dobijemo parametre pomoću kojih možemo da predvidimo buduću veličinu tumora, onda model i postupak koji koristimo nisu od koristi jer ćemo imati novo merenje pre nego što stignemo da predvidimo koliko će ono biti. Da bi se vreme popravilo smanjuje se maksimalni broj iteracija. Zbog toga se dobijaju lošiji rezultati kod modela sa većim brojem parametara.

Može da se desi da se kao najbolji parametri dobiju kompleksne vrednosti. Ovo se dešava kod generalizovanog logističkog i VB modela. Da bi se to sprečilo, jer nas kompleksne vrednosti parametara ne interesuju, svi parametri se ograničavaju. To se postiže postavljanjem gornjih i donjih granica prilikom pretrage.

Ono što je uvek problem su vreme i količina memorije potrebni za izvršavanje celokupnog programa. Da bi se došlo do što tačnijeg rešenja moguće je podesiti veliki maksimalni broj iteracija i izračnavanja kao i spustiti toleranciju za kriterijume konvergencije. Međutim, ovakav način računanja povećava vreme izvršavanja programa. Ovaj problem ovde je prevaziđen cepanjem koda na više delova i istovremenim izvršavanjem delova koda, tamo gde je to bilo moguće i paralelnim računanjem. Sa druge strane za nalaženje početne tačke potrebna je velika količina memorijskog prostora ako se koriste matrice. Ovaj problem rešava se smanjenjem broja tačaka korišćenih za procenu početne tačke. U slučaju iterativne procedure prostor nije problematičan, ali vreme potrebno za izvršavanje programa jeste. Zato se i u ovom slučaju smanjuje broj tačaka mreže za procenu početne tačke. Najgori slučaj kod posmatranih modela je kod ćelijskog automata gde nije moguće podeliti program na više delova. Zbog toga neće biti izvršena validacija ćelijskog automata.

Pošto su naši modeli pravljani za rastuće podatke, moguće je da će doći do problema prilikom traženja optimalnih parametara za opadajuće skupove podataka. Jedan od ovih nezgodnih skupove podataka je SData011, predstavljen na slici 2.

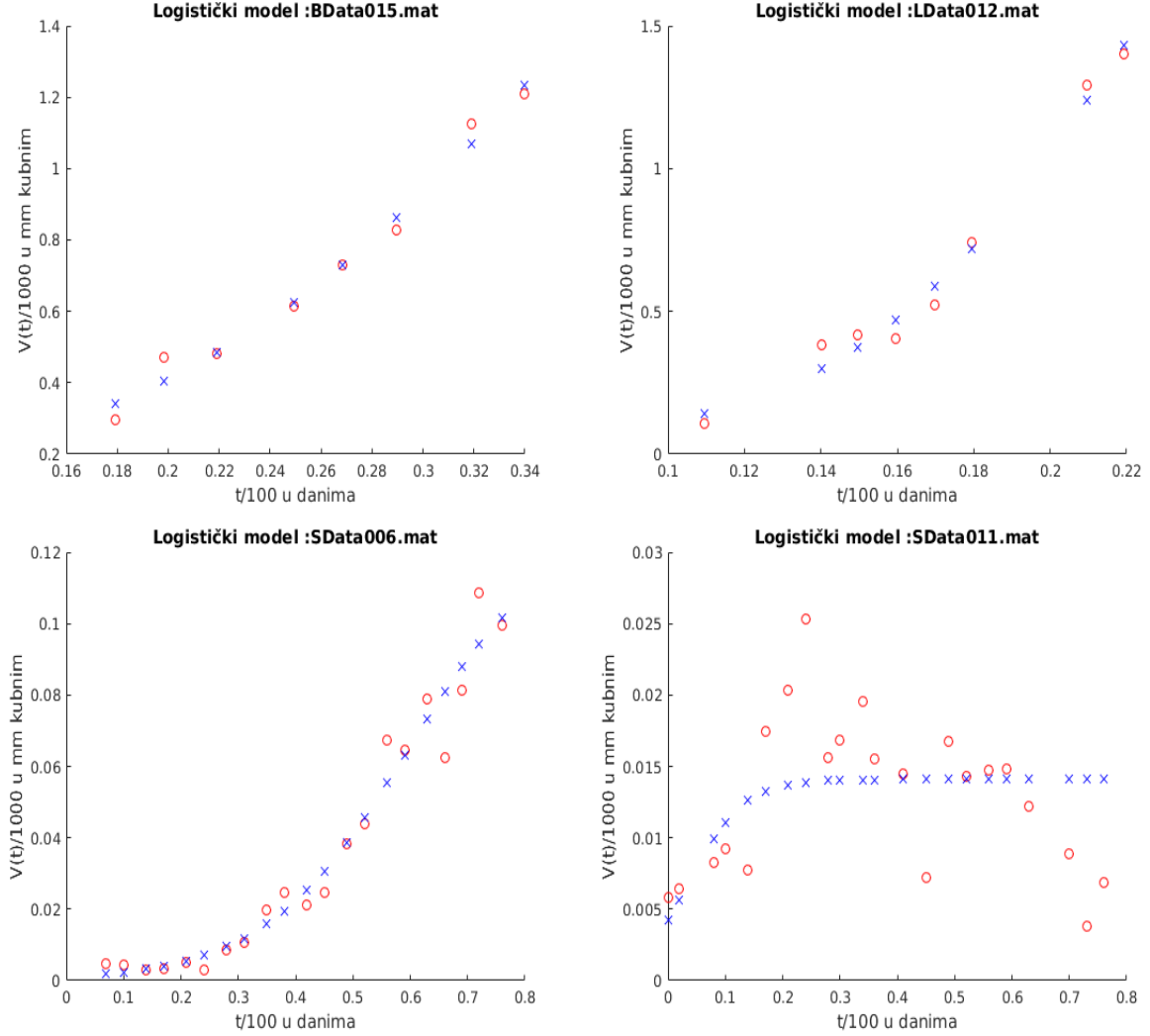
Pre validacije modela, da bi računanje bilo stabilnije, izvršeno je skaliranje podataka. Zatim je izvršena validacija sa nasumičnom mrežom početnih tačaka. Nakon toga dobijeni rezultati su iskorišćeni za nalaženje početne tačke i ponovo je izvršena validacija. Na kraju je za logistički, generalizovani logistički i Gompertz-ov model izvršena pretraga za globalnim minimumom.

Sledi pregled rezultata validacije. O tome koji model je najbolji i koji su kriterijumi za određivanje najboljeg modela biće reči kasnije.

7.3 Logistički model

Za ovaj model početna tačka u prvoj fazi tražena je na mreži od 100^3 tačaka, po 100 tačaka za svaki parametar. Minimum funkcije sume tražen je sa tolerancijom 10^{-15} , maksimalnim brojem iteracija i izračnavanja 10^6 i parametrima ograničenim sa donje strane sa 0 za K i V_0 i -10000000000 za a .

Sada ćemo prikazati grafike rezultata na izabranim podacima.



Slika 3: Logistički model na izabranim uzorcima

Greška (norma razlike izmerenih vrednosti i vrednosti predviđenih modelom) se kretala od 0.0003536821 do 0.1811249132.

U slučaju kada su ovako dobijene vrednosti korišćene kao mreža početnih tačaka dobijeni su identični rezultati.

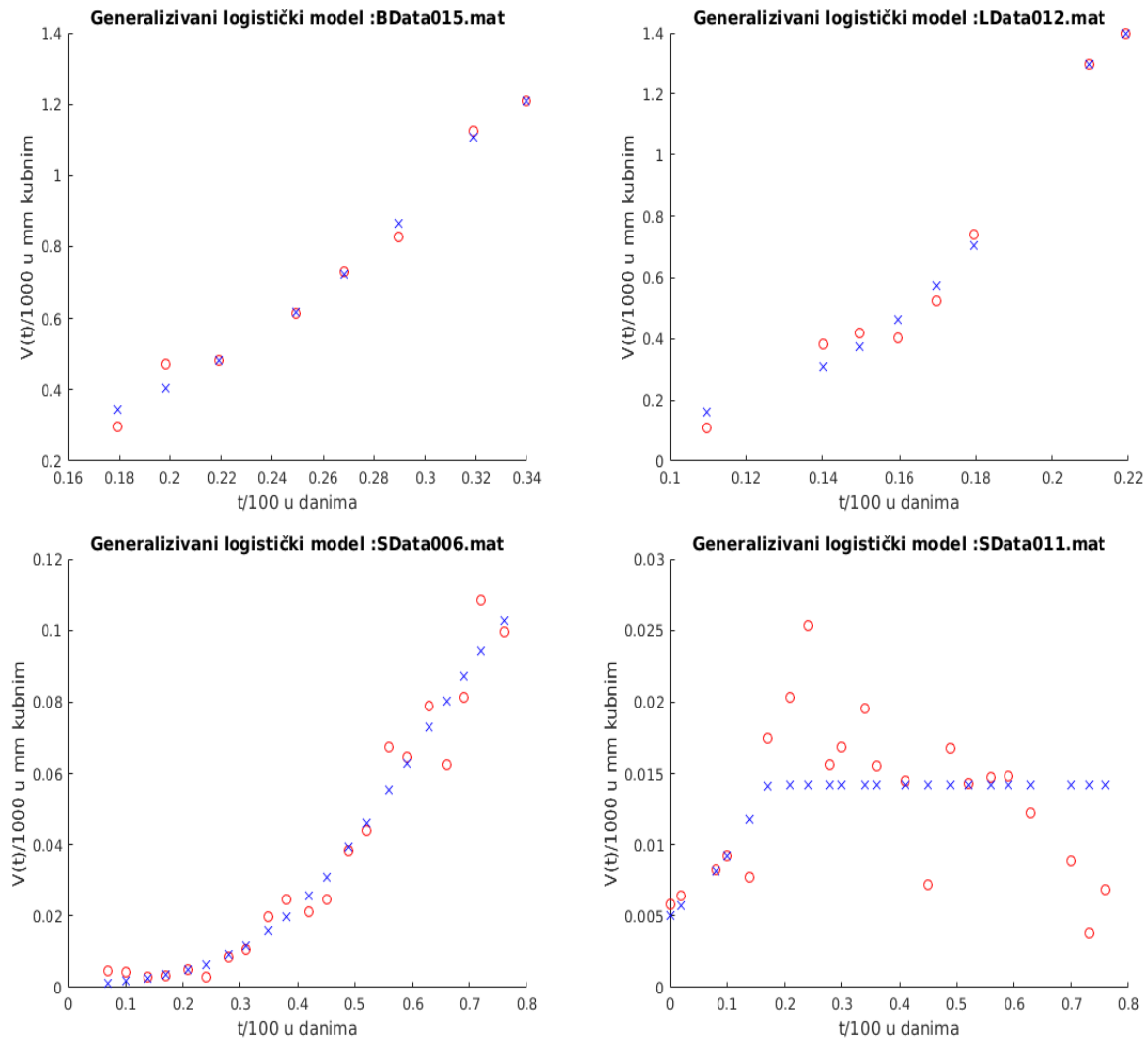
U slučaju kada smo tražili globalni minimum greška se popravila na nekim uzorcima, ali su minimalna i maksimalna vrednost ostale iste. U dodatku se nalaze tabele sa vrednostima greške iz kojih se vidi poboljšanje.

Za generalizovani logistički model korišćene su iste vrednosti kao i za običan logistički model, s tim što u ovom modelu ima jedan parametar više. Stoga je za početnu tačku mreža imala 100^4 tačaka, a parametri ν , a i V_0 ograničeni su sa donje strane sa 0, dok je K ograničen maksimumom izmerenih vrednosti.

Ovaj i VB model su imali problem kompleksnih vrednosti koji je rešen postavljanjem ograničenja za tražene parametre. U ovom slučaju, da bi rezultat bio realan broj, dovoljno je bilo postaviti donje granice.

Osim ovog problema na ova dva modela javlja se i problem brzine izvršavanja koji je rešen cepanjem koda na dva dela i istovremenim izvršavanjem oba dela. Ovakvo rešenje skraćuje vreme izvršavanja programa, ali povećava količinu potrebne memorije.

Dobijeni su rezultati:



Slika 4: Generalizovani logistički model na izabranim uzorcima

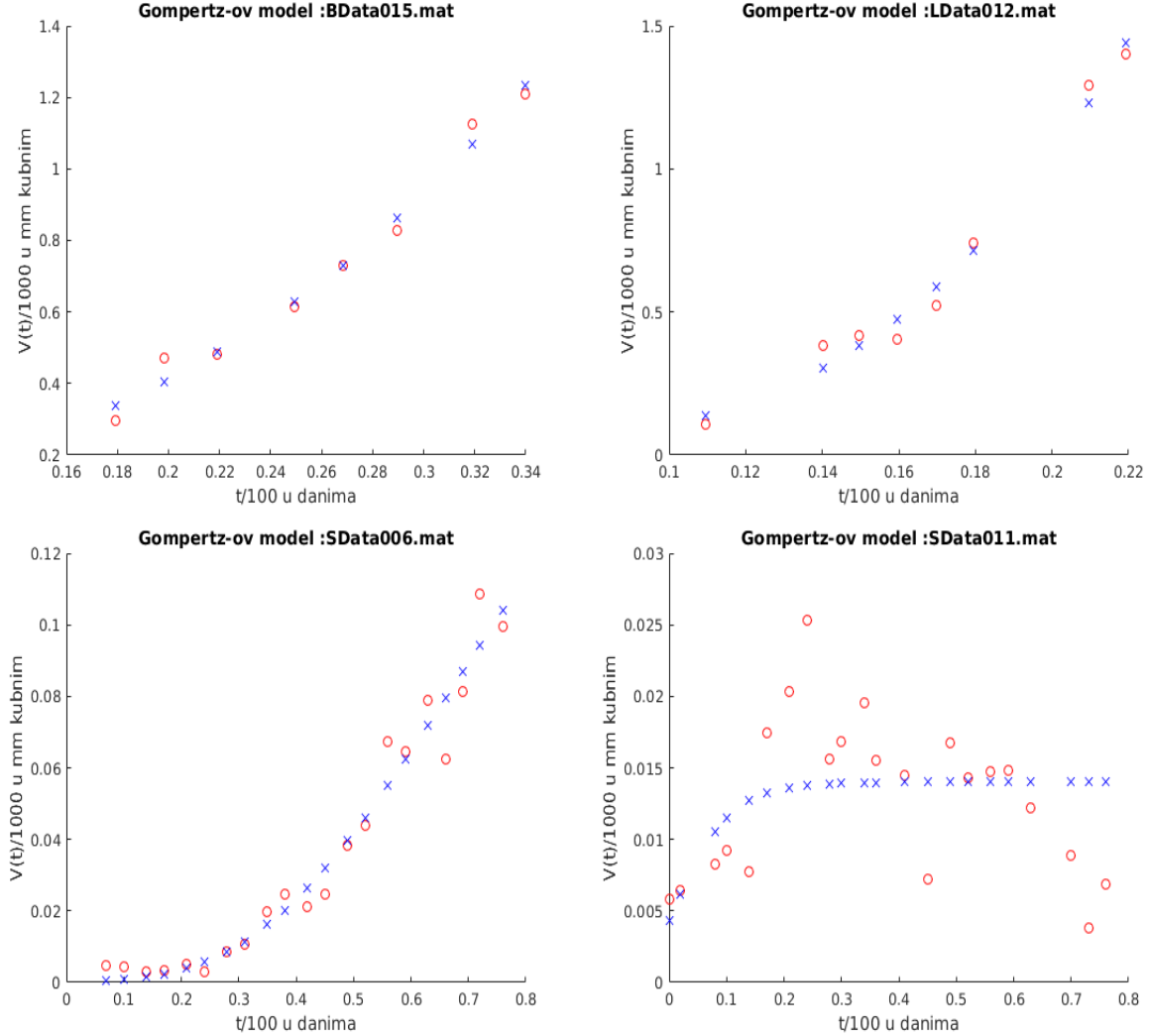
Greška se kretala od 0.0000665 do 0.1751871496.

Kada se prethodni rezultati iskoriste kao mreža za dobijanje početne tačke, dobijaju se identični rezultati, dok se u slučaju globalnog minimuma dobijaju malo bolji rezultati. Tada donja granica norme funkcije razlike ostaje ista, a gornja se smanjuje na 0.1703982199.

7.4 Gompertz-ov model

Za ovaj model korišćeno je po 100 tačaka za svaki parametar, 10^6 iteracija i izračunavanja, tolerancija 10^{-15} i donje granice za a , b i V_0 postavljene na 0.

Rezultati su:



Slika 5: Gompertz-ov model na izabranim uzorcima

Greška se kretala od 0.0003365107 do 0.175186867.

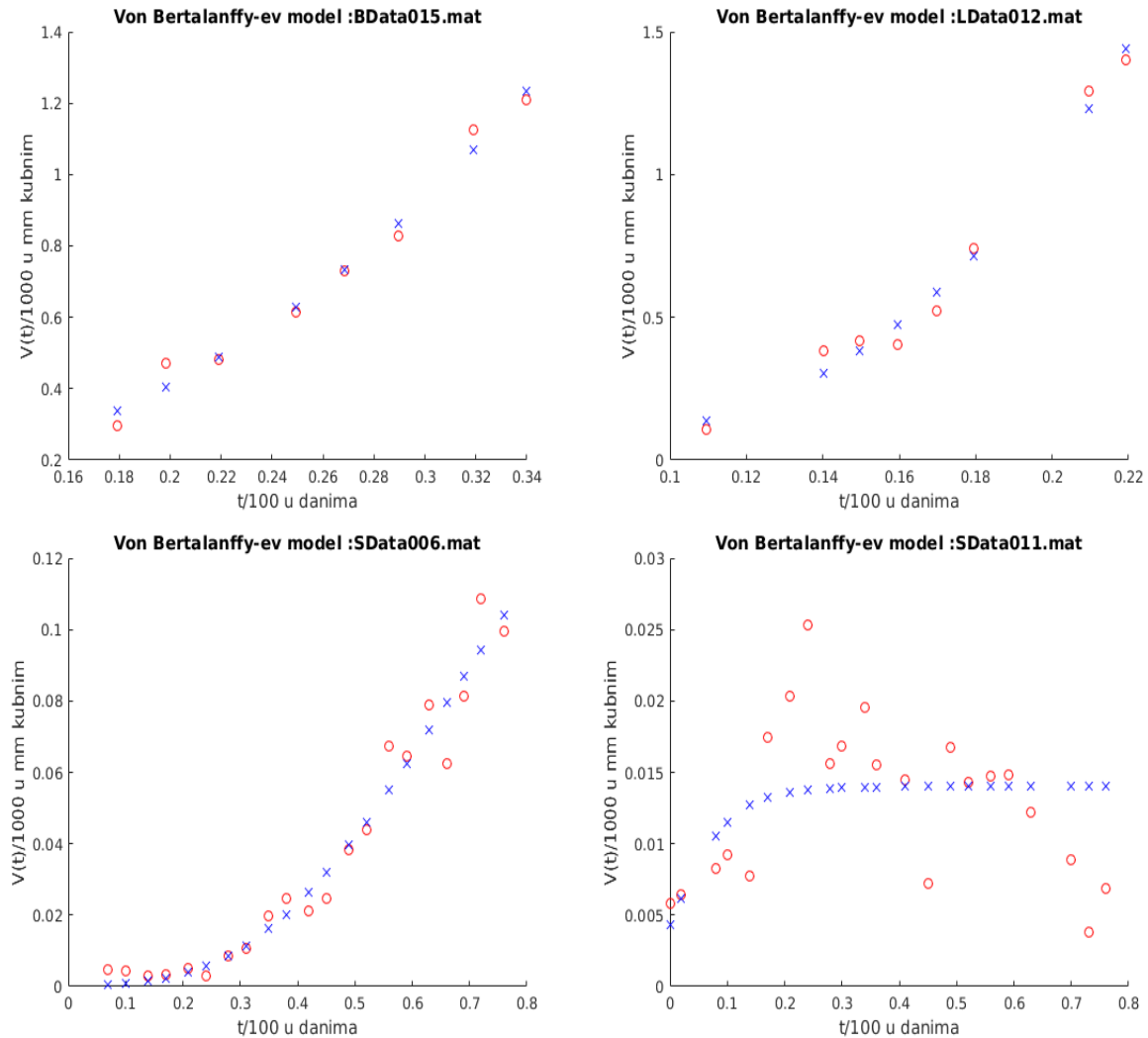
Kada se prethodni rezultati iskoriste kao mreža za dobijanje početne tačke dobijaju se drugačije vrednosti parametara, ali greška ostaje u istim granicama. I u slučaju globalnog minimuma dobijaju drugačiji parametri, a iste granice norme.

7.5 Von Bertalanffy-ev model

Za ovaj model korišćene su vrednosti kao za generalizovani logistički model. Parametri su ograničeni sa 0 sa donje strane i sa 1000000 za a , b i V_0 i 1 za γ

Problem kompleksnih vrednosti javljao se kod parametra γ i prevaziđen je ograničenjem parametra. Problem brzine prevaziđen je cepanjem programana četiri dela i njihovim istovremenim izvršavanjem.

Dobijeni su rezultati:



Slika 6: VB model na izabranim uzorcima

Greška se kretala od 0.0003365355 do 0.1725034239.

Kao i kod Gompertz-ovog modela, kada se ovi parametri upotrebe kao početna mreža dobijaju se drugačiji parametri, ali norma ostaje u istim granicama.

7.6 Gyllenberg-Webb model

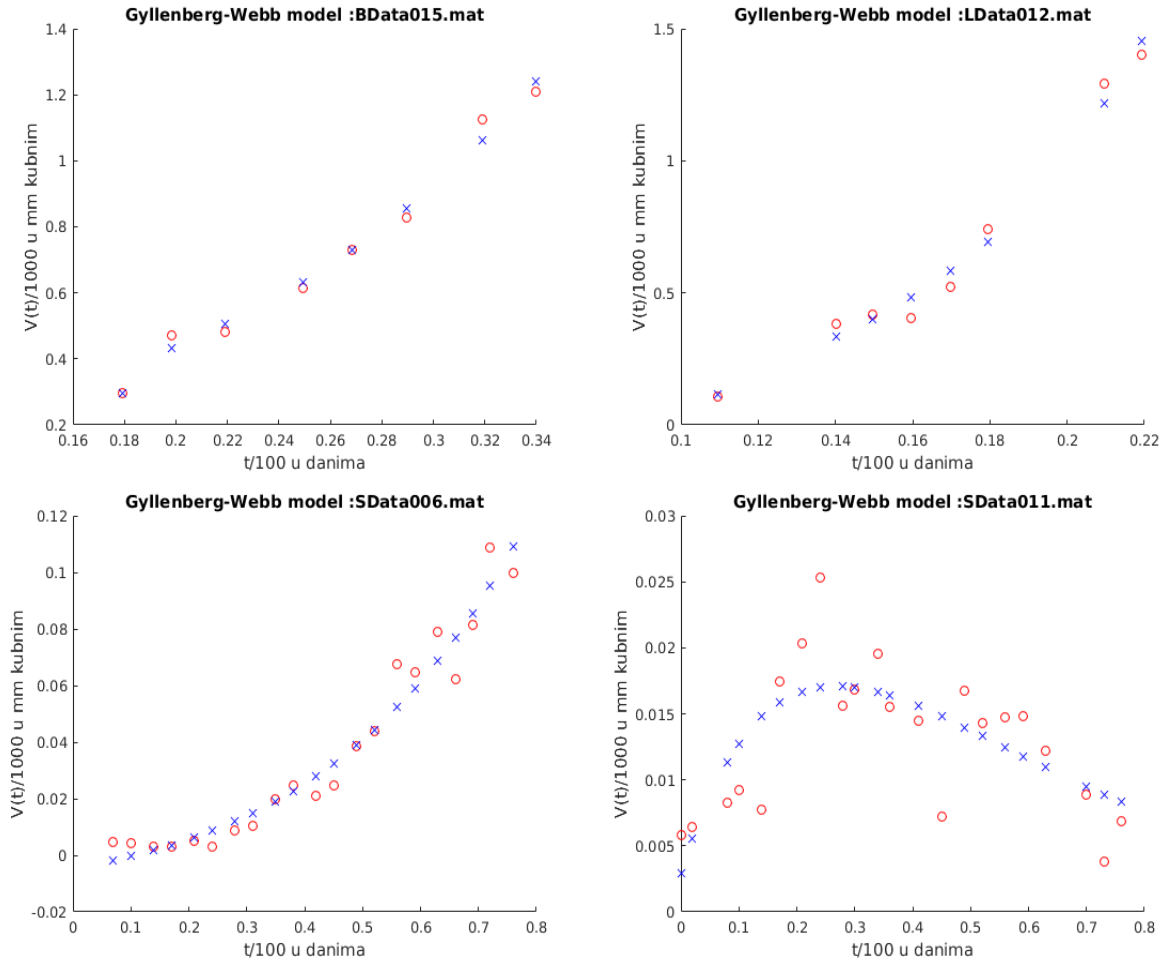
Zbog broja parametara, koji je veći nego kod prethodnih modela, neki od setova podataka nisu mogli biti korišćeni za validaciju ovih modela.

U ovom slučaju za $r_0(V)$ i $r_i(V)$ koristili smo konstante da bi broj parametara bio najmanji mogući.

Zbog velikog broja parametara mreža za traženje početne tačke sadržala je po 10 tačaka za svaki parametar u GW modelu i 5 tačaka u njegovom uopštenju, pri čemu je $\beta - \mu_P$ označeno sa b posmatrano kao jedan parametar. Na taj način u običnom GW modelu bilo je 6 parametara, a u uopštenju 8.

I u ovom modelu javlja se problem brzine rada programa koji je rešen tako što je smanjen broj dozvoljenih iteracija, povećana tolerancija i program je pocepan na dva dela koji su se istovremeno izvršavali. Brzina se smanjuje i zbog toga što je račun u ovim modelima komplikovaniji nego u prethodnim. Za razliku od prethodnih modela ovde se u svakoj iteraciji numerički rešava sistem diferencijalnih jednačina, što povećava vreme izvršavanja programa i traženja početne tačke.

Za GW model dobijeni su sledeći rezultati:

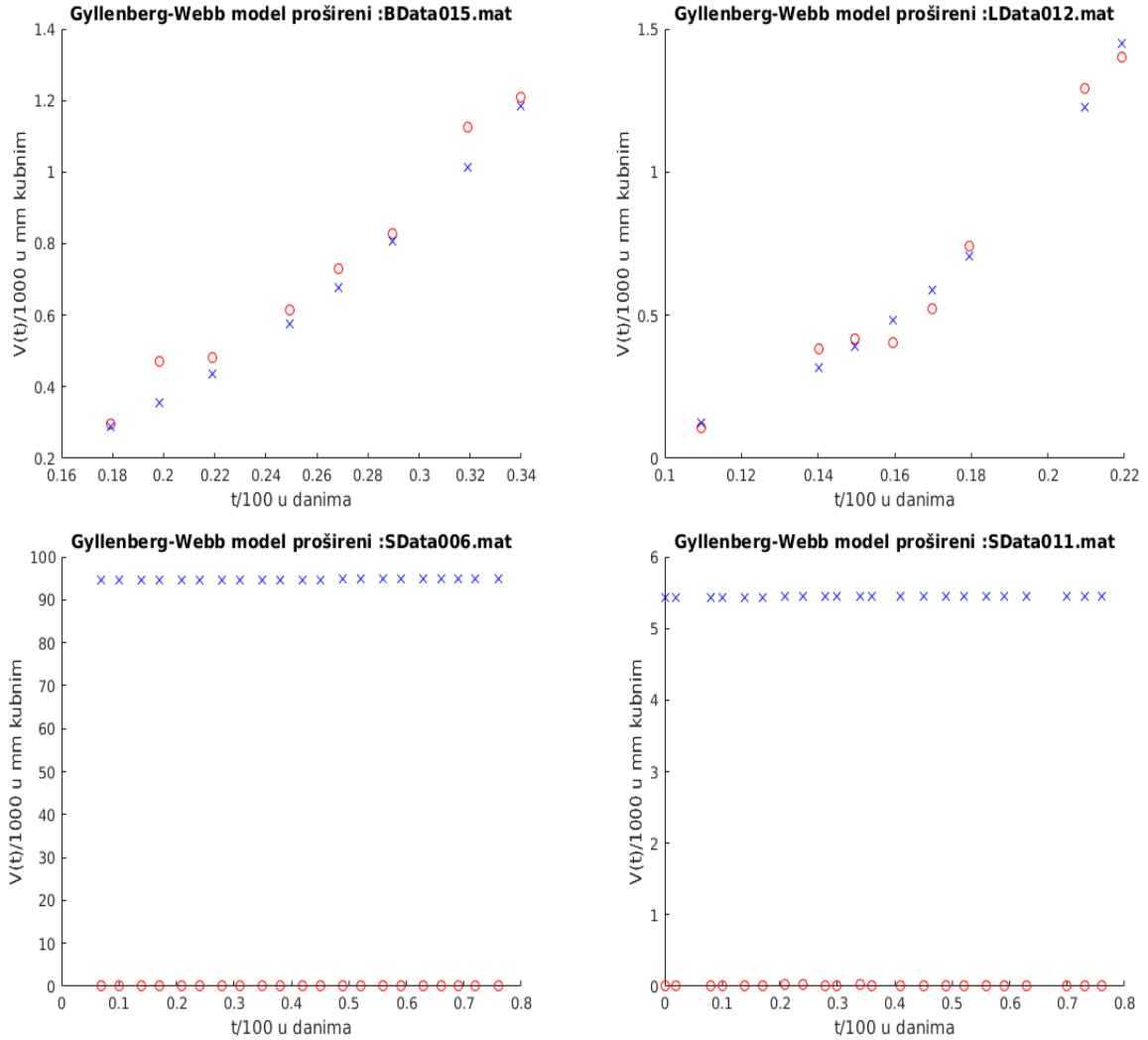


Slika 7: GW model na izabranim uzorcima

Greška uzima vrednosti od 0.0002897791 do 0.1513314577.

Kada se dobijeni parametri iskoriste kao početna mreža greška ostaje ista.

Za uopštenje su dobijeni rezultati:



Slika 8: Uopštenje GW modela na izabranim uzorcima

U ovom slučaju greška uzima vrednosti od 334.0463813626 do 103742.431052475 što su lošiji rezultati nego kod ostalih modela. Ovo se dešava jer je za traženje najboljih parametara korišćena manja mreža i manji broj iteracija i izračunavanja. Zbog malog broja iteracija dobijaju se loši rezultati. Validacija ovog modela nije dalje rađena zbog toga što bi za nju bilo potrebno previše vremena.

7.7 Najbolji modeli

Postavlja se pitanje koji model je najbolji za koji skup podataka. Kao kriterijum za određivanje najboljeg modela biće korišćene vrednosti predložene u [6] gde su I broj tačaka uzorka, P broj parametara modela i f minimum funkcije sume najmanjih kvadrata:

- $I \log \frac{f}{I} + 2(P + 1)$
- $I \log \frac{f}{I} + 2(P + 1) + \frac{2(P+1)(P+2)}{I-P}$

- $\sqrt{\frac{f}{I-P}}$

Za najbolji model uzimamo onaj sa najmanjom srednjom vrednosti na datom skupu. Ovo je problem, jer smo za validaciju GW modela i njegovog uopštenja morali da izbacimo neke od podataka, što bi značilo da poredimo srednje vrednosti od , na primer, 20 brojeva i 15 brojeva. Da bi izbegli poređenje srednjih vrednosti sa različitim brojem sabiraka, delimo podatke i po vrsti tumora i po broju tačaka merenja.

U dodatku se nalaze tabele sa rezultatima greške i vrednostima gornje tri mere za sve modele.

Rezultat validacije sa proizvoljnom mrežom za početnu tačku je sledeći:

- U kategoriji ispod 6 tačaka imamo samo devet merenja tumora dojke. Ovde se kao najbolji u prvoj i drugoj meri pokazao generalizovani logistički model, a u trećoj logistički model. Pošto se pokazao najboljim u dve mere kažemo da je generalizovani logistički model najbolji na podacima koji imaju manje od šest tačaka merenja.
- U kategoriji 6 i 7 tačaka na 5 merenja koja pripadaju tumorima pluća u prvoj meri najbolji je logistički, u drugoj GW a u trećoj Gompertz-ov model. Reći ćemo da su sva tri modela podjednako dobra. Na 19 merenja tumora dojke u merama jedan i tri najbolji je Gompertz-ov model, dok je u meri dva najbolji GW model. Zato kažemo da je Gompertz-ov model najbolji na tumorima pluća sa 6 i 7 tačaka merenja.
- U kategoriji 8 i više tačaka na 15 merenja tumora pluća najbolji je Gompertz-ov model jer je najbolji po merama jedan i dva, a po trećoj meri najbolji je logistički model. Na 6 merenja tumora dojke najbolji je logistički model, prema merama dva i tri, a prema meri jedan generalizovani logistički model. Na tumorima kože najbolji je generalizovani logistički model, prema merama jedan i tri, a prema meri dva običan logistički model.

Ako tražimo model koji se najbolje pokazao na svim podacima, prema gornjim rezultatima, jednako su dobri generalizovani logistički i Gompertz-ov model. Ovde ćemo dati prednost Gompertz-ovom modelu jer ima manje parametara i bolji je na više poje-dinačnih merenja.

8 Zaključak

U ovom radu je dat pregled nekih od modela koji se koriste za modeliranje rasta tumora. Za neke od prikazanih modela izvršena je validacija na osnovu izmerenih vrednosti. Dobijeni rezultati pokazuju da su od ispitivanih modela jednako dobri generalizovani logistički i Gompertz-ov model, pri čemu je prednost data Gompertz-ovom modelu.

Dobijene rezultate moguće je poboljšati, pre svega kod GW modela i njegovog uopštenja, pretragom sa povećanim brojem iteracija i izračunavanja. Izbor početne tačke se može poboljšati korišćenjem dobijenih vrednosti. Svaki put kada se fituju podaci dobijeni parametri se mogu sačuvati i koristiti za druge podatke.

Dalje analize mogu se vršiti u više pravaca. Prvo se mogu istraživati ponašanja ovih modela na podacima gde je prisutno lečenje. Dalje, može se predviđati stanje na osnovu trenutnog stanja. Može se tražiti najmanja količina terapije potrebna da se ubije tumor, ali tu treba imati u vidu [9]. Mogu se posmatrati i druge vrste modela, npr. modeli razvoja krvnih sudova u tumoru.

9 Dodatak

Kompletni podaci, rezultati i MATLAB kodovi korišćeni u ovom radu nalaze se na pratećem CD-u. Ovde su date samo greške, vrednosti kvaliteta modela i deo MATLAB koda.

9.1 Dobijene vrednosti greške

Greška 1 se odnosi na grešku sa proizvoljnom mrežom za početnu tačku, greška 2 na grešku sa prethodno dobijenom mrežom, a greška 3 na grešku globalnog minimuma.

Logistički model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
greška 1	0.0042889179	0.0070802247	0.0113210821	0.0168136306	0.0268564695
greška 2	0.0042889179	0.0070802247	0.0113210821	0.0168136306	0.0268564695
greška 3	0.0042889179	0.0070802247	0.0113210821	0.0168136306	0.0268564695
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
greška 1	0.029890982	0.0055763035	0.0048372631	0.0056058652	0.0072456531
greška 2	0.029890982	0.0055763035	0.0048372631	0.0056058652	0.0072456531
greška 3	0.029890982	0.0055763035	0.0048372631	0.0056058652	0.0072456531
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
greška 1	0.0077809409	0.022999988	0.0308720459	0.0061089371	0.002719801
greška 2	0.0077809409	0.022999988	0.0308720459	0.0061089371	0.002719801
greška 3	0.0077809409	0.022999988	0.0308720459	0.0061089371	0.002719801
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20
greška 1	0.0141979636	0.0413509738	0.0014400389	0.0143716379	0.0242432937
greška 2	0.0141979636	0.0413509738	0.0014400389	0.0143716379	0.0242432937
greška 3	0.0141979636	0.0413509738	0.001142782	0.0143716379	0.0242432937
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
greška 1	0.0136492222	0.0721960776	0.0149914322	0.0732011141	0.1329295664
greška 2	0.0136492222	0.0721960776	0.0149914322	0.0732011141	0.1329295664
greška 3	0.0136492222	0.0708466039	0.0149914322	0.0279411223	0.1172391785
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
greška 1	0.0209624092	0.0399149739	0.0098941542	0.0466388192	0.0980974132
greška 2	0.0209624092	0.0399149739	0.0098941542	0.0466388192	0.0980974132
greška 3	0.0209624092	0.0399149739	0.0098941542	0.0466388192	0.0824194193
uzorak	B11	B12	B13	B14	B15
greška 1	0.093553278	0.0027228117	0.0381522531	0.0059906703	0.0113492766
greška 2	0.093553278	0.0027228117	0.0381522531	0.0059906703	0.0113492766
greška 3	0.0934258438	0.0024313027	0.0381522531	0.0059906703	0.0113492766
uzorak	B16	B17	B18	B19	B20
greška 1	0.0392785148	0.0169713095	0.1811249132	0.0059588989	0.0047965339
greška 2	0.0392785148	0.0169713095	0.1811249132	0.0059588989	0.0047965339
greška 3	0.0392785148	0.0169713095	0.1811249132	0.0059588989	0.0047965339
uzorak	B21	B22	B23	B24	B25

greška 1	0.0292432875	0.0451988813	0.0135028461	0.0010473951	0.0068323082
greška 2	0.0292432875	0.0451988813	0.0135028461	0.0010473951	0.0068323082
greška 3	0.0292432875	0.0451988813	0.0135028461	0.0010473951	0.0068323082
uzorak	B26	B27	B28	B29	B30
greška 1	0.0054512743	0.0153645159	0.0189076703	0.0197280681	0.0198839417
greška 2	0.0054512743	0.0153645159	0.0189076703	0.0197280681	0.0198839417
greška 3	0.0054512743	0.0094108077	0.0189076703	0.0197280681	0.0198839417
uzorak	B31	B32	B33	B34	S1
greška 1	0.0394895345	0.0846743271	0.047155267	0.0685086833	0.0480625569
greška 2	0.0394895345	0.0846743271	0.047155267	0.0685086833	0.0480625569
greška 3	0.0394895345	0.0846743271	0.047155267	0.0685086833	0.0480625569
uzorak	S2	S3	S4	S5	S6
greška 1	0.013610152	0.0004522629	0.0119498421	0.0026131956	0.0009007266
greška 2	0.013610152	0.0004522629	0.0119498421	0.0026131956	0.0009007266
greška 3	0.013610152	0.0004522629	0.0119498421	0.0026131956	0.0009007266
uzorak	S7	S8	S9	S10	S11
greška 1	0.0013694534	0.0016570891	0.0170933754	0.0029172396	0.0005114636
greška 2	0.0013694534	0.0016570891	0.0170933754	0.0029172396	0.0005114636
greška 3	0.0013694534	0.0016570891	0.0144647222	0.0029172396	0.0005114636
uzorak	S12	S13	S14	S15	S16
greška 1	0.0008394216	0.0098775155	0.0331804716	0.0008110014	0.0028355994
greška 2	0.0008394216	0.0098775155	0.0331804716	0.0008110014	0.0028355994
greška 3	0.0008394216	0.0046418598	0.0331804716	0.0008110014	0.0028355994
uzorak	S17	S18	S19	S20	S21
greška 1	0.0008400784	0.0003536821	0.0006928009	0.0071676593	0.006807624
greška 2	0.0008400784	0.0003536821	0.0006928009	0.0071676593	0.006807624
greška 3	0.0008400784	0.0003536821	0.0006555034	0.0071676593	0.0067841553

Generalizovani logistički model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
greška 1	0.0031319542	0.0062882195	0.0096357468	0.0163550488	0.0227787747
greška 2	0.0031319542	0.0062882195	0.0096357468	0.0163550488	0.0227787747
greška 3	0.0031319427	0.0062882195	0.0096357468	0.016355002	0.0227764292
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
greška 1	0.0266580254	0.0048719299	0.0046104445	0.0051625209	0.0071891652
greška 2	0.0266580254	0.0048719299	0.0046104445	0.0051625209	0.0071891652
greška 3	0.0266580254	0.0048719299	0.0046104318	0.0051152626	0.0071891652
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
greška 1	0.0020931186	0.0180011833	0.03081382	0.0050142519	0.0017001332
greška 2	0.0020931186	0.0180011833	0.03081382	0.0050142519	0.0017001332
greška 3	0.0020931134	0.0180011833	0.03081382	0.0050142317	0.0017001319
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20

greška 1	0.0127431583	0.0392506051	0.0014400389	0.0117018725	0.0232345081
greška 2	0.0127431583	0.0392506051	0.0014400389	0.0117018725	0.0232345081
greška 3	0.0127431317	0.0392505578	0.0011876896	0.011701862	0.0232345081
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
greška 1	0.0136083994	0.0721960776	0.0121276252	0.0732011141	0.1329295664
greška 2	0.0136083994	0.0721960776	0.0121276252	0.0732011141	0.1329295664
greška 3	0.0133663257	0.0688183098	0.0121275906	0.0252988625	0.1154403802
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
greška 1	0.0125113291	0.038935601	0.0089339815	0.0457826407	0.0980974132
greška 2	0.0125113291	0.038935601	0.0089339815	0.0457826407	0.0980974132
greška 3	0.0123516945	0.0389355151	0.0089339815	0.0388149312	0.050228253
uzorak	B11	B12	B13	B14	B15
greška 1	0.093553278	0.0027228117	0.0381522531	0.0026142299	0.0086613658
greška 2	0.093553278	0.0027228117	0.0381522531	0.0026142299	0.0086613658
greška 3	0.0922367269	0.0003366002	0.0374600768	0.0026142299	0.0086114899
uzorak	B16	B17	B18	B19	B20
greška 1	0.03894191	0.0153069653	0.1751871496	0.000622905	0.0026876804
greška 2	0.03894191	0.0153069653	0.1751871496	0.000622905	0.0026876804
greška 3	0.0389418111	0.0153069006	0.1703982199	0.000622905	0.0026876804
uzorak	B21	B22	B23	B24	B25
greška 1	0.0281341128	0.0163848054	0.0067123626	6.65E-005	0.0063119018
greška 2	0.0281341128	0.0163848054	0.0067123626	6.65E-005	0.0063119018
greška 3	0.0281290763	0.0161864049	0.0067112251	6.65E-005	0.0063119018
uzorak	B26	B27	B28	B29	B30
greška 1	0.0049096461	0.0153645159	0.0187959537	0.0185429847	0.0096251234
greška 2	0.0049096461	0.0153645159	0.0187959537	0.0185429847	0.0096251234
greška 3	0.0049096239	0.007346148	0.0187959302	0.0185429847	0.0096251234
uzorak	B31	B32	B33	B34	S1
greška 1	0.0392227304	0.0834129688	0.044910498	0.0654934003	0.028312059
greška 2	0.0392227304	0.0834129688	0.044910498	0.0654934003	0.028312059
greška 3	0.0271928891	0.0834128827	0.044910498	0.0654912575	0.0283083756
uzorak	S2	S3	S4	S5	S6
greška 1	0.0125696735	0.0003192777	0.0088759779	0.0025193459	0.0008955648
greška 2	0.0125696735	0.0003192777	0.0088759779	0.0025193459	0.0008955648
greška 3	0.0125696632	0.0003190339	0.0088759541	0.0025193459	0.0008955648
uzorak	S7	S8	S9	S10	S11
greška 1	0.0012031923	0.0011402566	0.0170933754	0.0028643401	0.0004796487
greška 2	0.0012031923	0.0011402566	0.0170933754	0.0028643401	0.0004796487
greška 3	0.0012031923	0.0011402462	0.0150073618	0.0028643401	0.0004796263
uzorak	S12	S13	S14	S15	S16
greška 1	0.0008227292	0.0097926815	0.0331588297	0.0008010168	0.0028044064
greška 2	0.0008227292	0.0097926815	0.0331588297	0.0008010168	0.0028044064
greška 3	0.0008227292	0.0097926729	0.0331588297	0.0008010166	0.0028044064
uzorak	S17	S18	S19	S20	S21
greška 1	0.0005811459	0.0003421162	0.000634694	0.0050976629	0.0067185154
greška 2	0.0005811459	0.0003421162	0.000634694	0.0050976629	0.0067185154
greška 3	0.0005811459	0.0003421162	0.0006211632	0.0050976559	0.0067176226

Gompertz-ov model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
greška 1	0.0031319264	0.0147624564	0.0132536621	0.0163550007	0.027794744
greška 2	0.0031319264	0.0147624564	0.0132536621	0.0163550007	0.027794744
greška 3	0.0031319264	0.0147624564	0.0132536621	0.0163550007	0.027794744
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
greška 1	0.0371533686	0.0066535534	0.0046104304	0.005619653	0.0072249902
greška 2	0.0371533686	0.0066535534	0.0046104304	0.005619653	0.0072249902
greška 3	0.0371533686	0.0066535534	0.0046104304	0.005619653	0.0072249902
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
greška 1	0.0020930846	0.0240323856	0.0328545171	0.0050142216	0.003198447
greška 2	0.0020930846	0.0240323856	0.0328545171	0.0050142216	0.003198447
greška 3	0.0020930846	0.0240323856	0.0328545171	0.0050142216	0.003198447
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20
greška 1	0.0127431224	0.0392505245	0.0011835214	0.011701807	0.0253235522
greška 2	0.0127431224	0.0392505245	0.0011835214	0.011701807	0.0253235522
greška 3	0.0127431224	0.0392505245	0.0011611808	0.011701807	0.0253235522
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
greška 1	0.0136083546	0.0690241435	0.0121275752	0.0300089832	0.1154391347
greška 2	0.0136083546	0.0690241435	0.0121275752	0.0300089832	0.1154391347
greška 3	0.0136083546	0.0622495662	0.0121275752	0.0300089832	0.1154391347
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
greška 1	0.0216543796	0.0389355147	0.0107316674	0.0457825709	0.0883122694
greška 2	0.0216543796	0.0389355147	0.0107316674	0.0457825709	0.0883122694
greška 3	0.0216543796	0.0389355147	0.0107316674	0.0457825709	0.0829921306
uzorak	B11	B12	B13	B14	B15
greška 1	0.0934874504	0.0003365107	0.0374602676	0.0087372033	0.0114100328
greška 2	0.0934874504	0.0003365107	0.0374602676	0.0087372033	0.0114100328
greška 3	0.0771656815	0.0003365107	0.0352432329	0.0087372033	0.0114100328
uzorak	B16	B17	B18	B19	B20
greška 1	0.03894181	0.0153068946	0.175186867	0.0082189433	0.0051020059
greška 2	0.03894181	0.0153068946	0.175186867	0.0082189433	0.0051020059
greška 3	0.03894181	0.0153068946	0.175186867	0.0082189433	0.0051020059
uzorak	B21	B22	B23	B24	B25
greška 1	0.0337627883	0.0535381366	0.0145614577	0.0013867806	0.0068888234
greška 2	0.0337627883	0.0535381366	0.0145614577	0.0013867806	0.0068888234
greška 3	0.0409308273	0.0566712173	0.0145614577	0.0013867806	0.0068888234
uzorak	B26	B27	B28	B29	B30
greška 1	0.0049096111	0.0104503831	0.0187959299	0.0199325271	0.0211087279
greška 2	0.0049096111	0.0104503831	0.0187959299	0.0199325271	0.0211087279
greška 3	0.0049096111	0.0102924149	0.0187959299	0.0199325271	0.0211087279
uzorak	B31	B32	B33	B34	S1
greška 1	0.0392226658	0.0834128757	0.0475641414	0.0672352264	0.0548019505
greška 2	0.0392226658	0.0834128757	0.0475641414	0.0672352264	0.0548019505

greška 3	0.0392226658	0.0834128757	0.0475641414	0.0672352264	0.0548019505
uzorak	S2	S3	S4	S5	S6
greška 1	0.0125696586	0.0005212127	0.0133198038	0.0025647142	0.0009107759
greška 2	0.0125696586	0.0005212127	0.0133198038	0.0025647142	0.0009107759
greška 3	0.0125696586	0.0005212127	0.0133198038	0.0025031573	0.0009107759
uzorak	S7	S8	S9	S10	S11
greška 1	0.001484863	0.0018631169	0.0158780017	0.0029305032	0.0005182696
greška 2	0.001484863	0.0018631169	0.0158780017	0.0029305032	0.0005182696
greška 3	0.001484863	0.0018631169	0.0158780017	0.0029305032	0.0005176619
uzorak	S12	S13	S14	S15	S16
greška 1	0.0008540095	0.0114715356	0.0332830758	0.0008010166	0.002910975
greška 2	0.0008540095	0.0114715356	0.0332830758	0.0008010166	0.002910975
greška 3	0.000857134	0.0115328332	0.0332830758	0.0008010166	0.002910975
uzorak	S17	S18	S19	S20	S21
greška 1	0.0011659571	0.0003744685	0.0006582314	0.0081527156	0.0067176221
greška 2	0.0011659571	0.0003744685	0.0006582314	0.0081527156	0.0067176221
greška 3	0.0011659571	0.0003744685	0.0006582314	0.0081527156	0.0067176221

Von Bertalanffy-ev model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
greška 1	0.0028411783	0.0148081607	0.0132536929	0.016326512	0.027794819
greška 2	0.0028411783	0.0148081607	0.0132536929	0.016326512	0.027794819
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
greška 1	0.0655955297	0.0066535867	0.0045679895	0.0056184548	0.0072250043
greška 2	0.0655955297	0.0066535867	0.0045679895	0.0056184548	0.0072250043
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
greška 1	0.032044572	0.0240326952	0.0328605841	0.0047450935	0.0035143098
greška 2	0.032044572	0.0240326952	0.0328605841	0.0047450935	0.0035143098
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20
greška 1	0.0127188232	0.0385299529	0.0011811438	0.0117602469	0.0723916402
greška 2	0.0127188232	0.0385299529	0.0011811438	0.0117602469	0.0723916402
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
greška 1	0.0136035226	0.0685936015	0.0267251513	0.0239446908	0.1154395475
greška 2	0.0136035226	0.0685936015	0.0267251513	0.0239446908	0.1154395475
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
greška 1	0.0293860486	0.038139794	0.0109220161	0.0454551567	0.0502630381
greška 2	0.0293860486	0.038139794	0.0109220161	0.0454551567	0.0502630381
uzorak	B11	B12	B13	B14	B15
greška 1	0.0934218973	0.0003365355	0.0373945836	0.0107325723	0.0114116914
greška 2	0.0934218973	0.0003365355	0.0373945836	0.0107325723	0.0114116914
uzorak	B16	B17	B18	B19	B20
greška 1	0.038857115	0.0145808081	0.1725034239	0.000622905	0.0052434196
greška 2	0.038857115	0.0145808081	0.1725034239	0.000622905	0.0052434196

uzorak	B21	B22	B23	B24	B25
greška 1	0.1641240044	0.0991622149	0.0301719672	7.15E-003	0.0068888345
greška 2	0.1641240044	0.0991622149	0.0301719672	7.15E-003	0.0068888345
uzorak	B26	B27	B28	B29	B30
greška 1	0.0060944533	0.0068132434	0.0187297133	0.0201286259	0.0218210949
greška 2	0.0060944533	0.0068132434	0.0187297133	0.0201286259	0.0218210949
uzorak	B31	B32	B33	B34	S1
greška 1	0.0390419998	0.083062745	0.0484320929	0.0693494421	0.0559351642
greška 2	0.0390419998	0.083062745	0.0484320929	0.0693494421	0.0559351642
uzorak	S2	S3	S4	S5	S6
greška 1	0.0123350692	0.0006252338	0.0138132993	0.0025481697	0.0009107797
greška 2	0.0123350692	0.0006252338	0.0138132993	0.0025481697	0.0009107797
uzorak	S7	S8	S9	S10	S11
greška 1	0.0014848645	0.00187439	0.0113643656	0.0029305039	0.0005182698
greška 2	0.0014848645	0.00187439	0.0113643656	0.0029305039	0.0005182698
uzorak	S12	S13	S14	S15	S16
greška 1	0.0009194778	0.0124211335	0.0333014204	0.0007999199	0.0029253305
greška 2	0.0009194778	0.0124211335	0.0333014204	0.0007999199	0.0029253305
uzorak	S17	S18	S19	S20	S21
greška 1	0.0013383965	0.0003873911	0.0006474849	0.0083977153	0.0066737914
greška 2	0.0013383965	0.0003873911	0.0006474849	0.0083977153	0.0066737914

Gyllenberg-Webb model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
greška 1	0.0027000462	0.0058291118	0.0145413202	0.0165610203	0.0250770485
greška 2	0.0027000462	0.0058291118	0.0145413202	0.0165610203	0.0250770485
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
greška 1	0.0794925322	0.0053158269	0.0040057278	0.0052814541	0.0081522183
greška 2	0.0794925322	0.0053158269	0.0040057278	0.0052814541	0.0081522183
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
greška 1	0.0106039172	0.0232234813	0.0380750664	0.0026782899	0.0017265104
greška 2	0.0106039172	0.0232234813	0.0380750664	0.0026782899	0.0017265104
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20
greška 1	0.0138348604	0.0309684024	0.0012202429	0.0086959269	0.0581916503
greška 2	0.0138348604	0.0309684024	0.0012202429	0.0086959269	0.0581916503
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
greška 1	0.0127465407	0.0683263285	0.0017393727	0.0226168908	0.1143474135
greška 2	0.0127465407	0.0683263285	0.0017393727	0.0226168908	0.1143474135
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
greška 1	0.0130468685	0.029226625	0.0100608086	0.036582817	0.0931155305
greška 2	0.0130468685	0.029226625	0.0100608086	0.036582817	0.0931155305
uzorak	B11	B13	B14	B15	B16

greška 1	0.0849059362	0.037369267	0.0019001483	0.0078450142	0.0328815012
greška 2	0.0849059362	0.037369267	0.0019001483	0.0078450142	0.0328815012
uzorak	B17	B18	B27	B28	B29
greška 1	0.0090168021	0.1513314577	0.0113488746	0.0144091752	0.0141984972
greška 2	0.0090168021	0.1513314577	0.0113488746	0.0144091752	0.0141984972
uzorak	B30	B31	B32	B33	B34
greška 1	0.0077377422	0.0257227492	0.0662638487	0.0475200767	0.039964607
greška 2	0.0077377422	0.0257227492	0.0662638487	0.0475200767	0.039964607
uzorak	S1	S2	S3	S4	S5
greška 1	0.0468621021	0.0136894418	0.0007717209	0.0091744097	0.0025841221
greška 2	0.0468621021	0.0136894418	0.0007717209	0.0091744097	0.0025841221
uzorak	S6	S7	S8	S9	S10
greška 1	0.0010975345	0.0015011549	0.0023528603	0.0160084774	0.0029278719
greška 2	0.0010975345	0.0015011549	0.0023528603	0.0160084774	0.0029278719
uzorak	S11	S12	S13	S14	S15
greška 1	0.0002897791	0.0008919485	0.01240199	0.0205606496	0.0007939894
greška 2	0.0002897791	0.0008919485	0.01240199	0.0205606496	0.0007939894
uzorak	S16	S17	S18	S19	S20
greška 1	0.0021682606	0.0016544781	0.0017476144	0.0003617615	0.0135438946
greška 2	0.0021682606	0.0016544781	0.0017476144	0.0003617615	0.0135438946
uzorak	S21				
greška 1	0.0061061691				
greška 2	0.0061061691				

Prošireni Gyllenberg-Webb model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
greška 1	3000.129697	53274.086780	10645.230288	17997.661003	27445.382072
uzorak	L6	L9	L10	L11	L12
greška 1	78181.138438	5507.541354	7995.188782	15427.893547	24281.176358
uzorak	L13	L18	L19	L20	B6
greška 1	36557.225938	1231.757577	8129.676692	57646.250415	22245.272596
uzorak	B13	B14	B15	B16	B17
greška 1	23579.878408	4366.413931	9380.045184	32675.602472	6817.083677
uzorak	S1	S2	S3	S4	S5
greška 1	103742.431052	18159.545691	988.632027	19636.910332	2804.815411
uzorak	S6	S7	S8	S9	S10
greška 1	1530.823187	2896.479434	4085.010438	19725.162808	3345.348157
uzorak	S11	S12	S13	S14	S15
greška 1	608.223136	1421.650889	13637.272366	42134.862397	1105.557936
uzorak	S16	S17	S18	S19	S20
greška 1	8420.888472	1847.379591	3628.903356	334.046381	21956.470549
uzorak	S21				
greška 1	7486.647993				

9.2 Vrednosti kvaliteta modela

Mera1.1 odnosi se na meru 1 na proizvoljnoj mreži početnih tačaka. Mera 1.2 odnosi se na meru 1 na prethodno dobijenim početnim tačkama, a mera1.3 na meru 1 za globalni minimum. Isto važi za mere 2 i 3.

Logistički model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
Mera1.1	-52.2492988	-72.8317940	-44.4842413	-70.8456643	-58.1665819
Mera2.1	-38.9159655	-66.1651273	-31.1509080	-65.1313786	-51.4999152
Mera3.1	0.0292879	0.0297494	0.0475838	0.0432225	0.0579401
Mera1.2	-52.2492988	-72.8317940	-44.4842413	-70.8456643	-58.1665819
Mera2.2	-38.9159655	-66.1651273	-31.1509080	-65.1313786	-51.4999152
Mera3.2	0.0292879	0.0297494	0.0475838	0.0432225	0.0579401
Mera1.3	-52.2492988	-72.8317940	-44.4842413	-70.8456643	-58.1665819
Mera2.3	-38.9159655	-66.1651273	-31.1509080	-65.1313786	-51.4999152
Mera3.3	0.0292879	0.0297494	0.0475838	0.0432225	0.0579401
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
Mera1.1	-36.7171199	-41.9459752	-42.9412144	-66.8652696	-64.2993865
Mera2.1	-23.3837866	-21.9459752	-22.9412144	-58.8652696	-56.2993865
Mera3.1	0.0773188	0.0373373	0.0347752	0.0282991	0.0321729
Mera1.2	-36.7171199	-41.9459752	-42.9412144	-66.8652696	-64.2993865
Mera2.2	-23.3837866	-21.9459752	-22.9412144	-58.8652696	-56.2993865
Mera3.2	0.0773188	0.0373373	0.0347752	0.0282991	0.0321729
Mera1.3	-36.7171199	-41.9459752	-42.9412144	-66.8652696	-64.2993865
Mera2.3	-23.3837866	-21.9459752	-22.9412144	-58.8652696	-56.2993865
Mera3.3	0.0773188	0.0373373	0.0347752	0.0282991	0.0321729
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
Mera1.1	-55.4797233	-38.8136250	-43.0761587	-41.3073884	-38.1937363
Mera2.1	-45.4797233	-25.4802917	-33.0761587	-21.3073884	1.8062637
Mera3.1	0.0360114	0.0678233	0.0717310	0.0390798	0.0301098
Mera1.2	-55.4797233	-38.8136250	-43.0761587	-41.3073884	-38.1937363
Mera2.2	-45.4797233	-25.4802917	-33.0761587	-21.3073884	1.8062637
Mera3.2	0.0360114	0.0678233	0.0717310	0.0390798	0.0301098
Mera1.3	-55.4797233	-38.8136250	-43.0761587	-41.3073884	-38.1937363
Mera2.3	-45.4797233	-25.4802917	-33.0761587	-21.3073884	1.8062637
Mera3.3	0.0360114	0.0678233	0.0717310	0.0390798	0.0301098
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20
Mera1.1	-42.6727862	-27.9209862	-60.9802136	-42.5755212	-52.2220034
Mera2.1	-29.3394529	-7.9209862	-47.6468803	-29.2421878	-44.2220034
Mera3.1	0.0532878	0.1016747	0.0169708	0.0536128	0.0588500
Mera1.2	-42.6727862	-27.9209862	-60.9802136	-42.5755212	-52.2220034
Mera2.2	-29.3394529	-7.9209862	-47.6468803	-29.2421878	-44.2220034
Mera3.2	0.0532878	0.1016747	0.0169708	0.0536128	0.0588500
Mera1.3	-42.6727862	-27.9209862	-62.8298494	-42.5755212	-52.2220034

Mera2.3	-29.3394529	-7.9209862	-49.4965160	-29.2421878	-44.2220034
Mera3.3	0.0532878	0.1016747	0.0151181	0.0536128	0.0588500
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
Mera1.1	-28.5149933	-18.5207742	-27.9522154	-18.4378246	-19.7469221
Mera2.1	11.4850067	21.4792258	12.0477846	21.5621754	0.2530779
Mera3.1	0.0674518	0.1551301	0.0706905	0.1562062	0.1822975
Mera1.2	-28.5149933	-18.5207742	-27.9522154	-18.4378246	-19.7469221
Mera2.2	11.4850067	21.4792258	12.0477846	21.5621754	0.2530779
Mera3.2	0.0674518	0.1551301	0.0706905	0.1562062	0.1822975
Mera1.3	-28.5149933	-18.6339863	-27.9522154	-24.2164914	-20.6261452
Mera2.3	11.4850067	21.3660137	12.0477846	15.7835086	-0.6261452
Mera3.3	0.0674518	0.1536735	0.0706905	0.0965076	0.1712010
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
Mera1.1	-39.5557282	-28.1683972	-37.9320493	-27.0786254	-16.6813225
Mera2.1	-26.2223949	-8.1683972	-17.9320493	-7.0786254	23.3186775
Mera3.1	0.0647494	0.0998937	0.0497347	0.1079801	0.1808290
Mera1.2	-39.5557282	-28.1683972	-37.9320493	-27.0786254	-16.6813225
Mera2.2	-26.2223949	-8.1683972	-17.9320493	-7.0786254	23.3186775
Mera3.2	0.0647494	0.0998937	0.0497347	0.1079801	0.1808290
Mera1.3	-39.5557282	-28.1683972	-37.9320493	-27.0786254	-17.7261620
Mera2.3	-26.2223949	-8.1683972	-17.9320493	-7.0786254	22.2738380
Mera3.3	0.0647494	0.0998937	0.0497347	0.1079801	0.1657502
uzorak	B11	B12	B13	B14	B15
Mera1.1	-22.2059403	-29.5776406	-34.7648960	-49.5759480	-44.4643425
Mera2.1	-2.2059403	∞	-21.4315627	-36.2426147	-31.1310092
Mera3.1	0.1529324	0.0368972	0.0873525	0.0346141	0.0476430
Mera1.2	-22.2059403	-29.5776406	-34.7648960	-49.5759480	-44.4643425
Mera2.2	-2.2059403	∞	-21.4315627	-36.2426147	-31.1310092
Mera3.2	0.1529324	0.0368972	0.0873525	0.0346141	0.0476430
Mera1.3	-22.2154819	-30.1438300	-34.7648960	-49.5759480	-44.4643425
Mera2.3	-2.2154819	∞	-21.4315627	-36.2426147	-31.1310092
Mera3.3	0.1528282	0.0348662	0.0873525	0.0346141	0.0476430
uzorak	B16	B17	B18	B19	B20
Mera1.1	-34.5321532	-41.2453807	-17.5813495	-25.6615374	-26.7464982
Mera2.1	-21.1988198	-27.9120473	2.4186505	∞	∞
Mera3.1	0.0886324	0.0582603	0.2127939	0.0545843	0.0489721
Mera1.2	-34.5321532	-41.2453807	-17.5813495	-25.6615374	-26.7464982
Mera2.2	-21.1988198	-27.9120473	2.4186505	∞	∞
Mera3.2	0.0886324	0.0582603	0.2127939	0.0545843	0.0489721
Mera1.3	-34.5321532	-41.2453807	-17.5813495	-25.6615374	-26.7464982
Mera2.3	-21.1988198	-27.9120473	2.4186505	∞	∞
Mera3.3	0.0886324	0.0582603	0.2127939	0.0545843	0.0489721
uzorak	B21	B22	B23	B24	B25
Mera1.1	-17.7077157	-15.5306043	-21.5714635	-34.3544348	-24.9776532
Mera2.1	∞	∞	∞	∞	∞
Mera3.1	0.1209200	0.1503311	0.0821670	0.0228844	0.0584479
Mera1.2	-17.7077157	-15.5306043	-21.5714635	-34.3544348	-24.9776532
Mera2.2	∞	∞	∞	∞	∞

Mera3.2	0.1209200	0.1503311	0.0821670	0.0228844	0.0584479
Mera1.3	-17.7077157	-15.5306043	-21.5714635	-34.3544348	-24.9776532
Mera2.3	∞	∞	∞	∞	∞
Mera3.3	0.1209200	0.1503311	0.0821670	0.0228844	0.0584479
uzorak	B26	B27	B28	B29	B30
Mera1.1	-26.1067190	-34.8512332	-33.3986843	-33.1013612	-33.0462708
Mera2.1	∞	-14.8512332	-13.3986843	-13.1013612	-13.0462708
Mera3.1	0.0522076	0.0619768	0.0687526	0.0702283	0.0705052
Mera1.2	-26.1067190	-34.8512332	-33.3986843	-33.1013612	-33.0462708
Mera2.2	∞	-14.8512332	-13.3986843	-13.1013612	-13.0462708
Mera3.2	0.0522076	0.0619768	0.0687526	0.0702283	0.0705052
Mera1.3	-26.1067190	-38.2826465	-33.3986843	-33.1013612	-33.0462708
Mera2.3	∞	-18.2826465	-13.3986843	-13.1013612	-13.0462708
Mera3.3	0.0522076	0.0485047	0.0687526	0.0702283	0.0705052
uzorak	B31	B32	B33	B34	S1
Mera1.1	-28.2434082	-22.9039708	-27.0015380	-24.3869345	-141.1193363
Mera2.1	-8.2434082	-2.9039708	-7.0015380	-4.3869345	-139.0140731
Mera3.1	0.0993599	0.1454943	0.1085763	0.1308708	0.0478403
Mera1.2	-28.2434082	-22.9039708	-27.0015380	-24.3869345	-141.1193363
Mera2.2	-8.2434082	-2.9039708	-7.0015380	-4.3869345	-139.0140731
Mera3.2	0.0993599	0.1454943	0.1085763	0.1308708	0.0478403
Mera1.3	-28.2434082	-22.9039708	-27.0015380	-24.3869345	-141.1193363
Mera2.3	-8.2434082	-2.9039708	-7.0015380	-4.3869345	-139.0140731
Mera3.3	0.0993599	0.1454943	0.1085763	0.1308708	0.0478403
uzorak	S2	S3	S4	S5	S6
Mera1.1	-171.3998350	-229.4303682	-165.9382229	-180.8257818	-203.1934562
Mera2.1	-169.2945718	-227.0774270	-163.7160006	-178.3257818	-200.6934562
Mera3.1	0.0254579	0.0048789	0.0244437	0.0120490	0.0070739
Mera1.2	-171.3998350	-229.4303682	-165.9382229	-180.8257818	-203.1934562
Mera2.2	-169.2945718	-227.0774270	-163.7160006	-178.3257818	-200.6934562
Mera3.2	0.0254579	0.0048789	0.0244437	0.0120490	0.0070739
Mera1.3	-171.3998350	-229.4303682	-165.9382229	-180.8257818	-203.1934562
Mera2.3	-169.2945718	-227.0774270	-163.7160006	-178.3257818	-200.6934562
Mera3.3	0.0254579	0.0048789	0.0244437	0.0120490	0.0070739
uzorak	S7	S8	S9	S10	S11
Mera1.1	-152.2514686	-128.6611450	-85.9137027	-208.3641111	-226.7240857
Mera2.1	-148.9181352	-124.6611450	-81.4692583	-206.2588480	-224.3711445
Mera3.1	0.0098903	0.0117512	0.0394201	0.0117863	0.0051884
Mera1.2	-152.2514686	-128.6611450	-85.9137027	-208.3641111	-226.7240857
Mera2.2	-148.9181352	-124.6611450	-81.4692583	-206.2588480	-224.3711445
Mera3.2	0.0098903	0.0117512	0.0394201	0.0117863	0.0051884
Mera1.3	-152.2514686	-128.6611450	-88.2513983	-208.3641111	-226.7240857
Mera2.3	-148.9181352	-124.6611450	-83.8069538	-206.2588480	-224.3711445
Mera3.3	0.0098903	0.0117512	0.0362626	0.0117863	0.0051884
uzorak	S12	S13	S14	S15	S16
Mera1.1	-160.5721848	-205.6599406	-172.9440275	-227.8129048	-130.2094507
Mera2.1	-157.2388514	-203.8417588	-171.1258456	-225.5906826	-126.5730870
Mera3.1	0.0077433	0.0202870	0.0371822	0.0063679	0.0147690

Mera1.2	-160.5721848	-205.6599406	-172.9440275	-227.8129048	-130.2094507
Mera2.2	-157.2388514	-203.8417588	-171.1258456	-225.5906826	-126.5730870
Mera3.2	0.0077433	0.0202870	0.0371822	0.0063679	0.0147690
Mera1.3	-160.5721848	-226.0488804	-172.9440275	-227.8129048	-130.2094507
Mera2.3	-157.2388514	-224.2306985	-171.1258456	-225.5906826	-126.5730870
Mera3.3	0.0077433	0.0139072	0.0371822	0.0063679	0.0147690
uzorak	S17	S18	S19	S20	S21
Mera1.1	-149.6736652	-163.5152116	-141.7422706	-106.6933951	-90.2105992
Mera2.1	-146.0373015	-159.8788480	-137.7422706	-102.6933951	-85.2105992
Mera3.1	0.0080387	0.0052160	0.0075983	0.0244398	0.0260914
Mera1.2	-149.6736652	-163.5152116	-141.7422706	-106.6933951	-90.2105992
Mera2.2	-146.0373015	-159.8788480	-137.7422706	-102.6933951	-85.2105992
Mera3.2	0.0080387	0.0052160	0.0075983	0.0244398	0.0260914
Mera1.3	-149.6736652	-163.5152116	-142.5723593	-106.6933951	-90.2554930
Mera2.3	-146.0373015	-159.8788480	-138.5723593	-102.6933951	-85.2554930
Mera3.3	0.0080387	0.0052160	0.0073909	0.0244398	0.0260464

Generalizovani logistički model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
Mera1.1	-52.7643174	-72.1366985	-43.7737361	-69.1775034	-57.9780352
Mera2.1	-22.7643174	-60.1366985	-13.7737361	-59.1775034	-45.9780352
Mera3.1	0.0279819	0.0299719	0.0490809	0.0452148	0.0570448
Mera1.2	-52.7643174	-72.1366985	-43.7737361	-69.1775034	-57.9780352
Mera2.2	-22.7643174	-60.1366985	-13.7737361	-59.1775034	-45.9780352
Mera3.2	0.0279819	0.0299719	0.0490809	0.0452148	0.0570448
Mera1.3	-52.7643466	-72.1366985	-43.7737361	-69.1775378	-57.9791679
Mera2.3	-22.7643466	-60.1366985	-13.7737361	-59.1775378	-45.9791679
Mera3.3	0.0279819	0.0299719	0.0490809	0.0452148	0.0570419
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
Mera1.1	-35.6328526	-40.8912271	-41.2773881	-65.6891536	-62.3776531
Mera2.1	-5.6328526	19.1087729	18.7226119	-50.6891536	-47.3776531
Mera3.1	0.0816364	0.0402986	0.0392022	0.0293329	0.0346149
Mera1.2	-35.6328526	-40.8912271	-41.2773881	-65.6891536	-62.3776531
Mera2.2	-5.6328526	19.1087729	18.7226119	-50.6891536	-47.3776531
Mera3.2	0.0816364	0.0402986	0.0392022	0.0293329	0.0346149
Mera1.3	-35.6328526	-40.8912271	-41.2774073	-65.7811164	-62.3776531
Mera2.3	-5.6328526	19.1087729	18.7225927	-50.7811164	-47.3776531
Mera3.3	0.0816364	0.0402986	0.0392022	0.0291984	0.0346149
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
Mera1.1	-65.2969229	-38.7740746	-41.0931491	-40.6896683	-39.0128487
Mera2.1	-45.2969229	-8.7740746	-21.0931491	19.3103317	∞
Mera3.1	0.0204603	0.0670842	0.0785033	0.0408830	0.0291559
Mera1.2	-65.2969229	-38.7740746	-41.0931491	-40.6896683	-39.0128487
Mera2.2	-45.2969229	-8.7740746	-21.0931491	19.3103317	∞

Mera3.2	0.0204603	0.0670842	0.0785033	0.0408830	0.0291559
Mera1.3	-65.2969449	-38.7740746	-41.0931491	-40.6896965	-39.0128535
Mera2.3	-45.2969449	-8.7740746	-21.0931491	19.3103035	∞
Mera3.3	0.0204603	0.0670842	0.0785033	0.0408829	0.0291559
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20
Mera1.1	-41.5376184	-26.2858900	-58.9802136	-42.2195836	-50.6470178
Mera2.1	-11.5376184	33.7141100	-28.9802136	-12.2195836	-35.6470178
Mera3.1	0.0564428	0.1143833	0.0189739	0.0540876	0.0622288
Mera1.2	-41.5376184	-26.2858900	-58.9802136	-42.2195836	-50.6470178
Mera2.2	-11.5376184	33.7141100	-28.9802136	-12.2195836	-35.6470178
Mera3.2	0.0564428	0.1143833	0.0189739	0.0540876	0.0622288
Mera1.3	-41.5376350	-26.2858948	-60.5214950	-42.2195908	-50.6470178
Mera2.3	-11.5376350	33.7141052	-30.5214950	-12.2195908	-35.6470178
Mera3.3	0.0564427	0.1143832	0.0172314	0.0540876	0.0622288
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
Mera1.1	-26.5329653	-16.5207742	-27.2241729	-16.4378246	-17.7469221
Mera2.1	∞	∞	∞	∞	42.2530779
Mera3.1	0.0824876	0.1899948	0.0778705	0.1913127	0.2104991
Mera1.2	-26.5329653	-16.5207742	-27.2241729	-16.4378246	-17.7469221
Mera2.2	∞	∞	∞	∞	42.2530779
Mera3.2	0.0824876	0.1899948	0.0778705	0.1913127	0.2104991
Mera1.3	-26.6406573	-16.8082694	-27.2241900	-22.8125319	-18.7343785
Mera2.3	∞	∞	∞	∞	41.2656215
Mera3.3	0.0817506	0.1854970	0.0778704	0.1124697	0.1961635
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
Mera1.1	-41.6844981	-26.3422948	-36.6466230	-25.2083230	-14.6813225
Mera2.1	-11.6844981	33.6577052	23.3533770	34.7916770	∞
Mera3.1	0.0559270	0.1139234	0.0545710	0.1235349	0.2214694
Mera1.2	-41.6844981	-26.3422948	-36.6466230	-25.2083230	-14.6813225
Mera2.2	-11.6844981	33.6577052	23.3533770	34.7916770	∞
Mera3.2	0.0559270	0.1139234	0.0545710	0.1235349	0.2214694
Mera1.3	-41.7872285	-26.3423103	-36.6466230	-26.3640230	-18.6976224
Mera2.3	-11.7872285	33.6576897	23.3533770	33.6359770	∞
Mera3.3	0.0555691	0.1139232	0.0545710	0.1137467	0.1584744
uzorak	B11	B12	B13	B14	B15
Mera1.1	-20.2059403	-27.5776406	-32.7648960	-54.2098181	-44.6265952
Mera2.1	39.7940597	-87.5776406	-2.7648960	-24.2098181	-14.6265952
Mera3.1	0.1765911	0.0521806	0.0976630	0.0255648	0.0465332
Mera1.2	-20.2059403	-27.5776406	-32.7648960	-54.2098181	-44.6265952
Mera2.2	39.7940597	-87.5776406	-2.7648960	-24.2098181	-14.6265952
Mera3.2	0.1765911	0.0521806	0.0976630	0.0255648	0.0465332
Mera1.3	-20.3051493	-38.0302634	-32.9113686	-54.2098181	-44.6727958
Mera2.3	39.6948507	-98.0302634	-2.9113686	-24.2098181	-14.6727958
Mera3.3	0.1753442	0.0183467	0.0967730	0.0255648	0.0463991
uzorak	B16	B17	B18	B19	B20
Mera1.1	-32.6010062	-40.0711108	-15.8146742	-34.9527720	-27.6425733
Mera2.1	-2.6010062	-10.0711108	44.1853258	-94.9527720	-87.6425733
Mera3.1	0.0986685	0.0618607	0.2416521	0.0249581	0.0518428

Mera1.2	-32.6010062	-40.0711108	-15.8146742	-34.9527720	-27.6425733
Mera2.2	-2.6010062	-10.0711108	44.1853258	-94.9527720	-87.6425733
Mera3.2	0.0986685	0.0618607	0.2416521	0.0249581	0.0518428
Mera1.3	-32.6010265	-40.0711446	-16.0086908	-34.9527720	-27.6425733
Mera2.3	-2.6010265	-10.0711446	43.9913092	-94.9527720	-87.6425733
Mera3.3	0.0986684	0.0618605	0.2383263	0.0249581	0.0518428
uzorak	B21	B22	B23	B24	B25
Mera1.1	-15.9010519	-18.6041939	-23.0662110	-46.1387294	-23.3737808
Mera2.1	-75.9010519	-78.6041939	-83.0662110	-106.1387294	-83.3737808
Mera3.1	0.1677323	0.1280031	0.0819290	0.0081548	0.0794475
Mera1.2	-15.9010519	-18.6041939	-23.0662110	-46.1387294	-23.3737808
Mera2.2	-75.9010519	-78.6041939	-83.0662110	-106.1387294	-83.3737808
Mera3.2	0.1677323	0.1280031	0.0819290	0.0081548	0.0794475
Mera1.3	-15.9019470	-18.6651075	-23.0670584	-46.1387294	-23.3737808
Mera2.3	-75.9019470	-78.6651075	-83.0670584	-106.1387294	-83.3737808
Mera3.3	0.1677173	0.1272258	0.0819221	0.0081548	0.0794475
uzorak	B26	B27	B28	B29	B30
Mera1.1	-24.6299567	-32.8512332	-31.4401667	-31.5350173	-36.1250211
Mera2.1	-84.6299567	27.1487668	28.5598333	28.4649827	23.8749789
Mera3.1	0.0700689	0.0715647	0.0791538	0.0786193	0.0566425
Mera1.2	-24.6299567	-32.8512332	-31.4401667	-31.5350173	-36.1250211
Mera2.2	-84.6299567	27.1487668	28.5598333	28.4649827	23.8749789
Mera3.2	0.0700689	0.0715647	0.0791538	0.0786193	0.0566425
Mera1.3	-24.6299793	-38.0164253	-31.4401754	-31.5350173	-36.1250211
Mera2.3	-84.6299793	21.9835747	28.5598246	28.4649827	23.8749789
Mera3.3	0.0700687	0.0494845	0.0791537	0.0786193	0.0566425
uzorak	B31	B32	B33	B34	S1
Mera1.1	-26.2908629	-21.0090314	-25.3429570	-22.7020123	-151.8205108
Mera2.1	33.7091371	38.9909686	34.6570430	37.2979877	-148.4871774
Mera3.1	0.1143427	0.1667463	0.1223526	0.1477536	0.0376245
Mera1.2	-26.2908629	-21.0090314	-25.3429570	-22.7020123	-151.8205108
Mera2.2	33.7091371	38.9909686	34.6570430	37.2979877	-148.4871774
Mera3.2	0.1143427	0.1667463	0.1223526	0.1477536	0.0376245
Mera1.3	-28.8549694	-21.0090386	-25.3429570	-22.7022414	-151.8236334
Mera2.3	31.1450306	38.9909614	34.6570430	37.2977586	-148.4903000
Mera3.3	0.0952066	0.1667462	0.1223526	0.1477512	0.0376221
uzorak	S2	S3	S4	S5	S6
Mera1.1	-171.3085295	-235.0908161	-170.7777226	-179.5938464	-201.3141463
Mera2.1	-167.9751962	-231.3408161	-167.2483108	-175.5938464	-197.3141463
Mera3.1	0.0250696	0.0042116	0.0216138	0.0121736	0.0072581
Mera1.2	-171.3085295	-235.0908161	-170.7777226	-179.5938464	-201.3141463
Mera2.2	-167.9751962	-231.3408161	-167.2483108	-175.5938464	-197.3141463
Mera3.2	0.0250696	0.0042116	0.0216138	0.0121736	0.0072581
Mera1.3	-171.3085491	-235.1076255	-170.7777842	-179.5938464	-201.3141463
Mera2.3	-167.9752158	-231.3576255	-167.2483724	-175.5938464	-197.3141463
Mera3.3	0.0250696	0.0042100	0.0216138	0.0121736	0.0072581
uzorak	S7	S8	S9	S10	S11
Mera1.1	-152.4518353	-132.2682818	-83.9137027	-206.8033070	-226.1369788

Mera2.1	-146.9972899	-125.6016151	-76.4137027	-203.4699737	-222.3869788
Mera3.1	0.0096205	0.0101813	0.0413441	0.0119673	0.0051621
Mera1.2	-152.4518353	-132.2682818	-83.9137027	-206.8033070	-226.1369788
Mera2.2	-146.9972899	-125.6016151	-76.4137027	-203.4699737	-222.3869788
Mera3.2	0.0096205	0.0101813	0.0413441	0.0119673	0.0051621
Mera1.3	-152.4518353	-132.2684191	-85.7358044	-206.8033070	-226.1380087
Mera2.3	-146.9972899	-125.6017524	-78.2358044	-203.4699737	-222.3880087
Mera3.3	0.0096205	0.0101813	0.0387393	0.0119673	0.0051620
uzorak	S12	S13	S14	S15	S16
Mera1.1	-158.9136445	-203.8928344	-170.9616439	-226.0978269	-128.3864340
Mera2.1	-153.4590991	-201.0356915	-168.1045011	-222.5684151	-122.3864340
Mera3.1	0.0079553	0.0206342	0.0379696	0.0064930	0.0152873
Mera1.2	-158.9136445	-203.8928344	-170.9616439	-226.0978269	-128.3864340
Mera2.2	-153.4590991	-201.0356915	-168.1045011	-222.5684151	-122.3864340
Mera3.2	0.0079553	0.0206342	0.0379696	0.0064930	0.0152873
Mera1.3	-158.9136445	-203.8928579	-170.9616439	-226.0978312	-128.3864340
Mera2.3	-153.4590991	-201.0357151	-168.1045011	-222.5684194	-122.3864340
Mera3.3	0.0079553	0.0206342	0.0379696	0.0064930	0.0152873
uzorak	S17	S18	S19	S20	S21
Mera1.1	-153.5695597	-162.0471815	-141.0562654	-109.8053495	-88.3818866
Mera2.1	-147.5695597	-156.0471815	-134.3895987	-103.1386829	-79.8104581
Mera3.1	0.0069591	0.0053394	0.0075960	0.0215273	0.0273222
Mera1.2	-153.5695597	-162.0471815	-141.0562654	-109.8053495	-88.3818866
Mera2.2	-147.5695597	-156.0471815	-134.3895987	-103.1386829	-79.8104581
Mera3.2	0.0069591	0.0053394	0.0075960	0.0215273	0.0273222
Mera1.3	-153.5695597	-162.0471815	-141.3795041	-109.8053700	-88.3836141
Mera2.3	-147.5695597	-156.0471815	-134.7128374	-103.1387033	-79.8121856
Mera3.3	0.0069591	0.0053394	0.0075146	0.0215273	0.0273204

Gompertz-ov model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
Mera1.1	-54.764388	-64.749197	-43.223383	-71.177539	-57.788840
Mera2.1	-41.431055	-58.082530	-29.890050	-65.463253	-51.122173
Mera3.1	0.025028	0.042957	0.051485	0.042629	0.058944
Mera1.2	-54.764388	-64.749197	-43.223383	-71.177539	-57.788840
Mera2.2	-41.431055	-58.082530	-29.890050	-65.463253	-51.122173
Mera3.2	0.025028	0.042957	0.051485	0.042629	0.058944
Mera1.3	-54.764388	-64.749197	-43.223383	-71.177539	-57.788840
Mera2.3	-41.431055	-58.082530	-29.890050	-65.463253	-51.122173
Mera3.3	0.025028	0.042957	0.051485	0.042629	0.058944
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
Mera1.1	-34.977139	-40.709601	-43.277409	-66.840705	-64.327945
Mera2.1	-21.643806	-20.709601	-23.277409	-58.840705	-56.327945
Mera3.1	0.086201	0.040785	0.033950	0.028334	0.032127

Mera1.2	-34.977139	-40.709601	-43.277409	-66.840705	-64.327945
Mera2.2	-21.643806	-20.709601	-23.277409	-58.840705	-56.327945
Mera3.2	0.086201	0.040785	0.033950	0.028334	0.032127
Mera1.3	-34.977139	-40.709601	-43.277409	-66.840705	-64.327945
Mera2.3	-21.643806	-20.709601	-23.277409	-58.840705	-56.327945
Mera3.3	0.086201	0.040785	0.033950	0.028334	0.032127
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
Mera1.1	-67.297069	-38.462356	-42.516016	-42.689711	-37.221096
Mera2.1	-57.297069	-25.129023	-32.516016	-22.689711	2.778904
Mera3.1	0.018677	0.069329	0.073998	0.035406	0.032652
Mera1.2	-67.297069	-38.462356	-42.516016	-42.689711	-37.221096
Mera2.2	-57.297069	-25.129023	-32.516016	-22.689711	2.778904
Mera3.2	0.018677	0.069329	0.073998	0.035406	0.032652
Mera1.3	-67.297069	-38.462356	-42.516016	-42.689711	-37.221096
Mera2.3	-57.297069	-25.129023	-32.516016	-22.689711	2.778904
Mera3.3	0.018677	0.069329	0.073998	0.035406	0.032652
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20
Mera1.1	-43.537641	-28.285904	-62.549621	-44.219628	-51.786055
Mera2.1	-30.204308	-8.285904	-49.216287	-30.886295	-43.786055
Mera3.1	0.050484	0.099059	0.015385	0.048377	0.060147
Mera1.2	-43.537641	-28.285904	-62.549621	-44.219628	-51.786055
Mera2.2	-30.204308	-8.285904	-49.216287	-30.886295	-43.786055
Mera3.2	0.050484	0.099059	0.015385	0.048377	0.060147
Mera1.3	-43.537641	-28.285904	-62.702075	-44.219628	-51.786055
Mera2.3	-30.204308	-8.285904	-49.368742	-30.886295	-43.786055
Mera3.3	0.050484	0.099059	0.015239	0.048377	0.060147
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
Mera1.1	-28.532985	-18.790350	-29.224198	-23.788108	-20.734454
Mera2.1	11.467015	21.209650	10.775802	16.211892	-0.734454
Mera3.1	0.067351	0.151684	0.063581	0.100015	0.169882
Mera1.2	-28.532985	-18.790350	-29.224198	-23.788108	-20.734454
Mera2.2	11.467015	21.209650	10.775802	16.211892	-0.734454
Mera3.2	0.067351	0.151684	0.063581	0.100015	0.169882
Mera1.3	-28.532985	-19.410179	-29.224198	-23.788108	-20.734454
Mera2.3	11.467015	20.589821	10.775802	16.211892	-0.734454
Mera3.3	0.067351	0.144048	0.063581	0.100015	0.169882
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
Mera1.1	-39.295913	-28.342310	-37.363265	-27.208334	-17.311814
Mera2.1	-25.962579	-8.342310	-17.363265	-7.208334	22.688186
Mera3.1	0.065809	0.098660	0.051797	0.106984	0.171573
Mera1.2	-39.295913	-28.342310	-37.363265	-27.208334	-17.311814
Mera2.2	-25.962579	-8.342310	-17.363265	-7.208334	22.688186
Mera3.2	0.065809	0.098660	0.051797	0.106984	0.171573
Mera1.3	-39.295913	-28.342310	-37.363265	-27.208334	-17.684614
Mera2.3	-25.962579	-8.342310	-17.363265	-7.208334	22.315386
Mera3.3	0.065809	0.098660	0.051797	0.106984	0.166325
uzorak	B11	B12	B13	B14	B15
Mera1.1	-22.210868	-40.031593	-34.911328	-46.556853	-44.421630

Mera2.1	-2.210868	∞	-21.577995	-33.223520	-31.088297
Mera3.1	0.152879	0.012971	0.086557	0.041802	0.047770
Mera1.2	-22.210868	-40.031593	-34.911328	-46.556853	-44.421630
Mera2.2	-2.210868	∞	-21.577995	-33.223520	-31.088297
Mera3.2	0.152879	0.012971	0.086557	0.041802	0.047770
Mera1.3	-23.553974	-40.031593	-35.399386	-46.556853	-44.421630
Mera2.3	-3.553974	∞	-22.066053	-33.223520	-31.088297
Mera3.3	0.138894	0.012971	0.083956	0.041802	0.047770
uzorak	B16	B17	B18	B19	B20
Mera1.1	-34.601027	-42.071148	-17.814685	-24.053758	-26.437797
Mera2.1	-21.267693	-28.737814	2.185315	∞	∞
Mera3.1	0.088252	0.055330	0.209277	0.064105	0.050507
Mera1.2	-34.601027	-42.071148	-17.814685	-24.053758	-26.437797
Mera2.2	-21.267693	-28.737814	2.185315	∞	∞
Mera3.2	0.088252	0.055330	0.209277	0.064105	0.050507
Mera1.3	-34.601027	-42.071148	-17.814685	-24.053758	-26.437797
Mera2.3	-21.267693	-28.737814	2.185315	∞	∞
Mera3.3	0.088252	0.055330	0.209277	0.064105	0.050507
uzorak	B21	B22	B23	B24	B25
Mera1.1	-16.989170	-14.683995	-21.194075	-32.951041	-24.936464
Mera2.1	∞	∞	∞	∞	∞
Mera3.1	0.129928	0.163613	0.085327	0.026332	0.058689
Mera1.2	-16.989170	-14.683995	-21.194075	-32.951041	-24.936464
Mera2.2	∞	∞	∞	∞	∞
Mera3.2	0.129928	0.163613	0.085327	0.026332	0.058689
Mera1.3	-16.026548	-14.399634	-21.194075	-32.951041	-24.936464
Mera2.3	∞	∞	∞	∞	∞
Mera3.3	0.143057	0.168332	0.085327	0.026332	0.058689
uzorak	B26	B27	B28	B29	B30
Mera1.1	-26.629992	-37.549188	-33.440176	-33.029188	-32.627852
Mera2.1	∞	-17.549188	-13.440176	-13.029188	-12.627852
Mera3.1	0.049546	0.051114	0.068549	0.070591	0.072644
Mera1.2	-26.629992	-37.549188	-33.440176	-33.029188	-32.627852
Mera2.2	∞	-17.549188	-13.440176	-13.029188	-12.627852
Mera3.2	0.049546	0.051114	0.068549	0.070591	0.072644
Mera1.3	-26.629992	-37.655808	-33.440176	-33.029188	-32.627852
Mera2.3	∞	-17.655808	-13.440176	-13.029188	-12.627852
Mera3.3	0.049546	0.050726	0.068549	0.070591	0.072644
uzorak	B31	B32	B33	B34	S1
Mera1.1	-28.290874	-23.009039	-26.941104	-24.518277	-137.970000
Mera2.1	-8.290874	-3.009039	-6.941104	-4.518277	-135.864737
Mera3.1	0.099024	0.144406	0.109046	0.129649	0.051084
Mera1.2	-28.290874	-23.009039	-26.941104	-24.518277	-137.970000
Mera2.2	-8.290874	-3.009039	-6.941104	-4.518277	-135.864737
Mera3.2	0.099024	0.144406	0.109046	0.129649	0.051084
Mera1.3	-28.290874	-23.009039	-26.941104	-24.518277	-137.970000
Mera2.3	-8.290874	-3.009039	-6.941104	-4.518277	-135.864737
Mera3.3	0.099024	0.144406	0.109046	0.129649	0.051084

uzorak	S2	S3	S4	S5	S6
Mera1.1	-173.308558	-226.308686	-163.441944	-181.219044	-202.960459
Mera2.1	-171.203295	-223.955745	-161.219722	-178.719044	-200.460459
Mera3.1	0.024465	0.005238	0.025807	0.011937	0.007113
Mera1.2	-173.308558	-226.308686	-163.441944	-181.219044	-202.960459
Mera2.2	-171.203295	-223.955745	-161.219722	-178.719044	-200.460459
Mera3.2	0.024465	0.005238	0.025807	0.011937	0.007113
Mera1.3	-173.308558	-226.308686	-163.441944	-181.729222	-202.960459
Mera2.3	-171.203295	-223.955745	-161.219722	-179.229222	-200.460459
Mera3.3	0.024465	0.005238	0.025807	0.011793	0.007113
uzorak	S7	S8	S9	S10	S11
Mera1.1	-150.875984	-126.903319	-86.946292	-208.255239	-226.433264
Mera2.1	-147.542650	-122.903319	-82.501848	-206.149976	-224.080323
Mera3.1	0.010299	0.012460	0.037993	0.011813	0.005223
Mera1.2	-150.875984	-126.903319	-86.946292	-208.255239	-226.433264
Mera2.2	-147.542650	-122.903319	-82.501848	-206.149976	-224.080323
Mera3.2	0.010299	0.012460	0.037993	0.011813	0.005223
Mera1.3	-150.875984	-126.903319	-86.946292	-208.255239	-226.459076
Mera2.3	-147.542650	-122.903319	-82.501848	-206.149976	-224.106135
Mera3.3	0.010299	0.012460	0.037993	0.011813	0.005220
uzorak	S12	S13	S14	S15	S16
Mera1.1	-160.279286	-201.620530	-172.860664	-228.097831	-129.789695
Mera2.1	-156.945953	-199.802348	-171.042482	-225.875609	-126.153331
Mera3.1	0.007810	0.021863	0.037240	0.006329	0.014964
Mera1.2	-160.279286	-201.620530	-172.860664	-228.097831	-129.789695
Mera2.2	-156.945953	-199.802348	-171.042482	-225.875609	-126.153331
Mera3.2	0.007810	0.021863	0.037240	0.006329	0.014964
Mera1.3	-160.217204	-201.476641	-172.860664	-228.097831	-129.789695
Mera2.3	-156.883871	-199.658459	-171.042482	-225.875609	-126.153331
Mera3.3	0.007825	0.021921	0.037240	0.006329	0.014964
uzorak	S17	S18	S19	S20	S21
Mera1.1	-144.428828	-162.601466	-142.510064	-104.761816	-90.383615
Mera2.1	-140.792464	-158.965102	-138.510064	-100.761816	-85.383615
Mera3.1	0.009470	0.005367	0.007406	0.026065	0.025918
Mera1.2	-144.428828	-162.601466	-142.510064	-104.761816	-90.383615
Mera2.2	-140.792464	-158.965102	-138.510064	-100.761816	-85.383615
Mera3.2	0.009470	0.005367	0.007406	0.026065	0.025918
Mera1.3	-144.428828	-162.601466	-142.510064	-104.761816	-90.383615
Mera2.3	-140.792464	-158.965102	-138.510064	-100.761816	-85.383615
Mera3.3	0.009470	0.005367	0.007406	0.026065	0.025918

Von Bertalanffy-ev model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
--------	----	----	----	----	----

Mera1.1	-53.5438236	-62.7151934	-41.2233648	-69.1984597	-55.7888101
Mera2.1	-23.5438236	-50.7151934	-11.2233648	-59.1984597	-43.7888101
Mera3.1	0.0266514	0.0459940	0.0575623	0.0451754	0.0630134
Mera1.2	-53.5438236	-62.7151934	-41.2233648	-69.1984597	-55.7888101
Mera2.2	-23.5438236	-50.7151934	-11.2233648	-59.1984597	-43.7888101
Mera3.2	0.0266514	0.0459940	0.0575623	0.0451754	0.0630134
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
Mera1.1	-28.4295142	-38.7095656	-41.3421458	-64.8428370	-62.3279254
Mera2.1	1.5704858	21.2904344	18.6578542	-49.8428370	-47.3279254
Mera3.1	0.1280581	0.0470942	0.0390213	0.0306008	0.0347011
Mera1.2	-28.4295142	-38.7095656	-41.3421458	-64.8428370	-62.3279254
Mera2.2	1.5704858	21.2904344	18.6578542	-49.8428370	-47.3279254
Mera3.2	0.1280581	0.0470942	0.0390213	0.0306008	0.0347011
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
Mera1.1	-40.7406684	-36.4622529	-40.5143537	-41.0758800	-34.6560296
Mera2.1	-20.7406684	-6.4622529	-20.5143537	18.9241200	∞
Mera3.1	0.0800557	0.0775124	0.0810686	0.0397706	0.0419184
Mera1.2	-40.7406684	-36.4622529	-40.5143537	-41.0758800	-34.6560296
Mera2.2	-20.7406684	-6.4622529	-20.5143537	18.9241200	∞
Mera3.2	0.0800557	0.0775124	0.0810686	0.0397706	0.0419184
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20
Mera1.1	-41.5529103	-26.4156064	-60.5657084	-42.1797751	-39.2824955
Mera2.1	-11.5529103	33.5843936	-30.5657084	-12.1797751	-24.2824955
Mera3.1	0.0563889	0.1133284	0.0171839	0.0542223	0.1098420
Mera1.2	-41.5529103	-26.4156064	-60.5657084	-42.1797751	-39.2824955
Mera2.2	-11.5529103	33.5843936	-30.5657084	-12.1797751	-24.2824955
Mera3.2	0.0563889	0.1133284	0.0171839	0.0542223	0.1098420
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
Mera1.1	-26.5351158	-16.8278929	-22.4834578	-23.1426088	-18.7344290
Mera2.1	∞	∞	∞	∞	41.2655710
Mera3.1	0.0824728	0.1851940	0.1155966	0.1094182	0.1961628
Mera1.2	-26.5351158	-16.8278929	-22.4834578	-23.1426088	-18.7344290
Mera2.2	∞	∞	∞	∞	41.2655710
Mera3.2	0.0824728	0.1851940	0.1155966	0.1094182	0.1961628
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
Mera1.1	-34.8534144	-26.4868506	-35.2401939	-25.2585741	-18.6934686
Mera2.1	-4.8534144	33.5131494	24.7598061	34.7414259	∞
Mera3.1	0.0857118	0.1127531	0.0603380	0.1230923	0.1585292
Mera1.2	-34.8534144	-26.4868506	-35.2401939	-25.2585741	-18.6934686
Mera2.2	-4.8534144	33.5131494	24.7598061	34.7414259	∞
Mera3.2	0.0857118	0.1127531	0.0603380	0.1230923	0.1585292
uzorak	B11	B12	B13	B14	B15
Mera1.1	-20.2157776	-38.0312240	-32.9253676	-42.9113085	-42.4204674
Mera2.1	39.7842224	-98.0312240	-2.9253676	-12.9113085	-12.4204674
Mera3.1	0.1764671	0.0183449	0.0966884	0.0517991	0.0534128
Mera1.2	-20.2157776	-38.0312240	-32.9253676	-42.9113085	-42.4204674
Mera2.2	39.7842224	-98.0312240	-2.9253676	-12.9113085	-12.4204674

Mera3.2	0.1764671	0.0183449	0.0966884	0.0517991	0.0534128
uzorak	B16	B17	B18	B19	B20
Mera1.1	-32.6184450	-40.4599253	-15.9227384	-34.9527720	-24.3010965
Mera2.1	-2.6184450	-10.4599253	44.0772616	-94.9527720	-84.3010965
Mera3.1	0.0985610	0.0603755	0.2397940	0.0249581	0.0724115
Mera1.2	-32.6184450	-40.4599253	-15.9227384	-34.9527720	-24.3010965
Mera2.2	-2.6184450	-10.4599253	44.0772616	-94.9527720	-84.3010965
Mera3.2	0.0985610	0.0603755	0.2397940	0.0249581	0.0724115
uzorak	B21	B22	B23	B24	B25
Mera1.1	-7.0828546	-9.6021807	-15.5513997	-22.7483785	-22.9364564
Mera2.1	-67.0828546	-69.6021807	-75.5513997	-82.7483785	-82.9364564
Mera3.1	0.4051222	0.3149003	0.1737008	0.0845748	0.0829990
Mera1.2	-7.0828546	-9.6021807	-15.5513997	-22.7483785	-22.9364564
Mera2.2	-67.0828546	-69.6021807	-75.5513997	-82.7483785	-82.9364564
Mera3.2	0.4051222	0.3149003	0.1737008	0.0845748	0.0829990
uzorak	B26	B27	B28	B29	B30
Mera1.1	-23.5490706	-38.5435801	-31.4648795	-30.9606572	-30.3955179
Mera2.1	-83.5490706	21.4564199	28.5351205	29.0393428	29.6044821
Mera3.1	0.0780670	0.0476559	0.0790142	0.0819118	0.0852860
Mera1.2	-23.5490706	-38.5435801	-31.4648795	-30.9606572	-30.3955179
Mera2.2	-83.5490706	21.4564199	28.5351205	29.0393428	29.6044821
Mera3.2	0.0780670	0.0476559	0.0790142	0.0819118	0.0852860
uzorak	B31	B32	B33	B34	S1
Mera1.1	-26.3231921	-21.0384840	-24.8145193	-22.3015513	-135.4787809
Mera2.1	33.6768079	38.9615160	35.1854807	37.6984487	-132.1454476
Mera3.1	0.1140789	0.1663959	0.1270592	0.1520410	0.0528844
Mera1.2	-26.3231921	-21.0384840	-24.8145193	-22.3015513	-135.4787809
Mera2.2	33.6768079	38.9615160	35.1854807	37.6984487	-132.1454476
Mera3.2	0.1140789	0.1663959	0.1270592	0.1520410	0.0528844
uzorak	S2	S3	S4	S5	S6
Mera1.1	-171.7607061	-220.3054028	-160.6052060	-179.3549499	-200.9603714
Mera2.1	-168.4273727	-216.5554028	-157.0757943	-175.3549499	-196.9603714
Mera3.1	0.0248345	0.0058937	0.0269632	0.0122431	0.0073195
Mera1.2	-171.7607061	-220.3054028	-160.6052060	-179.3549499	-200.9603714
Mera2.2	-168.4273727	-216.5554028	-157.0757943	-175.3549499	-196.9603714
Mera3.2	0.0248345	0.0058937	0.0269632	0.0122431	0.0073195
uzorak	S7	S8	S9	S10	S11
Mera1.1	-148.8759662	-124.8128334	-89.6286196	-206.2552334	-224.4332541
Mera2.1	-143.4214207	-118.1461667	-82.1286196	-202.9219001	-220.6832541
Mera3.1	0.0106874	0.0130537	0.0337111	0.0121048	0.0053659
Mera1.2	-148.8759662	-124.8128334	-89.6286196	-206.2552334	-224.4332541
Mera2.2	-143.4214207	-118.1461667	-82.1286196	-202.9219001	-220.6832541
Mera3.2	0.0106874	0.0130537	0.0337111	0.0121048	0.0053659
uzorak	S12	S13	S14	S15	S16
Mera1.1	-157.0236066	-197.4732059	-170.8457865	-226.1293442	-127.7109846
Mera2.1	-151.5690611	-194.6160631	-167.9886437	-222.5999325	-121.7109846
Mera3.1	0.0084101	0.0232390	0.0380511	0.0064885	0.0156134
Mera1.2	-157.0236066	-197.4732059	-170.8457865	-226.1293442	-127.7109846

Mera2.2	-151.5690611	-194.6160631	-167.9886437	-222.5999325	-121.7109846
Mera3.2	0.0084101	0.0232390	0.0380511	0.0064885	0.0156134
uzorak	S17	S18	S19	S20	S21
Mera1.1	-140.2219481	-160.0586321	-140.7569791	-102.3176869	-88.4687147
Mera2.1	-134.2219481	-154.0586321	-134.0903124	-95.6510203	-79.8972861
Mera3.1	0.0105609	0.0056818	0.0076722	0.0276302	0.0272311
Mera1.2	-140.2219481	-160.0586321	-140.7569791	-102.3176869	-88.4687147
Mera2.2	-134.2219481	-154.0586321	-134.0903124	-95.6510203	-79.8972861
Mera3.2	0.0105609	0.0056818	0.0076722	0.0276302	0.0272311

Gyllenberg-Webb model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
Mera1.1	-49.9514234	-68.9706450	-36.4816204	-65.0273221	-52.9206728
Mera2.1	∞	-31.6373117	∞	-37.0273221	-15.5873394
Mera3.1	0.0367427	0.0341441	0.0852682	0.0525373	0.0708196
Mera1.2	-49.9514234	-68.9706450	-36.4816204	-65.0273221	-52.9206728
Mera2.2	∞	-31.6373117	∞	-37.0273221	-15.5873394
Mera3.2	0.0367427	0.0341441	0.0852682	0.0525373	0.0708196
uzorak	L6	L7	L8	L9	L10
Mera1.1	-22.8922699	-36.2808379	-38.2615810	-61.4613892	-57.1205030
Mera2.1	∞	-148.2808379	-150.2615810	-5.4613892	-1.1205030
Mera3.1	0.1993647	0.0729097	0.0632908	0.0363368	0.0451448
Mera1.2	-22.8922699	-36.2808379	-38.2615810	-61.4613892	-57.1205030
Mera2.2	∞	-148.2808379	-150.2615810	-5.4613892	-1.1205030
Mera3.2	0.1993647	0.0729097	0.0632908	0.0363368	0.0451448
uzorak	L11	L12	L13	L14	L15
Mera1.1	-46.6938073	-32.7362634	-35.1887819	-41.0794085	-34.9204749
Mera2.1	65.3061927	∞	76.8112181	-153.0794085	-90.9204749
Mera3.1	0.0594528	0.1077578	0.1126574	0.0517522	∞
Mera1.2	-46.6938073	-32.7362634	-35.1887819	-41.0794085	-34.9204749
Mera2.2	65.3061927	∞	76.8112181	-153.0794085	-90.9204749
Mera3.2	0.0594528	0.1077578	0.1126574	0.0517522	∞
uzorak	L16	L17	L18	L19	L20
Mera1.1	-36.8800424	-23.9448861	-56.3051750	-40.5947367	-37.4659849
Mera2.1	∞	-135.9448861	∞	∞	18.5340151
Mera3.1	0.0831711	0.1759784	0.0247006	0.0659391	0.1206147
Mera1.2	-36.8800424	-23.9448861	-56.3051750	-40.5947367	-37.4659849
Mera2.2	∞	-135.9448861	∞	∞	18.5340151
Mera3.2	0.0831711	0.1759784	0.0247006	0.0659391	0.1206147
uzorak	B1	B2	B3	B4	B5
Mera1.1	-22.9255290	-12.8513174	-34.8759412	-19.4849064	-14.8009689
Mera2.1	-78.9255290	-68.8513174	-90.8759412	-75.4849064	-126.8009689
Mera3.1	∞	∞	∞	∞	0.3381529
Mera1.2	-22.9255290	-12.8513174	-34.8759412	-19.4849064	-14.8009689

Mera2.2	-78.9255290	-68.8513174	-90.8759412	-75.4849064	-126.8009689
Mera3.2	∞	∞	∞	∞	0.3381529
uzorak	B6	B7	B8	B9	B10
Mera1.1	-37.3491894	-24.3500972	-31.8151252	-22.7786075	-10.9940426
Mera2.1	∞	-136.3500972	-143.8151252	-134.7786075	-66.9940426
Mera3.1	0.0807678	0.1709580	0.1003036	0.1912664	∞
Mera1.2	-37.3491894	-24.3500972	-31.8151252	-22.7786075	-10.9940426
Mera2.2	∞	-136.3500972	-143.8151252	-134.7786075	-66.9940426
Mera3.2	0.0807678	0.1709580	0.1003036	0.1912664	∞
uzorak	B11	B13	B14	B15	B16
Mera1.1	-16.8848499	-28.9307855	-52.7621191	-41.4185490	-29.9542928
Mera2.1	-128.8848499	∞	∞	∞	∞
Mera3.1	0.2913862	0.1366917	0.0308233	0.0626299	0.1282215
Mera1.2	-16.8848499	-28.9307855	-52.7621191	-41.4185490	-29.9542928
Mera2.2	-128.8848499	∞	∞	∞	∞
Mera3.2	0.2913862	0.1366917	0.0308233	0.0626299	0.1282215
uzorak	B17	B18	B27	B28	B29
Mera1.1	-40.3048567	-12.8393504	-30.9718279	-29.3006018	-29.4037051
Mera2.1	∞	-124.8393504	-142.9718279	-141.3006018	-141.4037051
Mera3.1	0.0671446	0.3890134	0.1065311	0.1200382	0.1191574
Mera1.2	-40.3048567	-12.8393504	-30.9718279	-29.3006018	-29.4037051
Mera2.2	∞	-124.8393504	-142.9718279	-141.3006018	-141.4037051
Mera3.2	0.0671446	0.3890134	0.1065311	0.1200382	0.1191574
uzorak	B30	B31	B32	B33	B34
Mera1.1	-33.6528884	-25.2440275	-18.6201466	-20.9475920	-22.1596983
Mera2.1	-145.6528884	-137.2440275	-130.6201466	-132.9475920	-134.1596983
Mera3.1	0.0879644	0.1603831	0.2574177	0.2179910	0.1999115
Mera1.2	-33.6528884	-25.2440275	-18.6201466	-20.9475920	-22.1596983
Mera2.2	-145.6528884	-137.2440275	-130.6201466	-132.9475920	-134.1596983
Mera3.2	0.0879644	0.1603831	0.2574177	0.2179910	0.1999115
uzorak	S1	S2	S3	S4	S5
Mera1.1	-135.7263956	-165.2604219	-211.6744623	-166.0171232	-175.0607291
Mera2.1	-128.7263956	-158.2604219	-203.6744623	-158.5504566	-166.4453445
Mera3.1	0.0510240	0.0275776	0.0069450	0.0232308	0.0131253
Mera1.2	-135.7263956	-165.2604219	-211.6744623	-166.0171232	-175.0607291
Mera2.2	-128.7263956	-158.2604219	-203.6744623	-158.5504566	-166.4453445
Mera3.2	0.0510240	0.0275776	0.0069450	0.0232308	0.0131253
uzorak	S6	S7	S8	S9	S10
Mera1.1	-193.0434404	-144.6904757	-117.4026064	-80.8317186	-202.2767983
Mera2.1	-184.4280557	-132.2460312	-101.4026064	-62.1650520	-195.2767983
Mera3.1	0.0085539	0.0116820	0.0161688	0.0447332	0.0127538
Mera1.2	-193.0434404	-144.6904757	-117.4026064	-80.8317186	-202.2767983
Mera2.2	-184.4280557	-132.2460312	-101.4026064	-62.1650520	-195.2767983
Mera3.2	0.0085539	0.0116820	0.0161688	0.0447332	0.0127538
uzorak	S11	S12	S13	S14	S15
Mera1.1	-233.2235496	-153.5403634	-193.5148505	-179.8657540	-222.3004963
Mera2.1	-225.2235496	-141.0959190	-187.6201136	-173.9710171	-214.8338296
Mera3.1	0.0042557	0.0090048	0.0243017	0.0312902	0.0068341

Mera1.2	-233.2235496	-153.5403634	-193.5148505	-179.8657540	-222.3004963
Mera2.2	-225.2235496	-141.0959190	-187.6201136	-173.9710171	-214.8338296
Mera3.2	0.0042557	0.0090048	0.0243017	0.0312902	0.0068341
uzorak	S16	S17	S18	S19	S20
Mera1.1	-128.5026997	-132.8297342	-131.9534772	-145.4886358	-91.1480442
Mera2.1	-114.5026997	-118.8297342	-117.9534772	-129.4886358	-75.1480442
Mera3.1	0.0147250	0.0128627	0.0132197	0.0063400	0.0387927
Mera1.2	-128.5026997	-132.8297342	-131.9534772	-145.4886358	-91.1480442
Mera2.2	-114.5026997	-118.8297342	-117.9534772	-129.4886358	-75.1480442
Mera3.2	0.0147250	0.0128627	0.0132197	0.0063400	0.0387927
uzorak	S21				
Mera1.1	-85.6242656				
Mera2.1	-63.2242656				
Mera3.1	0.0295349				
Mera1.2	-85.6242656				
Mera2.2	-63.2242656				
Mera3.2	0.0295349				

Prošireni Gyllenberg-Webb model:

uzorak	L1	L2	L3	L4	L5
Mera1.1	65.4157541	111.3384105	75.5474054	105.7570852	104.0426372
Mera2.1	-24.5842459	291.3384105	-14.4525946	195.7570852	284.0426372
Mera3.1	∞	133.2592546	∞	67.0776807	95.6475859
uzorak	L6	L9	L10	L11	L12
Mera1.1	91.4987373	81.1128849	84.8401014	85.0203706	82.1441212
Mera2.1	1.4987373	∞	∞	-94.9796294	-7.8558788
Mera3.1	∞	52.4763821	63.2265323	124.2090719	∞
uzorak	L13	L18	L19	L20	B6
Mera1.1	92.7846861	58.2940465	73.3906791	104.5949539	81.4435460
Mera2.1	-87.2153139	-31.7059535	-16.6093209	∞	-8.5564540
Mera3.1	191.1994402	∞	∞	169.7737471	∞
uzorak	B13	B14	B15	B16	B17
Mera1.1	81.9096598	68.4180464	74.5351865	84.5195395	71.9819640
Mera2.1	-8.0903402	-21.5819536	-15.4648135	-5.4804605	-18.0180360
Mera3.1	∞	∞	∞	∞	∞
uzorak	S1	S2	S3	S4	S5
Mera1.1	218.9187036	177.0935473	101.7161544	173.2424569	120.7859820
Mera2.1	231.7758465	189.9506902	116.7161544	187.0886107	137.1496184
Mera3.1	80.5226797	33.6893396	8.4033668	36.1818650	14.6886021
uzorak	S6	S7	S8	S9	S10
Mera1.1	108.0698077	105.3466451	102.1054404	119.5083030	136.4945333
Mera2.1	124.4334441	131.0609308	138.1054404	164.5083030	149.3516761
Mera3.1	10.8515266	17.9396502	24.1572540	57.3369613	14.4597462

uzorak	S11	S12	S13	S14	S15
Mera1.1	91.0289860	93.2481324	186.0675770	216.5254352	107.0700574
Mera2.1	106.0289860	118.9624181	196.6558122	227.1136705	120.9162112
Mera3.1	6.5912449	12.5682620	26.7908786	47.0916589	8.5850954
uzorak	S16	S17	S18	S19	S20
Mera1.1	118.2541104	93.9829561	104.7855529	64.5484447	127.3315044
Mera2.1	148.2541104	123.9829561	134.7855529	100.5484447	163.3315044
Mera3.1	32.4439680	15.1961327	21.2981905	6.9080324	56.0057019
uzorak	S21				
Mera1.1	100.6270521				
Mera2.1	160.6270521				
Mera3.1	38.6953434				

9.3 MATLAB kod

Zbog sličnosti koda za sve modele ceo kod će biti dat samo za logistički model:

1. Funkcija za zapreminu:

```

1 function l=logisticki1(Ka,t)
2 V0=Ka(3);
3 N=length(t);
4 l=t;
5 for i=1:N
6     l(i)=V0*Ka(1)/(V0+(Ka(1)-V0)*exp(-Ka(2)*t(i)));
7 end
8 end

```

2. pomoćna funkcija za minimizaciju:

```

1 function r=logisticki12(Ka,t,y)
2 V0=Ka(3);
3 N=length(t);
4 l=t;
5 r=0;
6 for i=1:N
7     l(i)=V0*Ka(1)/(V0+(Ka(1)-V0)*exp(-Ka(2)*t(i)));
8     r=r+((l(i)-y(i))^2);
9 end
10 end

```

3. Pomoćna funkcija za početnu tačku:


```

1 function v=poclogisticicki2(t,y)
2 v=[0,0,0];
3 pom=0;
4 for K=max(y):max(y):max(y)*100
5     for a=0.1:100.1
6         for v0=min(y)/10:min(y)/10:10*min(y)
7             frazlike=sum((logisticicki1([K,a,v0],t)-y).^2);
8             if K==max(y) && a==0.1 && v0==min(y)/10
9                 v=[K,a,v0];
10                pom=frazlike;
11            else
12                if frazlike<pom
13                    v=[K,a,v0];
14                    pom=frazlike;
15                end
16            end
17        end
18    end
19 end
20
21 end

```

4. Funkcija za minimizaciju sa proizvoljnom početnom mrežom:

```

1 function [x2,resnorm2,g1,g2,g3,residual2,exitflag2,ind] =
    lscf12(data)
2 d=importdata(data);
3 t=d(:,1)/100;
4 y=d(:,2)/1000;
5 N=length(t);
6
7 options = optimoptions('lsqcurvefit','FunctionTolerance'
    ,1e-15,'OptimalityTolerance',1e-15,...
8     'StepTolerance',1e-15,'MaxIterations',1e+6,'
    MaxFunctionEvaluations',1e+6);
9 options1 = optimset('TolFun',1e-15,'TolX',1e-15,'MaxIter'
    ,1e+6,'MaxFunEvals',1e+6);
10 lb = [0,-10000000000,0];%K,a,v0
11 ub = [];
12
13 Ka=poclogisticicki2(t,y);
14
15 [x,resnorm,residual,exitflag] = lsqcurvefit(@logisticicki1,
    Ka,t,y,lb,ub,options);
16
17
18 [x1,resnorm1,exitflag1] = fminsearch(@(Ka) logisticicki2(

```

```

    Ka,t,y),Ka,options1);
19
20 if resnorm < resnorm1 || isreal(resnorm1)==0
21     x2=x;
22     resnorm2=resnorm;
23     exitflag2=exitflag;
24     residual2=residual;
25     disp('lsqcurvefit');
26     ind=1;
27 else
28     x2=x1;
29     resnorm2=resnorm1;
30     exitflag2=exitflag1;
31     residual2=max(abs((y-logistic11(x1,t)))));
32     disp('fminsearch');
33     ind=2;
34 end
35
36 g1=N*log(resnorm2/N)+2*(length(x2)+1);
37 g2=g1+(2*(length(x2)+1)*(length(x2)+2))/(N-(length(x2)+1)
    -1);
38 g3=sqrt(resnorm2/(N-length(x2)));
39
40
41
42
43 l=y;
44 for i=1:N
45     l(i)=(x2(3)*x2(1))/(x2(3)+(x2(1)-x2(3))*exp(-x2(2)*t(i)))
        ;
46 end
47
48 figure(1)
49 hold on
50 plot(t,y,'ro')
51 plot(t,l,'bx')
52 title(strcat('log : ', data));
53 xlabel('t/100 u danima');
54 ylabel('V(t)/1000 u mm kubnim');
55 hold off
56 end

```

5. Minimizacija sa datim početnim tačkama:

```

1 function [xM,resnormm,g1m,g2m,g3m,residualm,exitflagm,ind
    ,indr] = fitlog2(data)
2 d=importdata(data);
3 t=d(:,1)/100;

```

```

4 y=d(:,2)/1000;
5 N=length(t);
6
7 load('poclog.mat');
8 M=length(frazlikelog);
9
10 options = optimoptions('lsqcurvefit','FunctionTolerance'
    ,1e-16,'OptimalityTolerance',1e-16,...
11     'StepTolerance',1e-16,'MaxIterations',1e5,'
    MaxFunctionEvaluations',1e5);
12 options1 = optimset('TolFun',1e-16,'TolX',1e-16,'MaxIter'
    ,1e5,'MaxFunEvals',1e5);
13
14
15 lb = [0,-10000000000,0];%K,a,V0
16 ub = [];
17
18
19 razlika=zeros(1,M);
20 for i=1:M
21 Ka=[Klog(i),alog(i),V0log(i)];
22 razlika(i)=logisticki12(Ka,t,y);
23 end
24 [minr,indr]=min(razlika);
25 Ka=[Klog(indr),alog(indr),V0log(indr)];
26
27 [x,resnorm,residual,exitflag] = lsqcurvefit(@logisticki1,
    Ka,t,y,lb,ub,options);
28
29 [x1,resnorm1,exitflag1] = fminsearch(@(Ka) logisticki12(
    Ka,t,y),Ka,options1);
30
31 if resnorm < resnorm1 || isreal(resnorm1)==0
32     xM=x;
33     resnormm=resnorm;
34     exitflagm=exitflag;
35     residualm=residual;
36     disp('lsqcurvefit');
37     ind=1;
38 else
39     xM=x1;
40     resnormm=resnorm1;
41     exitflagm=exitflag1;
42     residualm=max(abs((y-logisticki1(x1,t)))));
43     disp('fminsearch');
44     ind=2;
45 end
46

```

```

47 g1m=N*log(resnormm/N)+2*(length(xM)+1);
48 g2m=g1m+(2*(length(xM)+1)*(length(xM)+2))/(N-(length(xM)
    +1)-1);
49 g3m=sqrt(resnormm/(N-length(xM)));
50
51
52 l=y;
53 for i=1:N
54 l(i)=(xM(3)*xM(1))/(xM(3)+(xM(1)-xM(3))*exp(-xM(2)*t(i)))
    ;
55 end
56
57 figure(1)
58 hold on
59 plot(t,y,'ro')
60 plot(t,l,'bx')
61 title(strcat('log : ', data));
62 xlabel('t/100 u danima');
63 ylabel('V(t)/1000 u mm kubnim');
64 hold off
65
66 end

```

6. Globalni minimum:

```

1 function [xM,resnormm,g1m,g2m,g3m,residualm,exitflagm,
    indm,indl] = fitlog(data)
2 d=importdata(data);
3 t=d(:,1)/100;
4 y=d(:,2)/1000;
5 N=length(t);
6
7 load('poclog.mat');
8 M=length(frazlikelog);
9
10 options = optimoptions('lsqcurvefit','FunctionTolerance'
    ,1e-16,'OptimalityTolerance',1e-16,...
11     'StepTolerance',1e-16,'MaxIterations',1e5,'
    MaxFunctionEvaluations',1e5);
12 options1 = optimset('TolFun',1e-16,'TolX',1e-16,'MaxIter'
    ,1e5,'MaxFunEvals',1e5);
13
14
15 lb = [0,-10000000000,0];%K,a,V0
16 ub = [];
17
18
19 xM=[0,0,0];

```

```

20 resnormm=0;
21 residualm=0;
22 exitflagm=0;
23 indm=0;
24 indl=0;
25
26 for i=1:M
27 Ka=[Klog(i),alog(i),V0log(i)];
28
29 [x,resnorm,residual,exitflag] = lsqcurvefit(@logisticki1,
    Ka,t,y,lb,ub,options);
30
31
32 [x1,resnorm1,exitflag1] = fminsearchtm(@(Ka) logisticki12
    (Ka,t,y),Ka,options1);
33
34 if resnorm < resnorm1 || isreal(resnorm1)==0
35     x2=x;
36     resnorm2=resnorm;
37     exitflag2=exitflag;
38     residual2=residual;
39     disp('lsqcurvefit');
40     ind=1;
41 else
42     x2=x1;
43     resnorm2=resnorm1;
44     exitflag2=exitflag1;
45     residual2=max(abs((y-logisticki1(x1,t)))));
46     disp('fminsearch');
47     ind=2;
48 end
49
50 if resnorm2<resnormm || i==1
51     xM=x2;
52 resnormm=resnorm2;
53 residualm=residual2;
54 exitflagm=exitflag2;
55 indm=ind;
56 indl=i;
57 end
58 %i
59 end
60
61 g1m=N*log(resnormm/N)+2*(length(xM)+1);
62 g2m=g1m+(2*(length(xM)+1)*(length(xM)+2))/(N-(length(xM)
    +1)-1);
63 g3m=sqrt(resnormm/(N-length(xM)));
64

```

```

65
66 % l=y;
67 % for i=1:N
68 % l(i)=(xM(3)*xM(1))/(xM(3)+(xM(1)-xM(3))*exp(-xM(2)*t(i)
    ));
69 % end
70 %
71 % figure(1)
72 % hold on
73 % plot(t,y,'ro')
74 % plot(t,l,'bx')
75 % title(strcat('log : ', data));
76 % xlabel('t/100 u danima');
77 % ylabel('V(t)/1000 u mm kubnim');
78 % hold off
79
80 end

```

7. rezultati za proizvoljnu mrežu početnih tačaka:

```

1 p={ 'LData001.mat'; 'LData002.mat'; 'LData003.mat'; '
    LData004.mat';
2     'LData005.mat'; 'LData006.mat'; 'LData007.mat'; '
    LData008.mat';
3     'LData009.mat'; 'LData010.mat'; 'LData011.mat'; '
    LData012.mat';
4     'LData013.mat'; 'LData014.mat'; 'LData015.mat'; '
    LData016.mat';
5     'LData017.mat'; 'LData018.mat'; 'LData019.mat'; '
    LData020.mat';
6     'BData001.mat'; 'BData002.mat'; 'BData003.mat'; '
    BData004.mat';
7     'BData005.mat'; 'BData006.mat'; 'BData007.mat'; '
    BData008.mat';
8     'BData009.mat'; 'BData010.mat'; 'BData011.mat'; '
    BData012.mat';
9     'BData013.mat'; 'BData014.mat'; 'BData015.mat'; '
    BData016.mat';
10    'BData017.mat'; 'BData018.mat'; 'BData019.mat'; '
    BData020.mat';
11    'BData021.mat'; 'BData022.mat'; 'BData023.mat'; '
    BData024.mat';
12    'BData025.mat'; 'BData026.mat'; 'BData027.mat'; '
    BData028.mat';
13    'BData029.mat'; 'BData030.mat'; 'BData031.mat'; '
    BData032.mat';
14    'BData033.mat'; 'BData034.mat'; 'SData001.mat'; '
    SData002.mat';

```

```

15     'SData003.mat'; 'SData004.mat'; 'SData005.mat'; '
        SData006.mat';
16     'SData007.mat'; 'SData008.mat'; 'SData009.mat'; '
        SData010.mat';
17     'SData011.mat'; 'SData012.mat'; 'SData013.mat'; '
        SData014.mat';
18     'SData015.mat'; 'SData016.mat'; 'SData017.mat'; '
        SData018.mat';
19     'SData019.mat'; 'SData020.mat'; 'SData021.mat'; };
20
21 M=length(p);
22 q=zeros(1,M);
23 q1=q;
24 Klog=q;
25 alog=q;
26 V0log=q;
27 maxresiduallog=q;
28 flagslog=q;
29 g1log=q;
30 g2log=q;
31 g3log=q;
32 indlog=q;
33 for i=1:M
34     [x,q1(i),g1log(i),g2log(i),g3log(i),residual,
        flagslog(i),indlog(i)] = lscf12(p{i});
35     Klog(i)=x(1);
36     alog(i)=x(2);
37     V0log(i)=x(3);
38     maxresiduallog(i)=max(abs(residual));
39     pause(5)
40     close all
41 end
42
43 Kgenlog=q;
44 agenlog=q;
45 V0genlog=q;
46 nigenlog=q;
47 maxresidualgenlog=q;
48 flagsgenlog=q;
49 r=q;
50 g1glog=q;
51 g2glog=q;
52 g3glog=q;
53 indgenlog=q;
54
55 for i=1:M
56     [x,r(i),g1glog(i),g2glog(i),g3glog(i),residual,
        flagsgenlog(i),indgenlog(i)] = lscf22(p{i});

```

```

57     Kgenlog(i)=x(1);
58     agenlog(i)=x(2);
59     V0genlog(i)=x(3);
60     nigenlog(i)=x(4);
61     maxresidualgenlog(i)=max(abs(residual));
62     pause(5)
63     close all
64 end
65
66 agomp=q;
67 bgomp=q;
68 V0gomp=q;
69 maxresidualgomp=q;
70 flagsgomp=q;
71 l=q;
72 g1gomp=q;
73 g2gomp=q;
74 g3gomp=q;
75 indgomp=q;
76 for i=1:M
77     [x,l(i),g1gomp(i),g2gomp(i),g3gomp(i),residual,
78         flagsgomp(i),indgomp(i)] = lscf32(p{i});
79     agomp(i)=x(1);
80     bgomp(i)=x(2);
81     V0gomp(i)=x(3);
82     maxresidualgomp(i)=max(abs(residual));
83     pause(3)
84     close all
85 end
86 avbertalanfi=q;
87 bvbertalanfi=q;
88 V0vbertainanfi=q;
89 gvbertainanfi=q;
90 maxresidualvbertainanfi=q;
91 flagsvbertainanfi=q;
92 m=q;
93 g1vb=q;
94 g2vb=q;
95 g3vb=q;
96 indvb=q;
97 for i=1:M
98     [x,m(i),g1vb(i),g2vb(i),g3vb(i),residual,
99         flagsvbertainanfi(i),indvb(i)] = lscf42(p{i});
100     avbertalanfi(i)=x(1);
101     bvbertalanfi(i)=x(2);
102     V0vbertainanfi(i)=x(3);
103     gvbertainanfi(i)=x(4);

```



```

103     maxresidualvbertalanfi(i)=max(abs(residual));
104     pause(5)
105     close all
106 end
107
108 izlaz=[agenlog; agomp; alog; avbertalanfi; bgomp;
109     bvbertainanfi; gvbertainanfi; Kgenlog; Klog; l; m; ...
110     maxresidualgenlog; maxresidualgomp; maxresidualalog;
111     maxresidualvbertalanfi; ...
112     nigenlog; q1; r; V0genlog; V0gomp; V0log; V0vbertainanfi;
113     g1glog; g2glog; g3glog; ...
114     g1gomp; g1log; g1vb; g2gomp; g2log; g2vb; g3gomp; g3log; g3vb
115     ; indlog; indgenlog; indgomp; indvb; flagsgenlog; ...
116     flagsgomp; flagslog; flagsvbertainanfi];

```

8. rezultati za date početne tačke:

```

1 p={ 'LData001.mat'; 'LData002.mat'; 'LData003.mat'; '
2     LData004.mat';
3     'LData005.mat'; 'LData006.mat'; 'LData007.mat'; '
4     LData008.mat';
5     'LData009.mat'; 'LData010.mat'; 'LData011.mat'; '
6     LData012.mat';
7     'LData013.mat'; 'LData014.mat'; 'LData015.mat'; '
8     LData016.mat';
9     'LData017.mat'; 'LData018.mat'; 'LData019.mat'; '
10    LData020.mat';
11    'BData001.mat'; 'BData002.mat'; 'BData003.mat'; '
12    BData004.mat';
13    'BData005.mat'; 'BData006.mat'; 'BData007.mat'; '
14    BData008.mat';
15    'BData009.mat'; 'BData010.mat'; 'BData011.mat'; '
16    BData012.mat';
17    'BData013.mat'; 'BData014.mat'; 'BData015.mat'; '
18    BData016.mat';
19    'BData017.mat'; 'BData018.mat'; 'BData019.mat'; '
20    BData020.mat';
21    'BData021.mat'; 'BData022.mat'; 'BData023.mat'; '
22    BData024.mat';
23    'BData025.mat'; 'BData026.mat'; 'BData027.mat'; '
24    BData028.mat';
25    'BData029.mat'; 'BData030.mat'; 'BData031.mat'; '
26    BData032.mat';
27    'BData033.mat'; 'BData034.mat'; 'SData001.mat'; '
28    SData002.mat';
29    'SData003.mat'; 'SData004.mat'; 'SData005.mat'; '
30    SData006.mat';

```

```

16     'SData007.mat'; 'SData008.mat'; 'SData009.mat'; '
    SData010.mat';
17     'SData011.mat'; 'SData012.mat'; 'SData013.mat'; '
    SData014.mat';
18     'SData015.mat'; 'SData016.mat'; 'SData017.mat'; '
    SData018.mat';
19     'SData019.mat'; 'SData020.mat'; 'SData021.mat'; };
20
21     M=length(p);
22     q=zeros(1,M);
23     q1=q;
24     Klog=q;
25     alog=q;
26     V0log=q;
27     ni=q;
28     maxresiduallog=q;
29     flagslog=q;
30     g1log=q;
31     g2log=q;
32     g3log=q;
33     indlog=q;
34     indlog2=q;
35     parfor i=1:M
36         [x,q1(i),g1log(i),g2log(i),g3log(i),residual,
            flagslog(i),indlog(i),indlog2(i)] = fitglog2(p{i
            });
37         Klog(i)=x(1);
38         alog(i)=x(2);
39         V0log(i)=x(3);
40         ni(i)=x(4);
41         maxresiduallog(i)=max(abs(residual));
42     end
43     save('r21.mat');
44
45     M=length(p);
46     q=zeros(1,M);
47     q1=q;
48     agomp=q;
49     bgomp=q;
50     V0gomp=q;
51     maxresidualgomp=q;
52     flagsgomp=q;
53     g1gomp=q;
54     g2gomp=q;
55     g3gomp=q;
56     indgomp=q;
57     indgomp2=q;
58     parfor i=1:M

```

```

59     [x,q1(i),g1gomp(i),g2gomp(i),g3gomp(i),residual,
        flagsgomp(i),indgomp(i),indgomp2(i)] = fitgomp2(p
        {i});
60     agomp(i)=x(1);
61     bgomp(i)=x(2);
62     V0gomp(i)=x(3);
63     maxresidualgomp(i)=max(abs(residual));
64 end
65 save('r22.mat');
66
67
68
69 M=length(p);
70 q=zeros(1,M);
71 q1=q;
72 Klog=q;
73 alog=q;
74 V0log=q;
75 maxresiduallog=q;
76 flagslog=q;
77 g1log=q;
78 g2log=q;
79 g3log=q;
80 indlog=q;
81 indlog2=q;
82 parfor i=1:M
83     [x,q1(i),g1log(i),g2log(i),g3log(i),residual,
        flagslog(i),indlog(i),indlog2(i)] = fitlog2(p{i})
        ;
84     Klog(i)=x(1);
85     alog(i)=x(2);
86     V0log(i)=x(3);
87     maxresiduallog(i)=max(abs(residual));
88 end
89 save('r23.mat');
90
91 M=length(p);
92 q=zeros(1,M);
93 q1=q;
94 avb=q;
95 bvb=q;
96 V0vb=q;
97 gvb=q;
98 maxresidualvb=q;
99 flagslog=q;
100 g1vb=q;
101 g2vb=q;
102 g3vb=q;

```

```

103 indvb=q;
104 indvb2=q;
105 parfor i=1:M
106     [x,q1(i),g1vb(i),g2vb(i),g3vb(i),residual,flagslog(i
107         ),indvb(i),indvb2(i)] = fitvb2(p{i});
108     avb(i)=x(1);
109     bvb(i)=x(2);
110     V0vb(i)=x(3);
111     gvb(i)=x(4);
112     maxresidualvb(i)=max(abs(residual));
113 end
114 save('r24.mat');
115
116 M=length(p);
117 q=zeros(1,M);
118 b=q;
119 r0=q;
120 ri=q;
121 miq=q;
122 P0=q;
123 Q0=q;
124 maxresidualgw=q;
125 flagsgw=q;
126 g1gw=q;
127 g2gw=q;
128 g3gw=q;
129 ind=q;
130 ind2=q;
131 parfor i=1:M
132     [x,q(i),g1gw(i),g2gw(i),g3gw(i),residual,exitflag,
133         ind(i),ind2(i)] = fitgw1(p{i});
134     b(i)=x(1);
135     r0(i)=x(2);
136     ri(i)=x(3);
137     miq(i)=x(4);
138     P0(i)=x(5);
139     Q0(i)=x(6);
140     flagsgw(i)=exitflag;
141     maxresidualgw(i)=max(abs(residual));
142 end
143 izlaz=[b;r0;ri;miq;P0;Q0;flagsgw;maxresidualgw;g1gw;g2gw
144     ;g3gw;q;ind;ind2];
145 save('r25.mat');
146
147 M=length(p);

```

```

148 q=zeros(1,M);
149
150 b=q;
151 r0=q;
152 ri=q;
153 miq=q;
154 P0=q;
155 Q0=q;
156 D0=q;
157 d=q;
158 maxresidualgw=q;
159 flagsgw=q;
160 g1gw=q;
161 g2gw=q;
162 g3gw=q;
163 ind=q;
164 ind2=q;
165 for i=1:M
166     [x,q(i),g1gw(i),g2gw(i),g3gw(i),residual,exitflag,ind
        (i),ind2(i)] = fitgwp1(p{i});
167     b(i)=x(1);
168     r0(i)=x(2);
169     ri(i)=x(3);
170     miq(i)=x(4);
171     P0(i)=x(5);
172     Q0(i)=x(6);
173     D0(i)=x(7);
174     d(i)=x(8);
175     flagsgw(i)=exitflag;
176     maxresidualgw(i)=max(abs(residual));
177 end
178
179 izlaz=[b;r0;ri;miq;P0;Q0;D0;d;flagsgw;maxresidualgw;g1gw;
        g2gw;g3gw;q;ind;ind2];
180 save('r26.mat');

```

9. rezultati za globalni minimum:

```

1 p={ 'LData001.mat'; 'LData002.mat'; 'LData003.mat'; '
    LData004.mat';
2     'LData005.mat'; 'LData006.mat'; 'LData007.mat'; '
    LData008.mat';
3     'LData009.mat'; 'LData010.mat'; 'LData011.mat'; '
    LData012.mat';
4     'LData013.mat'; 'LData014.mat'; 'LData015.mat'; '
    LData016.mat';
5     'LData017.mat'; 'LData018.mat'; 'LData019.mat'; '
    LData020.mat';

```

```

6      'BData001.mat'; 'BData002.mat'; 'BData003.mat'; '
      BData004.mat';
7      'BData005.mat'; 'BData006.mat'; 'BData007.mat'; '
      BData008.mat';
8      'BData009.mat'; 'BData010.mat'; 'BData011.mat'; '
      BData012.mat';
9      'BData013.mat'; 'BData014.mat'; 'BData015.mat'; '
      BData016.mat';
10     'BData017.mat'; 'BData018.mat'; 'BData019.mat'; '
      BData020.mat';
11     'BData021.mat'; 'BData022.mat'; 'BData023.mat'; '
      BData024.mat';
12     'BData025.mat'; 'BData026.mat'; 'BData027.mat'; '
      BData028.mat';
13     'BData029.mat'; 'BData030.mat'; 'BData031.mat'; '
      BData032.mat';
14     'BData033.mat'; 'BData034.mat'; 'SData001.mat'; '
      SData002.mat';
15     'SData003.mat'; 'SData004.mat'; 'SData005.mat'; '
      SData006.mat';
16     'SData007.mat'; 'SData008.mat'; 'SData009.mat'; '
      SData010.mat';
17     'SData011.mat'; 'SData012.mat'; 'SData013.mat'; '
      SData014.mat';
18     'SData015.mat'; 'SData016.mat'; 'SData017.mat'; '
      SData018.mat';
19     'SData019.mat'; 'SData020.mat'; 'SData021.mat'; };
20
21     M=length(p);
22     q=zeros(1,M);
23     q1=q;
24     Klog=q;
25     alog=q;
26     V0log=q;
27     ni=q;
28     maxresiduallog=q;
29     flagslog=q;
30     g1log=q;
31     g2log=q;
32     g3log=q;
33     indlog=q;
34     indlog2=q;
35     for i=1:M
36         [x,q1(i),g1log(i),g2log(i),g3log(i),residual,flagslog
            (i),indlog(i),indlog2(i)] = fitglog(p{i});
37         Klog(i)=x(1);
38         alog(i)=x(2);
39         V0log(i)=x(3);

```

```

40     ni(i)=x(4);
41     maxresiduallog(i)=max(abs(residual));
42 end
43
44 M=length(p);
45 q=zeros(1,M);
46 q1=q;
47 agomp=q;
48 bgomp=q;
49 V0gomp=q;
50 maxresidualgomp=q;
51 flagsgomp=q;
52 g1gomp=q;
53 g2gomp=q;
54 g3gomp=q;
55 indgomp=q;
56 indgomp2=q;
57 for i=1:M
58     [x,q1(i),g1gomp(i),g2gomp(i),g3gomp(i),residual,
59         flagsgomp(i),indgomp(i),indgomp2(i)] = fitgomp(p{
60         i});
61     agomp(i)=x(1);
62     bgomp(i)=x(2);
63     V0gomp(i)=x(3);
64     maxresidualgomp(i)=max(abs(residual));
65 end
66
67 M=length(p);
68 q=zeros(1,M);
69 q1=q;
70 Klog=q;
71 alog=q;
72 V0log=q;
73 maxresidualalog=q;
74 flag slog=q;
75 g1log=q;
76 g2log=q;
77 g3log=q;
78 indlog=q;
79 indlog2=q;
80 for i=1:M
81     [x,q1(i),g1log(i),g2log(i),g3log(i),residual,
82         flag slog(i),indlog(i),indlog2(i)] = fitlog(p{i});
83     Klog(i)=x(1);
84     alog(i)=x(2);
85     V0log(i)=x(3);
86     maxresidualalog(i)=max(abs(residual));
87 end

```

```

85
86 M=length(p);
87 q=zeros(1,M);
88 q1=q;
89 avb=q;
90 bvb=q;
91 V0vb=q;
92 gvb=q;
93 maxresidualvb=q;
94 flagslog=q;
95 g1vb=q;
96 g2vb=q;
97 g3vb=q;
98 indvb=q;
99 indvb2=q;
100 for i=1:M
101     [x,q1(i),g1vb(i),g2vb(i),g3vb(i),residual,flagslog(i
102         ),indvb(i),indvb2(i)] = fitvb(p{i});
103     avb(i)=x(1);
104     bvb(i)=x(2);
105     V0vb(i)=x(3);
106     gvb(i)=x(4);
107     maxresidualvb(i)=max(abs(residual));
108 end
109 M=length(p);
110 q=zeros(1,M);
111 b=q;
112 r0=q;
113 ri=q;
114 miq=q;
115 P0=q;
116 Q0=q;
117 maxresidualgw=q;
118 flagsgw=q;
119 g1gw=q;
120 g2gw=q;
121 g3gw=q;
122 ind=q;
123 ind2=q;
124 for i=1:M
125     [x,q(i),g1gw(i),g2gw(i),g3gw(i),residual,exitflag,
126         ind(i),ind2(i)] = fitgw2(p{i});
127     b(i)=x(1);
128     r0(i)=x(2);
129     ri(i)=x(3);
130     miq(i)=x(4);
131     P0(i)=x(5);

```



```

131     Q0(i)=x(6);
132     flagsgw(i)=exitflag;
133     maxresidualgw(i)=max(abs(residual));
134 end
135
136 M=length(p);
137 q=zeros(1,M);
138
139 b=q;
140 r0=q;
141 ri=q;
142 miq=q;
143 P0=q;
144 Q0=q;
145 D0=q;
146 d=q;
147 maxresidualgw=q;
148 flagsgw=q;
149 g1gw=q;
150 g2gw=q;
151 g3gw=q;
152 ind=q;
153 ind2=q;
154 for i=1:M
155     [x,q(i),g1gw(i),g2gw(i),g3gw(i),residual,exitflag,
156         ind(i),ind2(i)] = fitgwp2(p{i});
157     b(i)=x(1);
158     r0(i)=x(2);
159     ri(i)=x(3);
160     miq(i)=x(4);
161     P0(i)=x(5);
162     Q0(i)=x(6);
163     D0(i)=x(7);
164     d(i)=x(8);
165     flagsgw(i)=exitflag;
166     maxresidualgw(i)=max(abs(residual));
167 end

```

Ćelijski automat:

1. Ćelijski automat:

```

1 function br= celijskiautomat(K,T)
2 n=350;
3
4 obicna=1/100;
5 tumor=1;
6 mrtva=1/2;

```

```

7 makrofag=1/4;
8 kompleks=1/8;
9
10 A=ones(n,n).*(obicna+makrofag);
11
12
13 A(round(n/2),round(n/2))=tumor;
14 A(round(n/2)+1,round(n/2))=tumor;
15 A(round(n/2)-1,round(n/2))=tumor;
16 A(round(n/2),round(n/2)+1)=tumor;
17 A(round(n/2),round(n/2)-1)=tumor;
18
19 % imshow(A);
20 % pause(1);
21 br=zeros(size(T));
22 i=1;
23 for m=1:round(max(T(:)))
24     for j=2:n-1
25         for k=2:n-1
26
27             [A(j,k),ind]=zivot(K,A(j,k),A(j-1,k),A(j+1,k),
28                 A(j,k-1),A(j,k+1));
29             switch ind
30                 case 1,
31                     A(j-1,k)=tumor;
32                 case 2,
33                     A(j+1,k)=tumor;
34                 case 3,
35                     A(j,k-1)=tumor;
36                 case 4,
37                     A(j,k+1)=tumor;
38                 case 5,
39                     A(j-1,k)=obicna+makrofag;
40                 case 6,
41                     A(j+1,k)=obicna+makrofag;
42                 case 7,
43                     A(j,k-1)=obicna+makrofag;
44                 case 8,
45                     A(j,k+1)=obicna+makrofag;
46             end
47         end
48     end
49     % imshow(A);
50     % pause(0.1);
51     if m==round(T(i))
52         br(i)=sum(A(:)==1);
53         i=i+1;

```

```

54     end
55 end
56
57 end

```

2. Pomoćna funkcija:

```

1  function [v, ind]=zivot(K,n,n1,n2,n3,n4)
2
3  obicna=1/100;
4  tumor=1;
5  mrtva=1/2;
6  makrofag=1/4;
7  kompleks=1/8;
8
9  v=n;
10 ind=-1;
11
12 verovatnoce=K;
13 p=rand(4,1);
14
15 if n==tumor %tumor
16     if p(1)<verovatnoce(1)
17         ind=round(4*rand(1));% poliferacija
18         v=tumor;
19     end
20     if p(2)<verovatnoce(2)
21         if n1==makrofag+obicna
22             v=komples;
23             ind=5;
24         end
25         if n2==makrofag+obicna
26             v=komples;
27             ind=6;
28         end
29         if n3==makrofag+obicna
30             v=komples;
31             ind=7;
32         end
33         if n4==makrofag+obicna
34             v=komples;
35             ind=8;
36         end
37     end
38 end
39 if n==kompleks
40     if p(3)<verovatnoce(3)
41         if n1==obicna+makrofag

```

```

42         v=mrtva;
43         ind=5;
44     end
45     if n2==obicna+makrofag
46         v=mrtva;
47         ind=6;
48     end
49     if n3==obicna+makrofag
50         v=mrtva;
51         ind=7;
52     end
53     if n4==obicna+makrofag
54         v=mrtva;
55         ind=8;
56     end
57
58 end
59 end
60 if n==mrtva
61     if p(4)<verovatnoce(4)
62         v=obicna+makrofag;
63     end
64 end
65
66 end

```

3. Pokušaj validacije grubom silom:

```

1 d=importdata('BData019.mat');
2 t=d(:,1);
3 y=d(:,2);
4 koef=y(1)/5;
5 r=zeros(11,11,11,11);
6 for i=1:11
7     for j=1:11
8         for k=1:11
9             for l=1:11
10                 c=0;
11                 for n=1:2
12                     c=c+(celijskiautomat(0.1*[i-1,j-1,k-1,l-1],t))/2;
13                 end
14                 r(i,j,k,l)=sum((y-c.*koef).^2);
15             end
16         end
17     end
18 end
19 [mr,indeksi]=min(r(:));

```

```
20 [i,j,k,l]=ind2sub(size(r),indeksi);  
21 v=0.1*[i-1,j-1,k-1,l-1];
```

10 Literatura

- [1] A. Fasano, A. Bertuzzi, A. Gandolfi (2006) Mathematical modelling of tumour growth and treatment, A. Quarteroni (Editor), L. Formaggia (Editor), A. Veneziani (Editor) Complex Systems in Biomedicine, Springer-Verlag Italia, Milano 2006, p.71-108
- [2] Ankana Boondirek, Wannapong Triampo, Narin Nuttavut (2010) A Review of Cellular Automata Models of Tumor Growth, International Mathematical Forum, 5, 2010, no. 61, p. 3023 - 3029
- [3] Ankana Boondirek, Wannapong Triampo (2009) Cancer Research: Computer Simulation of Tumor Growth with Immune Response, Naresuan University Journal 2009, 17(3), p. 196-200
- [4] An-Shen Qi, Xiang Zheng, Chan-Ying Du, Bao-Sheng An (1993) A Cellular Automaton Model of Cancerous Growth, Journal of Theoretical Biology Volume 161 issue 1, p. 1-12
- [5] Benoit Perthame and Suman Kumar Tumuluri (2008) Nonlinear Renewal Equations, Selected Topics in Cancer Modeling Genesis, Evolution, Immune Competition, and Therapy, Nicola Bellomo, Mark Chaplain, Elena De Angelis (Editors), Birkhäuser Boston ,p.65-96
- [6] Benzekry S, Lamont C, Beheshti A, Tracz A, Ebos JML, et al. (2014) Classical Mathematical Models for Description and Prediction of Experimental Tumor Growth. PLoS Comput Biol 10(8): e1003800. doi:10.1371/journal.pcbi.1003800
- [7] E.O. Alzahrani, Asim Asiri, M.M. El-Dessoky, Y. Kuang (2104) Quiescence as an explanation of Gompertzian tumor growth revisited, Mathematical Biosciences vol. 254,p. 76–82
- [8] Hagen-Zanker, Alex (2008) Sensitivity analysis of a cellular automata land use model through multiple metrics of goodness-of-fit, H.J.P. Timmermans, B. de Vries (eds.) 2008, Design & Decision Support Systems in Architecture and Urban Planning, ISBN 978-90-6814-173-3, University of Technology Eindhoven, published on CD
- [9] Hope Murphy, Hana Jaafari and Hana M. Dobrovolny (2016) Differences in predictions of ODE models of tumor growth: a cautionary example, BMC Cancer Volume 16
- [10] Loizides C, Iacovides D, Hadjiandreou MM, Rizki G, Achilleos A, Strati K, et al. (2015) Model-Based Tumor Growth Dynamics and Therapy Response in a Mouse Model of De Novo Carcinogenesis. PLoS ONE 10(12): e0143840. doi:10.1371/journal.pone.0143840
- [11] Manuel Rotenberg (1982) Diffusive Logistic Growth in Deterministic Stochastic Environments, J. theor. Biol. (1982) vol.94,p. 253-280
- [12] Manuel Rotenberg (1982) Theory of Distributed Quiescent State in the Cell Cycle, J. theor. Biol. (1982) vol.96, p.495-509

- [13] Manuel Rotenberg (1983) Transport Theory for Growing Cell Populations J. theor. Biol. (1983) vol.103, p.181-199
- [14] R. P. Araujo, D. L. S. Mc Elwain (2004) A History of the Study of Solid Tumour Growth: The Contribution of Mathematical Modelling, Bulletin of Mathematical Biology Volume 66,p. 1039–1091
- [15] Sergey Astanin and Luigi Preziosi (2008) Multiphase Models of Tumour Growth, Selected Topics in Cancer Modeling Genesis, Evolution, Immune Competition, and Therapy, Nicola Bellomo, Mark Chaplain, Elena De Angelis (Editors), Birkhäuser Boston,p. 222-253
- [16] S.P.S. Pillai, R.K. Uthamanthil (2017) PDX Models: History and Development, Patient Derived Tumor Xenograft Models Promise, Potential and Practice Edited by Rajesh Uthamanthil, Peggy Tinkey, Associate Editor Elisa de Stanchina, Academic Press,p. 3-14
- [17] Stephane Mischler, Benoit Perthame, Lenya Ryzhik (2002) Stability in a nonlinear population maturation model, Mathematical Models and Methods in Applied Sciences Vol. 12, No. 12 (2002) 1751–1772
- [18] Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster ; with illustrations by James A. Perkins (2015) Robbins and Cotran pathologic basis of disease - Ninth edition, p 265-360
- [19] Ž. Bajzer, S. Vuk-Pavlović, M. Huzak (1997) Mathematical Modeling of Tumor Growth Kinetics, J. A. Adam et al. (eds.), A Survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics, Birkhäuser Boston 1997, p.89-133