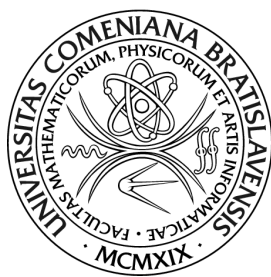


UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



Optimálne navrhovanie experimentov

DIPLOMOVÁ PRÁCA

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

Optimálne navrhovanie experimentov

Aplikovaná matematika

1114

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program: Ekonomická a finančná matematika
Študijný odbor: 9.1.9. Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko: Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce: Mgr. Lenka Filová, PhD.

Bratislava, 2012

Bc. Samuel Zmeko



ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Samuel Zmeko
Študijný program: ekonomická a finančná matematika (Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)
Študijný odbor: 9.1.9. aplikovaná matematika
Typ záverečnej práce: diplomová
Jazyk záverečnej práce: slovenský

Názov: Optimálne navrhovanie experimentov

Cieľ: Optimálne navrhovanie experimentov

Vedúci: Mgr. Lenka Filová, PhD.

Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky

Dátum zadania: 13.01.2011

Dátum schválenia: 14.01.2011

prof. RNDr. Daniel Ševčovič, CSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

PodĎakovanie *S. Zmeko, 2012:*

Chcel by som sa týmto poďakovať vedúcej mojej diplomovej práce, Mgr. Lenke Filovej, PhD., za jej rady a pomoc pri tvorbe diplomovej práce a zároveň ľuďom z môjho okolia, rodinné a pracovného, za pochopenie a podporu.

Čestné prehlásenie

Prehlasujem, že som diplomovú prácu vypracoval samostatne pod vedením vedúceho diplomovej práce a s použitím uvedenej literatúry.

V Bratislave, 26.4.2012

.....

Abstrakt v štátnom jazyku

Zmeko Samuel: Optimálne navrhovanie experimentov v klinických štúdiách [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; Školiteľ: Mgr. Lenka Filová, PhD., Bratislava, 2011.

V tejto práci sa budeme venovať optimálnemu navrhovaniu experimentov pre klinické štúdie. Vychádzajúc z doteraz známej teórie naprogramujeme funkcie na výpočet lokálne D-optimálnych návrhov. Ďalej sa budeme zaoberať konštrukciou všeobecnejších kritérií optimality, pre ktoré nepotrebujeme vopred vedieť hodnoty parametrov modelu. Do tejto skupiny patrí aj Bayesovské a maximálne kritérium optimality. Pomocou optimalizačných funkcií nájdeme optimálne návrhy pre tieto kritéria a hodnoty kritériálnych funkcií. Všetky výpočty budú realizované v programe Matlab.

Kľúčové slová: nelineárne regresné modely, optimálne navrhovanie experimentov, klinické štúdie, lokálne optimálne návrhy, Bayesovský a maximálny optimálny návrh

Abstract

Zmeko Samuel: Optimal design of experiments in clinical trials [Master Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: Mgr. Lenka Filova, PhD., Bratislava, 2011.

In this thesis, we focus on deriving optimal design of experiments in clinical trials. Outgoing from known theory we program a function for calculating locally D-optimal designs. Next, we will focus on construction of more general criteria of optimality for which we don't need to know values of model parameters. Bayesian criterion of optimality and maximin criterion of optimality belongs to this group of criteria. Using optimization functions we will derive optimal designs for this criteria and their values. All calculations will be performed by Matlab.

Keywords: nonlinear regression models, optimal design of experiments, clinical trials, locally optimal designs, Bayesian and Maximin optimal design

Obsah

1	Úvod do navrhovania experimentov v klinických štúdiách	11
1.1	Všeobecné vzťahy a definície	11
1.2	Klinické štúdie	14
2	Modely pre klinické štúdie	16
3	Optimálne návrhy pre klinické štúdie	19
3.1	Lokálne optimálne návrhy	19
3.2	Bayesovský optimálny návrh	21
3.3	Maximinný optimálny návrh	21
4	Výsledky a porovnanie	23
5	Záver	29
6	Prílohy	31
6.1	Informačné matice	31
6.2	Lokálne D-optimálny návrh	33
6.3	Maximinný D-optimálny návrh	35
6.4	Bayesovský D-optimálny návrh	39

Úvod

Navrhovanie experimentov je oblasť štatistiky známa predovšetkým z fyziky. Základnou potrebou bolo nájsť body merania tak, aby nám jednotlivé pokusy dali čo najviac informácií pri najmenších nákladoch. Tento prístup je síce matematicky pomerne náročný, avšak výsledky získané pomocou neho sú lepšie ako predošlé nematematické, resp. intuitívne prístupy. Medzi takéto patrí aj tzv. štandardný návrh. Štandardný návrh bol založený na tom, že interval pozorovaní sme si rozdelili na rovnaké časti alebo tak, že ďalší bod bol dvojnásobkom druhého. Potom body návrhu boli krajné body týchto intervalov, resp. samotné vybrané body a každý bod tohto návrhu mal rovnakú váhu. Tento prístup bol ale neefektívny. Preto ľudia začali hľadať nové možnosti aplikovania optimálneho navrhovania experimentov. V tejto diplomovej práci sa budeme venovať jednej z týchto aplikácií. Konkrétne pôjde o tzv. "klinické štúdie".

Klinické štúdie sa zaoberajú tým, ako správne podávať testované lieky pokusným pacientom, aby sme z daného experimentu získali čo najviac informácií o efektívnosti a toxicite daného lieku. Výroba nového lieku môže byť finančne náročná, preto sa snažíme dávky podávaného lieku optimalizovať, aby sme minimalizovali náklady, ako aj vedľajšie účinky u testovaných osôb.

V prvej kapitole sa budeme venovať teoretickému úvodu do regresných modelov a úvodu do navrhovania experimentov. Uvedieme tu základné pojmy a vety potrebné k pochopeniu ďalšieho obsahu.

V druhej kapitole uvádzame hlavne popis modelov používaných pri klinických štúdiách. Vybrali sme modely obsahujúce tri parametre, pričom každý z nich má kvalitatívne iné vlastnosti. Takýchto modelov je viacero, my sa zameriame na tri konkrétne typy kvôli ich širokému uplatneniu nie len pri klinických štúdiách.

Obsah ďalšej kapitoly bude zameraný predovšetkým na problematiku optimálnych návrhov v klinických štúdiách. Keďže v praxi sú DR(Dose Response) modely nelineárne, treba zvoliť iné spôsoby výpočtu ako pri lineárnych modeloch, ako aj iné kritéria optimality. Tu uvedieme teóriu použitú pre programovanie a odvodenie optimálnych návrhov. Najprv sa zameriame na D-lokálne optimálne návrhy. Neskôr tieto výsledky

použijeme na odvodenie návrhov pre všeobecnejšie kritéria ako sú Bayesovské a maximálne.

V štvrtej kapitole uvidíme získané výsledky, číselne aj graficky. Cieľom nášho snaženia bude pre každý model dostať minimálne jeden optimálny návrh. Taktiež spravíme porovnanie hodnôt kritérií pre získanie ďalších informácií.

V predposlednej kapitole už len stručne zhrnieme slovami dosiahnuté výsledky a ako sa nám podarilo dosiahnuť stanovený cieľ.

Posledná kapitola bude obsahovať kód z programu Matlab, ktorý sme použili pri výpočte optimálnych návrhov.

1 Úvod do navrhovania experimentov v klinických štúdiách

1.1 Všeobecné vzťahy a definície

Základom pre optimálne navrhovanie experimentov je zvoliť správny regresný model. Majme teda model

$$Y_{ij} = f(x_i, \theta) + \varepsilon_{ij}; i = 1, \dots, k; j = 1, \dots, n_i \quad (1)$$

kde

$$E[\varepsilon_{ij}] = 0, D[\varepsilon_{ij}] = \sigma^2 \quad (2)$$

a

$$x \in X \subseteq R^k, \theta \in \Theta \subseteq R^{p+1}. \quad (3)$$

Predpokladáme teda, že naše pozorovania majú normálne rozdelenie a všetky sú nezávislé a rovnako rozdelené. Množina $\mathbf{X}$ sa nazýva množina všetkých možných pokusov alebo aj množina bodov supportu a množina Θ sa nazýva množina parametrov modelu. Naším cieľom je čo najlepšie odhadnúť hodnoty neznámych parametrov θ .

Z týchto predpokladov vyplýva, že

$$E[Y|x] = f(x, \theta). \quad (4)$$

Závislosť funkcie $f(x, \theta) \in R^k$ na parametri $\theta = (\theta_0, \theta_1, \dots, \theta_p)^T \in \Theta \subseteq R^{p+1}$ môže byť lineárna alebo nelineárna.

Definícia 1.1 (Lineárny regresný model). *Lineárny regresný model je taký model, kde funkcia $f(x, \theta)$ sa dá napísať ako súčin známych funkcií $f(x)$ a vektora parametrov $\theta = (\theta_0, \theta_1, \dots, \theta_p)^T \in R^{p+1}$, teda*

$$Y = f(x)\theta + \varepsilon_{ij}. \quad (5)$$

Nelineárne sú potom všetky ostatné modely.

Definícia 1.2 (Návrhová miera). *Návrhová miera(návrh) experimentu je každá pravdepodobnostná miera na množine $\mathbf{X}$, ktorá má konečný nosič.*

Inými slovami, návrh experimentu je matica

$$\xi = \begin{pmatrix} x_1 & x_2 & \dots & x_n \\ w_1 & w_2 & \dots & w_n \end{pmatrix}$$

kde vektor $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ udáva body merania a vektor $\mathbf{w} = (w_1, w_2, \dots, w_n)$ obsahuje váhy jednotlivých bodov merania, pre ktoré platí $w_i \geq 0, \sum_i w_i = 1$. Ak je $\frac{n_i}{n}, \sum_i n_i = n$ sú konečné čísla, teda $n_i, n \in N$, jedná sa o tzv. presný návrh. Ak nie tak hovoríme, že ide o tzv. asymptotický návrh.

Pre určenie miery informácie získanej z jednotlivých experimentov sa používa tzv. informačná matica.

Definícia 1.3 (Informačná matica). *Informačná matica návrhovej miery ξ je definovaná ako*

$$M(\xi, \theta) = \int_{\mathbf{x}} g(x, \theta) g(x, \theta)^T d\xi(x) \quad (6)$$

kde

$$g(x, \theta) = \frac{\partial f(x, \theta)}{\partial \theta} \quad (7)$$

je gradient regresnej funkcie $f(x, \theta)$ a $\xi(x_i) = w_i$.

V lineárnom modeli máme regresnú funkciu závislú na parametroch lineárne, preto informačná matica vyzerá nasledovne

$$M(\xi) = \sum_{x \in X} \xi(x) f(x) f(x)^T.$$

Je to matica, ktorá obsahuje informácie zo všetkých bodov merania pri danom návrhu. V lineárnom modeli nám informačná matica nezávisí od neznámych parametrov θ , preto informačná matica závisí len od bodov, v ktorých robíme experiment a to nám zjednodušuje následný optimalizačný problém. Nájst' optimálny návrh pre nelineárny model je zložitejšie ako pre lineárny model v tom, že informačná matica závisí aj od neznámych parametrov modelu. V takom prípade musíme buď poznať hodnotu týchto parametrov alebo zvoliť nejaký všeobecný prístup. Týmto prístupom sa budeme venovať v tretej kapitole.

Našou úlohou je nájsť optimálny návrh. Preto treba zvoliť nejaký všeobecný postup pre porovnávanie jednotlivých návrhov. Pre túto úlohu boli vymyslené tzv. kriteriálne

funkcie (kritéria optimality). Ešte predtým si musíme niečo povedať o usporiadaní návrhov.

Definícia 1.4 (Usporiadanie návrhov). *Návrh ξ rovnomerne nie horší ako návrh $\eta \Leftrightarrow \forall h \in R^{p+1} : Var_{\xi}(h^T \theta) \leq Var_{\eta}(h^T \theta)$. Označujeme $\xi \preceq \eta$.*

Teraz si môžeme uviesť definíciu kritéria optimality experimentu.

Definícia 1.5 (Kritérium optimality návrhu). *Kritérium optimality návrhu experimentu je funkcia $\Phi : \mathcal{M} = \{M(\xi, \theta); \xi \in \Xi\} \rightarrow R$ taká, že ak $\xi \preceq \eta \Rightarrow \Phi[M(\xi, \theta)] \geq \Phi[M(\eta, \theta)]$.*¹

Ďalej hovoríme, že $\eta \in \Xi$ je Φ -optimálny $\Leftrightarrow \Phi[M(\eta, \theta)] = \sup_{\xi} \Phi[M(\xi, \theta)]$.

Ako nám z definície vyplýva, optimálny návrh bude taký, ktorý bude maximalizovať nejaké kritérium optimality, teda nejakú funkciu informačnej matice. Uvedieme najpoužívanejšie kritériá pri optimálnom navrhovaní experimentov:

- A-optimalita - $\Phi_A(M) = m(tr(M^{-1})^{-1})$

Hodnotu tohto kritéria dostaneme ako súčet prvkov na hlavnej diagonálne matice M^{-1} .

- E-optimalita - $\Phi_E(M) = \lambda_{min}(M)$

Hodnota $\lambda_{min}(M)$ značí najmenšiu vlastnú hodnotu matice M. Táto hodnota nám tiež udáva polomer elipsoidu koncentrácie.

- D-optimalita - $\Phi_D(M) = \ln(det(M))$

Najpoužívanejšie kritérium pre jeho vlastnosti ako existencia gradientu, konkávnosť a spojitosť.

- c-optimalita -

$$\Phi(x) = \begin{cases} c^T M c & \text{ak } c \in \mu(M(\xi, \theta)) \subset R^m, \\ \infty & \text{inak.} \end{cases} \quad (8)$$

Ide o parciálne kritérium, t.j ak $\exists M$ singulárna a zároveň $\Phi[M] < \infty$, tak Φ je parciálne kritérium optimality. V našom prípade je $\mu(M) \subset R^m$ je stĺpcový priestor matice M a c je stĺpcový vektor.

¹Existuje aj iná definícia kritéria optimality, ktorá predpokladá, že ide o optimalizáciu konvexnej funkcie. Potom hovoríme, že $\eta \in \Xi$ je Φ -optimálny $\Leftrightarrow \Phi[M(\eta, \theta)] = \min_{\xi} \Phi[M(\xi, \theta)]$. Pre podrobnosti, pozri [5].

Z predošlého textu nám vyplýva, že jednotlivé návrhy nemusia byť všeobecne optimálne, ale vo väčšine prípadov sú optimálne len vzhľadom na jednotlivé kritériá. Preto treba zaviesť pojem eficientie návrhu experimentu, ktorý nám bude určovať, ako dobrý je náš návrh vzhľadom na iný návrh.

Definícia 1.6 (Eficiencia návrhu experimentu). *Pre kritérium Φ definujeme Φ -eficienciu návrhu ξ ako číslo*

$$eff(\xi \mid \Phi) = \frac{\Phi[M(\xi, \theta)]}{\sup_{\eta \in \Xi} \Phi[M(\eta, \theta)]}$$

1.2 Klinické štúdie

Pred vydaním nového lieku do obehu treba spraviť množstvo testov, ktoré určia, či má konkrétny liek dobré vlastnosti, teda či jeho dávky majú dobrú efektivitu pri nízkej finančnej náročnosti a zároveň, či tieto dávky nie sú toxické. Toto testovanie spočíva z niekoľkých štádií, pozri [4]:

1.štádium - cieľom je zozbierať informácie o účinku lieku na ľudské telo. Hlavným záujmom je zistiť, ako ľudské telo absorbuje daný liek a následne naň reaguje. Dôležité je pri tom nájsť tzv. MTD(Maximum tolerated dose). Tieto pokusy sú robené na zdravých pacientoch v malej vzorke po krátku dobu.

2.štádium - robí sa na pacientoch trpiacich danou chorobou, aby sa zistila tzv. MED(Minimum effective dose). Tieto pokusy sa tiež robia na malej vzorke a slúžia na detailnejšie preskúmanie vzťahu medzi efektivitou daného lieku a jeho toleranciou na vhodne zvolenej populácii pacientov.

3.štádium - slúži na potvrdenie výsledkov získaných v predošlých pokusoch. Tak tiež sa nový liek porovnáva s podobným alebo s placebo. Tieto pokusy sa vykonávajú na väčšej vzorke ľudí ako predošlé a po dlhšiu dobu.

Ešte existuje aj 4.štádium testovania, kedy sa liek testuje vtedy, keď už je v obehu. V tejto diplomovej práci sa budeme zaoberať hlavne prvým štádiom skúmania. Ako

motivačný príklad sme si vybrali prácu [1], v ktorej sa autori zaoberajú optimálnymi návrhmi pri testovaní nového lieku proti úzkosti. Výsledky z tohto článku uvidíme v tretej kapitole. Nadviažeme na tieto výsledky a pokúsime sa o všeobecnejší prístup. Naše výsledky uvidíme v štvrtej kapitole.

2 Modely pre klinické štúdie

Na skúmanie odozvy na liek sa používajú tzv. DR modely(Dose response). Takýchto modelov je niekoľko, ale medzi najpoužívannejšie patria Emax model, log-lineárny a exponenciálny model. Uvedieme si verzie týchto modelov závislé od troch parametrov. Keďže sa jedná o nelineárne modely, na získanie optimálnych návrhov nemôžeme použiť tradičné spôsoby výpočtu optimálnych návrhov. Spôsobom výpočtu optimálnych návrhov pre tieto modely sa budeme zaoberať v ďalšej kapitole. V tejto kapitole si popíšeme tieto modely aj s grafom ich priebehu.

1. EMAX model

$$f(x, \theta) = \theta_0 + \frac{\theta_1 x}{x + \theta_2} \quad (9)$$

V tomto modeli x vyjadruje dávku lieku(dose), θ_0 vyjadruje placebo efekt pri $x=0$, preto predpokladáme, že tento parameter je rovný 0. Parameter θ_1 je asymptoticky maximálny úžitok z liečenia väčší ako placebo, teda jeho hodnoty patria do intervalu $\langle 0, 1 \rangle$ a θ_2 nám určuje dávku, ktorá je polovicou z asymptoticky maximálneho efektu, čiže hodnoty môžu byť z celého intervalu ako x , teda z $[0, 150]$. Presnejšie, Emax môže byť vyjadrený ako vzťah interakcií medzi liekom a prijímateľom lieku, preto sa dá odvodiť z rovnice chemického ekvilibria.

2. Log-lineárny model

$$f(x, \theta) = \theta_0 + \theta_1 \log(x + \theta_2) \quad (10)$$

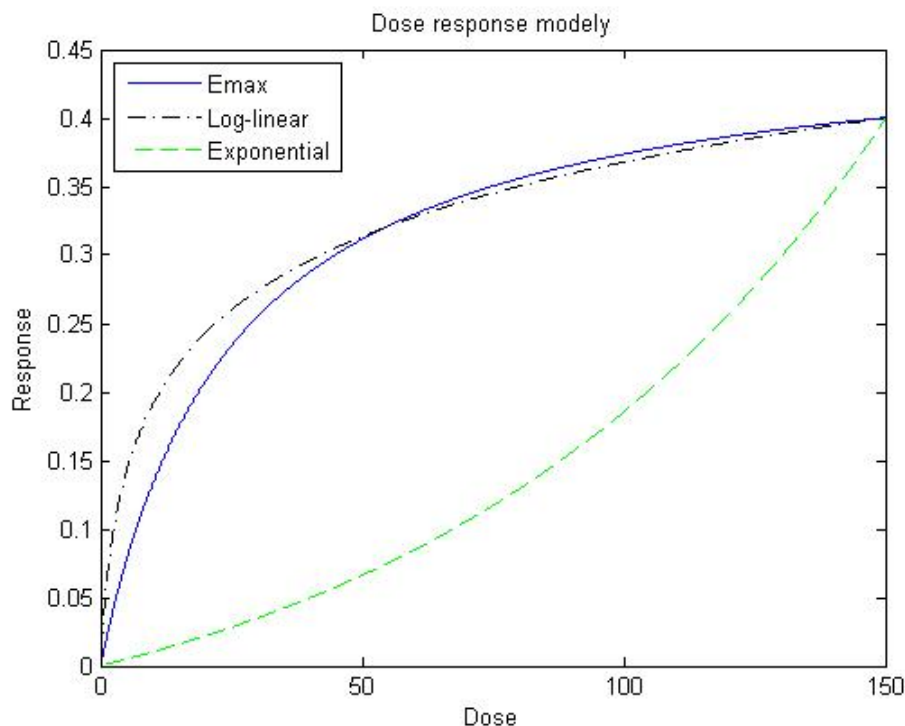
Tu θ_0 znamená placebo efekt, θ_1 je prírastok logaritmu $x + \theta_2$, kde θ_2 je aditívna konštanta, aby sme sa vyhli problémom s logaritmom, keď je placebo efekt nulový. Preto predpokladáme, že $\theta_1 \in [0, 1]$, $\theta_2 \in [0, 150]$ tak isto ako x . Rozdiel medzi týmto a EMAX modelom je taký, že logaritmus produkuje neohraničený efekt, keď sa dávka blíži k nekonečnu.

3. Exponenciálny model

$$f(x, \theta) = \theta_0 + \theta_1 \exp(x/\theta_2) \quad (11)$$

Ako v predošlých modeloch, aj v tomto má θ_0 hodnotu placebo efektu, $\theta_1 \in [0, 1]$ určuje sklon krivky a $\theta_2 \in [0, 150]$ určuje mieru nárastu efektu. Tento model má ako jediný konvexnú DR funkciu. Hodnoty x sa pohybujú na intervale $[0, 150]$.

Obr. 1: Graf priebehu funkcií DR modelov



Na tomto grafe sú zobrazené priebehy jednotlivých funkcií. Na osi X máme hodnotu podávaného lieku v mg, teda na intervale $[0\text{mg}, 150\text{mg}]$. Na osi Y sa nachádzajú funkčné hodnoty pre dané modely. Konkrétne sa jedná o prípad testovania lieku proti úzkosti spomenutý v [1]. Pre daný liek sme na vykreslenie použili nasledujúce parametre:

Tabuľka 1: **Modely a ich parametre**

Modely	$\theta = (\theta_0, \theta_1, \theta_2)^T$
EMAX	(0,0.4670,25)
Log-lineárny	(0,0.0797,1)
Exponenciálny	(-0.0825,0.0825,85)

V predošlej tabuľke sú uvedené hodnoty pre parametre z [1] , kde sa testoval liek proti úzkosti a tieto boli použité ako štartovacie hodnoty na výpočet lokálne optimálnych návrhov. Použitie týchto troch modelov je pomerne široké a nie len v medicíne. Existuje množstvo iných oblastí, kde sa tiež testujú nové prípravky, napr. potravinársky, poľnohospodársky alebo chemický priemysel. Aj v týchto oblastiach treba pred vypustením nového výrobku do obehu spraviť množstvo testov a samozrejme najlepšie je ich uskutočniť čo najlacnejšie. Preto sa v ďalšej kapitole budeme venovať optimálnym návrhom pre tieto modely.

3 Optimálne návrhy pre klinické štúdie

V tejto oblasti výskumu pracujeme s nelineárnymi regresnými modelmi, preto aj optimalizácia návrhov bude zložitejšia. Ako najjednoduchšie návrhy sa používajú tzv. lokálne optimálne návrhy. Hlavnou myšlienkou je zvoliť si vopred hodnoty parametrov $\theta^* \in R^p$ a potom dostaneme $\Phi[M(\xi, \theta^*)]$. Toto nám dá optimálny návrh, ale len v určitej oblasti. Pre inú voľbu parametrov môže vyjsť iný optimálny návrh. Dá sa však použiť aj iný prístup, ktorý nepotrebuje poznať presné hodnoty parametrov, ale stačí mu nejaká apriórna informácia o neznámych parametroch. Tu môžeme použiť lokálne optimálne návrhy ako štartovaciu pozíciu. Hovoríme o tzv. Bayesovskom optimálnom návrhu. Tento prístup je vhodný preto, lebo pri klinických štúdiách experimentátori majú požadované informácie. Ak však nemáme žiadne informácie o neznámych parametroch, môžeme použiť tzv. maximálny optimálny návrh. Opisom a vlastnosťami týchto dvoch prístupov sa budeme zaoberať v ďalšom texte tejto kapitoly.

3.1 Lokálne optimálne návrhy

V tejto sekcii odvodíme D-optimálne návrhy pre naše nelineárne modely. Vektory partiálnych derivácií jednotlivých modelov na intervale $[a, b]$:

$$g_1(x, \theta) = (1, \frac{x}{x + \theta_2}, \frac{-x\theta_1}{(x + \theta_2)^2})^T \quad (12a)$$

$$g_2(x, \theta) = (1, \log(x + \theta_2), \frac{\theta_1}{x + \theta_2})^T \quad (12b)$$

$$g_3(x, \theta) = (1, \exp(x/\theta_2), \frac{-x\theta_1 \exp(x/\theta_2)}{\theta_2^2})^T \quad (12c)$$

Potom informačná matica vyzerá nasledovne

$$M(\xi, \theta) = \int_X g(x, \theta) g^T(x, \theta) d\xi(x)$$

Nasledujúce dve vety podľa [1] nám povedia o všeobecnej štruktúre lokálne D-optimálnych návrhov.

Veta 3.1. Lokálne D -optimálny návrh ξ_D na intervale $[a, b]$ pre $EMAX$, log-lineárny a exponenciálny model sa skladá z troch bodov, z ktorých dva sú krajné body intervalu. Teda pre všetky modely má D -optimálny návrh tvar

$$\xi_D^* = \begin{pmatrix} a & x^* & b \\ w_1 & w_2 & 1 - w_1 - w_2 \end{pmatrix}$$

Dôkaz tejto vety čitateľ nájde v článku [1]. Táto veta nám síce hovorí o tom, ako vyzerá lokálne D -optimálny návrh, ale nám nepovie, ako nájsť body obsiahnuté v tomto návrhu. Túto informáciu dostaneme v nasledujúcej vete, kde analytickým výpočtom dostaneme predpis pre vnútorný bod intervalu $[a, b]$.

Veta 3.2. Lokálne D -optimálny návrh ξ_D na intervale $[a, b]$ sa skladá z troch bodov s rovnakými váhami. Vnútorný bod návrhu závisí len od modelu. Tretí bod supportu D -optimálneho návrhu pre E_{max} model je nasledovný:

$$x_{E_{max}}^* = \frac{b(a + \theta_2) + a(b + \theta_2)}{(a + \theta_2) + (b + \theta_2)},$$

Ďalej pre log-lineárny model

$$x_{log-linear}^* = (b + \theta_2)(a + \theta_2) \frac{\log(a + \theta_2) - \log(b + \theta_2)}{b - a} - \theta_2$$

a nakoniec pre exponenciálny model

$$x_{exp}^* = \frac{(b - \theta_2)\exp(b/\theta_2) - (a - \theta_2)\exp(a/\theta_2)}{\exp(b/\theta_2) - \exp(a/\theta_2)},$$

Dôkaz. Dôkaz spravíme pre exponenciálny model, pretože pre ostatné dva prípady sa bude postupovať rovnako. Z predošlej vety vieme, že D -optimálny návrh má support v troch bodoch, z ktorých dva sú krajné body intervalu. Váhy sú pre tieto body rozdelené rovnomerne, t.j. $w_i = 1/3$. Musíme už len dokázať, že vnútorný bod má tvar uvedený vo vete. Vychádzame z definície informačnej matice, ktorá má tvar

$$M(\xi, \theta) = \frac{1}{3} \sum_{j=1}^3 g_3(x_j, \theta) g_3^T(x_j, \theta),$$

kde g_3 je gradient regresnej funkcie pre exponenciálny model. Priamym výpočtom determinantu informačnej matice dostaneme funkciu $T(x, \theta) = |M(\xi, \theta)| = \frac{\theta_1^2 [a^2 \exp^3(a/\theta_2)(1 - \exp(a/\theta_2)) + x^2 \exp^3(x/\theta_2)(1 - \exp(x/\theta_2)) + b^2 \exp^3(b/\theta_2)(1 - \exp(b/\theta_2))]}{27\theta_2^4}$,

ktorú chceme maximalizovať, preto spravíme $\frac{\partial T}{\partial x}(x, \theta) = 0$ a z toho dostaneme body

$$x_1 = a \qquad x_2 = \frac{(b - \theta_2) \exp(b/\theta_2) - (a - \theta_2) \exp(a/\theta_2)}{\exp(b/\theta_2) - \exp(a/\theta_2)} \qquad x_3 = b$$

ako možné extrémny funkcie $T(x, \theta)$. Platí: $T(a, \theta) = 0$, $T(b, \theta) = 0$ a $T(x, \theta) \geq 0$ pre $x \in [a, b]$. V bodoch a, b sa teda nachádzajú lokálne minimá tejto funkcie. Ďalej vieme, že funkcia $T(x, \theta)$ je ostro rastúca na intervale $[a, x_2]$ a ostro klesajúca na intervale $[x_2, b]$. Teda v bode x_2 sa nachádza lokálne maximum funkcie $T(x, \theta)$. □

Na základe týchto poznatkov sa pokúsime v programe MATLAB naprogramovať funkciu na výpočet lokálne D-optimálnych návrhov pre všetky modely.

3.2 Bayesovský optimálny návrh

Lokálne D-optimálny návrh maximalizuje $\ln(\det(M(\xi, \theta_0)))$, viď [7]. Ak poznáme apriórnu distribučnú funkciu $p(\theta)$ pre θ , Bayesovský D-optimálny návrh maximalizuje nasledujúci výraz

$$\Phi(\xi) = E_{\theta} \ln(\det(M(\xi, \theta_0))) = \int_{\theta} \ln(\det(M(\xi, \theta_0))) p(\theta) d\theta.$$

Vetu o ekvivalencii aplikujeme na variancie

$$d(x, \xi) = E_{\theta} d(x, \xi, \theta) = \int_{\theta} d(x, \xi, \theta) p(\theta) d\theta.$$

Návrh maximalizujúci prvú rovnicu ignoruje ďalší efekt apriórnej informácie o θ vzhľadom na informačnú maticu. Tieto návrhy sa niekedy nazývajú pseudo-Bayesovské. Hľadajú sa podobne ako lokálne optimálne návrhy, integráciu môžeme vykonať analyticky alebo numericky, napríklad aj simulovaním apriórnej distribučnej funkcie.

3.3 Maximinný optimálny návrh

Ďalší prístup, ako sa vyhnúť závislosti optimálneho návrhu od hodnôt neznámych parametrov θ , bol vytvorený maximinný návrh, v ktorom neznámy parameter θ patrí do

množiny Θ , pozri [7]. Potom tento návrh dostaneme tak, že preň platí

$$\Phi(\xi^*) = \max_{\xi} \min_{\theta \in \Theta} \ln(\det(M(\xi, \theta))).$$

To znamená, že hľadaný návrh ξ^* maximalizuje hodnoty $\ln(\det(M(\xi, \theta)))$ pre také hodnoty θ , pre ktoré je determinant minimálny. Existuje možná námietka voči týmto návrhom, pretože maximálne návrhy sa objavujú na okrajoch parametrického priestoru. Ak máme apriórnu distribučnú funkciu, pre ktoré majú krajné body majú veľmi malú pravdepodobnosť nastátia, tak ich dôležitosť preto môže byť v maximálnych návrhoch preceňovaná. Kvôli tomu tieto návrhy môžu mať veľký počet bodov nosiča.

4 Výsledky a porovnanie

Ako názov napovedá, v tejto kapitole zhrnieme dosiahnuté výsledky. Bude sa jednať o praktické výsledky dosiahnuté pomocou teórie uvedenej v použitej literatúre. Pre výpočty sme použili matematický program MATLAB. Kódy pre použité funkcie sú uvedené v prílohe.

- **D-optimálne návrhy**

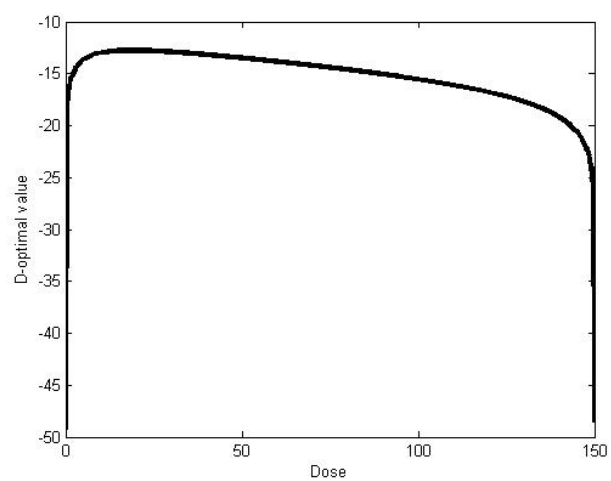
S využitím Vety 3.1 sme zostrojili funkciu na výpočet lokálne D-optimálneho návrhu. Daná funkcia sa dá nájsť v prílohe v sekcii "Lokálny D-optimálny návrh". Hlavná myšlienka je taká, že tento návrh sa skladá z troch bodov na intervale $[a,b]$, pričom tieto body sú a, x, b , kde a, b sú krajné body intervalu a bod x leží medzi nimi. Týmto vlastne overíme tvrdenie Vety 3.2, kde je explicitne vyjadrený predpis pre bod x . Tento náš postup použijeme na riešenie problému v [1]. V tomto článku sa autor zaoberá hľadaním D-optimálnych návrhov pre testovanie lieku proti úzkosti. Náš interval $[a,b]$ bude teda predstavovať interval $[0,150]$. V nasledujúcej tabuľke sú uvedené hodnoty D-optimálnych návrhov vypočítané našou funkciou v porovnaní z explicitným vyjadrením z Vety 3.2.

Tabuľka 2: Porovnanie návrhov

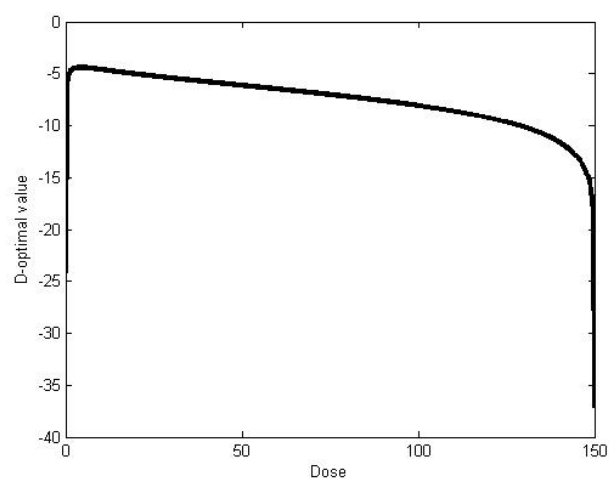
Model	Explicitné vyjadrenie	Numerický výpočet
EMAX	(0,18.7500,150)	(0,18.7500,150)
Log-lineárny	(0,4.0507,150)	(0,4.0507,150)
Exponenciálny	(0,95.9927,150)	(0,95.9927,150)

Ako je vidieť, hodnoty sa zhodujú aj na 4 desatinné miesta, čo svedčí o správnosti výpočtu. Ďalej navyše pripojíme grafy priebehu hodnôt D-optimálneho kritéria na intervale $[0,150]$ pre jednotlivé modely.

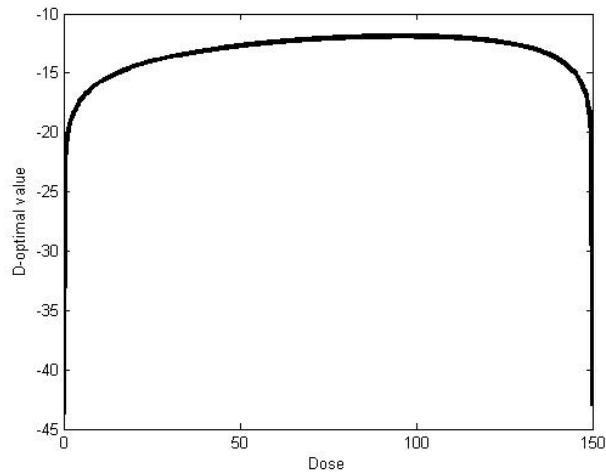
Obr. 2: Emax model



Obr. 3: Log-lineárny model



Obr. 4: Exponenciálny model



Na osi X sa nachádzajú hodnoty, ktoré predstavujú dávku lieku a na osi Y sa nachádzajú hodnoty kritéria D-optimality pre jednotlivé dávky lieku. Graf nám teda ukazuje priebeh kritériálnej funkcie na intervale $[0,150]$.

- **Maximinné optimálne návrhy**

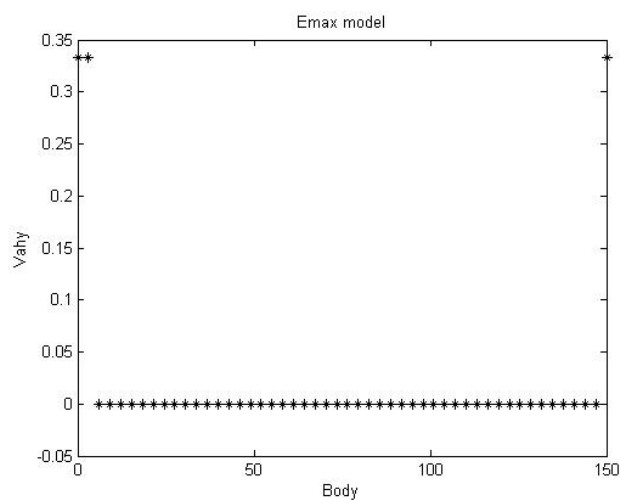
Podľa definície maximinného optimálneho návrhu sme využili optimalizačnú funkciu v Matlabe na výpočet takéhoto návrhu. Samotná funkcia sa nachádza v prílohe v sekcii "Maximinný optimálny návrh". Táto funkcia prehľadáva priestor parametrov a maximalizuje funkčnú hodnotu pri minimalizácii hodnôt parametrov. Optimalizovať budeme cez váhy jednotlivých meraní, ktoré v našej funkcii vystupujú ako premenná x . Pre interval $[0,150]$ spravíme rovnakú diskretizáciu, pretože vektor bodov návrhu má rovnakú veľkosť ako vektor váh. Taktiež spravíme diskretizáciu priestoru parametrov. Pre jednotlivé hodnoty vstupných premenných vypočítame hodnotu informačnej matice. Túto hodnotu sa snažíme maximalizovať. Jednotlivé body návrhu nájdeme tak, že budú mať svoje váhy väčšie ako 0. Všetky kódy sú zapísané na konci práce. Teraz uvidíme naše výsledky:

1. Emax model Pre tento model nám vyšla hodnota kritéria optimality 11,3371. Nájdenný optimálny návrh sa skladá z 3 bodov, kde každý bod má v návrhu

rovnakú váhu.

Tabuľka 3: Maximinný D-optimálny návrh pre Emax model

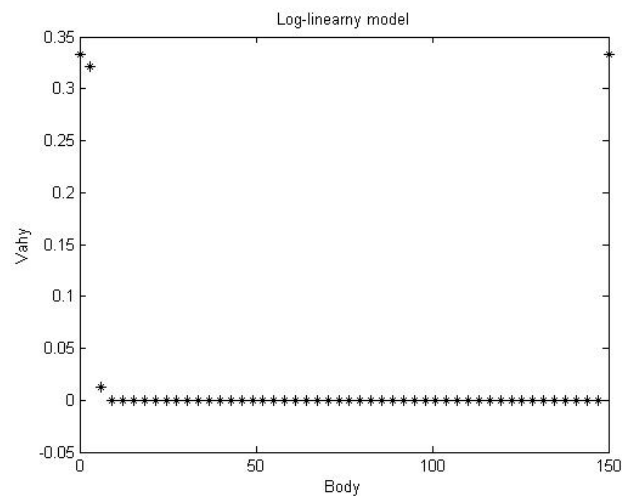
Model	1	2	3
x_i	0	3.0612	150
w_i	0.3333	0.3333	0.3333



2. Log-lineárny model Pre tento model nám taktiež vyšla kladná hodnota kritéria optimality 6,1587. Na rozdiel od predošlého v tento optimálny návrh sa skladá zo 4 bodov. V nasledujúcej tabuľke sa nachádza nájdený optimálny návrh.

Tabuľka 4: Maximinný D-optimálny návrh pre Log-lineárny model

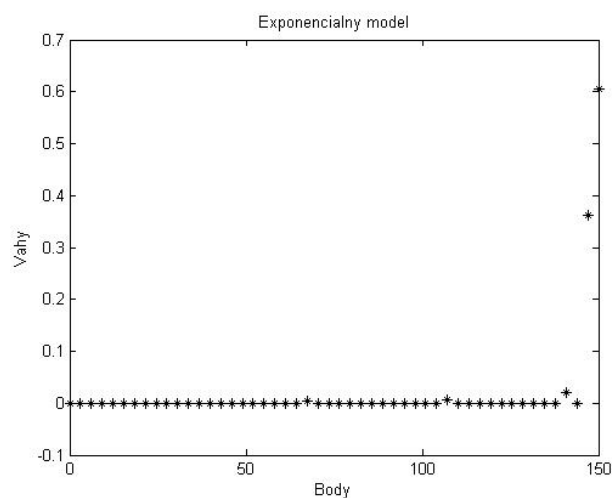
Model	1	2	3	4
x_i	0	3.0612	6.1224	150
w_i	0.3333	0.3216	0.0121	0.3333



3. Exponenciálny model Pre tento model nám vyšla záporná hodnota kritéria optimality -586,3591. Toto môže byť spôsobené tým, že exponenciálny model má ako jediný konvexnú funkciu. Tento optimálny návrh sa skladá z piatich bodov s odlišnými váhami.

Tabuľka 5: Maximinný D-optimálny návrh pre Exponenciálny model

Model	1	2	3	4	5
x_i	67.8980	107.4286	140.8776	146.9592	150
w_i	0.0052	0.0068	0.0205	0.3627	0.6048



- **Bayesovský D-optimálny návrh**

Bayesovské kritérium D-optimality využijeme na porovnanie rôznych rozdelení pre parameter θ_2 , ktorý je v našej optimalizácii najvýznamnejší. Pripravili sme 5 rôznych rozdelení: normálne, log-normálne, rovnomerné, gamma a geometrické. Parametre týchto rozdelení sme prispôbali tak, aby stredná hodnota bola zhodná s hodnotou v článku [1]. Ako z teórie vyplýva, tak čím väčšia hodnota kritéria nám vyjde, tým lepší by náš návrh mal byť. Keďže návrh sme zobrali lokálne D-optimálny z toho istého článku, tak budeme porovnávať len hodnoty vzhľadom na apriórne rozdelenie parametra. V nasledujúcej tabuľke sú hodnoty, ktoré nám vyšli.

Tabuľka 6: **Hodnoty Bayesovských D-optimálnych kritérií**

Model	Normálne	Log-normálne	Rovnomerné	Gamma	Exponenciálne
EMAX	-15.2028	-0.8990	-20.9543	-0.0143	-16.4234
Log-lineárny	-3.7901	-8.2660	-20.0739	-12.0385	-2.8547
Exponenciálny	-1.7059	1.4949	0.5056	-13.6054	12.0642

Z výsledkov možno usúdiť, že pre Emax model by mohol mať parameter θ_2 gamma rozdelenie s príslušnými parametrami. Pre Log-lineárny model už situácia nie je taká jednoznačná, pretože hodnoty kritéria pre exponenciálne a normálne rozdelenie sú blízko seba, preto by bolo možné uvažovať obidva tieto prípady. Aby sme sa vyhli zlým výsledkom upravíme interval pre parameter θ_2 na $[1,150]$. Aj z praktického hľadiska je daná úvaha v poriadku, pretože pre experimentátora nie je výhodne uvažovať nulové hodnoty parametra θ_2 . Tieto výsledky sú len orientačné, pretože hodnoty parametrov boli doplnené iba so znalosťou vlastností parametra θ_2 pre jednotlivé modely. Avšak môžu poskytnúť počiatočný pohľad na problematiku a zároveň s danou funkciou možno porovnávať rôzne rozdelenia a tým určiť to najlepšie.

5 Záver

V tejto práci sme sa zaoberali optimálnym navrhovaním experimentov. Konkrétne sme sa zaoberali optimálnym navrhovaním experimentov pre klinické štúdie. Cieľom bolo takéto optimálne návrhy nájsť. Základom bol článok [1], v ktorom sa autori zaoberali optimálnym navrhovaním experimentov pre testovanie lieku proti úzkosti. Bezpečné dávkovanie tohto lieku je na intervale $[0,150]$, a preto všetky naše výpočty sme obmedzili na tento interval. Teda aj každý optimálny návrh musí byť z tohto intervalu.

Na začiatok sme hľadali lokálne D-optimálny návrh. S využitím znalosti o zložení lokálne D-optimálneho návrhu na intervale $[a,b]$ sme pomocou naprogramovanej funkcie numericky vypočítali lokálne D-optimálny návrh, ktorého hodnoty sa zhodovali s hodnotami z explicitného vyjadrenia z Vety 3.2.

Ďalej sme hľadali maximinný D-optimálny návrh. Na tento účel sme využili optimalizačnú funkciu $F_{\minimax}$, ktorá sa nachádza v programe MATLAB. Danú funkciu sme prispôbili našim požiadavkám a optimalizovali pri daných ohraničeniach. Ako výsledok sme dostali maximinný D-optimálny návrh pre každý model.

Na konci sme sa zaoberali výpočtom hodnoty Bayesovského D-optimálneho kritéria pre rôzne rozdelenia parametra θ_2 na intervale $[1,150]$. Podľa výslednej hodnoty sme mohli porovnávať vhodnosť daného rozdelenia pre tento parameter. Pre prvé dva modely nám výsledky vyšli jasne, pre exponenciálny model by bolo treba ďalšie skúmanie. Tieto výsledky by mali poslúžiť najmä pri hľadaní Bayesovského D-optimálneho návrhu.

Literatúra

- [1] Holger Dette, Christine Kiss, Mirjana Bevanda, Frank Bretz (2009). Optimal designs for the EMAX, log-linear and exponential model, *Biometrika* (2010) 97 (2): 513-518
- [2] Holger Dette, Frank Bretz, Andrey Pepelyshev, Jose Pineiro (2007). Optimal designs for dose finding studies, *Journal of the American Statistical Association*. September 1, 2008, 103(483): 1225-1237
- [3] Holger Dette, Linda M. Haines, Lorens A. Imhof (2003). Maximin and Bayesian optimal designs for regression models, *Statistica Sinica* 17(2007), 463-480
- [4] Katrin Roth (2009). Optimal Design for Dose Finding Studies on Safety and Efficacy
- [5] Andrej Pázman : Regresné modely 2, poznámky z prednášok.
- [6] Pukelsheim, F. (1993). Optimal Design of Experiments. Wiley, New York.
- [7] Atkinson A.C. , Donev A.D. , Tobias R.D.(2007). Optimum Experimental Designs, with SAS. Oxford University Press.

6 Prílohy

V tejto kapitole uvedieme zdrojové kódy pre program MATLAB použité na jednotlivé výpočty v tejto diplomovej práci.

6.1 Informačné matice

- Informačná matica pre Emax model

```
function [A]=emax(x)
y=zeros(3,1);
A=zeros(3);

a=1;
b=x/(x+25);
c=-((0.467*x)/((x+25)^2));
y=[a b c];

A=y'*y;
```

Všeobecnejšie verzia, kde medzi vstupné argumenty patria aj parametre modelu:

```
function [A]=emaxp(x,t1,t2)
y=zeros(3,1);
A=zeros(3);

a=1;
b=x/(x+t2);
```

```
c=-((t1*x)/((x+t2)^2));
```

```
y=[a b c];
```

```
A=y'*y;
```

- *Informačná matica pre Log-lineárny model*

```
function [A]=loglinear(x)
```

```
y=zeros(3,1);
```

```
A=zeros(3);
```

```
a=1;
```

```
b=log(x+1);
```

```
c=0.0797/(x+1);
```

```
y=[a b c];
```

```
A=y'*y;
```

Všeobecnejšie verzia, kde medzi vstupné argumenty patria aj parametre modelu:

```
function [A]=loglinearp(x,t1,t2)
```

```
y=zeros(3,1);
```

```
A=zeros(3);
```

```
a=1;
```

```
b=log(x+t2);
```

```
c=t1/(x+t2);
```

```
y=[a b c];
```

```
A=y'*y;
```

- *Informačná matica pre Exponenciálny model*

```
function [A]=exponential(x)
y=zeros(3,1);
A=zeros(3);

a=1;
b=exp(x/85);
c=(-1*0.08265*x*exp(x/85))/(85^2);
y=[a b c];

A=y'*y;
```

Všeobecnejšie verzia, kde medzi vstupné argumenty patria aj parametre modelu:

```
function [A]=exponentialp(x,t1,t2)
y=zeros(3,1);
A=zeros(3);

a=1;
b=exp(x/t2);
c=(-1*t1*x*exp(x/t2))/(t2^2);
y=[a b c];

A=y'*y;
```

6.2 Lokálne D-optimálny návrh

Táto funkcia slúži na výpočet lokálne D-optimálneho návrhu s pevnými hodnotami parametrov, ako vstup sa zadá číslo, ktoré predstavuje naše modely(1-Emax model, 2-Log-lineárny model, 3-Exponenciálny model):

```

function [a,y,b]=Bod(sw)
% toto je diskretizácia intervalu
x=linspace(0,150,5000000);
A=zeros(2,length(x));
a=0;
b=150;

% treba zadať vstupné číslo:
% 1-emax model
% 2-loglinearny model
% 3- exponencialny model

% výpočet hodnôt kritéria v jednotlivých bodoch
if (sw==1)
B=emax(a)+emax(b);
for i=1:length(x)
    A(1,i)=x(i);
    A(2,i)=log(det((emax(x(i))+B))/3);
end
end

if (sw==2)
B=loglinear(a)+loglinear(b);
for i=1:length(x)
    A(1,i)=x(i);
    A(2,i)=log(det((loglinear(x(i))+B))/3);
end
end

if (sw==3)

```

```

B=exponential(a)+exponential(b);
for i=1:length(x)
    A(1,i)=x(i);
    A(2,i)=log(det((exponential(x(i))+B))/3);
end
end

% nájdenie maxima a jeho výpis
e=real(A(2,:));
m=max(e);
r=find(m==e);

plot(x,e,'LineWidth',3,'Color','k');
xlabel('Dose')
ylabel('D-optimal value')
y=x(r);

```

6.3 Maximinný D-optimálny návrh

Táto funkcia maximalizuje hodnotu D-optimálneho kritéria vzhľadom na najmenšiu hodnotu parametra θ . Kód obsahuje jednotlivé funkcie ako aj zápis optimalizácie. Pre optimalizáciu sme použili funkciu Fminimax, ktorá je súčasťou programu Matlab. Na premenné sme použili ohraničia $w_i \in [0, 1]$ a $\sum w_i = 1$.

Toto je zápis optimalizácie v našom prípade. Sú tam obmedzenia na váhy jednotlivých meraní a zároveň aj samotná optimalizačná funkcia:

```

n=50;
x0 =1/n*ones(1,n);
x0=x0';
A=[];
b=[];
Aeq=ones(1,n);

```

```

beq=1;
lb=zeros(n,1);
ub=ones(n,1);

[x,fval,maxfval,output] = fminimax(@myfun3,x0,A,b,Aeq,beq,lb,ub);

```

Tuto sa nachádzajú jednotlivé funkcie, ktoré sme optimalizovali. Vstupom je vektor váh jednotlivých bodov merania, ktorý chceme optimalizovať. Priestor parametrov θ_1, θ_2 diskretizujeme a pre každú kombináciu hodnôt vypočítame informačnú maticu. Do informačnej matice vstupujú aj jednotlivé body x , interval $[0,150,]$ tiež diskretizujeme na taký počet, koľko je dĺžka vektora váh. Výstupom budú už optimálne váhy pre jednotlivé body.

- Emax model:

```

function f=myfun1(x)
n=50;
t2=linspace(1,150,n);
t1=linspace(0.1,1,n);
f=[];

A=[];
for i=1:n
for j=1:n
A=[A; t1(j), t2(i)];
end
end
A=A';

z=linspace(0,150,length(x));
M=0;

```

```

for i=1:length(A)
    for k=1:length(x)
        a=1;
        b=z(k)/(z(k)+A(2,i));
        c=-((A(1,i)*z(k))/((z(k)+A(2,i))^2));
        y=[a ,b , c];

        M=M+(y'*y)*x(k);
    end
    f=[f, -1*log(det(M))];
end
end

```

- Log-lineáry model:

```

function f=myfun2(x)
n=50;
t2=linspace(1,150,n);
t1=linspace(0.1,1,n);
f=[];

A=[];
for i=1:n
    for j=1:n
        A=[A; t1(j), t2(i)];
    end
end
A=A';

z=linspace(0,150,length(x));
M=0;

```

```

for i=1:length(A)
    for k=1:length(x)
        a=1;
        b=log(z(k)+A(2,i));
        c=A(1,i)/(z(k)+A(2,i));
        y=[a ,b , c];

        M=M+(y'*y)*x(k);
    end
    f=[f, -1*log(det(M))];
end
end

```

- Exponenciálny model:

```

function f=myfun3(x)
n=100;
t2=linspace(1,150,n);
t1=linspace(0.1,1,n);
f=[];

A=[];
for i=1:n
    for j=1:n
        A=[A; t1(j), t2(i)];
    end
end
A=A';

z=linspace(0,150,length(x));
M=0;

```

```

for i=1:length(A)
    for k=1:length(x)
        a=1;
        b=exp(z(k)/A(2,i));
        c=(-1*A(1,i)*z(k)*exp(z(k)/A(2,i)))/(A(2,i)^2);
        y=[a ,b , c];

        M=M+(y'*y)*x(k);
    end
    f=[f, -1*log(det(M))];
end
end

```

6.4 Bayesovský D-optimálny návrh

Táto funkcia slúži na výpočet lokálne D-optimálneho návrhu s pevnými hodnotami parametrov, ako vstup sa zadá číslo, ktoré predstavuje naše modely(1-Emax model, 2-Log-lineárny model, 3-Exponenciálny model):

```

function [hodk]=Bayes(sw)
poc=1;
t2=linspace(poc,150,10000);
t1=0.1;
dlz=length(t2);

% pociatocne hodnoty
a=0;
b=150;
hodk=zeros(1,5);

% vypocet pre jednotlivé modely
if (sw==1)

```

```

        % vypocet vektorov pravdepodobnosti
t3=linspace(poc,150,10001);
p1=normcdf(t3,25,25);
p2=logncdf(t3,25,25);
p3=unifcdf(t3,0,150);
p4=gamcdf(t3,75,3);
p5=expcdf(t3,25);
for i=1:dlz
    x=(b*(a+t2(i)) + a*(b+t2(i))) /(a+t2(i)+b+t2(i));
    pp1=p1(i+1)-p1(i);
    pp2=p2(i+1)-p2(i);
    pp3=p3(i+1)-p3(i);
    pp4=p4(i+1)-p4(i);
    pp5=p5(i+1)-p5(i);
    pp=[pp1 pp2 pp3 pp4 pp5];
    if ~isnan(log(det((emaxp(a,t1,t2(i))+emaxp(x,t1,t2(i))+emaxp(b,t1,t2(i)))/3)))
        hodk=hodk+(pp*log(det((emaxp(a,t1,t2(i))+emaxp(x,t1,t2(i))
            +emaxp(b,t1,t2(i)))/3)));
    end
end
end

if (sw==2)
    % vypocet vektorov pravdepodobnosti
t3=linspace(poc,150,10001);
p1=normcdf(t3,1,1);
p2=logncdf(t3,1,1);
p3=unifcdf(t3,0,150);
p4=gamcdf(t3,3,3);
p5=expcdf(t3,1);
    for i=1:dlz

```

```

pp1=p1(i+1)-p1(i);
pp2=p2(i+1)-p2(i);
pp3=p3(i+1)-p3(i);
pp4=p4(i+1)-p4(i);
pp5=p5(i+1)-p5(i);
pp=[pp1 pp2 pp3 pp4 pp5];
x= (((a+t2(i))*(b+t2(i))*(log(b+t2(i))-log(a+t2(i)))))/(b-a))-t2(i);
if ~isnan(log(det((loglinearp(a,t1,t2(i))+loglinearp(x,t1,t2(i))
+loglinearp(b,t1,t2(i)))/3)))
hodk=hodk+(pp*log(det((loglinearp(a,t1,t2(i))+loglinearp(x,t1,t2(i))
+loglinearp(b,t1,t2(i)))/3)));
end
end
end

if (sw==3)
    % vypocet vektorov pravdepodobnosti
t3=linspace(poc,150,10001);
p1=normcdf(t3,85,85);
p2=logncdf(t3,85,85);
p3=unifcdf(t3,0,150);
p4=gamcdf(t3,85,1);
p5=expcdf(t3,85);
for i=1:dlz
    pp1=p1(i+1)-p1(i);
    pp2=p2(i+1)-p2(i);
    pp3=p3(i+1)-p3(i);
    pp4=p4(i+1)-p4(i);
    pp5=p5(i+1)-p5(i);
    pp=[pp1 pp2 pp3 pp4 pp5];
    x=(((b-t2(i))*exp(b/t2(i))) - ((a-t2(i))*exp(a/t2(i))))

```

```

        /(exp(b/t2(i))-exp(a/t2(i)));
    if ~isnan(log(det((exponentialp(a,t1,t2(i))+exponentialp(x,t1,t2(i))
        +exponentialp(b,t1,t2(i)))/3)))
hodk=hodk+(pp*log(det((exponentialp(a,t1,t2(i))+exponentialp(x,t1,t2(i))
        +exponentialp(b,t1,t2(i)))/3)));
    end end end

```