

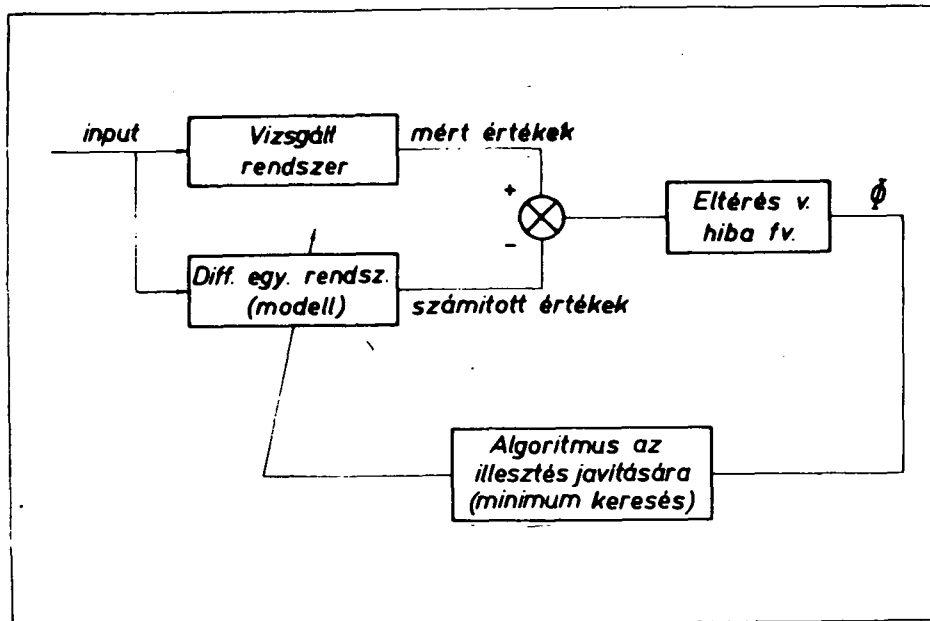
SOTE Számítástechnikai Csoport és
Számítástechnikai Koordinációs Intézet

Transzportkinetikai modellek paramétereinek becslése

Szutrély Judit, Kanyár Béla és Végső László

Az elmúlt évben beszámoltunk a transzportfolyamatok kompartmentmodellekkel történő leírásáról és a modell ismeretlen paramétereinek becsléséről (1). Vizsgálataink továbbfejlesztésénél a következő céljaink voltak:

- 1/ újabb paraméterbecslési eljárások kipróbálása és összehasonlítása nyomjelző kísérletek modellezése szempontjából,
- 2/ a becsült paraméterek hibájának kiszámítása, amelyet gyakran elhanyagolnak, pedig e hibák ismerete nélkül nem lehet a becsült paraméterértékeknek jelentőséget tulajdonítani,
- 3/ a vörösvértest K^+ transzportfolyamat modellezése a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Biofizikai Intézetében végzett kísérletek alapján (2). A biokémiából már viszonylag részletesen ismert folyamat (3) transzportsebességi állandóinak kvantitatív becslését adjuk.



1. ábra

Az 1. ábrán látható a paraméterbecslés gondolatmenete. A vizsgált rendszerre és matematikai modelljére ugyanazt a jelet adva összehasonlítjuk a kettő válaszát. Az ezekből képzett hibafüggvény /eltérésfüggvény/ alapján a modell paramétereit addig változtatjuk, ameddig minimális eltérést nem kapunk. A paraméterek becslésének első lépése tehát a hibafüggvény abszolút minimumhelyének megkeresése. Ehhez az iterációs folyamathoz szükséges kezdeti paramétereket rendszerint biológiai ismeretekből durván becsüljük.

A paraméterbecslést akkor végezzük el helyesen, ha minden olyan paraméterkombinációt megadunk, amely a hibafüggvény abszolút minimumától lényegesen nem különböző illeszkedést, hibát ad. Ez a paraméterek konfidencia-tartományát jelenti. F-próba segítségével /adott szignifikancia-szinten/ megadhat-

együtthatói az un. transzportállandók.

A mérési hibák jellegének ismeretében hibafüggvényként a következő négyzetes relatív eltérésfüggvényt definiáltuk:

$$\phi = \sum_{i+l}^N \left(\frac{y_{\text{mért}} - y_{\text{modell}}}{y_{\text{mért}}} \right)^2,$$

ahol N a mérési pontok száma.

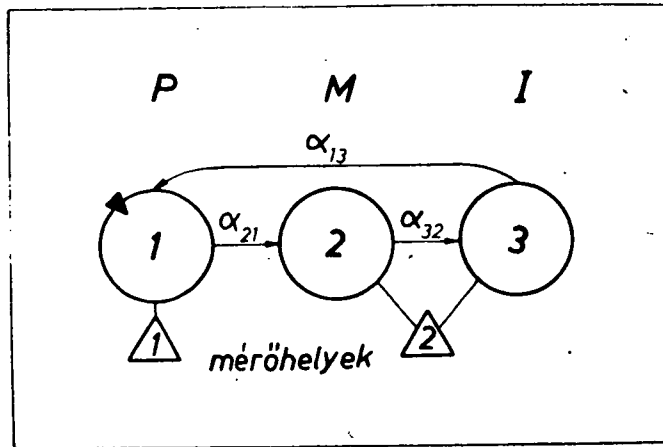
Kétkompartmentes esetben - amikor a vérben csak a plazmát és a vörösvértestet különböztetjük meg - a hibafüggvényre, a két paraméterre és ezek konfidencia-intervallumára kapott eredmények az első táblázatban láthatók.

A 3. ábrán egy háromkompartmentes háromparaméteres modellt láthatunk, a középső rekesz a membránt képviseli. Itt egyrészt a plazma, másrészt a membrán és intracelluláris tér együttes aktivitását tudtuk mérni. A visszafelé irányuló transzportnál feltételeztük, hogy a membránnak nincs szerepe. Az eredmények a 2. táblázatban vannak feltüntetve.

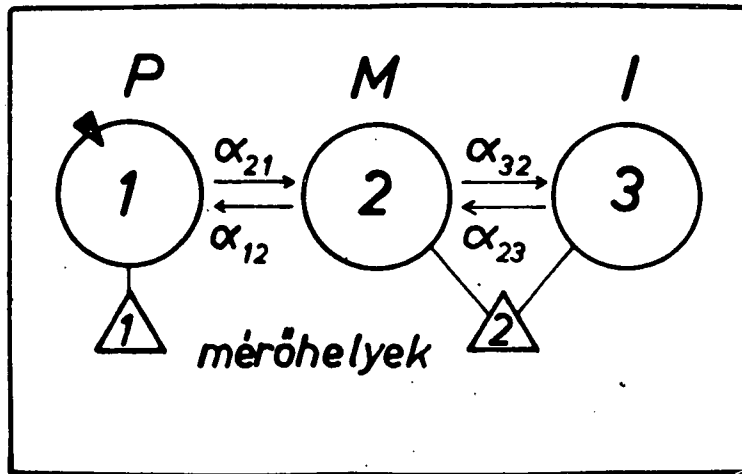
A 4. ábrán az előző modell négyparaméteres változata látható, azaz a membrán szerepét nem hanyagoltuk el a K^+ kiáramlásánál. A számolt jellemzők a 3. táblázatban vannak.

Utolsó modellváltozatunkban - 5. ábrán - megkülönböztettük a membrán külső és belső felét. A 4. táblázatból látható, hogy az erre kapott hibafüggvény értéke rosszabb az előzőnél, holott itt is négy paraméter szerepel.

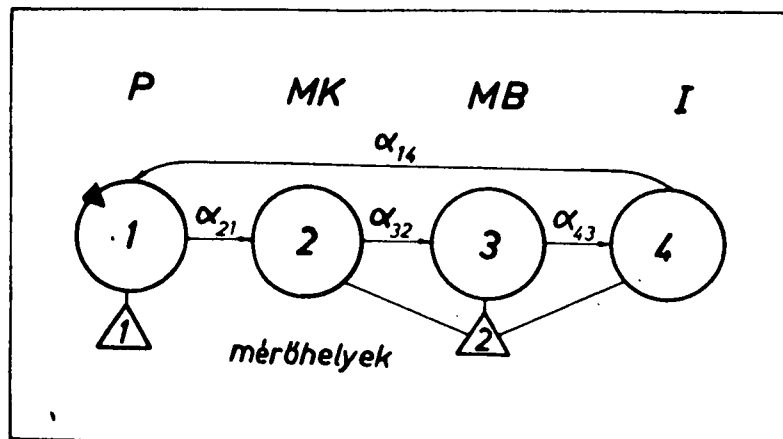
Egyes esetekben más módszerrel is meghatároztuk a transzportegyütthatókat, mint az a táblázatban is látható. Mivel a modell állandóegyütthatós differenciálegyenlet-rendszer, ennek megoldása exponenciálisok összegeként írható fel. Ezért a mért görbékhez megfelelő számú exponenciális függvényt illesztettünk.



3. ábra

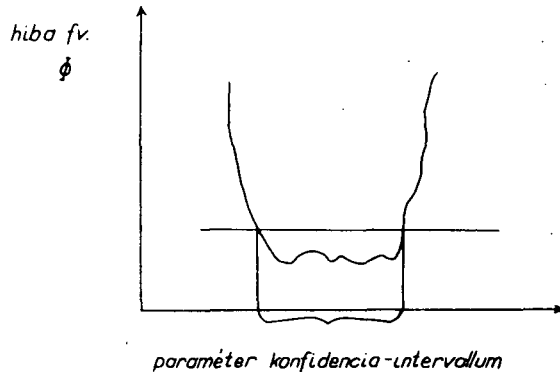


4. ábra



5. ábra

juk azt a hibafüggvény értéket, amely még nem különbözik szignifikánsan a minimumértéktől. Ezen a szinten elmetszve a hibafüggvény felületét, megkapjuk a paraméterek konfidencia-intervallumát [2. ábra/.



2. ábra

2. ábra

A hibafüggvény elmetszésére egy, Richalet által kidolgozott módszert és számítógépi programot használtunk (4). A módszer előnye, hogy a felület analitikus tulajdonságait nem használja ki, alakjára kevés kikötést tesz, ezért a gyakorlatban jól használható.

A vázolt paraméterbecsléssel értékeltük ki a vörösvértest K^+ transzportfolyamat mérési eredményeit. E transzportfolyamat - mint biokémiai reakciók láncolata - a kompartmentanalízis módszereivel is tárgyalható. A membránban elhelyezkedő és különböző carrier-ekhez vagy módosulataihoz kötött K^+ más-más kompartmentet képvisel. A transzportot radioaktív izotóppal vizsgálják. Feltételezhető, hogy a rendszer dinamikus egyensúlyi állapotban van, így a radioaktív K^+ koncentrációjának változása állandó együtthatós elsőrendű homogén lineáris differenciálegyenlet-rendszerrel leírható, melynek

Szemléletesség kedvéért a táblázatokban (ϕ_A-t) egy átlagos százalékos relatív hibát tüntettünk fel.
Tehát $\phi_A = 100 \sqrt{\phi/N}$

1. táblázat

ϕ_A	α_{12}			α_{21}		
	min.	legjobb	max.	min.	legjobb	max.
11 %	0,002	0,0048	0,007	0,012	0,014	0,016
Exp.illesztésből		0,0038			0,012	

2. táblázat

ϕ_A	α_{21}			α_{32}			α_{13}		
	min.	legjobb	max.	min.	legjobb	max.	min.	legjobb	max.
11 %	0,012	0,014	0,016	0,004	0,52	4	0,002	0,005	0,09

3. táblázat

ϕ_A	α_{12}			α_{21}			α_{23}			α_{32}		
	min.	legjobb	max.	min.	legjobb	max.	min.	legjobb	max.	min.	legjobb	max.
4,4 %	0,05	0,11	0,53	0,02	0,027	0,05	0	0,0012	0,003	0,03	0,06	0,15
Exp.illesztésből		0,06			0,028			0,0001			0,03	

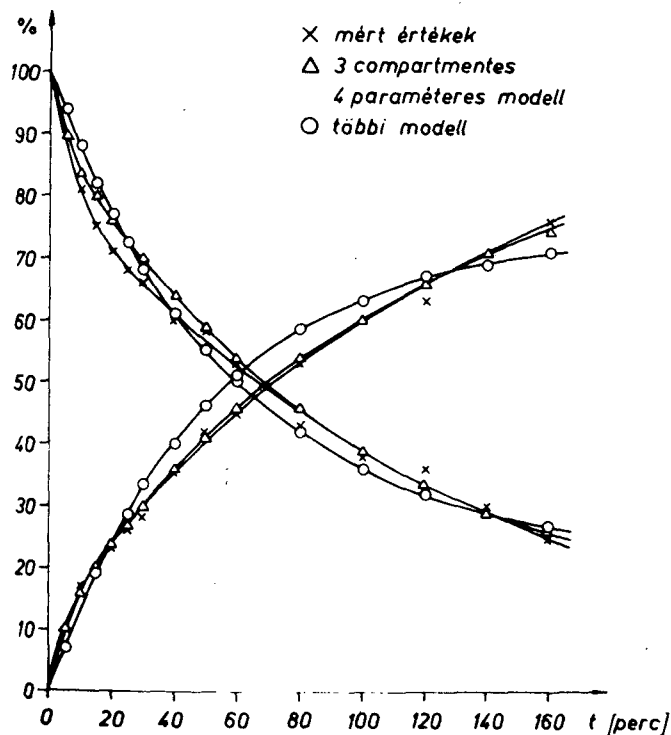
4. táblázat

ϕ_A	α_{14}			α_{21}			α_{32}			α_{43}		
	min.	legjobb	max.	min.	legjobb	max.	min.	legjobb	max.	min.	legjobb	max.
10,5 %	0,0025	0,004	0,008	0,011	0,013	0,016	0,005	0,5	1,9	0,1	0,5	3

A paramétereket az exponenciális függvények lineáris sorfejtése alapján kapható iterációs legkisebb négyzetek módszerével határoztuk meg (5). Az így kapott paraméterértékekből kiszámítottuk a differenciálegyenlet-rendszerben szereplő paramétereket. Azokban az esetekben, amikor az iterációs eljárás konvergált, a konfidencia-intervallumba eső paramétereket kaptunk. Tehát ezzel a módszerrel is ugyanolyan jó becslést értünk el.

A paraméter konfidencia-intervallumok felvilágosítást adnak arról, hogy a mérések az egyes paraméterekről mennyi információt tartalmaznak, ugyanis látható, hogy egyes paraméterekre tágabb, másokra szűkebb konfidencia-intervallumot kaptunk. Pl. az α_{21} együttható mindegyik modellben jól meghatározott.

A háromkompartmentes négyparaméteres modellnél viszont az látszik, hogy az α_{23} egy nagyon rosszul meghatározható kicsi érték. Ha pontosabban akarjuk meghatározni, az eddiginél hosszabb intervallumon kell mérni.



6. ábra

A 6. ábrán láthatók a mért értékek és a modellekből számolt értékek. A négy modell közül három rosszul illeszkedik, az ezekből számolt értékek annyira egybeesnek, hogy nem is ábrázoltuk őket külön. E három modell hasonló viselkedése magyarázható a paraméterekre kapott értékek alapján. Ugyanis a sorosan kapcsolt kompartmentek transzportegyütthatói között nagyságrendi különbség van. Lassu kompartment után következő gyors kompartmentet nem lehet jól megkülönböztetni és transzportkoefficienseit becsülni. Ez megfelel a nagy transzportegyütthatók széles konfidencia-intervallumának.

Egy modellre akkor mondhatjuk, hogy jól illeszkedik a mért értékekre, ha azoktól való eltérése a mérési hibánál kisebb. Az eddigi méréseknél átlagosan 4-5 % hibával mértek, ennek alapján a háromkompartmentes négyparaméteres modell illeszkedik a mérésekre.

A hibafüggvény értékek és a paraméterek konfidencia-intervallumai alapján az alábbi következtetéseket vontuk le:

- 1/ a rendelkezésünkre álló mérési eredmények alapján az eddigieknél komplikáltabb modellt nem érdemes vizsgálni.
- 2/ biokémiai megfontolásokból ismert bonyolultabb modellek vizsgálata és a paraméterek jobb meghatározhatósága érdekében a következőket javasoljuk:
 - a/ újabb mérési lehetőségek figyelembevételével a mérés pontosságát és a mérési idő hosszát növelni fogjuk,
 - b/ a modellbe más ismereteket is célszerű beépíteni, pl. az abszolút K^+ koncentráció méréséből a radioaktív izotóp egyensúlyi eloszlása meghatározható, ami a paraméterek közt egy összefüggést ad.

A továbbiakban ismertetni szeretnénk a paraméterbecslés során felhasznált minimumkereső eljárások jellegét és az azokkal szerzett tapasztalatokat.

A minimumkereső eljárások két szempontból is csoportosíthatók. Egyrészt aszerint, hogy a minimalizálandó függvénynek csak az adott pontban felvett értékeit vagy analitikus tulajdonságait pl. az első vagy másodrendű deriváltakat is felhasználja. Az első csoporthoz tartozókat kereső eljárásoknak, a másodikba esőket pedig analitikus módszereknek nevezük.

A módszerek feloszthatók aszerint is, hogy a minimumkeresés mely fázisában használhatók. Az un. elsőrendű módszerek jól működnek a minimumtól távol eső kezdőponttól elindulva, de a minimum közelében lassan konvergálnak. A másodrendű módszerek viszont - amelyek azt használják ki, hogy a minimum közelében a hibafüggvény kvadratikus alakkal közelíthető - jól konvergálnak a minimum közelében, viszont nem vagy lassan konvergálnak, ha a minimumtól távol eső pontból indítjuk el őket. E kétfajta módszer tehát kiegészíti egymást: a minimumkeresés kezdetén elsőrendű, később másodrendű eljárást célszerű használni. Az általunk felhasznált módszerek a következőképpen osztályozhatók:

kereső	analitikus
elsőrendű Nelder-Mead (6) féle simplex	Steepest-descent (7) Newton-Raphson (7) Fletcher-Powell (8)
másodrendű véletlen irányok módszere (7)	

Az irodalomban nem egységes az álláspont, hogy olyan esetben, ahol numerikusan kell a deriváltakat kiszámolni, célszerű-e analitikus módszereket alkalmazni. Természetesen na-

gyon függ ez a mérési hiba nagyságától, mert ez befolyásolja a felület simaságát. Ezért megvizsgáltuk, hogy nyomjelző kísérletekre jellemző hibaszinten és numerikusan számolt derivált esetén a különböző módszerek hogyan működnek.

Két táblázatban /5. és 6. táblázat/ mutatjuk be, hogy két-és négyparaméteres modell esetén ugyanolyan kezdőparaméterekből kiindulva a különböző módszerekkel milyen eredményre jutottunk. A mi esetünkben a deriváltakat nem használó szimplex módszer működött a legjobban, de ennek oka lehet még az is, hogy a szimplex módszer kevésbé érzékeny a paraméterek skálázására. A deriváltakat használó módszerek között nem lehet sorrendet felállítani.

A Fletcher-Powell módszer egy kombinált módszer, mely az iteráció kezdetén elsőrendű módszerként működik, majd amikor eléri a kvadratikus tartományt, másodrendű módszerként gyorsan konvergál. A mi esetünkben a Fletcher-Powell módszer kb. olyan eredményt adott, mint az elsőrendű analitikus módszer, tehát kvadratikus konvergencia-tulajdonságait nem használta ki. Ennek két oka lehet:

- 1/ nem mindig ért el abba a tartományba, ahol a kvadratikus közelítés már jó,
- 2/ a minimum közelében - a felület lapos részén - a felület egyenetlenségei lényegesen elrontották a derivált numerikusan számolt értékét.

A véletlen irányok módszere a minimumponttól távol indítva túl sok időt vesz igénybe, viszont az elsőrendű módszerek folytatásaként elengedhetetlen, ugyanis a négy modell közül kettőnél csak azzal találtuk meg a minimum értékét. Ezért ezt a módszert a másodrendű módszerekhez soroltuk, bár a hibafüggvény alakjáról nem tesz fel semmit.

5. táblázat
Kétkompartmentes modell

	Hibafüggvény értékek (ϕ_A)			
Kiindulási pont	17	43	6,2	86
Simplex	11,7	11,6	11,6	11,6
Steepest-descent	16,4	16,7	11,4	11
Fletcher-Powell	16,4	16,6	11,4	14,8
Newton-Raphson	18,7	19,9	15,1	17,6

6. táblázat
Háromkompartmentes négyparaméteres modell

	Hibafüggvény értékek (ϕ_A)						
Kiindulási pont	21	102	45	59	102	65	7,1
Simplex	4,36	6,1	10,7	10,7	4,4	5,2	6,3
Steepest-descent	5,2	5,6	16,4	16,8	7,3	11,8	4,8
Fletcher-Powell	4,8	17	15,8	11,4	13,4	17,4	6,6
Newton-Raphson	5,2	11	19,8	19,9	8,3	11,6	5

Eddigi tapasztalataink alapján tehát nyomjelző mérések modelljeinek paraméterbecslésére /ha ötnél kevesebb paraméter van/ a következő stratégiát javasoljuk:

- 1/ több lehetséges kiindulópontból minimumkeresés szimplex módszerrel,
- 2/ az ezzel kapott legjobb pontból véletlenkeresés módszerével keressük meg az abszolút minimumot.
- 3/ Végül határozzuk meg a paraméterek konfidencia-intervallumát.

Köszönetet mondunk J. Richaletnek, a Groupe d'Etudes et de Recherches en Bio-Systemes vezetőjének, hogy a paraméter konfidencia-intervallumokat meghatározó programot rendelkezésünkre bocsátotta.

I r o d a l o m

- (1) Kanyár B., Györgyi S., Garas Zs.: Anyagtranszport vizsgálata rekesz modellekkel.
"Számítástechnikai és kibernetikai módszerek alkalmazása az orvostudományban és biológiában"
Kollokvium, Szeged 1972.
- (2) S. Györgyi, B. Kanyár: Application of a 3 compartment tracer-kinetic model for comparing the K^+ , Rb^+ and Cs^+ transport of erythrocytes.
Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung., 7,
359-365, 1972 .
- (3) Z. Böszörményi, E. Cseh, G. Gárdos, P. Kertai: Transport processes in living organism.
Akadémiai Kiadó, Budapest, 1972.
- (4) J. Richulet, A. Rault, R. Pouliquen: Identification des Processus par la Méthode du Modèle.
Gordon and Breach, 1972.
- (5) W.C. Hamilton: Statistics in physical science.
The Ronald Press Company, New York, 1964.
- (6) A. Nelder, R. Mead: A simplex method for function minimization. The Computer Journal, 8. 308-313 1965 .
- (7) G.A. Bekey: System identification - an introduction and a survey.
Simulation, V15, N4, pp. 151-166.
- (8) R. Fletcher, M.J.P. Powell: A rapidly convergent descent method for minimization
The Computer Journal, V6, N2, pp. 163-168, 1963 .