Semmelweis Orvostudományi Egyetem

Lineáris modellek illesztése differenciahányados képzése nélküli gradiens módszerrel

Erődi János és Kanyár Béla

Számos biológiai jelenség, mint pl. a nyomjelzőkinetika, gyógyszerkinetika és néhány elektrofiziológiai folyamat modellezésére jól felhasználhatók a differenciálegyenletek. Így a mérések értékelése, a modell paramétereinek becslése során rendszerint differenciálegyenleteket kell illeszteni a mért adatokhoz. Az illesztésre felhasználható a legkisebb négyzetek módszere, a négyzetösszeg minimalizálására pedig pl. a gradiens eljárások.

Lineáris, állandó együtthatós differenciálegyenlet rendszer esetén a paraméterbecslés általában visszavezethető exponenciális függvények illesztésére, de az ujonnan bevezetett paraméterek már nem az eredeti, a biológiai értelemmel biró paraméterek. Ezért lényeges lehet a differenciálegyenlet rendszer direkt illesztése is.

A négyzetösszeg minimalizálására alkalmazható gradiens eljárásokhoz a modellfüggvény paraméterek szerinti parciális deriváltjai szükségesek, rendszerint csak ezek képzése jelenti a problémát. Berman és munkatársai (1) - korábban mi is (2) - differenciahányadosokkal dolgoznak. Jennrich és Bright (3) viszont az utóbbi évben a modell-mátrix sajátértékfeladatának megoldásával számolja a parciális deriváltakat.

Eljárásunk szintén a differenciálegyenlet rendszer direkt illesztésével foglalkozik, (5) miközben a paraméterek szerinti parciális deriváltakat nem differenciahányadosokkal képezi. Ettől azt várjuk, hogy a számolás pontosabb és gyorsabb lesz.

Nemlineáris regresszióhoz, paraméterbecsléshez a Gauss-Newton-Hartley (G-N-H) gradiens eljárást alkalmaztuk. Az eljáráshoz szükség van az egyenletrendszer megoldásaira és a megoldások paraméterek szerinti parciális deriváltjaira. Az $\dot{\underline{y}} = \underline{\underline{A}}\,\underline{y}$ differenciálegyenlet rendszer megoldását és a deriváltakat Taylor sorfejtésből a következőképpen számolhatjuk:

$$\underline{y}(t, \underline{\underline{A}}) = \sum_{m=0}^{\infty} \left[\frac{t^m}{m!} \underline{\underline{A}}^m \right] \underline{y}(0)$$

$$\frac{\partial \underline{y}}{\partial a_k} = \left[\sum_{m=0}^{\infty} \frac{t^m}{m!} A^m \right] \frac{\partial \underline{y}(0)}{\partial a_k} + \left[\sum_{m=0}^{\infty} \frac{t^m}{m!} \frac{\partial A^m}{\partial a_k} \right] y(0)$$

ahol $\underline{y}(0)$ a kezdeti érték, t idő, $\underline{\underline{A}}$ az a_k paramétereket tartalmazó mátrix. Az egyenletrendszer hatvány mátrixának deriváltjait viszont az alábbi képlet segítségével kaphatjuk meg:

$$\frac{\partial A^m}{\partial a_k} = \sum_{r=1}^{m} \begin{bmatrix} a_{1k}^{(r-1)} a_1^{(m-r)} \dots a_{1k}^{(r-1)} a_k^{(m-r)} \\ \vdots \\ a_{hk}^{(r-1)} a_1^{(m-r)} \dots a_{hk}^{(r-1)} a_k^{(m-r)} \end{bmatrix}$$

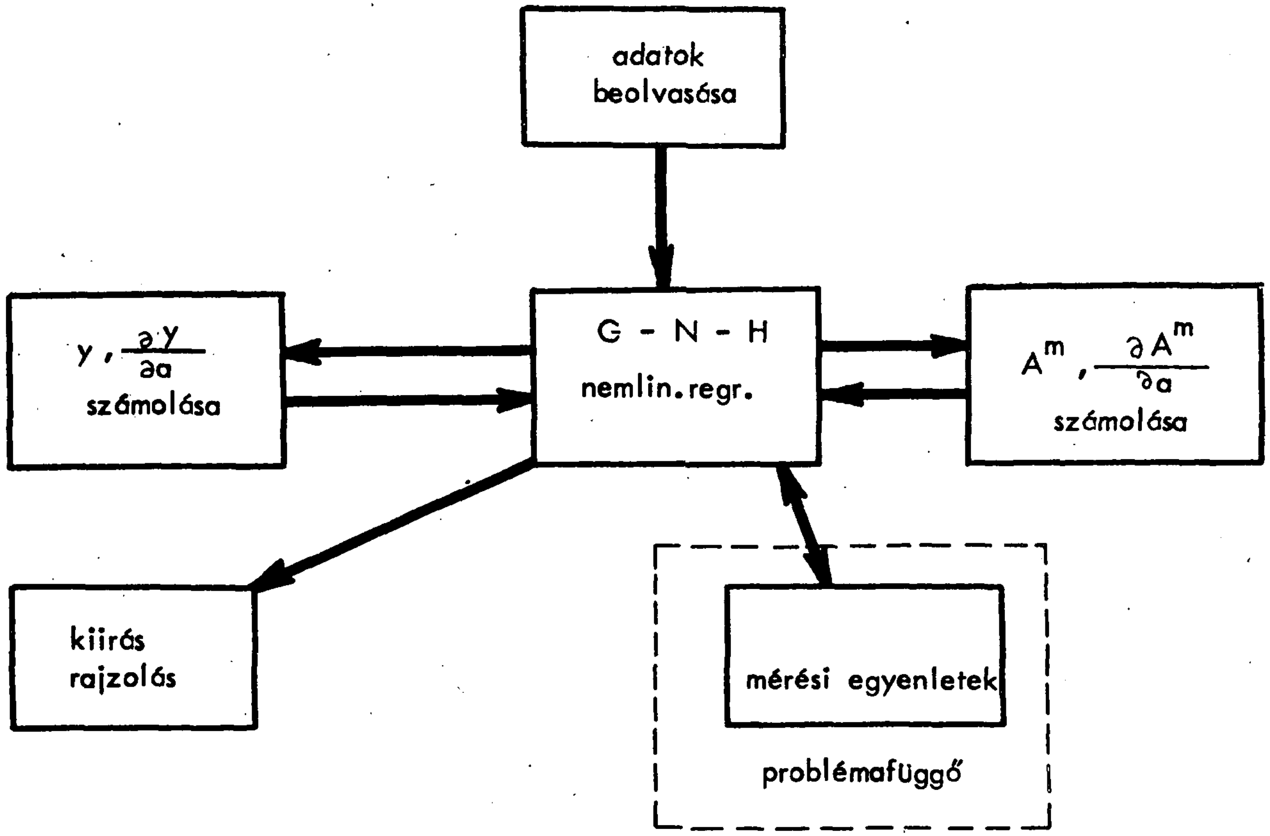
ahol $a_{ik}^{(r-1)}$ az $\underline{\underline{A}}^{r-1}$ mátrix i-edik sorának k-adik eleme.

Gyakorlatban a Taylor sorfejtés kiszámitásánál csak véges számu taggal számolhatunk, az ezzel elkövethető hibát csökkenthetjük, ha kisebb $T = t/K$ lépésközzel dolgozunk K lépésben. Ekkor a megoldás hibájára

$$\| \Delta\, y(t) \| \leq \left\{ \left[2\, e^{\|A\| T} - \sum_{m=0}^{n} \frac{(\|A\| T)^m}{m!} \right]^K - e^{\|A\| t} \right\} \| y(0) \|$$

felső becslés adható, ahol n a Taylor-sorfejtés fokszáma.

Az eljárásra készitett számitógépes programot R-20 gépen próbáltuk ki. A Gauss-Newton-Hartley-féle eljárás megvalósitásához felhasználtuk a BMDX85 (4) program módositott változatát. A differenciálegyenlet rendszer megoldására, a deriváltak számolására és a hibabecslésre pedig a fent leirt módszereket alkalmaztuk. A program szerkezetét láthatjuk az 1. ábrán.


adatok beolvasása
G - N - H
nemlin. regr.
$y, \frac{\partial y}{\partial a}$ számolása
$A^m, \frac{\partial A^m}{\partial a}$ számolása
kiirás rajzolás
mérési egyenletek
problémafüggő

1. ábra

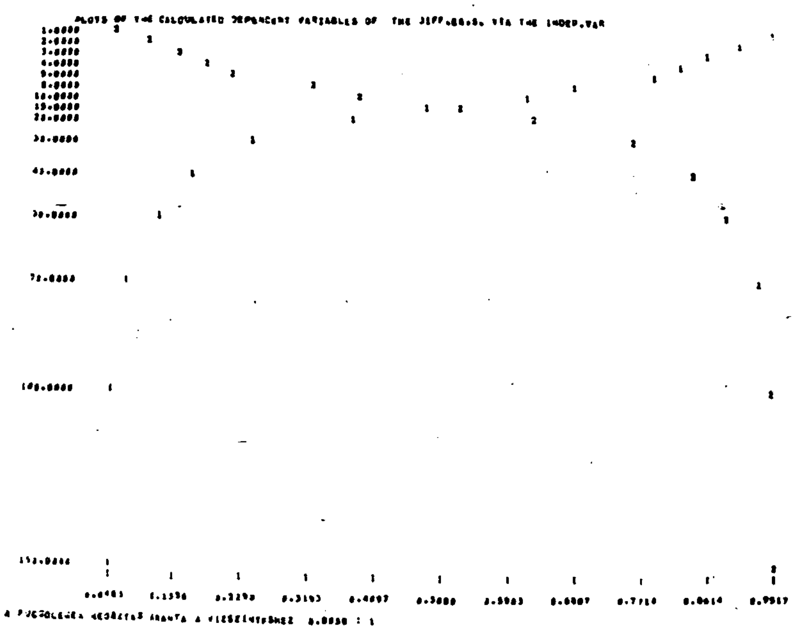
A felhasználó kivánságára kirajzoltathatók, ill. kiirathatók az eredmények. Bizonyos esetekben nem tudjuk egyenként mérni a differenciálegyenlet rendszer megoldásait, hanem csak ezek kombinációit (összegét, szorzatát stb.). Ilyenkor ezen kombinációknak megfelelő függvényeket kell illesztenünk, erre szolgál a felhasználó által megadható rutin. (Mérési egyenletek.)

A programot néhány feladaton kipróbáltuk, jó eredménnyel. A 2. ábrán látható esetben egy 2 egyenletből álló és 2 paramétertől függő differenciálegyenlet rendszer illesztésekor 0.05 hibakorlátot használva az egyenletrendszer megoldásaira a becsült paraméterek ebből eredő hibája kisebb volt egy ezreléknél. A program nagy előnye, hogy az illesztendő modell szerkezete a nem 0 értékü mátrixelemek indexével adható meg. Ez a szokásos exponenciális függvény illesztéssel szemben nagy programozási és deriválási munkától mentesit, miközben a deriváltak számolása megfelelően pontositható. Hátrányos viszont az exponenciális illesztéssel szemben, hogy ugyanazon feladat elvégzéséhez szükséges gépidő kb. háromszoros.

A példaként emlitett rendszer illesztése 2-3 percet vesz igénybe R-20 gépen. A következő ábrákon a program eredménylistájából és rajzaiból láthatunk néhányat. (2., 3. ábra.)

```
MINIMA                      0.0          0.0

MAXIMA                      2.0000E 00   2.0000E 00

ITERATION     ERROR         PARAMETERS
              MEAN
              SQUARE
     0   0    1.7723E-01    5.0000E-02   2.0000E-02
     1   0    4.4563E-03    7.4506E-09   3.5533E-02
     2   0    1.2267E-04    2.4844E-03   4.7577E-02
     3   0    1.4820E-07    2.5334E-03   4.9966E-02
     4   0    5.0344E-08    2.5166E-03   5.0010E-02
     5   1    5.0343E-08    2.5166E-03   5.0010E-02
     6   1    5.0342E-08    2.5166E-03   5.0010E-02
     7   3    5.0342E-08    2.5166E-03   5.0010E-02
     8   3    5.0342E-08    2.5166E-03   5.0010E-02
     9   4    5.0343E-08    2.5166E-03   5.0010E-02

ASYMPTOTIC STANDARD DEVIATIONS OF THE PARAMETERS

                            7.3650E-06   1.5282E-05

ASYMPTOTIC CORRELATION MATRIX OF THE PARAMETERS

              1             2
   1          1.00000       0.53933
   2          0.53933       1.00000


ESTIMATED MATRIX OF THE DIFF.EQ.SYSTEM

 -0.05301  0.00292
  0.05301 -0.00292
```

2. ábra



3. ábra

Irodalom

(1) Berman, M., M.F. Weiss: Users Manual for SAAM (Simulation, Analysis and Modeling). Bethesda 1967.

(2) Kanyár B., Györgyi S., Garas Zs.: "Számitástechnikai és kibernetikai módszerek alkalmazása az orvostudományban és biológiában" c. NJSZT kollokvium, Szeged, 1972.

(3) Jennrich, R.I., P.B. Bright: Technometrics 17 (1975)

(4) Dixon, W.J.: Biomedical Computer Programs (X-series). Univ. Calif. Press 1972.

(5) Kanyár B., Tóth J.: Alkalmazott Matematikai Lapok (megjelenés alatt.)