Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Számitástechnikai Csoport, Gödöllői Agrártudományi Egyetem és Szegedi Orvostudományi Egyetem, Számitástechnikai Központ

Nemlineáris paraméterbecslés dinamikus biológiai rendszerek modellezése során - II: a modell differenciálegyenletek numerikus integrálása: a program szerkezete

Magyar Gábor, Galántai Aurél, Kanyár Béla, Eller József

A biológiai modellezésben gyakran használt rekesz vagy kompartment modelleket matematikailag a következő közönséges lineáris differenciálegyenletrendszerrel irjuk le

$$\dot{\underline{x}}(t,\underline{\theta}) = \underline{\underline{A}}(t,\underline{\theta})\ \underline{x}(t,\underline{\theta})+\underline{b}(t,\underline{\theta})$$
$$\underline{x}(t_0,\underline{\theta}) = \underline{x}_0(\underline{\theta}) \qquad /1/$$

ahol az $\underline{\underline{A}}$ mátrix és $\underline{b}$ vektor időtől függhetnek és a rendszer ismeretlen, meghatározandó $\underline{\theta}$ paraméte ket tartalmaz. Feltételezzük, hogy a modellált biológiai rendszerre vonatkozó megfigyeléseinket a matematikai modell alapján $\underline{\underline{c}}(\underline{\theta})\ \underline{x}(t,\underline{\theta})$ alakban irhatjuk fel - $\underline{\underline{c}}(\underline{\theta})$ paramétereket tartalmazó nem négyzetes mátrix - és rendelkezésünkre állnak megfigyelési adatok a $t_0 < t_1 < \ldots < t_N$ időpontokban, melyeket a $(t_1,\hat{\underline{y}}_1), (t_2,\hat{\underline{y}}_2),\ldots,(t_N,\hat{\underline{y}}_N)$ párokkal jelölünk.

Feladatunk az ismeretlen $\underline{\theta}$ paraméterek meghatározása, amelyekre a sulyozott legkisebb négyzetek módszere alapján a

$$\Phi(\underline{\theta}) = \sum_{i=1}^{N} w_i \| \underline{\underline{c}}(\underline{\theta})\ \underline{x}(t_i,\underline{\theta}) - \hat{\underline{y}}_i \|^2$$

függvény minimalizálásával alkalmas feltételek mellett jó becslést nyerhetünk. A kitüzött minimalizálási feladat megoldását a Φ függvény $\underline{\theta}$ paraméter szerinti deriváltját használó iterációs eljárással közelítjük meg, azaz szükséges a Φ függvény és ily módon az $\underline{x}$ megoldásfüggvény $\underline{\theta}_i$ paraméterek szerinti parciális deriváltjainak számolása. Mivel az $\underline{x}$ megoldásfüggvényt csak mint az /1/ differenciálegyenlet rendszer megoldásaként ismerjük, igy a szóban forgó parciális deriváltak számolása erősen müveletigényes feladat. A több felvetődő lehetőség közül elméleti és gyakorlati meggondolások alapján az /1/ egyenletrendszerhez tartozó variációs /érzékenységi/ egyenletekre alapozva dolgoztunk ki módszert a parciális deriváltak meghatározására.

Jelöljük az /1/ rendszer $\underline{x}$ megoldásának θ_i paraméter szerinti deriváltját $\underline{Z}_i$-vel, ekkor az /1/ egyenlet θ_i szerint differenciálva a következő egyenletrendszerhez jutunk:

$$\dot{\underline{Z}}_i(t,\underline{\theta}) = \frac{\partial \underline{\underline{A}}(t,\underline{\theta})}{\partial \theta_i}\, \underline{x}(t,\underline{\theta}) + \underline{\underline{A}}(t,\underline{\theta})\underline{Z}_i(t,\underline{\theta}) + \frac{\partial b(t,\underline{\theta})}{\partial \theta_i}$$

$$\underline{Z}_i(t_0,\underline{\theta}) = \frac{x_0(\underline{\theta})}{\partial \theta_i} = Z_{i0}(\underline{\theta}) \qquad (i = 1,2,\dots,p) \qquad /2/$$

Az /1/ alapegyenlet és a csatolódó /2/ p darab egyenletet párhuzamosan oldjuk meg egy nagy $p+1$ egyenletből álló rendszernek tekintve őket. Kihasználva a feladat speciális tulajdonságait és figyelembe véve, hogy az egyenletek gyakran merevek - vagyis egyszerre tartalmaznak gyorsan és lassan változó komponenseket - kidolgoztunk egy módszert, amely alkalmas az összecsatolt egyenletrendszer gyors és megbizható megoldására. A módszer kidolgozásához az un. lineáris többlépéses módszerek családját vettük alapul, melyek a következő alakuak:

$$\sum_{i=0}^{k} \alpha_i x_{n+1} = h \sum_{i=0}^{k} \beta_i f(t_{n+1}, x_{n+i}) \quad (\alpha_k \neq 0) \qquad /3/$$

ahol x_n jelöli a közelitő numerikus megoldást a $t_n =$ $= t_0+nh$ pontban.

Módszerünket a /3/ módszercsaládra általánosan számoltuk ki, majd speciálisan a 3-, 4-, 5-lépéses Adams és az un. retrográd differencia módszereket választottuk az alkalmazás során, melyek igen jó konvergencia és stabilitási tulajdonságokkal rendelkeznek. Behelyettesitve az /1/ és /2/ egyenleteket a /3/ módszerbe - az egyenletek alakját és linearitását kihasználva - a következő formulákhoz jutunk:

$$\underline{x}_{n+k} = [I-h\beta_k \underline{\underline{A}}(t_{n+k},\underline{\theta})]^{-1} \underline{\Phi}_{n+k}$$

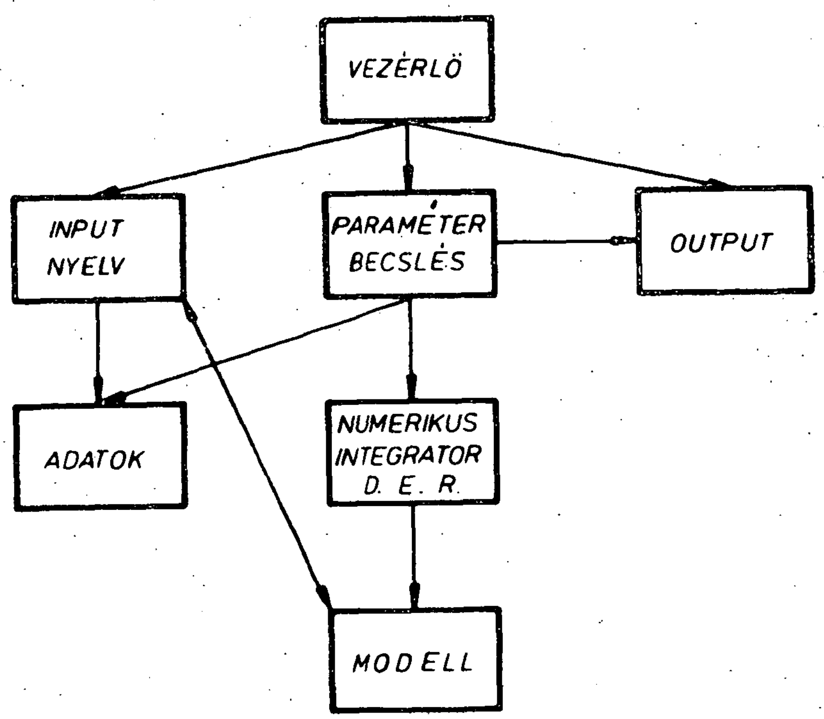
$$\underline{Z}^{(i)}_{n+k} = [I-h\beta_k \underline{\underline{A}}(t_{n+k},\underline{\theta})]^{-1} \underline{Y}^{(i)}_{n+k} \qquad (i = 1,2,\ldots,p)$$

$$\underline{\Phi}_{n+k} = \underline{x}_{n+k-1} + h \sum_{i=o}^{k-1} \beta_i [\underline{\underline{A}}_i(t_{n+1},\underline{\theta})\underline{x}_{n+1} + b(t_{n+1},\underline{\theta})] +$$
$$+\beta_k \underline{b}(t_{n+k},\underline{\theta})$$

$$\underline{Y}^{(i)}_{n+k} = \underline{Z}^{(i)}_{n+k-1} + h \sum_{i=o}^{k-1} \beta_i [\underline{\underline{A}}_i(t_{n+j},\underline{\theta})\underline{x}_{n+j} + \underline{\underline{A}}(t_{n+j},\underline{\theta}) Z_{n+j} +$$
$$+\underline{b}_i(t_{n+j},\underline{\theta})] + \beta_k \underline{b}_i(t_{n+k},\underline{\theta})$$

ismeretlent nem tartalmazó kifejezések. Az igy kiszámolt eredmények, mint látjuk explicit formulát adnak a megoldás numerikus számolására még akkor is, ha az alkalmazott lineáris többlépéses módszer implicit volt. Ez a tény ezért jelentős, mert az explicit Runge-Kutta és lineáris többlépéses módszerek között nincs olyan, amely akárcsak A_0-stabilis lenne, vagyis esetünkben csak implicit módszerek jöhetnek szóba. A numerikus megoldás hibájának becslésére a Gear-féle aszimptotikus hibabecslő formulát használjuk, azonban a hibabecslés és a lépésközválasztás stratégiáját jelentős mértékben megváltoztattuk.

A feladat megoldását célzó programot a kaliforniai egyetem BMDP-77 jelü programcsomagja - elsősorban a BMDP3R nemlineáris regressziós program input nyelvezete és programozási technikája alapján készitettük. Lényegében a BMDP3R programot tekintettük váznak és ennek input nyelvezetébe ágyaztunk be ujabb vezérlő mondatokat és paragrafusokat. A program müködési sémáját az 1. ábrán láthatjuk.



1. ábra
A program müködési sémája

A konkrét feladatot, az input adatok formáját, a kivánt output képet a vezérlő nyelv segitségével specifikálhatjuk. A vezérlő rész koordinálja a program három fő egységének - az input nyelv feldolgozónak, a paraméterbecslőnek és az output generátornak a tevékenységét. Az input nyelv feldolgozó határozza meg az adatok alapján a modellt az output képet és egyéb adatokat. A paraméterbecslés és numerikus integrálás rész számolja ki az eredményeket és adja át a vezérlőnek, illetve az output generáló programrésznek, ami az eredmények alapján a rajzok és más eredmények nyomtatását végzi.

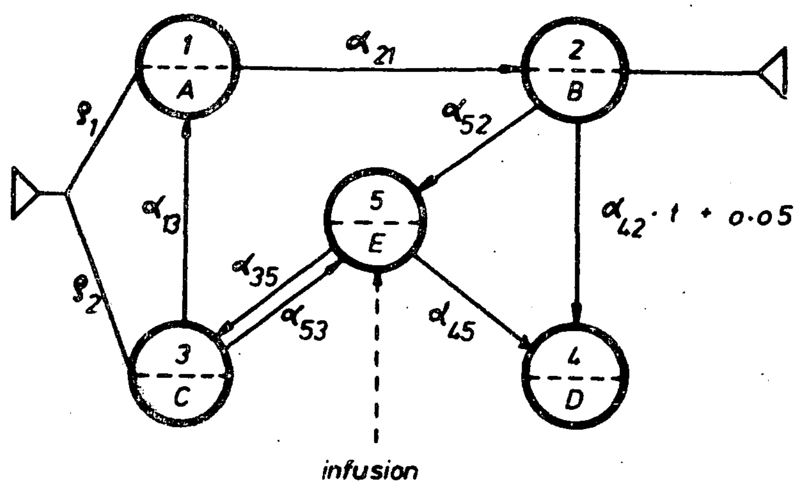
A program használatát egy példán keresztül mutatjuk be, a példát igyekeztünk ugy megkonstruálni, hogy az a lehetőségek nagy részét illusztrálja. A 2. ábrán látható rekeszmodellt a vezérlőnyelv segitségével a következőképpen specifikálhatjuk:

```
/ COMPARTMENT NUMBER IS 5.
    NAMES ARE A, B, C, D, E.
    INITS ARE 3 * Ø., 2.5, 4.3.
    INJENCTION /5/=3.

/ STRUCTURE
    FROM = 1, 2, 2, 3, 3, 5, 5.
    INTO = 2, 4, 5, 1, 5, 3, 4.
    RATE = K/A21/, K/A52/, L/Ø.Ø5, A42/
           K/A31/, K/A53/, K/A35/, K/A45/.

/ INFUSION
    STARTS ARE 1.Ø, 5.Ø, 1Ø.Ø.
    STOPS ARE  2.Ø, 6.Ø, 11.Ø.
    AMOUNTS ARE Ø.8, 1.5, Ø.45.

/ OBSERVATION
    POOLS /3/ ARE 1.3.
    PROPORTIONS /3/ ARE S31, S32.
    POOL /4/ IS B.
```



2. ábra
A példa modell

A COMPARTMENT paragrafusban adjuk meg a rekeszek számát, neveit, kezdeti koncentrációit és az esetleges injekciók vagy infuziók helyét és számát - példánkban az E rekeszben /5. rekesz/ 3 injekció volt, mint az a negyedik mondatból látszik. A STRUCTURE paragrafus segitségével határozzuk meg a rekeszek közötti kapcsolatokat és a sebességi együtthatókat. A transzport együtthatók időtől független és lineárisan vagy exponenciálisan függő tipusuak lehetnek a K, L és E tipusjelöléseknek megfelelően. Az INFUSION paragrafusban az infuzió /pl. gyógyszeradagolás/ kezdeti és végpontját, valamint nagyságát határozzuk meg. Az OBSERVATION paragrafus megmutatja, hogy az 1-es és 3-as /A és C/ rekeszben lévő anyagot S31.(1) + S32 . (3) alakban, a B rekeszt pedig teljes hatásfokkal figyeltük meg, valamint megfigyelési eredményeink az A és C rekeszek kombinációjára a 3., a B rekeszre pedig a 4. input változóban vannak.

Irodalomjegyzék

(1) Enright, W.H., Kamel, M.S.: Automatic Partitioning of Stiff Systems and Exploiting the Resulting Structure. ACM Transactions on Mathematical Software, 5, No. 4., 1979.

(2) Jacques, J.A.: Compartmental Analysis in Biology and Medicine. Elsevier, 1972.

(3) Gear, C.W.: Numerical Initial Value Problems in O.D.E.'s Prentice-Hall, Inc., 1971.

(4) Kanyár B., Erődi: A program to estimate parameters of linear system. Computer Progr. Biomed. 8, 135-140, 1978.

(5) Magyar G., Kanyár B.: Közönséges differenciálegyenletekkel leirható modellek paramétereinek becslése. 8. NJSZT Kollokvium, Szeged, 1977.