

GYÓGYSZERKINETIKAI MÉRÉSEK TERVEZÉSE:
A MÉRÉSI FÜGGVÉNY SZEREPE ÉS MODELLEK DISZKRIMINÁLÁSA

Tornóci László és Kanyár Béla

Semmelweis OTE Kóréletani Intézet és Országos "F.J. Curie" Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest

1. Bevezetés, célkitűzés

A gyógyszerkinetikai és más görbevonallal leírható mérések esetén a kísérleti adatok értékelése rendszerint néhány jellemző, paraméterek meghatározásából, becsléséből áll. A becsült paraméter hibáját befolyásolja a mérési hiba és a mért pontok száma mellett a modell matematikai alakja, valamint a mérési tartomány, benne a mérési /min-tavételezési/ pontok eloszlása.

A kísérlettervezés elméleti része, a számolások elsősorban az utóbbi két tényezőben adhatnak segítséget. A tervezésnél, a szóhajóhető modellek kiválasztásánál a fizikai, biológiai stb. realitás mellett meg kell vizsgálni a modellek ekvivalenciáját, valamint a szerkezeti és globális azonosíthatóságot [10]. Az elméleti elemzések eredményei különösen összetett - négy-öt paramétert meghaladó - modellek alkalmazásánál megkimélhetnek felesleges számolásoktól és kísérletektől, ill. kevésbé releváns következtetések levonásától. Természetesen az ilyen elemzéseknel a kísérletező tapasztalata és intuíciója is sokat segíthet.

A mért pontok eloszlása a mérési tartományon belül is meghatározó lehet a becsült paraméter hibájára nézve. Az optimális viszonyok felderítése érdekében a paraméterbecslésnél alkalmazott regressziós, ill. Fisher-féle információs mátrix tulajdonságait célszerű elemezni. Az információs mátrix alakja a következő:

$$M = F' W F,$$

$$\text{ahol: } F_{ij} = \frac{\partial f_i(x,p)}{\partial p_j} \quad (1)$$

$f(x,p)$: a mérési függvény /modell/

x : független változó

p : paraméter-vektor

W : a mérési hibára jellemző, ún. súlytényező mátrix.

Az M mátrix determinánsa fordítva arányos a paraméterek hibatarományát meghatározó ellipszoid térfogatával [1,5]. Ezért, ha minimális paraméterhibára törekszünk, akkor a mérési pontokat úgy kell megválasztani, hogy a determináns értéke maximális legyen. A $\det(M) = \text{maximum}$ kritérium szerinti tervezéseket D -optimális tervezéseknek nevezzük. Amennyiben nem a paraméterek, hanem a mérési függvény értékét kívánjuk a lehető legkisebb hibával becsülni, akkor ún. G - és Q -optimális tervezésekről beszélünk [4,5].

A korábbi D - és Q -optimális számolásaink [7,9] folytatásaként a következő két kérdést vizsgáltuk:

a./ a mérési függvény matematikai alakjának szerepe a tervezésnél, az eredmények függése a választott matematikai leírástól,

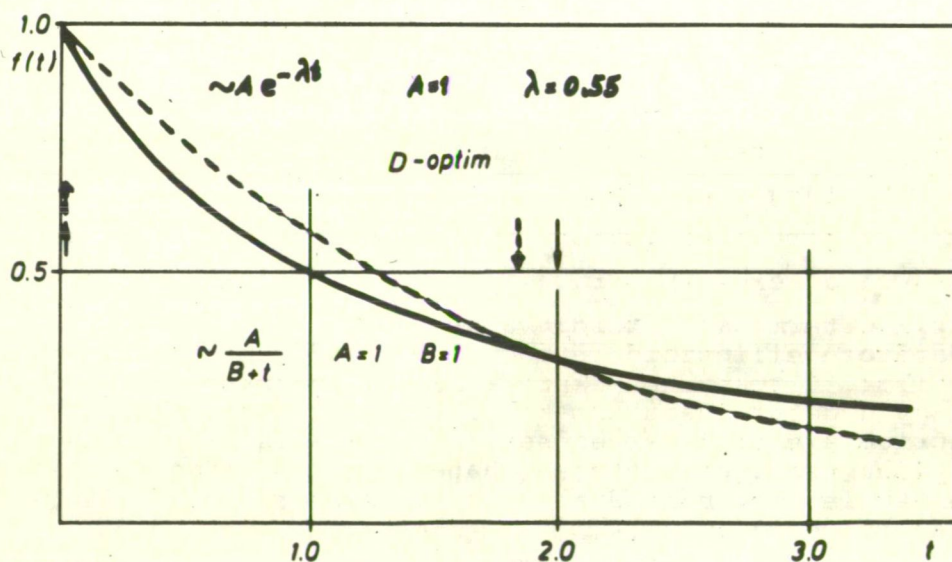
b./ modelldiszkriminálási tervezésekhez számítógépi program készítése és az eljárás alkalmazhatóságának vizsgálata.

2. A mérési függvény matematikai alakjának szerepe

Előfordul, hogy a modell és így a mérési függvény választása nem egyértelmű, több hasonló lefutású függvény is jól felhasználható a mérési adatok leírásánál. Különös sokrétűség tapasztalható a kötés-kinetikában szigmoid jellegű görbék leírásánál, a RIA /radioimmunoassay/ vizsgálatokban.

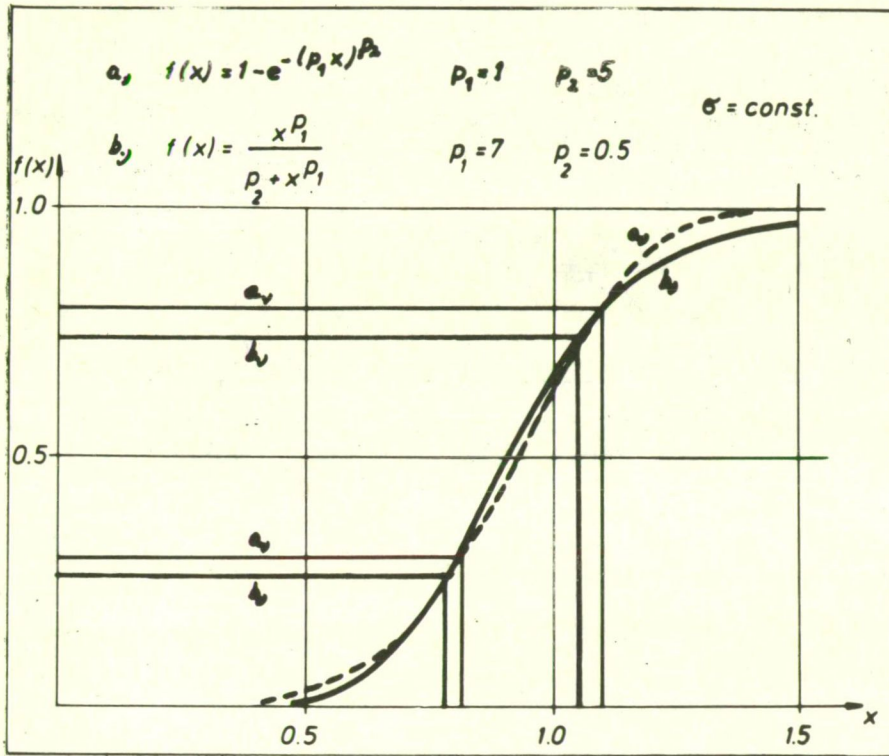
Mivel az információs mátrix a függvény paraméter szerinti parciális differenciálhányadosait tartalmazza, a mátrixot, s így a D-optimális tervezés eredményét is befolyásolja a mérési függvény matematikai formája, alakja is.

A matematikai alak hatását először egy csökkenő jellegű görbén vizsgáltuk /1. ábra/. Feltételeztük, hogy a mért pontok leírása mind az egytagú exponenciális, mind az egyszerű hiperbola függvény alkalmas, az ábrán megadott paraméterekkel. Mindkét esetben két paramétert /A és λ , ill. A és B/ tartalmaz a függvény, ezért minimálisan 2 db D-optimális mérési pontot kapunk. /Több pont esetén ezeken a helyeken kell ismételni./ A tervezési eredmények szerint az exponenciális függvény esetén az optimális pontok: $t_1=0$ és $t_2=1,8$, a hiperbola esetén pedig: $t_1=0$ és $t_2=2$. Tehát eltérés csak a nagyobb független változó /t/ értéknél van, de az is kicsi.

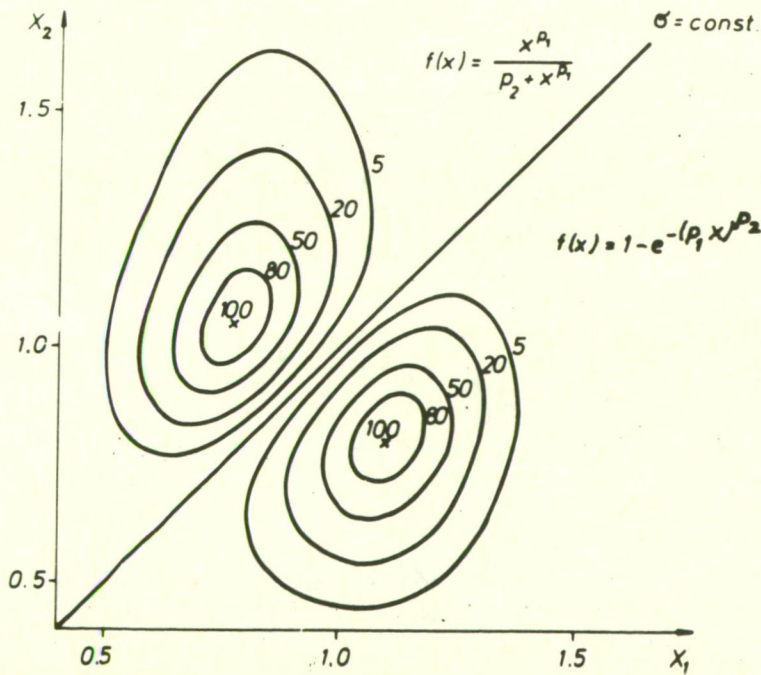


1. ábra

A 2. ábrán a szigmoid alakú mérési görbét egyszer egy Weibull-féle eloszlásfüggvénnyel /a./, másszor pedig egy Hill-féle kötés-kinetikában használt hiperbola-függvénnyel /b./ közelítjük. A D-optimális



2. ábra



3. ábra

pontok itt is közel esnek egymáshoz. Ebben az esetben a két leírást összehasonlítottuk az izoinformációs görbék felvételével is. /Az izoinformációs görbék az azonos determináns-értéket összekötő szintvonalak a két mérési pont x -koordinátájának síkjában./ A 3. ábra szerint a két görbeseregnek az $x_2 = x_1$ egyenesre vett tükörképe közel esik egymáshoz, azaz az optimális pontok környezete is kevés eltérést mutat.

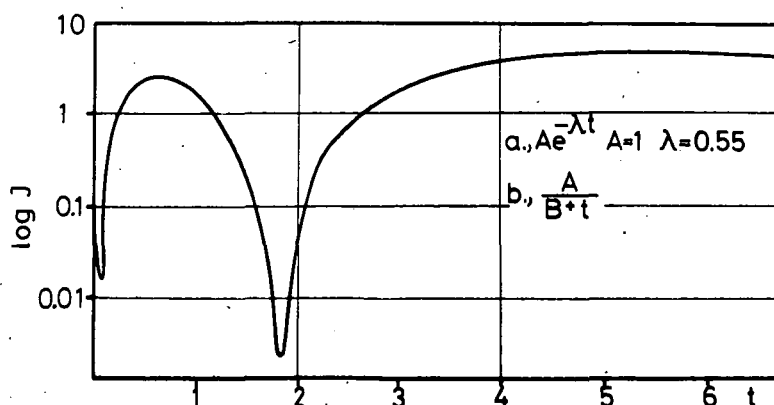
A vizsgált példánál kapott eredményeink szerint a mérési függvény matematikai alakja csak kismértékben határozza meg az optimális ponteloszlást. Ez megnyugtató abból a szempontból, hogy az egyik függvénnyel kapott D-optimális pontok optimálisak /ill. közel optimálisak/ maradnak akkor is, amikor más mérési függvényre térünk át. Természetesen extrém esetben - különösen akkor, amikor a két alkalmazott modell a paraméterek számában is eltér - a matematikai alaknak is komoly szerepe van.

3. Tervezés modellek közötti diszkriminálás céljából

Több szóbajóhető biológiai elképzelés, mechanizmus közül a helyes kiválasztását elősegítheti a különböző mechanizmusokhoz tartozó eltérő matematikai leírás közötti diszkriminálás, a mérési adatokhoz jobban illeszkedő modellek előtérbe helyezése [2]. Ekkor a tervezés célja olyan mérési pontok kiválasztása, melyeknél a szóbajóhető modellelleírások a legjobban különböznek, figyelembevéve a mérési hibát is.

A modelldiszkriminációs vizsgálatokhoz készített FORTRAN-nyelvű programokban a Box és Hill [3,6] által bevezetett diszkriminációs függvényt használjuk. A program két fő részre bontható: egy modellillesztő és egy célfüggvényt számoló, majd a maximumot meghatározó részre. Az alkalmazott eljárás vizsgálatához egy a mérést szimuláló programrészt is készítettünk, s így a szekvenciális tervezés-mérés műveletsor szimulálása is megoldható.

Diszkriminációs célfüggvényt számoltunk az 1. ábrán bemutatott exponenciális és hiperbola mérési függvényeknél. A 4. ábrán a cél-

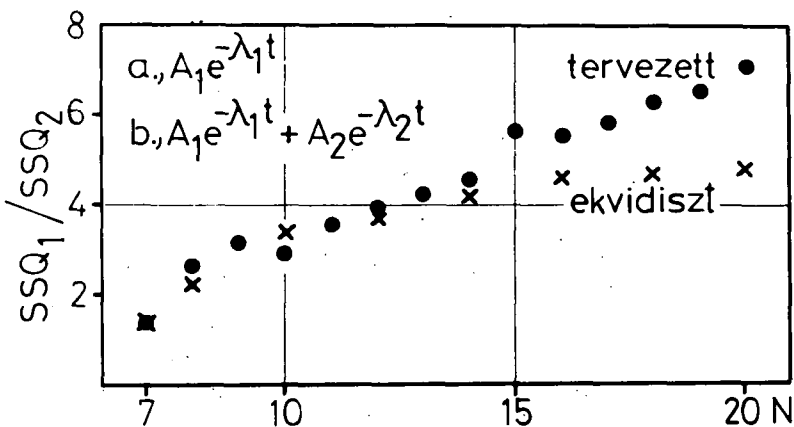


4. ábra

függvény értéke látható egy újabb mérési pont t -értékének függvényében. A számolás 4 db mérési pont után készült és a kapott görbe szerint az 5. mérést $t=3$ körül kell elvégezni. /A mérés szimulálásához

az $y=1 \cdot e^{-0,55t} + \epsilon$ függvényt alkalmaztuk $N(0;0,1)$ eloszlású zaj mellett. / A pontok számának növelésével a célfüggvény maximumainak helye alig változott. Viszont több />10/ pont esetén az optimális ponteloszlás olyan, hogy $t=3$ körül 2-3-szor annyi pont van, mint a $t=0$ és $t=0,6$ maximumhelyek környezetében.

Lacy és Dunne [8] vizsgálataihoz hasonlóan a tagok számában különböző exponenciális függvények, modellek diszkriminálhatóságával is foglalkoztunk. A mérési adatokat kéttagú exponenciális függvényekkel szimuláltuk és számoltuk azokat a független változó értékeket, melyek az egytagú és kéttagú exponenciálisból álló mérési függvény diszkriminálása szempontjából optimálisak. Ezt összehasonlítottuk olyan esettel, amikor az újabb mérési pontokat a mérési tartományon belül egyenletesen szórtuk szét. Az 5. ábra ilyen összehasonlítást



5. ábra

mutat be, miközben a diszkriminálhatóság jellemzésére a két modell illesztése után kapható reziduál négyzetösszegek /SSQ/ arányát használjuk. Látható, hogy a kezdeti 7 pont mellett /N=7/ $SSQ_1/SSQ_2 \approx 1$, azaz az egytagú exponenciális ugyanolyan jól illeszkedik mint a kéttagú. A pontok számának növelésével a négyzetösszeg-arány javul, de az un. ekvidisztáns felosztásnál kevésbé, mint a tervezett esetben. Tehát az alkalmazott tervezési számolás elősegíti a mérési függvények diszkriminálása szempontjából kitüntetett pontok felderítését.

Más paraméterértékek, más indulási ponteloszlás és más mérési hiba feltételezésével előfordulhat, hogy már $N=8$ pontnál is eltér a két görbe, azaz a tervezett mérés jobb, mint pl. az ekvidisztáns.

Mind a mérési függvény matematikai alakjának szerepéről, mind a modelldiszkriminálásról kapott eredmények a vizsgált és a gyógyszerkinetikában gyakran használt esetekre vonatkoznak. Az általánosítást szinte lehetetlenné teszi az, hogy paraméterekben nemlineáris mérési függvény esetén a tervezési eredmények függenek az aktuális paraméterértéktől. Pedig csak a tervezést követő mérés célja a paraméterérték meghatározása, becslése. Ezért nemlineáris esetben a fokozatos javítás, a szekvenciális tervezés kerül előtérbe, amikor a tervezés és mérés, majd becslés ciklus addig ismétlődik, ameddig érdemleges javulás mutatkozik.

4. Összefoglalás

A tervezési számolásokkal meghatározhatók azok a mérési körülmények, melyek mellett ugyanannyi mérést végezve az adatokból becsült értékek hibája kisebb, mint a véletlenszerűen beállított mérések esetén. A nemlineáris mérési függvények esetén azonban a tervezési eredményeket befolyásolja az alkalmazott matematikai formula. Vizsgálataink szerint, ha a mérési függvényeknél a paraméterek száma ugyanakkora, akkor a különbség rendszerint kicsi.

Tervezési kritériumok adhatók meg olyan esetben is, amikor a szóbaeső modellek, mérési függvények diszkriminálására törekszünk. Az általunk készített programban a Box és Hill által bevezetett diszkriminációs célfüggvényt alkalmaztuk. Számítógéppel szimulált "mérési adatok" esetén azt kaptuk, hogy optimális tervezés melletti mérés jobb, mint pl. az ekvidisztáns pontelosztás, az adott mérési tartományban.

Irodalom

- [1] Bard, Y. /1974/: Nonlinear Parameter Estimation. Acad. Pr. New York
- [2] Bártfai, T., Ekwall, K., Mannervik, B. /1973/: Discrimination between steady-state kinetic models of the mechanism of action of yeast glyoxalase I. Biochem. 12, 387-391.
- [3] Box, G.E.P., Hill, W.J. /1967/: Discrimination among mechanistic models. Technometrics 9, 57-71.
- [4] Endrényi, L. /1981/: Design of tracer kinetic experiments for precise parameter estimation. In: Fedina, Kanyár, Kocsis, Kollai /eds/: Mathematical and Computational Methods in Physiology. Adv. Physiol. Sci., Vol. 34. Pergamon Pr.-Akad. Kiadó.
- [5] Fedorov, V.V. /1972/: Theory of Optimal Experiments. Acad. Pr., New York
- [6] Hill, P.D. /1978/: A review of experimental design procedures for regression model discrimination. Technometrics 20, 15-21.
- [7] Kanyár B., Tornóci L. /1982/: Kísérletek tervezése regressziós mérések esetén. Biológia, megjelenés alatt.
- [8] Lacey, L., Dunne, A. /1982/: The design of pharmacokinetic experiments for model discrimination. J. Biopharmaceutics, megjelenés alatt.
- [9] Tornóci, L., Kanyár, B. /1981/: D-optimal design in case of exponential and sigmoid response functions. In: Fedina, Kanyár, Kocsis, Kollai /l. 4. irodalom/
- [10] Vajda, S. /1981/: Kinetikai modellek azonosíthatósága. Kandid. disszertáció.