

66/2002

**Raport Badawczy**

**RB/39/2002**

**Research Report**

**Interpretacja ocen zmiennych  
parametrów estymowanych  
jako parametry stałe**

**Z. Nahorski, A. Weryński**

**Instytut Badań Systemowych  
Polska Akademia Nauk**

**Systems Research Institute  
Polish Academy of Sciences**



# **POLSKA AKADEMIA NAUK**

## **Instytut Badań Systemowych**

ul. Newelska 6

01-447 Warszawa

tel.: (+48) (22) 8373578

fax: (+48) (22) 8372772

Kierownik Pracowni zgłaszający pracę:  
Prof. dr hab. inż. Zbigniew Nahorski

Warszawa 2002

# INTERPRETACJA OCEN ZMIENNYCH PARAMETRÓW ESTYMOWANYCH JAKO PARAMETRY STAŁE

Zbigniew Nahorski<sup>1</sup>      Andrzej Weryński<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Instytut Badań Systemowych PAN*

<sup>2</sup> *Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN*

*Estimation of constant parameters in the homogeneous differential equation models of systems with time varying but bounded parameters is considered. In this case the parameter estimates can take any value within bounds. In the first order models the estimates converge to the mean values or to the weighted mean values, depending on the methodology of estimation. In the higher order models this problem may be more complicated.*

*For the periodically varying parameters a good policy to estimate the mean value is to observe the system with the constant period of parameters' variation. Other observation schema may conduce not only to biased estimates of the parameters but also to biased estimate of the system order when it is estimated statistically.*

*Examples of modelling problems connected with the varying parameters encountered in real systems are presented.*

*Keywords: parameter estimation, time varying parameters, periodically varying parameters*

## 1 Wprowadzenie

Do estymacji parametrów zmieniających się w nieznanym sposobie w czasie stosuje się kilka metod: (1) estymację stałych parametrów w odcinkach o skończonej długości, (2) metody rekurencyjne, (3) metody z rozwinięciami w szereg funkcji opisującej zmiany parametrów, (4) metody wielokrotnych danych. Jednak modelując rzeczywisty system często przyjmujemy, że ma on stałe parametry, jeżeli tylko nie mamy dostatecznych danych o ich zmienności w czasie. Będzie się to zdarzało

przede wszystkim wtedy, gdy zmiany parametrów w rozpatrywanym zakresie czasu są wolne lub zmieniają się w ograniczonym zakresie. Takie sytuacje mogą się pojawić w złożonych systemach, których szczegółowe działanie nie jest do końca znane, jak na przykład w żywych organizmach, złożonych układach środowiska naturalnego, systemach społecznych czy ekonomicznych. Założenie o stałości parametrów jest tam często wątpliwe, a czasami nawet przyjmowane z premedytacją dla uproszczenia modelu, choć wiadomo, że rzeczywiste parametry na pewno stałe nie są. Przykład nieoczekiwanego wykrycia dobowej zmienności parametru od lat uważanego za stały można znaleźć w pracach [11] i [12].

Modele kinetyczne (kompartментowe) stosowane są do opisu transportu i metabolizmu leków (farmakokinetyka) oraz innych substancji w organizmie. Badania przeprowadza się poprzez podanie, zwykle impulsowe, znaczonej substancji i następnie obserwację zaniku stężenia tej substancji w łatwo dostępnym płynie ustrojowym (kompartmencie), zwykle krwi. Do krzywej zaniku stężenia jest dopasowywany model w postaci sumy funkcji wykładniczych. Dopasowanie to najczęściej polega na stosowaniu metody, w której jest minimalizowany błąd średniokwadratowy między funkcją dopasowującą a pomiarami i estymowane są parametry, w założeniu stałe. W celu uzyskania najlepszej dokładności czasy pobierania próbek do pomiarów dobiera się tak, aby uzyskać częste pomiary w okresie szybkich zmian wielkości mierzonej [4].

Zachodzi pytanie, co się dzieje, gdy estymujemy stałe parametry zamiast zmiennych i jak interpretować uzyskane oceny parametrów, przyjmowanych za stałe, gdy w rzeczywistości zmieniają się one w czasie. Zagadnienie to rozważymy w tej pracy.

## 2 Model pierwszego rzędu

Rozważmy układ opisany równaniem skalarnym

$$\frac{dy(t)}{dt} = -a(t)y(t) \quad y(0) = y_0 \quad (1)$$

Jego rozwiązaniem jest funkcja

$$y(t) = y_0 e^{-\int_0^t a(\tau) d\tau} \quad (2)$$

Zapiszemy ją w postaci

$$y(t) = y_0 e^{-\frac{1}{t} \int_0^t a(\tau) d\tau t} = y_0 e^{-\bar{a}(t)t}$$

gdzie kreską nad współczynnikiem  $a$  oznaczono jego wartość średnią w przedziale  $[0, t]$

$$\bar{a}(t) = \frac{1}{t} \int_0^t a(\tau) d\tau$$

Jeżeli jednak przyjmujemy, że układ jest opisany równaniem ze stałym parametrem

$$\frac{dy(t)}{dt} = -ay(t), \quad y(0) = y_0$$

to rozwiązaniem będzie funkcja

$$y(t) = y_0 e^{-at} \quad (3)$$

Dla ustalonego  $t$  estymowany parametr stały  $a$  odpowiada *wartości średniej  $\bar{a}(t)$  współczynnika w okresie obserwacji*. Jeżeli tylko wartość średnia zbiega do wartości stałej (lub niewiele się zmienia), to przyjęcie dla większych wartości  $t$  stałego parametru wydaje się w tym przypadku uzasadnione, a uzyskany estymator ma intuicyjnie spodziewaną interpretację. Do takiej zbieżności wystarczy, aby początkowy parametr zmieniał się w ograniczonym zakresie.

**PRZYKŁAD. Ocena zużycia energii przez organizm.** W wyniku badań nad rozchodzeniem się tlenu w organizmie [6] opracowano metodę szacowania zużycia energii z zastosowaniem izotopów trwałych (stabilnych), zwaną metodą *podwójnie znaczonej wody*, patrz np. [9]. Może ona służyć na przykład do mierzenia wydatku energii zwierząt, które są chwywane co pewien czas do badania, a potem mogą być wypuszczane na wolność, gdzie zachowują naturalną aktywność.

W metodzie tej wprowadza się do organizmu wodę ze znaczną zawartością cząsteczek złożonych z deuteru i izotopu tlenu  $^{18}\text{O}$ , czyli wody o składzie  $\text{D}_2^{18}\text{O}$ . Część tych atomów jest wydalana z organizmu w postaci wody, ale część atomów izotopu  $^{18}\text{O}$  jest także wydalana z dwutlenkiem węgla. Ilość produkowanego przez organizm dwutlenku węgla jest zaś ściśle związana z wydatkiem energii.

Jeżeli w jednostce czasu ułamek liczby wydalonych z organizmu atomów tlenu  $^{18}\text{O}$  wyniesie  $k_o$ , a ułamek liczby wydalonych atomów deuteru wyniesie  $k_d$ , to zakładając jednokompartamentowy model przemian, liczba cząsteczek powstałego w tym czasie dwutlenku węgla, oznaczona poniżej przez  $r_{\text{CO}_2}$ , wyniesie

$$r_{\text{CO}_2} = \frac{1}{2} N_w (k_o - k_d)$$

gdzie  $N_w$  jest liczbą wszystkich cząsteczek wody w kompartencie związanym z rozprzestrzenieniem się wody w organizmie, a współczynnik  $\frac{1}{2}$  wynika z faktu, że do uzyskania jednej cząsteczki  $\text{CO}_2$  są potrzebne dwie cząsteczki wody  $\text{H}_2\text{O}$ . Ponieważ wydatek energii w większości organizmów żywych jest w sposób oczywisty zmienny w czasie, więc przyjmując, że liczba  $N_w$  jest stała w czasie, muszą być zmienne współczynniki  $k_o(t)$  i  $k_d(t)$ . Wydatek dwutlenku węgla w okresie czasu  $[0, t]$  jest więc zadany całką

$$\int_0^t r_{\text{CO}_2}(\tau) d\tau = \frac{1}{2} N_w \left( \int_0^t k_o(\tau) d\tau - \int_0^t k_d(\tau) d\tau \right) \quad (4)$$

Liczbę cząsteczek wody  $N_w$  można obliczyć mierząc (po wymieszaniu) początkowe stężenie (to znaczy stosunek liczby cząsteczek wody z izotopem do liczby wszystkich cząsteczek wody w pewnej objętości) – ponad poziomem naturalnym – dla atomów deuteru lub izotopu tlenu w plazmie. Oznaczmy je powiedzmy przez  $c_0$ . Przy znanej wprowadzonej liczbie atomów izotopu  $I_0$ , wynika to ze wzoru

$$N_w = \frac{I_0}{c_0}$$

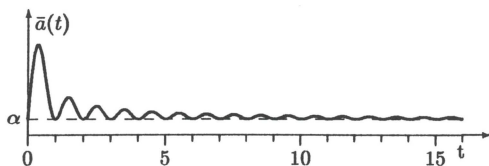
Aby obliczyć wydatek tlenu musimy więc wyznaczyć obie całki po prawej stronie równania (4). Można to zrobić mierząc po pewnym czasie od wprowadzenia podwójnie znaczonej wody stężenia izotopów w plazmie i wyznaczając dla każdego z izotopów współczynnik zanikania ze wzoru (3) i skorzystać z jego odpowiedniości z całką we wzorze (2). Zauważmy, że przy stałej liczbie  $N_w$  współczynniki  $k_o$  i  $k_d$  nie zależą od tego, czy mierzy się liczbę wszystkich atomów izotopu, czy tylko ich stężenia.

Prześledzimy teraz na przykładach, jak może zmieniać się estymowana wartość współczynnika  $a$  ze wzrostem długości przedziału obserwacji.

PRZYKŁAD. Przyjmując przykładowo  $a(t) = \alpha + \beta \sin \omega t$  dostajemy

$$\bar{a}(t) = \alpha - \frac{\beta}{\omega t} (\cos \omega t - 1) \quad t > 0, \quad \bar{a}(0) = \alpha$$

i dla  $t \geq \frac{200\beta}{\omega\alpha}$  wartość  $\bar{a}(t)$  różni się nie więcej niż o 1% od  $\alpha$ , patrz rys. 1 dla  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 0.2$  i  $\omega = 2\pi$ .



Rysunek 1: Zmiana wartości średniej parametru ze wzrostem długości obserwacji

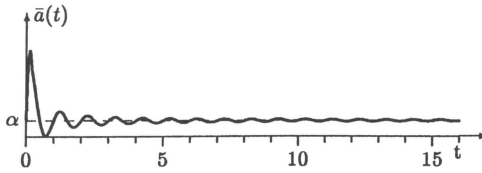
Oczywiście to, że wartość średnia znajduje się tylko po jednej stronie stałej  $\alpha$ , jest związane z fazą sinusoidy. Przyjmując bowiem  $a(t) = \alpha + \beta \cos \omega t$  dostajemy

$$\bar{a}(t) = \alpha + \frac{\beta}{\omega t} \sin \omega t$$

Krzywą tę, dla  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 0,7$  i  $\omega = 2\pi$ , wykreślono na rys. 2.

Przejsięcie od modelu ze zmiennymi parametrami do modelu o stałych parametrach dla ustalonego  $t$  można oprzeć też na innym wyprowadzeniu. Całkując równanie (1) otrzymamy, dla  $t = t_K$

$$y(t_K) - y_0 = - \int_0^{t_K} a(\tau) y(\tau) d\tau$$



Rysunek 2: Wykres wartości średniej parametru przy zmianie fazy sinusoidy

Ponieważ rozwiązanie (2) jest zawsze dodatnie lub zawsze ujemne, w zależności od znaku  $y_0$ , więc z twierdzenia o wartości średniej zachodzi

$$y(t_K) - y_0 = -a(\xi) \int_0^{t_K} y(\tau) d\tau \quad (5)$$

gdzie  $0 < \xi < t_K$ . Oznaczmy  $a(\xi) = \bar{a}$ , a dla podkreślenia zależności wyboru  $\xi$  od przedziału  $[0, t_K]$  uwzględnimy to bezpośrednio w notacji pisząc  $\bar{a} = \bar{a}(t_K)$ . Z definicji zachodzi

$$\bar{a}(t_K) = \frac{\int_0^{t_K} a(\tau)y(\tau)d\tau}{\int_0^{t_K} y(\tau)d\tau} \quad (6)$$

Zauważmy, że  $\bar{a}$  jest równe wartości średniej  $\bar{a}$ , gdy  $y(\tau) = 1$ . Także dla stałej wartości  $a$  obie średnie są sobie równe. Natomiast w ogólnym przypadku  $\bar{a} \neq \bar{a}$ .

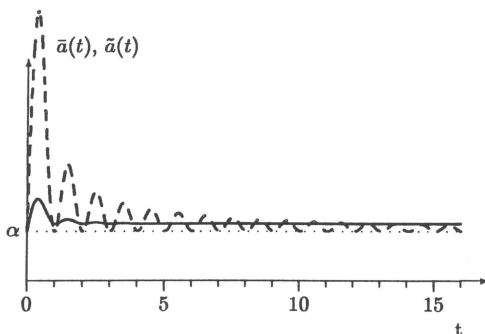
PRZYKŁAD. Przyjmijmy  $a(t) = \alpha + \beta \sin \omega t$ . Rozwiązaniem równania (1) jest wtedy

$$y(t) = y_0 e^{-\left(\alpha t - \frac{\beta}{\omega}(\cos \omega t - 1)\right)}$$

Wobec tego

$$\begin{aligned} \bar{a}(t) &= \frac{\int_0^t a(\tau)y(\tau)d\tau}{\int_0^t y(\tau)d\tau} = \frac{\int_0^t (\alpha + \beta \sin \omega \tau) e^{-\left(\alpha \tau - \frac{\beta}{\omega}(\cos \omega \tau - 1)\right)} d\tau}{\int_0^t e^{-\left(\alpha \tau - \frac{\beta}{\omega}(\cos \omega \tau - 1)\right)} d\tau} = \\ &= \alpha + \beta \frac{\int_0^t \sin \omega \tau e^{-\left(\alpha \tau - \frac{\beta}{\omega}(\cos \omega \tau - 1)\right)} d\tau}{\int_0^t e^{-\left(\alpha \tau - \frac{\beta}{\omega}(\cos \omega \tau - 1)\right)} d\tau} \end{aligned}$$

wykres tej zależności, obliczony numerycznie dla tych samych wartości parametrów, co w poprzednim przykładzie, przedstawiono na rys. 3. Widać z niej, że wartość średnia  $\bar{a}$  różni się od  $\bar{a}$ , a w szczególności nie zbiega do  $\alpha = 1$ , ale do wartości nieco większej (dokładniej równej 1.154). Jest to związane z tym, że funkcja podcałkowa w liczniku nie jest symetryczna w okresie  $2\pi$ , ze względu na występującą w niej malejącą funkcję wykładniczą.



Rysunek 3: Zmiana wartości średniej parametru  $\bar{a}(t)$  ze wzrostem długości obserwacji. Linia przerywaną wykreślono wartości  $\bar{a}(t)$ .

Różnica między  $\bar{a}(t)$  i  $\alpha(t)$  wynika głównie z tego, że do wyznaczenia  $\bar{a}(t)$  używa się tylko jednego pomiaru  $y(t)$  – przyjmując, że  $y_0$  jest wyznaczone z pomiaru w chwili  $t = 0$ . Natomiast do wyznaczenia  $\alpha(t)$  używa się całego przebiegu  $y(\tau)$  dla  $0 < \tau < t$ , z którego jest obliczana całka. Przyjęcie większej liczby pomiarów do wyznaczenia współczynnika  $a$  w zależności (3) wpłynęłoby na zwiększenie wartości  $\bar{a}$  w powyższym przykładzie, w szczególności dla niedużych wartości  $t$ .

Powyższe dwa przypadki reprezentują dwie główne grupy metod estymacji parametrów dla równań różniczkowych: (1) korzystających bezpośrednio z równań różniczkowych lub ich rozwiązań albo (2) korzystających z przekształcenia równania różniczkowego do równania całkowego. Pomijając szczegóły poszczególnych metod, czasami związane z aproksymacjami i przybliżeniami, interpretacja tych metod dla parametrów zmiennych w czasie nie będzie się zasadniczo różniła od przedstawionych powyżej.

Podsumowując, jeżeli mierzymy dokładnie wartości  $y(t)$ , to do wyznaczenia dwóch stałych parametrów  $y_0$  i  $a$  w wyrażeniu (3) wystarczą dwa pomiary. Na przykład z pomiaru w  $t = 0$  można wyznaczyć  $y_0$ , a z dowolnego pomiaru  $y(t)$  dla  $t > 0$  z równania (3) wartość  $a$ . Dla zmiennych parametrów ta ostatnia wartość będzie odpowiadała  $\bar{a}(t)$ . Jednak w celu estymacji parametrów na ogół dysponujemy większą liczbą pomiarów niż dwa, a najczęściej staramy się ich uzyskać jak najwięcej, co jest związane z zastosowaniem metody regresji do estymacji parametrów. Jeżeli nie zamierzamy uchwycić zmienności parametrów, a zależy nam tylko na wyznaczeniu wartości średniej, lub  $\alpha$  z przykładu, to jak widać



z wykresów, przydatność pomiarów we wstępnej części przedziału pomiarowego będzie raczej wątpliwa. Dla małych wartości  $t$  niewielka zmiana  $t$  prowadzi do znacznej zmiany wartości średniej. Będzie się to objawiało dużą niestalością ocen parametrów przy zmianie długości obserwacji. Natomiast dla dużych wartości  $t$  zjawisko to zanika i nawet przy zmianie  $t$  nie zaobserwuje się zmian ocen estymowanego stałego parametru  $a$ . Z tego względu, w celu zmniejszenia wpływu błędów pomiarowych na ocenę parametrów uzyskanych z estymacji należałoby preferować wielokrotne pomiary w chwili 0 oraz na końcu przedziału obserwacji, albo przynajmniej po upływie pewnego czasu, gdy wartość średnia niewiele się zmienia. Trudno podać tu ściśle zalecenia, gdyż w dużej mierze będzie to zależało od struktury systemu i błędów pomiarowych.

Pewnym wyjątkiem są parametry zmieniające się okresowo, na przykład z okresem  $T$ . Można je zapisać w postaci

$$a(t) = \bar{a} + p(t)$$

gdzie  $\bar{a} = \frac{1}{nT} \int_0^{nT} a(\tau) d\tau$ ,  $\frac{1}{nT} \int_0^{nT} p(\tau) d\tau = 0$  dla dowolnego  $n = 1, 2, \dots$  i  $p(t + T) = p(t)$ . Wobec tego dla dowolnego  $t = nT$  dla rozwiązania równania zachodzi

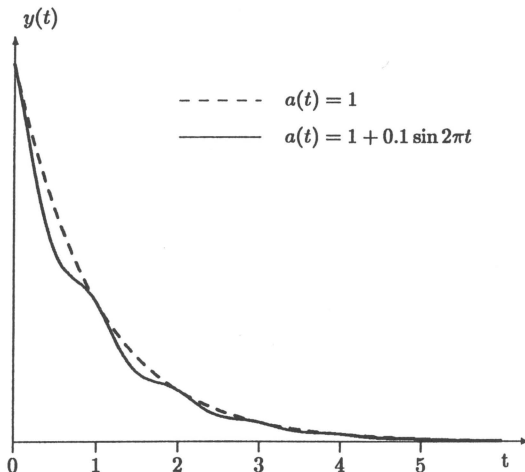
$$y(nT) = y_0 e^{at}$$

W tym przypadku pomiary wykonywane co okres  $T$  odpowiadają modelowi ze stałym parametrem równym wartości średniej za okres zmian.

PRZYKŁAD. Dla ilustracji rozważań popatrzmy na porównanie wykresów rozwiązania dla stałego parametru  $a(t) = \alpha$  i zmiennego  $a(t) = \alpha + \beta \sin \omega t$ ,  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 0, 1$ ,  $\omega = 2\pi$  na rys. 4. Widać, że różnią się one przede wszystkim na początku wykresu. Jeżeli wiemy, że parametry zmieniają się okresowo, to najlepiej wykonywać pomiary z okresem jego zmian, czyli w tym przypadku dla całkowitych wartości  $t$ . Jeżeli wiemy tylko, że są to parametry zmienne, to bezpiecznie jest wykonać pomiary dla  $t = 0$  oraz po pewnym czasie, na przykład w tym przypadku po  $t = 3$ .

Częste pomiary dla małych czasów, co jest powszechną praktyką, mogą prowadzić do błędnych wniosków, gdy nie przypuszczamy, że parametr się zmienia. Przy dyskretnych rzadkich pomiarach można przyjąć kilka pomiarów na początku, różniących się od reszty, za wartości oddalone spowodowane błędami pomiaru. Nie zawsze jednak jest to oczywiste, a jeżeli się ich nie pominie, to oprócz gorszych ocen parametrów, próba dopasowania modelu z doбором jego rzędu łatwo może się skończyć wyborem zbyt wysokiego rzędu, w powyższych rozważaniach drugiego zamiast pierwszego, a w poniższym przykładzie trzeciego zamiast

drugiego. Taka sytuacja może doprowadzić nie tylko do grubych błędów w wartościach parametrów, ale także do błędnej interpretacji procesu, polegającej na przyjęciu dodatkowych obszarów dystrybucji wprowadzonej substancji.



Rysunek 4: Porównanie rozwiązań równań ze zmiennym i ze stałym parametrem

**PRZYKŁAD. Model katabolizmu lipoprotein małej gęstości.** Analiza kinetyczna transportu i metabolizmu lipoprotein jest szeroko znaną metodą wyznaczania współczynników charakteryzujących metabolizm substancji. Szczególnie interesująca jest ocena współczynników metabolizmu lipoprotein małej gęstości (LDL), które stanowią podstawowe źródło cholesterolu we krwi. Nadmiar LDL, to znaczy nadmierne zwiększenie ich stężenia we krwi, może spowodować odkładanie się złogów cholesterolu w tętnicach układu krążenia.

Znajdujące się w osoczu krwi cząsteczki LDL przenikają przez ścianki naczyń włosowatych do przestrzeni międzykomórkowej. Transport do wnętrza komórek odbywa się natomiast głównie za pomocą wyspecjalizowanych receptorów i zależy od stężenia wolnego cholesterolu wewnątrz komórek. Transport receptorowy LDL jest modyfikowany przez dodatkowe czynniki (hormony). Główną część LDL (około 70%) metabolizowanego w organizmie człowieka pobiera wątroba. Jest ona jednocześnie źródłem, z którego zsyntetyzowane lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) są dostarczane do krwi. Po oddaniu trójglicerydów VLDL zmniejszają wymiary i stają się cząsteczkami LDL.

Z powyższego, skróconego opisu wylania się model kompartmentowy transportu i metabolizmu LDL przedstawiony na rys. 5. Obejmuje on dwa kompartmenty: centralny (osocze krwi) i peryferyjny (płyn międzykomórkowy), między którymi następu-

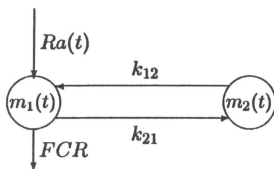
je transport LDL określony współczynnikami wymiany międzykompartmencowej  $k_{12}$  i  $k_{21}$ . Do centralnego kompartmencu wpływa nowo powstały strumień LDL, oznaczony przez  $Ra$ , i wypływa strumień metabolizowanego LDL (pobieranego głównie drogą receptorową do komórek). Strumień wypływający z kompartmencu centralnego jest równy  $FCR \cdot m_1$ , gdzie  $FCR$  jest ułankowym współczynnikiem katabolizmu, a  $m_1$  masą LDL w kompartmencie centralnym.

Układ dwukompartmencowy z rys. 5 opisuje się równaniami różniczkowymi

$$\frac{dm_1(t)}{dt} = - (FCR + k_{21}) m_1(t) + k_{12} m_2(t) + Ra(t) \quad (7)$$

$$\frac{dm_2(t)}{dt} = k_{21} m_1(t) - k_{12} m_2(t) \quad (8)$$

gdzie  $m_1(t)$  jest masą substancji w pierwszym kompartmencie (osoczu krwi) w chwili  $t$ , a  $m_2(t)$  masą substancji w drugim kompartmencie (płynie międzykomórkowym) w chwili  $t$ . Współczynniki wymiany międzykompartmencowej  $k_{12}$  i  $k_{21}$  są związane z transportem substancji przez ścianki naczyń krwionośnych. Substancja jest syntezowana w organizmie z szybkością  $Ra(t)$  i usuwana z układu krwionośnego (katabolizowana) proporcjonalnie do jej masy w osoczu, ze współczynnikiem  $FCR$ .



Rysunek 5: Model kompartmencowy transportu i metabolizmu LDL

Estymacji współczynników  $FCR$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$  można dokonać drogą eksperymentu, w którym LDL znaczone radioaktywnym jodem są wstrzykiwane do krwiobiegu pacjenta, a następnie z próbek pobieranych w ciągu kilkunastu dni wyznacza się krzywą zaniku radioaktywności. Przyjmuje się powszechnie założenie, że współczynniki  $FCR$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$  są stałe, a wobec tego krzywe zaniku radioaktywności można opisać funkcjami dwuwykładniczymi o stałych współczynnikach. W ten sposób proces katabolizmu LDL sprowadza się do modelu (7)-(8). W celu uzyskania możliwie jednolitej różnicy między wartościami kolejno pobieranych próbek, w trakcie dwu kolejnych dni po wstrzyknięciu znakowanego LDL, kiedy zanik radioaktywności jest szybki, próbki są zwykle pobierane często (w odstępach kilku godzin), a następnie, w kolejnych późniejszych dniach, tylko raz dziennie.

Do modelowania użyto pomiarów z 45 osób przebadanych w ciągu kilku lat w ramach rutynowych badań<sup>1</sup>. Zawierały one od 12 do 20 pomiarów w chwilach  $t_1, t_2, \dots, t_N$ , gdzie  $N$  jest liczbą pomiarów, przy czym cykl badania zaczynał się zawsze o

<sup>1</sup>Badania te przeprowadzono w Huddinge University Hospital w Szwecji. Autorzy chcieliby podziękować drom L. Berglundowi, B. Angelinowi i M. Erikssonowi za udostępnienie wyników badań.

godz. 8 rano. Ze względu na szybki spadek funkcji  $m_1^*(t)$ , bezpośrednio po impulsowym podaniu znakowanego LDL pomiary odbywały się na ogół przez pierwsze pół doby co 2 godz., a dalej były one wykonywane zazwyczaj raz na dobę o godz. 8 rano. W ustalonym schemacie pomiarów w wielu przypadkach brakowało pomiarów, stąd duży rozrzut liczby pomiarów  $N$  dla poszczególnych osób.

Zacznijmy od przypuszczenia, że współczynnik  $FCR$  jest stały. Przy tym założeniu do estymacji parametrów w rozwiązaniu równań (7)-(8) użyto regresji nieliniowej z minimalizacją sumy odchyień kwadratowych błędów

$$\min_{p_1, p_2, f_1, f_2} \sum_{n=1}^N [c_1^*(t_n) - f_1 e^{p_1 t} - f_2 e^{p_2 t}]^2$$

Przeprowadzono dobór rzędu modelu dopasowując modele o jednym składniku (pierwszego rzędu, jednokompartментowe), o dwóch składnikach (drugiego rzędu, dwukompartментowe) oraz o trzech składnikach (trzeciego rzędu, trójkompartментowe). W wielu przypadkach przeprowadzone testy statystyczne (test F, testy AIC i FPE Akaike'go) wyraźnie wskazywały na istotność modelu o trzech składnikach. Przykład dopasowania modeli o różnej liczbie składników przedstawiono na rys. 6, a w tabl. 1 podano wyniki testów doboru liczby składników dla tego przypadku. Jak widać, zarówno wykresy dopasowania jak i testy sugerują w tym przypadku wybór modelu o trzech składnikach. Tymczasem interpretacja fizjologiczna takich modeli nie jest znana.

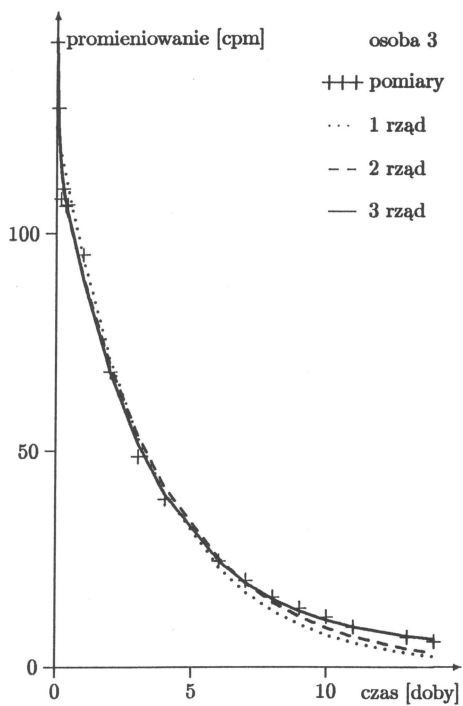
Tablica 1: Wyniki testów statystycznych doboru rzędu dla przypadku przedstawionego na rys. 6

rzęd modelu	reszt. suma kw.	AIC	FPE	F
1	11,63	38,35	15,51	
2	3,32	24,79	6,00	35,09
3	1,22	14,74	3,04	24,18

1. Dla testów AIC i FPE wybiera się model o najniższej wartości statystyki.
2. Wartość krytyczna testu F przy poziomie istotności 0,05 około 4.

Badania procesów metabolicznych wykazały, że często podlegają one rytmom dobowym. Ponieważ na transport receptorowy, a więc na wartość  $FCR$ , ma wpływ wiele czynników regulujących (hormony, czasy posiłków), można przypuszczać, że rozpatrywany tu współczynnik  $FCR$  może także podlegać rytmom. Nie powinno to natomiast dotyczyć współczynników  $k_{12}$  i  $k_{21}$  związanych z transportem przez ściany międzykomórkowe.

Jeżeli jednak w procesie katabolizmu LDL występują rytmy dobowe, to powinno się uniknąć ich wpływu przyjmując tylko pomiary wykonywane co 24 godziny, w tym przypadku o godz. 8 rano, zgodnie z wcześniejszymi rozważaniami. Aby się o tym przekonać, przeliczono jeszcze raz wszystkie przypadki po pominięciu pomiarów wykonanych wewnątrz jednodniowego odstępu między nimi. Dopasowanie modeli jedno- i dwukompartментowych do pomiarów wykonanych raz dziennie dla rozpatrywanego poprzednio przypadku przedstawiono na rys. 7. W takich przypadkach próby dopasowania modelu o trzech składnikach kończyły się niepowodzeniami



Rysunek 6: Przykładowe dopasowanie modeli 1-go, 2-go i 3-go rzędu do wszystkich pomiarów

wskazującymi na nadmiarowość parametrów, takimi jak osobliwości macierzy, czy zatrzymywanie się algorytmu w ewidentnie nieprawidłowych punktach. Kółeczkami zaznaczono na rysunku pominięte pomiary, znacznie odbiegające od wyznaczonych tu krzywych, a stanowiące dosyć znaczny procent wszystkich pomiarów. Pomiary te "ściągają" wyznaczaną krzywą prowadząc do występowania trzeciego składnika w modelu.

Rys. 8 przedstawia unormowany i uśredniony wykres wszystkich 45 pomiarów na tle modelu obliczonego na podstawie pomiarów wykonanych raz dziennie. Widać na nim, że w okresie częstych pomiarów w pierwszej połowie pierwszej doby (czyli w ciągu dnia) następuje szybki spadek krzywej radioaktywności, szybszy od wynikającego z modelu dla pomiarów wykonywanych raz dziennie, sugerujący zwiększoną wartość  $FCR$  w tym okresie. Dalej krzywa wraca po 24 godzinach do poziomu wyznaczonego przez model, aby ponownie obniżyć się w połowie drugiej doby pomiarów, o godz. 20 (jest to jedyny dodatkowy pomiar wykonywany poza godz. 8 rano innego dnia, niż pierwszy) i powrócić z powrotem do podstawowej krzywej po jej zakończeniu. Wykres ten silnie sugeruje istnienie cyklicznych dobowych zmian  $FCR$ .

Pominięcie pomiarów wewnątrz przedziału jednodniowego nie wpływało znacznie na estymowaną wartość  $FCR$ , natomiast w zdecydowanej większości przypadków istotnie zmieniało oceny  $\hat{k}_{12}$  i  $\hat{k}_{21}$ . Zestawienie obliczeń dla modeli pierwszego i drugiego rzędu przedstawiono w tabl. 2. Przedstawiono w niej także wartości średnie i odchylenia standardowe obliczone z wyników uzyskanych dla wszystkich pomiarów oraz z wyników dla pomiarów raz dziennie. Widać istotne różnice w wartościach średnich ocen  $\hat{k}_{12}$  i  $\hat{k}_{21}$  połączone ze znacznym zmniejszeniem ich odchyleń standardowych dla pomiarów raz dziennie. W wynikach uzyskanych dla modelu jednokompartmencowego nie ma współczynników wymiany międzykompartmencowej, a wartości średnie dla ocen  $FCR$  ze wszystkich pomiarów i pomiarów raz dziennie są jednakowe, lecz w stosunku do modelu dwukompartmencowego nieco zawyżone (obciążone). Jednocześnie obliczone dla nich odchylenia standardowe są nieco większe niż dla modeli dwukompartmencowych. O możliwych zmianach ocen  $\hat{k}_{12}$  i  $\hat{k}_{21}$  po odrzuceniu pomiarów wewnątrz okresu jednodobowego można się przekonać przeglądając wyniki w tabl. 2.

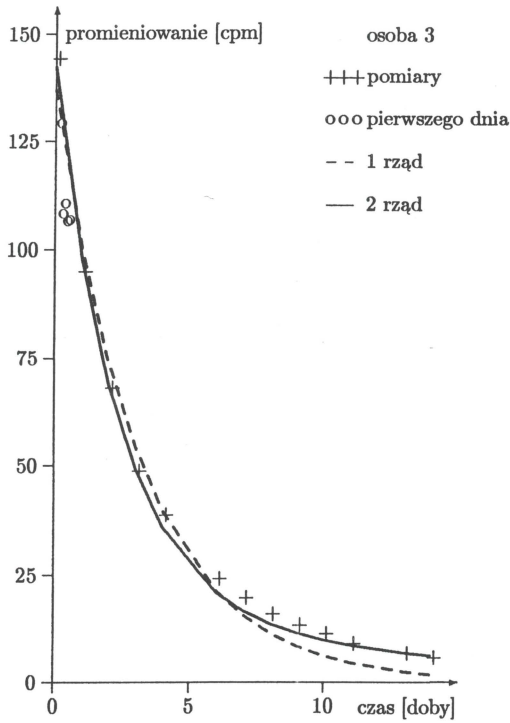
### 3 Modele wyższych rzędów

W przypadku równania wyższego rzędu, które możemy zapisać w postaci równania wektorowego

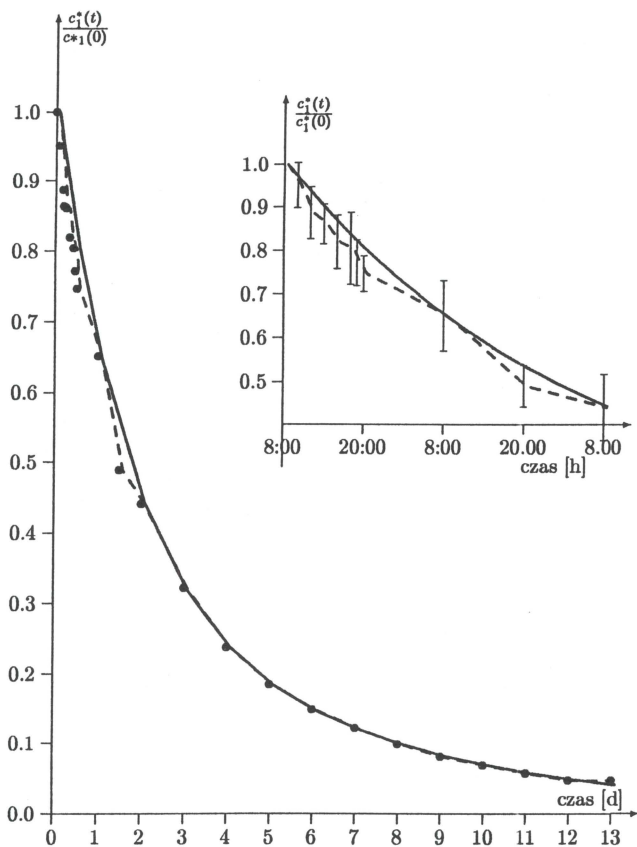
$$\frac{dy(t)}{dt} = \mathbf{A}(t)y(t) \quad y(0) = y_0 \quad (9)$$

można przeprowadzić podobne rozumowanie o równości stałych parametrów i wartości średniej, jeżeli rozwiązanie daje się przedstawić w postaci  $y(t) = e^{-\int_0^t \mathbf{A}(\tau) d\tau}$ . Wymaga to, aby macierz  $\mathbf{A}(t)$  i jej całka były przemienne, por np. [2], to znaczy aby zachodziło

$$\mathbf{A}(t) \int_0^t \mathbf{A}(\tau) d\tau = \int_0^t \mathbf{A}(\tau) d\tau \mathbf{A}(t)$$



Rysunek 7: Dopasowanie modeli pierwszego i drugiego rzędu do pomiarów wykonywanych raz dziennie. Kółkami oznaczono pomiary z pierwszego dnia.



Rysunek 8: Uśrednione i unnormalizowane krzywe zaniku radioaktywności  $c_1^*(t)/c_1^*(0)$  i ich odchylenia standardowe z próby. Pomiary połączone liniami przerywanymi. Linia ciągła jest wykresem funkcji  $c_1^*(t)/c_1^*(0) = A_1 \exp(-\alpha_1 t) + A_2 \exp(-\alpha_2 t)$ , której parametry estymowano z unnormalizowanych danych wykonanych raz dziennie. W górnej prawej części powiększenie wykresu dla pierwszych dwóch dni z zaznaczonymi odchyleniami standardowymi.



Tablica 2: Wartości współczynników estymowane na podstawie pomiarów raz dziennie i wszystkich dla modeli jedno- i dwukompartmentowych

Subject	Jeden kompartment		Dwa kompartmenty					
	Raz dziennie	Wszystkie	Raz dziennie			Wszystkie		
	FCR1	FCR2	FCR1	K12	K21	FCR2	K12	K21
1	0.396	0.393	0.358	0.298	0.16	0.383	1.381	0.333
2	0.355	0.367	0.325	0.210	0.087	0.353	0.831	0.175
3	0.310	0.284	0.276	0.127	0.105	0.320	9.570	2.298
4	0.408	0.405	0.383	0.520	0.221	0.385	0.727	0.265
5	0.284	0.275	0.271	0.262	0.075	0.291	2.274	0.421
6	0.431	0.437	0.399	0.385	0.166	0.418	1.164	0.318
7	0.428	0.422	0.402	0.516	0.201	0.429	2.240	0.606
8	0.412	0.411	0.351	0.27	0.166	0.365	0.824	0.279
9	0.331	0.334	0.319	0.355	0.100	0.314	0.279	0.087
10	0.309	0.311	0.297	0.614	0.217	0.298	0.773	0.255
11	0.435	0.459	0.329	0.298	0.324	0.328	0.298	0.328
12	0.281	0.272	0.286	1.001	0.289	0.303	6.571	1.740
13	0.309	0.318	0.286	0.221	0.111	0.294	0.316	0.123
14	0.344	0.362	0.293	0.118	0.105	0.313	0.155	0.111
15	0.298	0.276	0.293	0.587	0.179	brak zbieżności		
16	0.761	0.794	0.648	1.078	0.860	0.619	0.537	0.469
17	0.389	0.393	0.333	0.238	0.128	0.338	0.294	0.142
18	0.368	0.365	0.340	0.262	0.109	0.328	0.205	0.099
19	0.233	0.242	0.230	0.483	0.092	0.238	0.783	0.151
20	0.376	0.395	0.369	0.574	0.190	0.376	0.998	0.296
21	0.302	0.309	0.258	0.135	0.103	0.285	0.377	0.119
22	0.416	0.447	0.331	0.126	0.156	0.356	0.170	0.170
23	0.363	0.373	0.330	0.218	0.124	0.329	0.227	0.120
24	0.329	0.319	0.313	0.339	0.152	0.345	5.576	1.146
25	0.353	0.347	0.320	0.234	0.109	0.326	0.333	0.108
26	0.336	0.308	brak zbieżności			0.318	25.588	1.303
27	0.345	0.349	0.325	0.284	0.093	0.328	0.347	0.100
28	0.301	0.301	0.271	0.215	0.102	0.267	0.207	0.096
29	0.272	0.263	0.262	0.447	0.105	0.256	0.562	0.092
30	0.283	0.272	brak zbieżności					
31	0.326	0.328	0.229	0.236	0.234	0.247	0.353	0.251
32	0.263	0.267	0.238	0.264	0.140	0.247	0.414	0.172
33	0.269	0.277	0.206	0.074	0.107	0.172	0.048	0.143
34	0.286	0.286	0.261	0.209	0.105	0.273	0.469	0.143
35	0.508	0.470	0.397	0.187	0.217	0.378	0.201	0.176
36	0.287	0.278	0.269	0.277	0.084	0.258	0.232	0.066
37	0.483	0.499	0.458	1.366	0.636	0.459	1.421	0.646
38	0.287	0.284	0.268	0.194	0.071	0.263	0.190	0.065
39	0.287	0.283	0.271	0.251	0.096	0.296	3.663	0.485
40	0.328	0.343	0.287	0.198	0.111	0.321	0.543	0.164
41	0.504	0.508	0.433	0.236	0.174	0.448	0.357	0.198
42	0.257	0.244	0.256	0.627	0.175	0.230	0.314	0.083
43	0.420	0.404	0.373	0.312	0.166	0.373	0.538	0.197
44	0.325	0.324	0.307	0.395	0.156	0.334	1.916	0.515
45	0.340	0.318	0.313	0.234	0.108	0.350	7.072	1.500
średnia	0.354	0.354	0.321	0.354	0.172	0.329	1.327	0.363
odch.st.	0.091	0.096	0.077	0.263	0.144	0.076	2.104	0.472

Jednym z takich specjalnych przypadków, które mogą częściej wystąpić w praktyce i kiedy przemienność zachodzi, jest macierz  $\mathbf{A}(t)$  o postaci

$$\mathbf{A}(t) = \mathbf{A}\xi(t)$$

gdzie  $\mathbf{A}$  jest macierzą stałą, zaś  $\xi(t)$  jest skalarną funkcją. W takim przypadku mamy

$$\mathbf{y}(t) = e^{\mathbf{A} \int_0^t \xi(\tau) d\tau} \mathbf{y}_0 = e^{\mathbf{A}\bar{\xi}(t)t} \mathbf{y}_0$$

gdzie  $\bar{\xi}(t) = \frac{1}{t} \int_0^t \xi(\tau) d\tau$ . I tu *estymowany parametr stały jest wartością średnią z okresu obserwacji*. Przyjmując  $\xi(t) = 1$  widać, że przemienność dotyczy także macierzy stałych.

Możemy jednak postąpić podobnie, jak w przypadku skalarnym, stosując metodę przekształcenia całkowego. Scałkujemy obie strony równania (9) w przedziale  $[0, t_K]$  otrzymując

$$\mathbf{y}(t_K) - \mathbf{y}(0) = \int_0^{t_K} \mathbf{A}(\tau) \mathbf{y}(\tau) d\tau \quad (10)$$

Całka z wektora  $\mathbf{A}(\tau) \mathbf{y}(\tau)$  po prawej stronie równania jest równa wektorowi z całek z elementów tego wektora.

Korzystając z liniowości operatora całkowania mamy po prawej stronie tej równości do czynienia z całkami typu

$$\int_0^{t_K} a_{ij}(\tau) y_j(\tau) d\tau$$

Założymy, że sygnał  $y_j(\tau)$  jest *niewjemny* (lub niedodatni). Jest to często spotykany przypadek w praktycznych zastosowaniach, gdy sygnał opisuje zmiany masy lub stężeń substancji. Korzystając z twierdzenia o wartości średniej możemy powyższą całkę zapisać w postaci

$$\int_0^{t_K} a_{ij}(\tau) y_j(\tau) d\tau = a_{ij}(\xi_{ij}(t_K)) \int_0^{t_K} y_{ij}(\tau) d\tau$$

gdzie  $0 \leq \xi_{ij}(t_K) \leq t_K$ . Oznaczmy przez  $\tilde{a}_{ij}(t_K) = a_{ij}(\xi_{ij}(t_K))$  wartość średnią ważoną z zakresu zmienności parametru  $a_{ij}(t)$  w przedziale  $[0, t_K]$  zdefiniowaną następująco

$$\tilde{a}_{ij}(t_K) = \frac{\int_0^{t_K} a_{ij}(\tau) y_j(\tau) d\tau}{\int_0^{t_K} y_{ij}(\tau) d\tau}$$

Zauważmy, że dla  $y_j(\tau) = 1$  zachodzi  $\tilde{a}_{ij}(t_K) = \frac{1}{t_K} \int_0^{t_K} a_{ij}(\tau) d\tau = \bar{a}_{ij}(t_K)$ , czyli wtedy średnia ważona jest równa zwykłej średniej.

Możemy teraz zapisać równanie (10) jako

$$y(t_K) = y_0 + \tilde{A}(t_K) \int_0^{t_K} y(\tau) d\tau \quad \tilde{A}(t_K) = A(\Xi(t_K)) \quad (11)$$

gdzie  $\Xi(t_K) = \{\xi_{ij}(t_K)\}_{i,j=1,\dots,M}$  jest macierzą współczynników o wymiarze  $M \times M$ . Wyznaczenie macierzy  $\tilde{A}(t_K)$  jest teraz możliwe tylko wtedy, gdy zawiera ona nie więcej niż  $M$  niezależnych parametrów.

Aby przejść do dalszych rozważań przypomnimy, jak wygląda rozwiązanie układu równań różniczkowych ze zmiennymi parametrami. Rozważymy układ (9) opisany jednorodnym równaniem różniczkowym macierzowo-wektorowym o zmiennych współczynnikach, gdzie  $A(t)$  jest macierzą  $M \times M$ . Założymy, że współczynniki są funkcjami ciągłymi. Jego rozwiązanie ma postać

$$y(t) = \Phi(t)y_0 \quad (12)$$

gdzie  $\Phi(t)$  jest macierzą tranzycyjną spełniającą równanie

$$\frac{d\Phi(t)}{dt} = A(t)\Phi(t) \quad \Phi(0) = I \quad (13)$$

Przyjmijmy teraz, że parametry równania zmieniają się cyklicznie w czasie, czyli że zachodzi

$$A(t+T) = A(t) \quad (14)$$

gdzie  $T$  jest (zasadniczo najmniejszym) okresem zmienności współczynników. Rozwiązanie równania (9) ma postać (12), gdzie  $\Phi(t)$  spełnia równanie (13).

Ze względu na (14) mamy

$$\frac{d\Phi(t+T)}{dt} = A(t+T)\Phi(t+T) = A(t)\Phi(t+T)$$

skąd  $\Phi(t+T)$  jest także rozwiązaniem równania (13), z warunkiem początkowym  $\Phi(T)$ . Z właściwości macierzy tranzycyjnej wiemy, że  $\Phi(T)$  jest nieosobliwa i wobec tego istnieje jej odwrotność. Zauważmy, że macierz  $\Psi(t) = \Phi(t+T)\Phi^{-1}(T)$  spełnia równanie (13) z warunkiem początkowym  $\Psi(0) = I$ . Ze względu na jednoznaczność rozwiązania równania (13) musi zachodzić  $\Psi(t) = \Phi(t)$ , skąd

$$\Phi(t+T) = \Phi(t)\Phi(T) \quad (15)$$

a po przedłużeniu rozumowania

$$\Phi(t+nT) = \Phi(t)\Phi^n(T) \quad (16)$$

oraz

$$\mathbf{y}(t + nT) = \Phi(t)\Phi^n(T)\mathbf{y}_0 \quad (17)$$

Jak widać, rozwiązanie równania (9) jest iloczynem macierzy  $\Phi(t)$  powtarzającej się periodycznie oraz pewnej potęgi macierzy stałej  $\Phi(T)$ . Do jego wyznaczenia wystarczy znać macierz tranzycyjną  $\Phi(t)$  na odcinku  $0 < t \leq T$ .

Dla  $t = nT$  mamy

$$\mathbf{y}(nT) = \Phi^n(T)\mathbf{y}_0$$

Z poprzednich rozważań wiemy, że istnieje pewną stałą macierz  $\mathbf{A}$ , dla której zachodzi

$$\Phi(T) = e^{\mathbf{A}T} \quad (18)$$

Przedstawmy macierz  $\Phi(t)$  w postaci

$$\Phi(t) = \Phi(t)e^{-\mathbf{A}t}e^{\mathbf{A}t} = \mathbf{P}(t)e^{\mathbf{A}t}$$

gdzie

$$\mathbf{P}(t) = \Phi(t)e^{-\mathbf{A}t} \quad (19)$$

Zachodzi teraz

$$\begin{aligned} \mathbf{P}(t + T) &= \Phi(t + T)e^{-\mathbf{A}(t+T)} = \Phi(t)\Phi(T)e^{-\mathbf{A}t - \mathbf{A}T} = \\ &= \Phi(t)e^{\mathbf{A}T}e^{-\mathbf{A}T}e^{-\mathbf{A}t} = \Phi(t)e^{-\mathbf{A}t} = \mathbf{P}(t) \end{aligned}$$

więc macierz  $\mathbf{P}(t)$  jest funkcją okresową o okresie  $T$ . Zauważmy, że  $\mathbf{P}(0) = \Phi(0) = \mathbf{I}$ , skąd  $\mathbf{P}(nT) = \mathbf{I}$ . Zwróćmy też uwagę, że równość  $e^{-\mathbf{A}t - \mathbf{A}T} = e^{-\mathbf{A}T}e^{-\mathbf{A}t}$  wynika z przemienności macierzy  $\mathbf{A}T$  i  $\mathbf{A}t$ .

Podstawiając wyrażenie dla  $\Phi(t)$  do rozwiązania (12) otrzymujemy tak zwane *rozwiązanie Floqueta* [3]

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{P}(t)e^{\mathbf{A}t}\mathbf{y}_0 \quad (20)$$

Jest ono iloczynem macierzy okresowej o okresie  $T$ , macierzowej funkcji wykładniczej i wektora warunków początkowych. Podobnie jak w przypadku jednowymiarowym dla  $t = nT$  zachodzi

$$\mathbf{y}(nT) = e^{\mathbf{A}nT}\mathbf{y}_0$$

a więc pomiary wykonywane co okres odpowiadają rozwiązaniu o stałych parametrach.

PRZYKŁAD. Rozważmy równanie (9) z macierzą współczynników

$$\mathbf{A}(t) = \begin{bmatrix} 1 + \frac{\cos t}{2 + \sin t} & 0 \\ 1 & -1 \end{bmatrix}$$

Jest to macierz okresowa z okresem  $T = 2\pi$ . Łatwo obliczamy, że

$$\bar{A}(2\pi) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} A(t) dt = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 1 & -1 \end{bmatrix}$$

Skorzystamy teraz z dwóch wzorów, por. np. [2]:

1. Dla nieosobliwej macierzy  $S$

$$e^{S Z S^{-1}} = S e^Z S^{-1} \quad (21)$$

2. Jeżeli macierz  $Z$  jest diagonalna

$$Z = \begin{bmatrix} z_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & z_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & z_M \end{bmatrix}$$

to zachodzi

$$e^Z = \begin{bmatrix} e^{z_1} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & e^{z_2} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & e^{z_M} \end{bmatrix} \quad (22)$$

Ponieważ macierz  $\bar{A}(2\pi) \cdot 2\pi$  można rozłożyć następująco

$$\begin{bmatrix} 2\pi & 0 \\ 2\pi & -2\pi \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ \frac{1}{2} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 2\pi & 0 \\ 0 & -2\pi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{1}{2} & 1 \end{bmatrix}$$

i zachodzi

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ \frac{1}{2} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{1}{2} & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

więc zgodnie z (21) i (22)

$$e^{\bar{A}(2\pi) \cdot 2\pi} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ \frac{1}{2} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} e^{2\pi} & 0 \\ 0 & e^{-2\pi} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ -\frac{1}{2} & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} e^{2\pi} & 0 \\ \frac{1}{2}(e^{2\pi} - e^{-2\pi}) & e^{-2\pi} \end{bmatrix}$$

Z drugiej strony, równanie (9) z powyższą macierzą  $A(t)$  daje się rozwiązać, gdyż można je rozdzielić na dwa równania skalarne, przy czym w pierwszym z nich nie występuje druga zmienna

$$\frac{dy_1(t)}{dt} = \left(1 + \frac{\cos t}{2 + \sin t}\right) y_1(t)$$

Jego rozwiązanie ma postać

$$y_1(t) = c'_{10} e^{\int_0^t \left(1 + \frac{\cos \tau}{2 + \sin \tau}\right) d\tau} = c'_{10} e^{t + \ln \frac{2 + \sin t}{2}} = c_{10} e^t (2 + \sin t)$$

gdzie  $c_{10} = c'_{10}/2$  jest dowolną stałą. Drugie równanie ma postać

$$\frac{dy_2(t)}{dt} = y_1(t) - y_2(t)$$

a jego rozwiązaniem jest

$$y_2(t) = c_{20}e^{-t} + c_{10}e^t(1 + \frac{2}{5}\sin t - \frac{1}{5}\cos t)$$

Możemy to zapisać następująco

$$y(t) = \begin{bmatrix} e^t(2 + \sin t) & 0 \\ e^t(1 + \frac{2}{5}\sin t - \frac{1}{5}\cos t) & e^{-t} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_{10} \\ c_{20} \end{bmatrix}$$

Na to, aby występująca tu macierz była macierzą  $\Phi(t)$  musi zachodzić  $\Phi(0) = I$ . Tymczasem, oznaczając tę macierz przez  $\Psi(t)$  otrzymujemy

$$\Psi(0) = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ \frac{4}{5} & 1 \end{bmatrix} \quad \Psi^{-1}(0) = \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ \frac{4}{5} & 1 \end{bmatrix}^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & 0 \\ -\frac{2}{5} & 1 \end{bmatrix}$$

Wstawiając teraz  $\Psi^{-1}(0)\Psi(0)$  do wyrażenia dla  $y(t)$  otrzymujemy

$$y(t) = \begin{bmatrix} e^t(2 + \sin t) & 0 \\ e^t(1 + \frac{2}{5}\sin t - \frac{1}{5}\cos t) & e^{-t} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & 0 \\ -\frac{2}{5} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 2 & 0 \\ \frac{4}{5} & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c_{10} \\ c_{20} \end{bmatrix} = \\ = \begin{bmatrix} \frac{1}{2}e^t(2 + \sin t) & 0 \\ \frac{1}{2}e^t(1 + \frac{2}{5}\sin t - \frac{1}{5}\cos t) - \frac{2}{5}e^{-t} & e^{-t} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} y_{10} \\ y_{20} \end{bmatrix}$$

gdzie  $y_{10} = 2c_{10}$  i  $y_{20} = c_{20} + \frac{4}{5}c_{10}$ . Macierz przed wektorem współczynników jest dla  $t = 0$  macierzą jednostkową, czyli jest macierzą  $\Phi(t)$ , więc

$$\Phi(2\pi) = \begin{bmatrix} e^{2\pi} & 0 \\ \frac{2}{5}(e^{2\pi} - e^{-2\pi}) & e^{-2\pi} \end{bmatrix}$$

Śledząc rozumowanie łatwo zauważyć, że  $\Phi(2\pi)$  można przedstawić w postaci

$$\Phi(2\pi) = e^{\Lambda \cdot 2\pi}$$

gdzie

$$\Lambda = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0.8 & 1 \end{bmatrix}$$

Wobec tego  $\Lambda \neq \bar{\Lambda}(2\pi)$  i  $\Lambda \neq \tilde{\Lambda}(2\pi)$ .

W tym przypadku w punktach okresowości rozwiązanie daje się przedstawić w postaci  $e^{\Lambda \cdot 2\pi n}$ , jednak macierz  $\Lambda$  nie jest równa wartości średniej  $\bar{\Lambda}(2\pi n)$ , ani też nie jest równa wartości średniej ważonej  $\tilde{\Lambda}(2\pi n)$ , chociaż jest to spowodowane tylko nieodpowiedniością jednego elementu macierzy, lewego dolnego.

Jak widać, w ogólnym przypadku modeli wyższego rzędu estymując stałe parametry zamiast zmiennych możemy uzyskać wartości, które być może w jakiś sposób dają pojęcie o zakresie, w jakim mogą się znajdować prawdziwe parametry, ale nie muszą one odpowiadać jakimś intuicyjnie wyobrażalnym charakterystykom, jak na przykład wartość średnia parametru.

## 4 Zakończenie

W pracy rozważono zagadnienie estymacji stałych parametrów modelu w postaci równania różniczkowego jednorodnego, gdy w rzeczywistości są one zmienne, w ograniczonym zakresie. Wskazano na przykładach, że estymowane parametry mogą odpowiadać wartościom z zakresu zmian parametrów, będącymi wartościami średnimi lub średnimi ważonymi liczonymi od początku przedziału do chwili obserwacji, ale po upływie pewnego czasu mają tendencję do stabilizacji. Przykład podany dla układu wielowymiarowego wskazuje, że sytuacja w tym przypadku jest bardziej skomplikowana i interpretacja estymowanych wartości stałych nie zawsze jest oczywista. To zagadnienie wymaga jeszcze dalszych badań.

Przy większej liczbie pomiarów, pomiary wykonywane zbyt wcześnie nie tylko powodują dużą zmienność uzyskiwanych ocen parametrów, lecz mogą doprowadzić do wyboru modelu o zbyt wysokich rzędach, jeżeli z powodu nieznanowości rzędu jest on dobierany metodami statystycznymi. Ten wynik podważa stosowaną praktykę planowania eksperymentów z dużą liczbą pomiarów w okresie szybkiej zmienności wielkości mierzonej.

Szczególną pozycję wśród parametrów zmieniających się w ograniczonym zakresie stanowią parametry z okresową zmiennością. Do estymacji wartości średnich można w takich przypadkach używać pomiarów wykonywanych co okres zmienności.

W pracy przedstawiono kilka przykładów, w tym przykłady praktyczne, wskazujące na istotność tej tematyki. Jednak potrzebne są dalsze badania symulacyjne, które mogłyby być inspiracją dla dalszych badań teoretycznych. W szczególności dotyczy to modeli wielowymiarowych. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest też opracowanie testów zmienności parametrów.

## Bibliografia

- [1] Bohlin T.: Four cases of identification of changing systems. W: Mehra R. K., Lainiotis D. G.: *System Identification: Advances and Case Studies*. Academic Press, New York 1976, 441-518.
- [2] Desoer C. A.: *Notes for a Second Course on Linear Systems*. Van Nostrand Reinhold, New York 1993.
- [3] Floquet G.: Sur les equations differentielles lineaires a coefficients periodiques. *Ann. de l'Ecole Normal*. 2-me series. **12**, 47-88, 1883.

- [4] Godfrey K.: *Compartmental Models and Their Application*. Academic Press. London 1983.
- [5] Holnicki P., Nahorski Z., Żochowski A.: *Modelowanie procesów środowiska naturalnego*. WSISiZ, Warszawa 2000.
- [6] Lifson N., Gordon G. B., Visscher M. B., Nier A. O.: The fate of utilised molecular oxygen and the source of oxygen of respiratory carbon dioxide: studied with the aid of heavy oxygen. *J. of Biological Chemistry*, **180**, 803-811, 1949.
- [7] Lortie M., Kearney R. E.: Identification of physiological systems: estimation of linear time-varying dynamics with non-white inputs and noisy outputs. *Medical & Biological Engineering & Computing*, **39**, 381-390, 2001.
- [8] MacNeil J. B., Kearney R. E., Hunter I. W.: Identification of time-varying biological systems from ensemble data. *IEEE Trans. Biomedical Eng.*, **39**, 1213-1225, 1992.
- [9] Speakman J. R.: Principles, problems and a paradox with the measurement of energy expenditure of free-living subjects using doubly-labelled water. *Statistics in Medicine*, **9**, 1365-1380, 1990.
- [10] Unbehauen H., Rao G. Prasada: *Identification of Continuous Systems*. North-Holland. Amsterdam 1987.
- [11] Weryński A., Nahorski Z., Berglund L., Ericsson S., Angelin B., Eriksson M.: Evidence of circadian rhythm in low density lipoprotein apoB catabolism and its impact on the estimation of kinetic parameters. *European J. of Clinical Investigation*, **29**, 291-300, 1999.
- [12] Weryński A., Nahorski Z., Angelin B., Berglund L., Eriksson M.: Kinetic analysis of LDL apoB transport and metabolism in non-steady states. *Control and Cybernetics*, **29**, 405-425, 2000.









