

113/2001

A07/1

Raport Badawczy

RB/72/2001

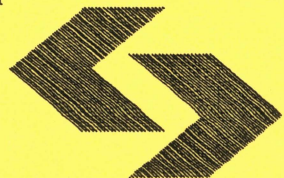
Research Report

**Czy można estymować
zmienne parametry
jako parametry stałe?**

**Zbigniew Nahorski,
Andrzej 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

Pracę zgłosił: prof. dr hab. inż. Zbigniew Nahorski

Warszawa 2001

Czy można estymować zmienne parametry jako parametry stałe?

Zbigniew Nahorski¹

Andrzej Weryński²

¹ Instytut Badań Systemowych PAN,
Newelska 6, 01-447 Warszawa (nahorski@ibspan.waw.pl)

² Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN,
Trojdena 4, 02-109 Warszawa (andwer@ibib.waw.pl)

Streszczenie

W pracy rozważono problem estymacji modeli jednorodnych ze stałymi parametrami w sytuacji, gdy rzeczywiste parametry zmieniają się w czasie w ograniczonym zakresie. Wskazano, że estymowane parametry stałe mogą przyjmować wartości z zakresu zmian parametrów. Jednak wykonując pomiary po odczekaniu dostatecznie długiego czasu możemy uzyskać parametry, które przyjmują wartość średnią (ewentualnie średnią ważoną). Zaproponowano też test badania zmienności parametrów.

Słowa kluczowe: Estymacja parametrów, parametry zmienne w czasie, testowanie zmienności parametrów

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 funkcji opisującej zmiany parametrów w szereg, (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 [10] i [11].

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 przyjmiemy, 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 [5] opracowano metodę szacowania zużycia energii z zastosowaniem izotopów trwałych (stabilnych), zwaną metodą *podwójnie znaczonej wody*, patrz np. [8]. 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}O , czyli wody o składzie D_2^{18}O . Część tych atomów jest wydalana z organizmu w postaci wody, ale część atomów izotopu ^{18}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}O wyniesie k_o , a ułamek liczby wydalonych atomów deuteru wyniesie k_d , to, zakładając jednokompartментowy model przemian, liczba cząsteczek powstałego w tym czasie dwutlenku węgla, oznaczona poniżej przez r_{CO_2} , wyniesie

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

gdzie V_w jest objętością rozprzestrzeniania się wody w organizmie, a współczynnik $\frac{1}{2}$ wynika z faktu, że do uzyskania jednej cząsteczki CO_2 są potrzebne dwie cząsteczki wody H_2O . Ponieważ wydatek energii w większości organizmów żywych jest w sposób oczywisty zmienny w czasie, więc przyjmując, że objętość V_w jest stała w czasie, muszą być zmiennie współczynniki $k_o(t)$ i $k_d(t)$. Wydatek dwutlenku węgla w okresie czasu $[0, t]$ jest więc zadany całką

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

Objętość rozprzestrzeniania się wody V_w można obliczyć mierząc początkowe stężenie (liczbę atomów w jednostce objętości) – ponad poziomem naturalnym – atomów deuteru lub izotopu tlenu w plazmie, powiedzmy c_0 , przy znanej wprowadzonej liczbie atomów izotopu I_0 , ze wzoru

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

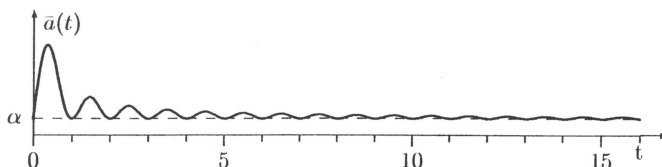
Aby obliczyć wydatek tlenu musimy więc wyznaczyć obie całki po prawej stronie równania (4). Można to zrobić wyznaczając dla każdego z izotopów współczynnik zanikania ze wzoru (3) i korzystając z jego odpowiedniości z całką we wzorze (2).

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 α , patrz rys. 1 dla $\alpha = 1$, $\beta = 0.2$ i $\omega = 2\pi$.

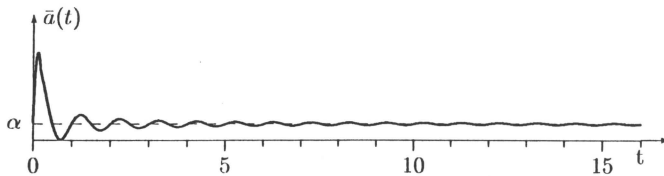


Rysunek 1: Zmiana wartości średniej parametru ze wzrostem długości obserwacji

Oczywiście to, że wartość średnia znajduje się tylko po jednej stronie stałej a , 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.



Rysunek 2: Wykres wartości średniej parametru przy zmianie fazy sinusoidy

Prześledźmy teraz przykład, w którym sinusoidę zamieniono na odpowiednią falę prostokątną.

PRZYKŁAD. Rozważmy równanie (1), gdzie

$$a(t) = \begin{cases} a_D & nT \leq t < (n + \frac{1}{2})T \\ a_N & (n + \frac{1}{2})T \leq t < (n + 1)T \end{cases} \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (5)$$

W każdej połowie okresu zmienności T są to równania o stałych współczynnikach, których rozwiązanie jest dane wzorem

$$y(t) = \begin{cases} e^{-a_D(t-nT)}y_n & 0 \leq t < (n + \frac{1}{2})T \\ e^{-a_N[t-(n+\frac{1}{2})T]}y_{n+\frac{1}{2}} & (n + \frac{1}{2})T \leq t < (n + 1)T \end{cases}$$

gdzie $y_\alpha = y(\alpha T)$. Dla pierwszego okresu mamy

$$y(t) = e^{-a_D t} y_0 \quad 0 \leq t < \frac{T}{2} \quad (6)$$

$$\begin{aligned} y(t) &= e^{-a_N(t-\frac{T}{2})}y_{\frac{1}{2}} = e^{-a_N(t-\frac{T}{2})}e^{-a_D\frac{T}{2}}y_0 = \\ &= e^{-a_N t}e^{-\frac{a_D - a_N}{2}T}y_0 \quad \frac{T}{2} \leq t < T \end{aligned} \quad (7)$$

a dla dowolnego okresu zachodzi

$$y(t) = \begin{cases} e^{-a_D t}e^{-n\frac{a_D - a_N}{2}T}y_0 & nT \leq t < (n + \frac{1}{2})T \\ e^{-a_N t}e^{-(n+1)\frac{a_D - a_N}{2}T}y_0 & (n + \frac{1}{2})T \leq t < (n + 1)T \end{cases} \quad (8)$$

W szczególności z (8) wynika, że

$$y(nT) = e^{-n\frac{a_D + a_N}{2}T}y_0 = e^{-a_N nT}y_0$$

Wartości rozwiązania w chwilach nT są więc takie same, jak dla układu o stałym parametrze \bar{a} będącym średnią parametrów a_N i a_D .

Wzór (8) można wykazać metodą indukcji zupełnej, gdyż dla $n = 0$ wyrażenia po prawej stronie równania sprowadzają się do (6) i (7) oraz zachodzi

- dla $(n + 1)T \leq t < (n + \frac{3}{2})T$

$$\begin{aligned} y(t) &= e^{-a_D[t-(n+1)T]}y_{n+1} = e^{-a_D[t-(n+1)T]}e^{-(n+1)\frac{a_D + a_N}{2}T}y_0 = \\ &= e^{-a_D t}e^{-(n+1)\frac{a_D - a_N}{2}T}y_0 \end{aligned}$$

- dla $(n + \frac{3}{2})T \leq t < (n + 2)T$

$$\begin{aligned} y(t) &= e^{-a_N[t-(n+\frac{3}{2})T]} y_{n+\frac{3}{2}} = e^{-a_N[t-(n+\frac{3}{2})T]} e^{-(n+1)\frac{a_N-a_D}{2}T} y_0 = \\ &= e^{-a_N t} e^{-(n+2)\frac{a_N-a_D}{2}T} y_0 \end{aligned}$$

Obliczmy teraz wartości średnie parametrów w wykładnikach funkcji

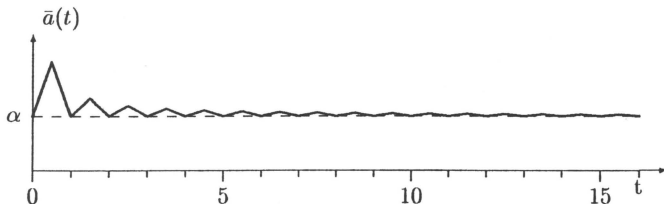
- dla $nT \leq t < (n + \frac{1}{2})T$

$$\begin{aligned} \bar{a}(t) &= \frac{a_D t + \frac{1}{2}(a_N - a_D)nT}{t} = a_D + \frac{a_N - a_D}{2} \frac{nT}{t} = \\ &= \bar{a} + \frac{a_D - a_N}{2} \frac{t - nT}{t} \end{aligned}$$

- dla $(n + \frac{1}{2})T \leq t < (n + 1)T$

$$\begin{aligned} \bar{a}(t) &= \frac{a_N t + \frac{1}{2}(a_D - a_N)(n+1)T}{t} = a_N + \frac{a_D - a_N}{2} \frac{(n+1)T}{t} = \\ &= \bar{a} + \frac{a_D - a_N}{2} \frac{(n+1)T - t}{t} \end{aligned}$$

W rezultacie wartość średnia zbliża się z upływem czasu obserwacji do wartości \bar{a} , chociaż odchylenia od tej wartości są tylko jednostronne, patrz rys. 3, gdzie $a_D = 2$, $a_N = 0$ i $\alpha = 1$. Zauważmy, że w tym przypadku odległość punktów największych odchyżeń od wartości średniej wynosi $\frac{1}{n+1}$.



Rysunek 3: Zmiana wartości średniej parametru ze wzrostem długości obserwacji

Podobnie jak w poprzednim przykładzie, estymowany stały parametr odpowiada wartości średniej w wykładniku potęgi. Wartość średnia $\bar{a}(t)$ zmienia się podobnie, jak w poprzednim przykładzie, i może być uważana za pewnego rodzaju aproksymację poprzedniego przypadku. Zauważmy przy okazji, że w pierwszym kroku, dla $n = 0$, $\bar{a}(t) = a_D$, a więc estymowana wartość średnia znajduje się na granicy zmienności parametru $a(t)$.

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

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

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

$$y(t_K) - y_0 = -a(\xi) \int_0^{t_K} y(\tau) d\tau \quad (9)$$

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

$$\bar{a}(t_K) = \frac{\int_0^{t_K} a(\tau) y(\tau) d\tau}{\int_0^{t_K} y(\tau) d\tau} \quad (10)$$

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

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

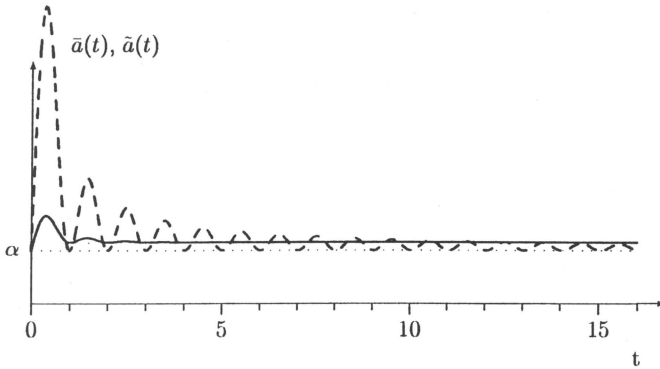
Wobec tego

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

wykres tej zależności, obliczony numerycznie, przedstawiono na rys. 4. 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 2π , ze względu na występującą w niej malejącą funkcję wykładniczą.

Różnica między $\bar{a}(t)$ i $\bar{a}(t)$ 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 $\bar{a}(t)$ 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 .

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 $t > 0$ 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



Rysunek 4: Zmiana wartości średniej parametru $\tilde{a}(t)$ ze wzrostem długości obserwacji. Linia przerywaną wykreślono wartości $\tilde{a}(t)$.

się ich uzyskać jak najwięcej. Jeżeli nie zamierzamy uchwycić zmienności parametrów, a zależy nam tylko na wyznaczeniu wartości średniej, lub α 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 niestabilnością 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

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

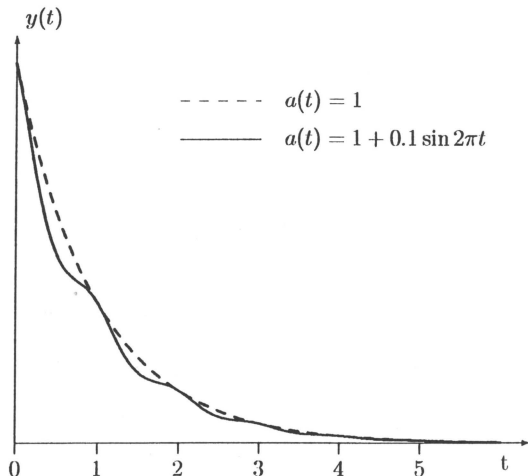
gdzie $\bar{a} = \frac{1}{nT} \int_0^{nT} a(\tau) d\tau$, $\frac{1}{nT} \int_0^{nT} p(\tau) d\tau = 0$ dla dowolnego $n = 1, 2, \dots$ i $p(t+T) = p(t)$. Wobec tego dla dowolnego $t = nT$ dla rozwiązania równania zachodzi

$$y(nT) = y_0 e^{\bar{a}t}$$

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

Dla ilustracji rozważań popatrzmy na porównanie wykresów rozwiązań 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. 5. 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 w chwilach

całkowitych. 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 $t = 3$. Jeżeli jednak nie wiemy, że parametr zmienia się, to przy dyskretnych rzadkich pomiarach łatwo można przyjąć kilka pomiarów na początku, różniących się od reszty, za wartości oddalone spowodowane błędami pomiaru. Próba dopasowania modelu z doбором jego rzędu łatwo może się wtedy skończyć wyborem zbyt wysokiego rzędu, w tym przypadku drugiego zamiast pierwszego.



Rysunek 5: 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 zsintetyzowane lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) są dostarczane do krwi. Po oddaniu trójglicerydów VLDL zmniejszają wymiary i stają się cząsteczkami LDL.

Z powyższego, skrótego opisu wylania się model kompartmentowy transportu i metabolizmu LDL przedstawiony na rys. 6. Obejmuje on dwa kompartmenty: centralny (osocze krwi) i peryferyjny (płyn międzykomórkowy), między którymi nastę-

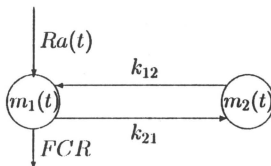
puje transport LDL określony współczynnikami wymiany międzykompartментowej k_{12} i k_{21} . Do centralnego kompartментu wpływa nowo powstały strumień LDL, oznaczony przez Ra , i wypływa strumień metabolizowanego LDL (pobieranego głównie drogą receptorową do komórek). Strumień wypływający z kompartментu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

Układ dwukompartментowy z rys. 6 opisuje się równaniami różniczkowymi

$$\frac{dm_1(t)}{dt} = -(FCR + k_{21})m_1(t) + k_{12}m_2(t) + Ra(t) \quad (11)$$

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

gdzie $m_1(t)$ jest masą substancji w pierwszym kompartmentcie (osoczu krwi) w chwili t , a $m_2(t)$ masą substancji w drugim kompartmentcie (płynie międzykomórkowym) w chwili t . Współczynniki wymiany międzykompartментowej 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 6: Model kompartментowy 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 (11)-(12). 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 badań¹. 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 zaczynało zawsze o godz. 8 rano. Ze względu na szybki spadek funkcji $m_1^*(t)$, bezpośrednio po wstrzyknięciu 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.

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

Zacznijemy rozważania od przypuszczenia, że współczynnik FCR jest stały. Przy tym założeniu do estymacji parametrów w rozwiązaniu równań (11)-12) użyto regresji nieliniowej z minimalizacją sumy odchyłeń 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. 7, 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 jasna.

Tablica 1: Wyniki testów statystycznych doboru rzędu dla przypadku przedstawionego na rys. 7

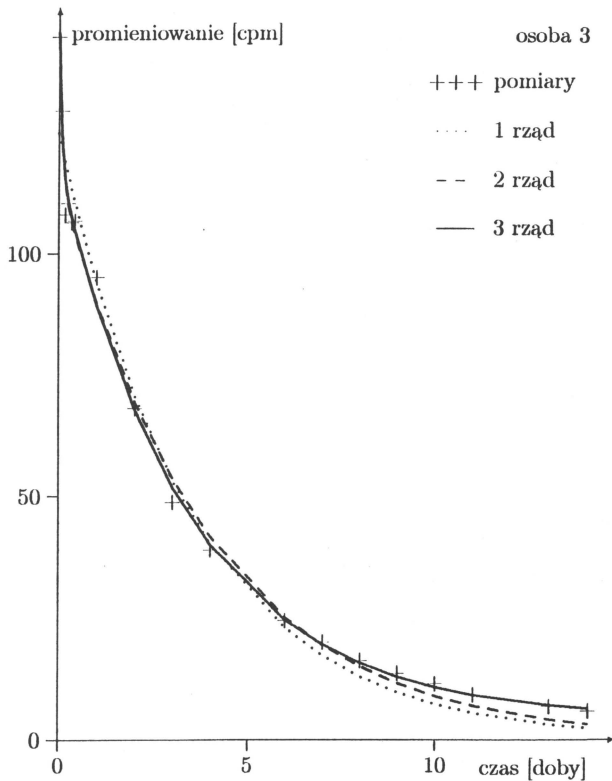
rzęd modelu	reszt. suma kw.	AIC	FPE	F
1	11,63	38,35	15,51	
2	3,32	24,79	6,00	35,09
3	1,22	14,74	3,04	24,18

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 (hormonów), 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 błony.

Jeżeli jednak w procesie katabolizmu LDL występują rytmy dobowe, to powinno się unikać 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. 8. W takich przypadkach próby dopasowania modelu o trzech składnikach kończyły się niepowodzeniami wskazującymi na nadmiarowość parametrów, takimi jak osobliwości macierzy, czy zatrzymywanie się algorytmu w evidentnie 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.

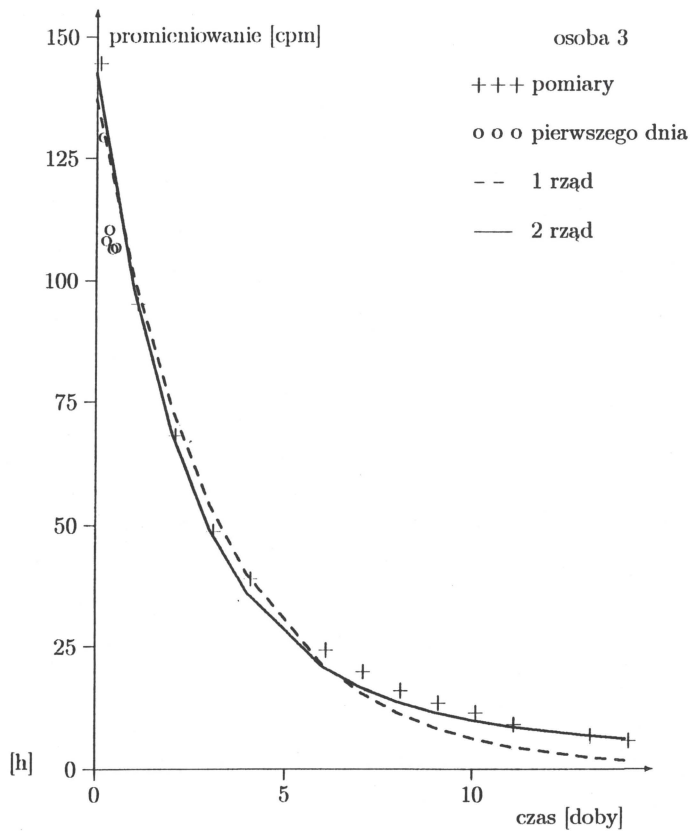
Rys. 9 przedstawia unormowany i uśredniony wykres wszystkich 45 pomiarów na tle modelu obliczonego na podstawie pomiarów wykonanych raz dziennie. Widać na nim, że w okresie częstych pomiarów w pierwszej połowie pierwszej doby (czyli w ciągu dnia) następuje szybki spadek krzywej radioaktywności, szybszy od wynikającego z



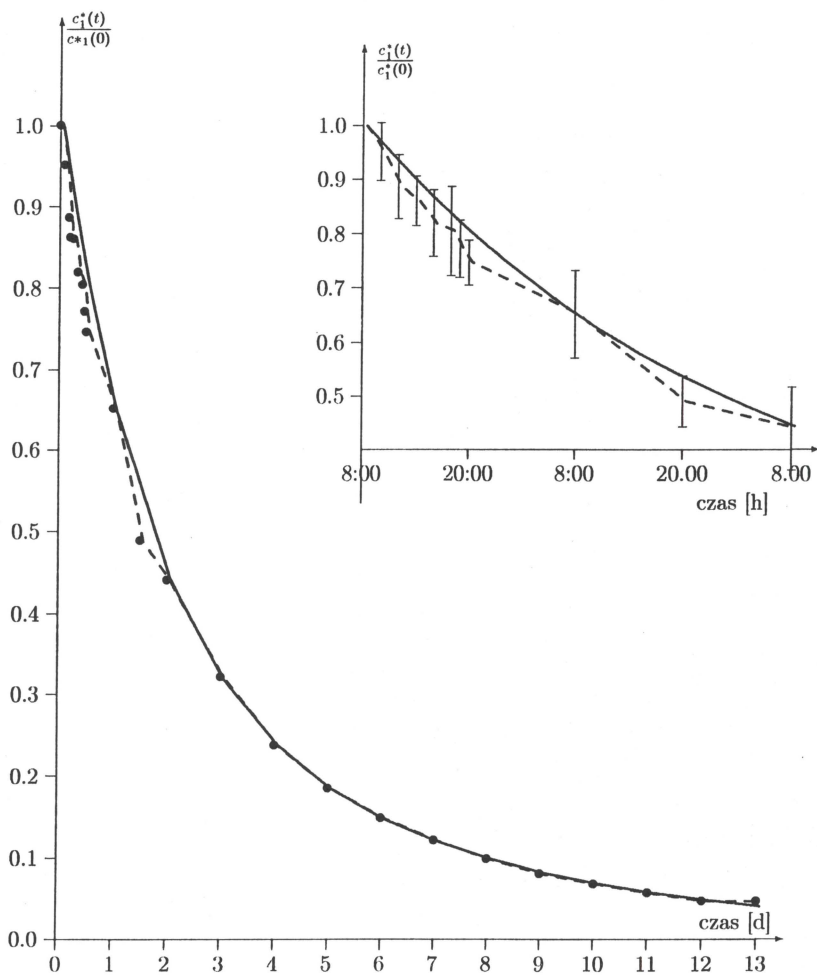
Rysunek 7: Przykładowe dopasowanie modeli 1-go, 2-go i 3-go rzędu do wszystkich pomiarów

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 znaczącym zmniejszeniem ich odchyłeń standardowych dla pomiarów raz dziennie. W wynikach uzyskanych dla modelu jednokompartmencowego nie ma współczynników wymiany międzykompartmencowej, a wartości średnie



Rysunek 8: Dopasowanie modeli pierwszego i drugiego rzędu do pomiarów wykonywanych raz dziennie. Kółkami oznaczono pomiary z pierwszego dnia.



Rysunek 9: Uśrednione i unormalizowane krzywe zaniku radioaktywności $c_1^*(t)/c_{*1}^*(0)$ i ich odchylenia standardowe z próby. Pomiaru 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 unormalizowanych danych wykonanych raz dziennie. W górnej prawej części powiększenie wykresu dla pierwszych dwóch dni z zaznaczonymi odchyleniami standardowymi.

dla ocen FCR ze wszystkich pomiarów i pomiarów raz dziennie są jednakowe, lecz w stosunku do modelu dwukompartamentowego nieco zawyżone (obciążone). Jednocześnie obliczone dla nich odchylenia standardowe są nieco większe niż dla modeli dwukompartamentowych. O możliwych zmianach ocen k_{12} i 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

$$\frac{dy(t)}{dt} = \mathbf{A}(t)y(t) \quad y(0) = y_0 \quad (13)$$

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

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

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

$$y(t) = e^{\mathbf{A} \int_0^t \xi(\tau) d\tau} y_0 = e^{\mathbf{A}\bar{\xi}(t)t} y_0$$

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 (13) w przedziale $[0, t_K]$ otrzymując

$$y(t_K) - y(0) = \int_0^{t_K} \mathbf{A}(\tau)y(\tau) d\tau \quad (14)$$

Całka z wektora $\mathbf{A}(\tau)y(\tau)$ 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 *nieujemny* (lub niedodatni). Jest to często spotykany przypadek w praktycznych zastosowaniach, gdy sygnał opisuje zmiany

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

Subject	Jeden kompartiment		Dwa kompartymenty					
	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

masy lub stężenia 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 (14) jako

$$\mathbf{y}(t_K) = \mathbf{y}_0 + \tilde{\mathbf{A}}(t_K) \int_0^{t_K} \mathbf{y}(\tau)d\tau \quad \tilde{\mathbf{A}}(t_K) = \mathbf{A}(\Xi(t_K)) \quad (15)$$

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

Aby przejść do dalszych rozważań przypomnijmy, jak wygląda rozwiązanie układu równań różniczkowych ze zmiennymi parametrami. Rozważymy układ (13) opisany jednorodnym równaniem różniczkowym macierzowo-wektorowym o zmiennych współczynnikach, gdzie $\mathbf{A}(t)$ jest macierzą $M \times M$. Załóżymy, że współczynniki są funkcjami ciągłymi. Jego rozwiązanie ma postać

$$\mathbf{y}(t) = \Phi(t)\mathbf{y}_0 \quad (16)$$

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

$$\frac{d\Phi(t)}{dt} = \mathbf{A}(t)\Phi(t) \quad \Phi(0) = \mathbf{I} \quad (17)$$

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

$$\mathbf{A}(t+T) = \mathbf{A}(t) \quad (18)$$

gdzie T jest (zasadniczo najmniejszym) okresem zmienności współczynników. Rozwiązanie równania (13) ma postać (16), gdzie $\Phi(t)$ spełnia równanie (17).

Ze względu na (18) mamy

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

skaąd $\Phi(t+T)$ jest także rozwiązaniem równania (17), 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 (17) z warunkiem początkowym

$\Psi(0) = \mathbf{I}$. Ze względu na jednoznaczność rozwiązania równania (17) musi zachodzić $\Psi(t) = \Phi(t)$, skąd

$$\Phi(t + T) = \Phi(t)\Phi(T) \quad (19)$$

a po przedłużeniu rozumowania

$$\Phi(t + nT) = \Phi(t)\Phi^n(T) \quad (20)$$

oraz

$$\mathbf{y}(t + nT) = \Phi(t)\Phi^n(T)\mathbf{y}_0 \quad (21)$$

Jak widać, rozwiązanie równania (13) 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

$$\Phi(T) = e^{\mathbf{A}T} \quad (22)$$

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

$$\mathbf{P}(t) = \Phi(t)e^{-\mathbf{A}t} \quad (23)$$

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 (16) otrzymujemy tak zwane *rozwiązanie Floqueta* [3]

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{P}(t)e^{\mathbf{A}t}\mathbf{y}_0 \quad (24)$$

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 (13) 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

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

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

1. Dla nieosobliwej macierzy \mathbf{S}

$$e^{\mathbf{S}\mathbf{Z}\mathbf{S}^{-1}} = \mathbf{S}e^{\mathbf{Z}}\mathbf{S}^{-1} \quad (25)$$

2. Jeżeli macierz \mathbf{Z} jest diagonalna

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

to zachodzi

$$e^{\mathbf{Z}} = \begin{bmatrix} e^{z_1} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & e^{z_2} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & e^{z_M} \end{bmatrix} \quad (26)$$

Ponieważ macierz $\bar{\mathbf{A}}(2\pi) \cdot 2\pi$ 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 (25) i (26)

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

Z drugiej strony, równanie (13) z powyższą macierzą $\mathbf{A}(t)$ 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

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

Możemy to zapisać następująco

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

Na to, aby występująca tu macierz była macierzą $\Phi(t)$ musi zachodzić $\Phi(0) = \mathbf{I}$. 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 $\mathbf{y}(t)$ otrzymujemy

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

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 Λ 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. Zagadnienie znaczenia stałych parametrów wymaga dalszych badań.

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 Testowanie zmienności parametrów

Funkcja opisująca zmienne parametry ma typowo więcej nieznanymi współczynnikami niż funkcja stała reprezentująca stały parametr. Badanie, czy

model ze zmiennymi parametrami lepiej opisuje zachowanie się badanego obiektu niż model ze stałymi parametrami można więc oprzeć na testowaniu istotności tych dodatkowych współczynników. Systematyczne postępowanie mogłoby wyglądać następująco. Zaczynamy od dopasowania modelu ze stałymi parametrami. Następnie przyjmujemy, że wybrany parametr jest funkcją liniową (a ściślej mówiąc afiniczną) i dopasujemy tak zmodyfikowany model do danych, po czym testujemy istotność nowo dodanego współczynnika. Dalej dodajemy wyraz kwadratowy i powtarzamy dopasowanie i testowanie. Takie postępowanie byłoby jednak bardzo pracochłonne.

Zaproponowane poniżej postępowanie korzysta z rozwinięcia sygnału w szereg funkcyjny. Rozważmy przestrzeń Hilberta $L_2(0, t_K)$ funkcji f mierzalnych i całkowlanych z kwadratem z wagą $w(t) \geq 0$ na przedziale $(0, t_K)$

$$\int_0^{t_K} w(\tau) f^2(\tau) d\tau < \infty$$

z iloczynem skalarnym

$$\int_0^{t_K} w(\tau) f(\tau) g(\tau) d\tau, \quad f, g \in L_2(0, t_K)$$

i indukowaną przez niego normą

$$\|f\| = \sqrt{\int_0^{t_K} w(\tau) f^2(\tau) d\tau}$$

Dowolną funkcję $f \in L_2(0, t_K)$ można przedstawić w postaci szeregu względem funkcji bazy θ_i , $i = 1, \dots, \infty$

$$f(t) = \sum_{i=1}^{\infty} f_i \theta_i(t)$$

gdzie f_i , zwane *współczynnikami Fouriera*, są zadane wzorami

$$f_i = \int_0^{t_K} w(\tau) f(\tau) \theta_i(\tau) d\tau \quad i = 1, 2, \dots$$

Przyjmieniemy ortonormalne funkcje bazy, to znaczy spełniające warunek

$$\int_0^{t_K} w(\tau) \theta_i(\tau) \theta_j(\tau) d\tau = \begin{cases} 0 & \text{dla } i \neq j \\ 1 & \text{dla } i = j \end{cases}$$

W metodzie rozwijania sygnałów w szereg w równaniu ze stałymi parametrami rozwija się sygnał w skończony szereg względem J pierwszych funkcji bazy

$$y(t) \approx \sum_{j=1}^J y_j \theta_j(t)$$

gdzie y_j są odpowiednimi współczynnikami Fouriera rozwinięcia. Całkę z funkcji $y(\tau)$ możemy teraz przedstawić następująco

$$\int_0^t y(\tau) d\tau \approx \int_0^t \sum_{j=1}^J y_j \theta_j(\tau) d\tau = \sum_{j=1}^J y_j \int_0^t \theta_j(\tau) d\tau$$

Całka $\int_0^t \theta_j(\tau) d\tau$ jest funkcją z przestrzeni $L_2(0, t_K)$. Można więc ją rozwinąć w szereg

$$\int_0^t \theta_j(\tau) d\tau \approx \sum_{l=1}^J e_{jl} \theta_l(t)$$

skąd otrzymany

$$\int_0^t y(\tau) d\tau \approx \sum_{j=1}^J \sum_{l=1}^J y_j e_{jl} \theta_l(t)$$

W rezultacie z równania pierwszego rzędu (1) ze stałym parametrem a , które po scałkowaniu obu stron ma postać

$$y(t) - y_0 = -a \int_0^t y(\tau) d\tau$$

po podstawieniu rozwinięcia sygnałów $y(t)$, y_0 i $\int_0^t y(\tau) d\tau$, pomnożeniu obu stron przez $w(t)\theta_i(t)$ i scałkowaniu w granicach od 0 do t_K otrzymamy

$$y_i - y_{0i} \approx -a \sum_{j=1}^J y_j e_{ji} \quad i = 1, 2, \dots, J$$

Jest to układ J równań z jednym nieznanym współczynnikiem. Współczynnik ten można estymować za pomocą liniowej metody najmniejszych kwadratów. Szczegółowy opis metody można znaleźć na przykład w [4].

Metodę tę można także zastosować w równaniach ze zmiennymi parametrami. Przypuśćmy, że współczynnik $a(t)$ jest funkcją czasu. Po sprowadzeniu równania różniczkowego do całkowego będziemy mieli do czynienia z całką z iloczynów $\int_0^t a(\tau)y(\tau) d\tau$. Rozwijając $a(\tau)$ w szereg

$$a(\tau) \approx \sum_{k=1}^K a_k \theta_k(\tau)$$

dostajemy

$$\int_0^t a(\tau)y(\tau) d\tau \approx \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^J a_k y_j \int_0^t \theta_k(\tau)\theta_j(\tau) d\tau$$

Możemy teraz rozwinąć całkę w szereg

$$\int_0^t \theta_k(\tau)\theta_j(\tau) d\tau = \sum_{l=1}^J e_{kjl} \theta_l(t) \quad (27)$$

co pozwala postępować dalej podobnie jak poprzednio. Mamy teraz

$$\int_0^t a(\tau)y(\tau) d\tau \approx \sum_{j=1}^J \sum_{k=1}^K \sum_{l=1}^J a_k y_j e_{kjl} \theta_l(t)$$

podstawiając powyższe wyrażenie do równania

$$y(t) - y_0 = - \int_0^t a(\tau)y(\tau) d\tau$$

po pomnożeniu obu stron przez $w(t)\theta_i(t)$ i scałkowaniu w przedziale od 0 do t_K otrzymamy

$$y_i - y_{0i} = - \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^J a_k y_j e_{kji} \quad i = 1, 2, \dots, J$$

W tym układzie J równań jest K nieznanymi współczynnikami. Jeżeli $K \leq J$, to współczynniki te można wyznaczyć liniową metodą najmniejszych kwadratów.

Przechodząc na zmienne wektorowe rozwinieamy w szereg $y_m(t)$, m -ty element wektora $\mathbf{y}(t)$

$$y_m(t) \approx \sum_{k=1}^J y_{km} \theta_k(t)$$

otrzymując stąd rozwinięcie całego wektora w postaci

$$\mathbf{y}(t) \approx \sum_{k=1}^J \mathbf{y}_k \theta_k(t)$$

gdzie \mathbf{y}_k jest wektorem o składowych y_{km} . Zauważmy, że w ten sposób możemy także rozwinąć szczególnie sygnał – sygnał stały, na przykład \mathbf{y}_0 . Podobnie możemy postąpić z całką otrzymując

$$\int_0^t \mathbf{y}(\tau) d\tau \approx \sum_{j=1}^J \sum_{l=1}^J \mathbf{y}_j e_{jl} \theta_l(t)$$

Wstawiając powyższe rozwinięcia do równania (15) ze stałymi parametrami, mnożąc obie strony prawostronnie przez $w(\tau)\theta_l(\tau)$ i całkując w granicach od 0 do t_K , ze względu na ortonormalność funkcji bazy uzyskamy równanie

$$\mathbf{y}_i \approx \mathbf{y}_{0i} + \tilde{\mathbf{A}}(t_K) \sum_{j=1}^J \mathbf{y}_j e_{ji} \quad i = 1, 2, \dots, J$$

W powyższym układzie $M \times J$ równań skalarnych nie są znane tylko elementy macierzy $\tilde{\mathbf{A}}(t_K)$. Jest ich $M \times M$. Jeśli więc tylko $J \geq M$, to możemy z tego układu wyznaczyć elementy macierzy $\tilde{\mathbf{A}}(t_K)$ metodą najmniejszych kwadratów.

Dla zmiennych parametrów rozwinieamy sygnał $\mathbf{y}(t)$ i macierz $\mathbf{A}(t)$ w szeregi

$$\begin{aligned} \mathbf{y}(t) &\approx \sum_{j=1}^J \mathbf{y}_j \theta_j(t) \\ \mathbf{A}(t) &\approx \sum_{k=1}^K \mathbf{A}_k \theta_k(t) \end{aligned}$$

Przekształcając całkę uzyskujemy

$$\int_0^t \mathbf{A}(\tau) \mathbf{y}(\tau) d\tau \approx \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^J \mathbf{A}_k y_j \int_0^t \theta_k(\tau) \theta_j(\tau) d\tau$$

Korzystając z rozwinięcia (27), po podstawieniu do równania (14), pomnożeniu obu stron przez $w(t)\theta_i(t)$ i scalkowaniu w przedziale od 0 do t_K uzyskujemy

$$y_i - y_{0i} = \sum_{k=1}^K \sum_{j=1}^J A_k y_j c_{kji} \quad i = 1, 2, \dots, J$$

Jest to układ $M \times J$ równań skalarnych z $M \times M \times K$ nieznanymi współczynnikami. Współczynniki te można estymować, jeżeli $J \geq M \times K$. Jeżeli ten warunek jest trudny do spełnienia, to można przyjąć jeden lub więcej innych układów funkcji bazowych.

Testowanie zmienności parametrów sprowadza się teraz do testowania istotności współczynników a_k lub elementów macierzy A_k . Jeżeli te współczynniki dla $k > 1$ są nieistotne, to należy przyjąć, że parametry są stałe w czasie. W odwrotnym przypadku nie ma powodu do przyjęcia takiej hipotezy.

5 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, będącym 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 niestabilność uzyskiwanych ocen parametrów, lecz mogą doprowadzić do wyboru modelu o zbyt wysokich rzędach, jeżeli z powodu niezajomości rzędu jest on dobierany metodami statystycznymi.

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 ostatnim punkcie pracy przedstawiono zarys metody testowania zmienności parametrów opartej na rozwijaniu zmiennych w szeregi względem ortogonalnych baz funkcji. W dalszych pracach nad tym tematem będą przeprowadzone badania tego pomysłu na rzeczywistych danych.

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 oraz testowania 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] Holnicki P., Nahorski Z., Żochowski A.: *Modelowanie procesów środowiska naturalnego*. WSISiZ, Warszawa 2000.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Unbehauen H., Rao G. Prasada: *Identification of Continuous Systems*. North-Holland. Amsterdam 1987.
- [10] 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.
- [11] 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.



