UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
KATEDRA MATEMATICKÉ ANALÝZY A APLIKACÍ MATEMATIKY

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Statistické analýzy měření v medicíně
Lineární model s podmínkami typu II

v oboru Aplikovaná matematika V 1103

pro získání vědecké hodnosti Ph.D.

Vedoucí dizertační práce:
prof. RNDr. Ing. Lubomír Kubáček, DrSc., Dr.h.c.

Vypracovala:
Mgr. Jana Vrbková

Rok odevzdání: 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že na základě zadání jsem vytvořila tuto dizertační práci samostatně za vedení prof. RNDr. Ing. Lubomíra Kubáčka, DrSc., Dr.h.c. a že jsem v seznamu použité literatury uvedla všechny zdroje použité při zpracování práce.

V Olomouci dne 4. dubna 2010

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala vedoucímu mé dizertační práce prof. RNDr. Ing. Lubomíru Kubáčkovi, DrSc., Dr.h.c. za čas, který věnoval konzultacím, ochotu a celkovou podporu.

Obsah

Použité značení a symboly **5**

1 Motivace, současný stav poznání **7**
1.1 Modelování biologických systémů 7
1.2 Kompartmentová analýza a kinetika tracerů 8

2 Záměry a cíle práce **21**

3 Metody použité k řešení **23**
3.1 Vybrané partie z maticového počtu 23
3.1.1 Základní pojmy 23
3.1.2 Zobecněná maticová inverze, g-inverze 26
3.2 Lineární modely 31
3.2.1 Lineární model bez podmínek 31
3.2.2 Lineární modely s podmínkami 34
3.2.3 Linearizace nelineární struktury modelu 41

4 Vlastní řešení **46**
4.1 Předpověď průtoku a tlaku krve při operacích aortokoronárního bypassu 46
4.1.1 Klasický lineární model 46
4.1.2 Využití lineárního modelu s podmínkami typu II 48
4.2 Odhad parametrů průtoku krve játry 56
4.2.1 Statistický model pro KMI 59
4.2.2 Statistický model pro KMII 64
4.2.3 Statistický model pro KMIII 72
4.2.4 Parametry průtoku a srovnání modelů 82
4.3 Míry nelinearity a vhodnost linearizace 85
4.3.1 Míry nelinearity a linearizovatelnost modelu pro předpověď průtoku a tlaku krve 92
4.3.2 Míry nelinearity a linearizovatelnost modelu pro průtok krve játry 93

5 Přehled původních výsledků **96**

6 Závěr **97**

7 Anglické resumé **99**

Literatura **101**

Použité značení a symboly

$\mathbf{A}_{m\times n}$ ... matice typu $m \times n$,

p.d. ... pozitivně definitní,

p.s.d. ... pozitivně semidefinitní,

$\mathbf{0}$ ... nulová matice,

$\boldsymbol{o}$ ... nulový vektor,

$\mathbf{I}$ ... jednotková matice,

$\mathrm{h}(\mathbf{A})$ ... hodnost matice $\mathbf{A}$,

$\det(\mathbf{A})$ ... determinant matice $\mathbf{A}$,

$\mathrm{Tr}(\mathbf{A}) = \sum_{i=1}^{n} a_{ii}$ ... stopa matice $\mathbf{A}$,

$\mathbb{R}^n$ ... n-rozměrný lineární vektorový prostor,

$\|\boldsymbol{x}\|_{\mathbf{N}} = \sqrt{\boldsymbol{x}'\mathbf{N}\boldsymbol{x}}$ ... norma (seminorma) vektoru $\boldsymbol{x}$, $\mathbf{N}$ je p.s. (p.s.d.),

$\mathcal{M}(\mathbf{A}) = \{\mathbf{A}\boldsymbol{x} : \boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^n\}$ ... sloupcový prostor matice $\mathbf{A}$,

$\mathrm{Ker}(\mathbf{A}) = \{\boldsymbol{x} : \boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^n, \mathbf{A}\boldsymbol{x} = \boldsymbol{o}\}$ ... nulový prostor (jádro) matice $\mathbf{A}$,

$\{\mathbf{A}\}_{i,j}$ ... prvek matice $\mathbf{A}$ v i-tém řádku a j-tém sloupci,

$\mathbf{P}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}} = \mathbf{A}\,(\mathbf{A}'\mathbf{W}\mathbf{A})^{-}\,\mathbf{A}'\mathbf{W}$ ... projekční matice na prostor $\mathcal{M}(\mathbf{A})$
v seminormě $\mathbf{W}$, $\mathbf{W}$ je p.s.d.,

$\mathbf{M}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}} = \mathbf{I} - \mathbf{P}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}}$,

$\mathbf{P}_{\mathbf{A}}$ ... projektor na prostor $\mathcal{M}(\mathbf{A})$ v Eukleidovské normě,

$\mathbf{M}_{\mathbf{A}} = \mathbf{I} - \mathbf{P}_{\mathbf{A}}$,

$\mathbf{A}^{-}$ ... zobecněná inverzní matice (g-inverze) k matici $\mathbf{A}$,

$\mathbf{A}^{-}_{m(\mathbf{N})}$ ... minimální inverzní matice (g-inverze) k matici $\mathbf{A}$
vzhledem k $\mathbf{N}$-seminormě, $\mathbf{N}$ je p.s.d.,

$\mathbf{A}^{+}$ ... Mooreova–Penroseova g-inverze matice $\mathbf{A}$,

$\mathbf{Y}$ ... náhodný vektor,

$E(\mathbf{Y})$ ... střední hodnota náhodného vektoru $\mathbf{Y}$,

$\mathrm{var}(\mathbf{Y})$ ... varianční matice náhodného vektoru $\mathbf{Y}$,

$\mathbf{Y} \sim_n (\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$ ... n-rozměrný náhodný vektor,
který má střední hodnotu $\boldsymbol{\mu}$ a varianční matici $\boldsymbol{\Sigma}$,

$\mathbf{Y} \sim N_n(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$ ... normálně rozdělený n-rozměrný náhodný vektor
se střední hodnotou $\boldsymbol{\mu}$ a varianční matici $\boldsymbol{\Sigma}$,

$\chi^2_n(0)$ ... náhodná veličina s centrálním χ^2 rozdělením s n stupni volnosti,

$\chi^2_n(\delta)$ ... náhodná veličina s necentrálním χ^2 rozdělením s n stupni volnosti a
parametrem necentrality δ,

$\chi^2_n(0; 1-\alpha)$ ... $(1-\alpha)$-kvantil centrálního χ^2 rozdělení s n stupni volnosti,

$\mathcal{B}^k$ ... třída borelovských množin v prostoru $\mathbb{R}^k$,

$F_{m,n}$ ... náhodná veličina s F rozdělením s m, n stupni volnosti,

$F_{m,n}(1-\alpha)$ ... $(1-\alpha)$-kvantil F rozdělení s m, n stupni volnosti.

Kapitola 1

Motivace, současný stav poznání

Jako motivace této práce posloužily dva problémy z medicínské praxe. První problém se týká pokusu předpovědět velikost průtoku krve aortokoronárním bypassem po povolení svorky na aortě (působení kompetitivního průtoku). Druhý problém je z oblasti modelování fyziologických procesů, konkrétně modelování průtoku krve játry.

Zatímco pro předpověď velikosti průtoku krve aortokoronárním štěpem při operacích bypassu lze aplikovat statistický model přímo, u druhého problému je zapotřebí nejprve vytvořit model samotného systému.

1.1 Modelování biologických systémů

Modelování je soubor aktivit vedoucích k vývoji matematického modelu, který reprezentuje strukturu a chování reálného systému. Model je zjednodušený abstraktní popis reálného objektu. V případě biologických systémů se jedná většinou o model s neznámou strukturou, kdy analýzou experimentálních dat vytváříme vlastně hypotézu o struktuře systému – tzv. inverzní problém, [13].

Cílem modelování není zkonstruovat matematický, resp. počítačový ekvivalent reálného systému, ale vytvořit nástroj, s jehož pomocí pochopíme chování reálných systémů. Mezi cíle modelování biologických systémů tedy patří zejména:

- stanovení vazeb mezi jednotlivými součástmi systému, pokud je nám tato informace neznámá,
- odhad parametrů systému, které lze použít např. pro diagnostické účely,
- predikce chování systému, tj. simulování odezvy na různé vstupy a parametry systému, které by bylo v případě použití reálných objektů drahé, časově náročné nebo neetické.

Systém je uspořádání určitých komponent, vzájemně propojených v celek. Jeho struktura je tedy dána množinou všech vazeb mezi prvky a různými podsystémy daného systému. Stavem systému rozumíme souhrn přesně definovaných

podmínek nebo vlastností systému, které lze v daném časovém okamžiku rozpoznat. Stav systému v čase t je reprezentován stavovým vektorem $\boldsymbol{x}(t) \in \mathbf{X}$, kde x_i, $i = 1, 2, \ldots, n$ jsou stavové veličiny a $\mathbf{X}$ stavový prostor všech možných hodnot stavových veličin.

Mezi základní vlastnosti biologických systémů patří velký rozměr (celkový počet stavových proměnných, který navíc není vždy přesně znám), složitá hierarchická struktura, významná interakce na všech úrovních, velké rozdíly mezi jedinci (interindividuální variabilita) a velké rozdíly v chování jedinců v čase (intraindividuální variabilita).

Matematický model systému může být deterministický (je specifikován zcela explicitně a nepřipouští žádnou náhodnou závislost) nebo stochastický (zahrnuje alespoň jeden náhodný prvek či závislost). Většina biologických systémů zahrnuje obě složky – deterministickou i stochastickou. Chování systému můžeme popsat prostřednictvím fenomenologické závislosti (popisujeme pouze vnější projevy systému, tj. závislost výstupních veličin na veličinách vstupních) – vnější popis, nebo prostřednictvím vztahů mezi stavovými veličinami (popis vnitřních závislostí systému) – vnitřní neboli stavový popis. Rozeznáváme diskrétní a spojité modely. Pro matematický popis diskrétních modelů jsou užívány soustavy diferenčních rovnic, pro popis spojitých modelů soustavy diferenciálních rovnic.

1.2 Kompartmentová analýza a kinetika tracerů

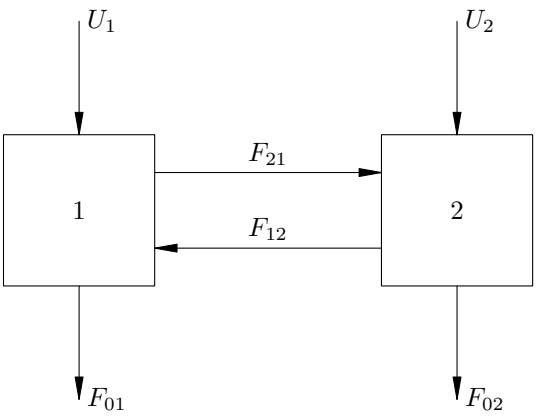
Jedním z postupů, jak sestavit soustavu diferenciálních rovnic jako matematický popis chování systému, je kompartmentová analýza.

Kompartment je určitá zóna daného systému nebo množství určité látky, která je kineticky homogenní. tj.:

- z hlediska přítoku (vstupu) – množství látky přidané do kompartmentu je okamžitě a rovnoměrně smícháno s látkou v kompartmentu již obsaženou,
- z hlediska odtoku (výstupu) – každé libovolně malé množství dané látky má stejnou šanci kompartment opustit.

Kompartmentový systém je složen z jednoho nebo více kompartmentů s možností toku látky mezi nimi, vstupem látky z okolí systému a odtokem látky do okolního prostředí. Kompartmentové systémy jsou často používané jako modely v mnoha oblastech biologie a medicíny, zejména pak ve fyziologii a farmakologii. Konkrétní příklady použití lze nalézt např. v [5], [6] a [7].

Kompartmentový systém, který je schématicky znázorněn na obr. 1.1, sestává ze dvou kompartmentů označených čísly 1 a 2. Symboly U_1, U_2 označují množství látky, které vstupuje do příslušného kompartmentu z okolí systému, F_{01}, F_{02} označují množství látky, které vystupuje z příslušného kompartmentu do okolí a F_{ij}, $i, j = 1, 2$, $i \neq j$ reprezentuje množství látky transportované z kompartmentu j do kompartmentu i v určitém časovém okamžiku t.



Obrázek 1.1: Dvoukompartmentový systém.

Uvedený kompartmentový systém lze popsat soustavou diferenciálních rovnic

$$\begin{aligned}\frac{dq_1(t)}{dt} &= -F_{01} - F_{21} + F_{12} + U_1,\\ \frac{dq_2(t)}{dt} &= F_{21} - F_{02} - F_{12} + U_2,\end{aligned}$$

kde $q_1(t)$, $q_2(t)$ jsou funkce času, jejichž hodnota v časovém okamžiku t reprezentuje množství látky v odpovídajících kompartmentech 1, 2.

Množství látky, které z kompartmentů vystupuje můžeme vyjádřit pomocí kinetických konstant k_{01}, k_{02}, k_{12}, k_{21}

$$\begin{aligned}F_{01}\left(q_1(t), q_2(t)\right) &= k_{01}\left(q_1(t), q_2(t)\right) q_1(t),\\ F_{21}\left(q_1(t), q_2(t)\right) &= k_{21}\left(q_1(t), q_2(t)\right) q_1(t),\\ F_{02}\left(q_1(t), q_2(t)\right) &= k_{02}\left(q_1(t), q_2(t)\right) q_2(t),\\ F_{12}\left(q_1(t), q_2(t)\right) &= k_{12}\left(q_1(t), q_2(t)\right) q_2(t).\end{aligned}$$

Na základě tohoto vyjádření můžeme tedy dynamiku systému obecně popsat soustavou (pro zjednodušení zápisu je použito značení $q_i(t) = q_i$ pro $i = 1, 2$ a $k_{ij}(q_1, q_2) = k_{ij}$ pro $i = 0, 1, 2$ a $j = 1, 2$)

$$\begin{aligned}\frac{dq_1}{dt} &= -\left(k_{01} + k_{21}\right) q_1 + k_{12} q_2 + U_1,\\ \frac{dq_2}{dt} &= k_{21} q_1 - \left(k_{02} + k_{12}\right) q_2 + U_2,\end{aligned}$$

přičemž jako počáteční podmínky máme $q_1(t_0) = Q_1$, $q_2(t_0) = Q_2$.

Právě popsaný systém patří mezi lineární kompartmentové systémy, které jsou v oblasti biologie a medicíny nejčastěji používané a zároveň historicky nejstarší, viz [15]. Jsou-li všechny koeficienty k_{ij} konstanty, hovoříme o lineárním kompartmentovém modelu s konstantními koeficienty. Jsou-li některé k_{ij} funkcí času, pak

máme lineární kompartmentový systém s časově proměnnými koeficienty. Jestliže je alespoň jeden koeficient k_{ij} závislý na q_i, pak dostáváme nelineární kompartmentový systém.

Popíšeme-li obecně lineární kompartmentový systém soustavou obyčejných diferenciálních rovnic

$$\begin{pmatrix} \frac{dq_1}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dq_n}{dt} \end{pmatrix} = \mathbf{K}\mathbf{Q},$$

kde $\mathbf{K} = \{k_{ij}\}$ je matice kinetických koeficientů a $\mathbf{Q} = (q_1, q_2, \ldots, q_n)'$, hledáme, v případě konstantních koeficientů, řešení ve tvaru

$$\mathbf{Q} = e^{\lambda t}\mathbf{X},$$

kde $\mathbf{X}$ je na čase nezávislé. Dosazením získáme rovnici

$$\lambda e^{\lambda t}\mathbf{X} = \mathbf{K}e^{\lambda t}\mathbf{X},$$

proto $\mathbf{Q} = e^{\lambda t}\mathbf{X}$ je řešením soustavy pro λ, které je vlastním číslem matice $\mathbf{K}$. Označíme-li $\boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \ldots, \boldsymbol{x}_n$ vlastní vektory matice $\mathbf{K}$ odpovídající vlastním číslům $\lambda_1, \lambda_2, \ldots, \lambda_n$, můžeme vyjádřit obecné řešení soustavy ve tvaru

$$\mathbf{Q} = c_1\boldsymbol{x}_1 e^{\lambda_1 t} + c_2\boldsymbol{x}_2 e^{\lambda_2 t} + \cdots + c_n\boldsymbol{x}_n e^{\lambda_n t},$$

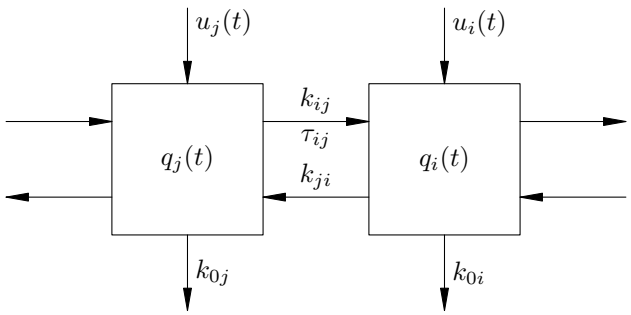
kde $c_1, c_2, \ldots, c_n$ jsou konstanty volené tak, aby řešení splňovalo počáteční podmínky $\mathbf{Q}(t_0) = \mathbf{Q}_0$. Známé postupy k získání konstant $c_1, c_2, \ldots, c_n$ se dají rozdělit na tzv. grafickou metodu a různé obměny metody nejmenších čtverců, viz např. [6].

V biologických a fyziologických systémech zabere přesun látky z jednoho místa na druhé nějaký čas. Chceme-li tedy na příklad vytvořit model distribuce léčiva v určitém kapilárním řečišti po injekci do venózní části krevního oběhu, musíme počítat s časovým zpožděním, než se léčivo objeví v cílové oblasti. Časový posun lze do kompartmentového modelu začlenit několika způsoby:

a) je možné modelovat celou distribuční dráhu, která ve svém důsledku vytváří časový posun,

b) lze měřit (odhadovat) hustotu pravděpodobnosti (nebo pravděpodobnostní funkci) časového posunu a tuto zahrnout do modelu explicitně,

c) lze měřit (odhadovat) hustotu pravděpodobnosti (nebo pravděpodobnostní funkci) časového posunu a použít kompartmentový podsystém, který bude generovat funkci podobnou naměřené hustotě.



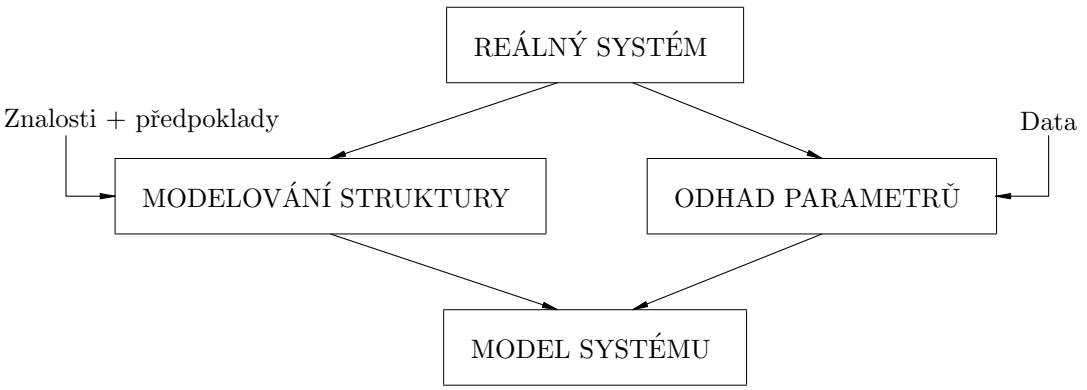
Obrázek 1.2: Kompartmentový systém s diskrétním zpožděním τ_{ij}.

Můžeme modelovat spojité i diskrétní časové zpoždění. V případě diskrétního časového zpoždění τ_{ij} pro tok látky z kompartmentu j do kompratmentu i (viz obr. 1.2), množství látky, které vstoupí do kompartmentu i v čase t, opouští kompartment j v čase $t - \tau_{ij}$. Příslušná rovnice pro i-tý kompartment lineárního kompartmentového systému s konstantními koeficienty bude potom obecně vypadat takto

$$\frac{dq_i}{dt} = -\left(k_{0i} + \sum_{j \neq i} k_{ji}\right) q_i(t) + \sum_{j \neq i} k_{ij} q_j(t - \tau_{ij}) + u_i(t). \tag{1.1}$$

Pokud nedochází ke zpoždění v toku příslušné látky z kompartmentu $j \neq i$ do kompartmentu i, platí pro hodnotu diskrétního časového zpoždění ve výše uvedené rovnici $\tau_{ij} = 0$.

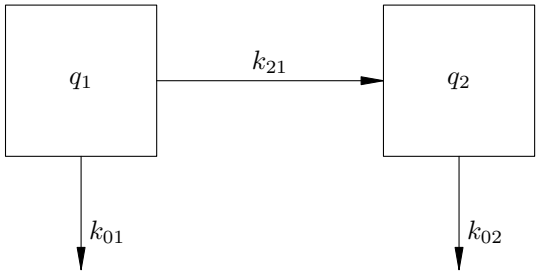
Při modelování biologických systémů většinou neznáme strukturu kompartmentového modelu a zákony řídící přenos látek v systému, tj. nemůžeme generovat (simulovat) chování systému – dopředný problém, ale zabýváme se naopak určením parametrů systému (kinetických koeficientů) na základě experimentálně zjištěných dat – zpětná analýza (inverzní problém).



Obrázek 1.3: Schéma postupu tvorby modelu.

Tvorba matematického modelu zahrnuje vždy dva kroky. Prvním krokem je stanovení hypotézy o struktuře systému na základě apriorních znalostí o systému a předpokladů o jeho chování. Druhým krokem je pak stanovení parametrů modelu na základě co nejlepší aproximace naměřených dat předpokládaným modelem systému.

Dříve, než začneme odhadovat parametry systému, měli bychom se zaměřit na identifikovatelnost těchto parametrů, tj. zda jsou data získaná experimentem dostatečná pro jednoznačné určení neznámých parametrů.



Obrázek 1.4: Identifikovatelnost parametrů.

Předpokládejme, že máme k dispozici bezchybná pozorování a experiment sestává z jednorázového vstupu látky do kompartmentu 1 systému v čase $t = 0$, přičemž můžeme pozorovat pouze tento kompartment, viz obr. 1.4. Experimentem získáme naměřené hodnoty $q_1(t)$ v několika časových okamžicích t_i, $i = 1, 2, \ldots, n$. Měřením získáme tedy hodnoty

$$y_i = q_1(t_i) = e^{-(k_{01}+k_{21})t_i}, \quad i = 1, 2, \ldots, n.$$

Ačkoliv máme v tomto modelu tři parametry, experimentem z naměřených dat dokážeme určit jen kombinaci $k_{01} + k_{21}$ a nikoli samotné parametry k_{01}, k_{21} – říkáme, že jsou tyto parametry experimentem neidentifikovatelné. Přesto lze tyto parametry odhadnout, nebudou však jednoznačně určené.

Mezi základní problémy v biologii a medicíně patří kvantitativní popis kinetiky substancí existujících v organismu. Zkoumáme kinetiku látek za normálních podmínek, abychom mohli lépe porozumět patofyziologickým jevům, které mohou být důsledkem abnormální kinetiky. Pro modelování a popis kinetiky látek se nejčastěji používají tzv. tracery – substance dodané zvnějšku systému za účelem získání dat pro kvantitativní odhad kinetických vlastností zkoumané látky. Mezi tracery patří např. barviva nebo látky označené radioaktivními nebo stabilními izotopy.

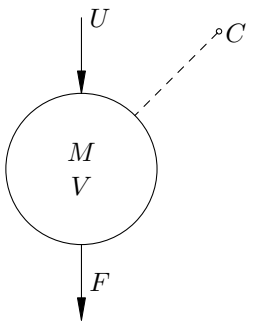
Ideální tracer má tyto vlastnosti:

- je detekovatelný, tj. existuje použitelná metoda detekce množství traceru ve vzorku,

- jeho vstup do studovaného systému, samotný systém nenaruší, tj. je použito dostatečně malé množství traceru, které nebude mít znatelný efekt na metabolické procesy chrarakterizující studovaný systém,
- je nerozeznatelný (s ohledem na vlastnosti sledované látky), tj. tracer i studovaná látka podstupují stejný proces, se stejnou pravděpodobností.

Mnoho metabolických systémů je svou podstatou nelineárních a vzniklé matematické modely – soustavy diferenciálních rovnic jsou rovněž nelineární a obtížně řešitelné. Z tohoto důvodu se nejčastěji předpokládá, že studujeme kinetiku dané látky v tzv. stabilním stavu, tj. předpokládáme, že přesuny látky probíhají v systému téměř za konstantních podmínek. Tento předpoklad vede potom k lineárním modelům biologických systémů.

Při modelování kinetiky látek je zapotřebí rozlišovat tracer a samotnou studovanou látku, která má být tracerem „označena“. Odlišnost lze ukázat na příkladu systému s jedním kompartmentem. Strukturu modelu lze schematicky znázornit tak, jak je uvedeno na obr. 1.5.

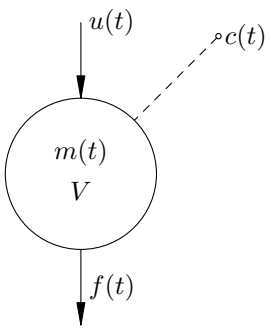


Obrázek 1.5: Model kinetiky studované látky.

Kružnice reprezentuje kompartment o objemu V, ve kterém je přítomno množství látky M. Do tohoto kompartmentu vstupuje množství sledované látky o velikosti U a naopak je z něj transportováno množství látky F. Předpokládáme, že systém se nachází ve stabilním stavu, tj. množství látky vstupující do kompartmentu a látky z kompartmentu uvolněné se rovná a je konstantní. Z toho plyne, že množství látky v kompartmentu je konstantní, což lze formálně zapsat

$$\frac{dM(t)}{dt} = U - F = 0 \quad \text{nebo} \quad M(t) = M = \text{konst.}$$

Obvykle je měřitelná pouze koncentrace $C = M/V$ sledované látky v kompartmentu. Ve stabilním stavu je koncentrace konstantní. Ze znalosti koncentrace přitom nedokážeme odhadnout ani množství látky vstupující do kompartmentu ani množství kompartment opouštějící. Pro stanovení obou musí být použit tracer. Model kinetiky traceru je znázorněn na obr. 1.6.



Obrázek 1.6: Model kinetiky traceru.

Důležitý rozdíl je v tom, že některé veličiny jsou v tomto případě závislé na čase. Vzhledem k nerozeznatelnosti traceru a sledované látky (viz vlastnosti ideálního traceru), je objem kompartmentu pro sledovanou látku i tracer stejné. Princip rovnováhy zůstává zachován, tj.

$$\frac{dm(t)}{dt} = u(t) - f(t), \quad m(0) = 0.$$

Počáteční podmínka $m(0) = 0$ značí, že na počátku experimentu, tj. v čase $t = 0$, není v systému žádné množství traceru. Způsob kvantifikace množství traceru záleží na druhu použitého traceru. Radioaktivní tracer je obvykle kvantifikován prostřednictvím koncentrace, tj.

$$c(t) = \frac{m(t)}{V},$$

zatímco pro stabilní izotopy se používá podíl množství traceru vůči množství sledované látky, které lze (vzhledem k ekvivalenci objemu kompartmentu V) vyjádřit i jako podíl koncentrací, tj.

$$z(t) = \frac{m(t)}{M} = \frac{c(t)}{C}.$$

Z nerozeznatelnosti sledované látky a traceru dále plyne

$$\frac{f(t)}{F + f(t)} = \frac{m(t)}{M + m(t)},$$

z čehož po úpravě dostáváme

$$f(t) = \frac{F}{M} m(t)$$

a po označení $k = F/M$ tak můžeme psát

$$\frac{dm(t)}{dt} = u(t) - f(t) = u(t) - \frac{F}{M} m(t) = u(t) - km(t).$$

Tato rovnice je lineární diferenciální rovnice s konstantními koeficienty, která poskytuje spojení mezi sledovanou látkou a tracerem, neboť parametr k reflektuje chování sledované látky (podíl F/M). Neznámé parametry F a M můžeme hledat buď pomocí kompartmentové nebo nekompartmentové analýzy. Postup v prvním případě je založen na řešení výše uvedené rovnice pro model kinetiky traceru. Množství traceru $m(t)$ je zde vyjádřeno jako funkce parametru k a známé funkce vstupu traceru do systému $u(t)$. Pro experiment, ve kterém do systému dopravíme v čase $t = 0$ dávku traceru o velikosti d, dostaneme řešení ve tvaru

$$m(t) = de^{kt}.$$

Použijeme-li radioaktivní tracer a měříme koncentraci $c(t)$, dostáváme

$$c(t) = \frac{m(t)}{V} = \frac{d}{V}e^{kt},$$

kde neznámé parametry V a k odhadneme na základě naměřených dat. Poměr d/V je roven koncentraci v čase $t = 0$ a tak

$$V = \frac{d}{c(0)}.$$

Na základě znalosti odhadů parametrů k, V a pro známou koncentraci sledované látky C můžeme stanovit

$$\begin{aligned} M &= C \cdot V, \\ F = U &= kM. \end{aligned}$$

Podobný postup aplikujeme, pokud je použit stabilní izotop. V tomto případě měříme poměr $z(t)$ a máme

$$z(t) = \frac{m(t)}{M} = \frac{d}{M}e^{kt}.$$

Parametry k a M jsou odhadnuty na základě naměřených dat ($M = d/z(0)$).

Použijeme-li nekompartmentovou analýzu, potom pro celkové množství traceru, který vstoupí do systému, platí

$$d = \int_0^\infty u(t)dt = \int_0^\infty f(t)dt = \int_0^\infty \frac{F}{M}m(t)dt$$

a tak dostáváme

$$F = \frac{d}{\int_0^\infty \frac{m(t)}{M}dt} = U.$$

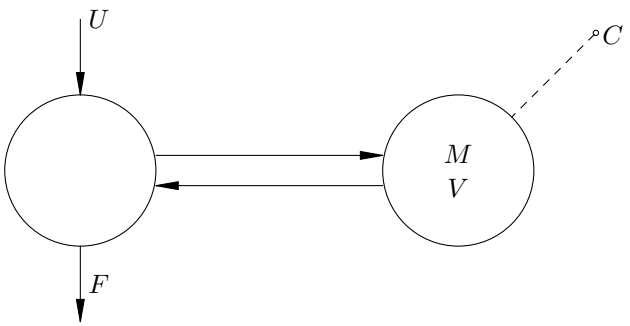
Pokud je tracer kvantifikován pomocí poměru $z(t)$, máme

$$F = \frac{d}{\int_0^\infty z(t)dt} = U,$$

pro kvantifikaci prostřednictvím koncentrace $c(t)$, tj. radioaktivní tracer, pak

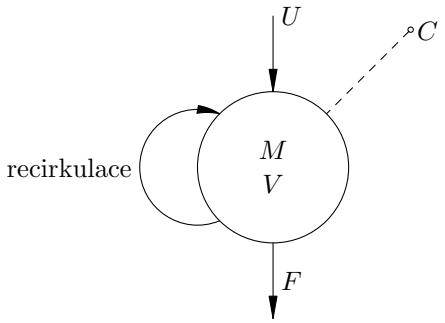
$$F = \frac{d}{\int_0^\infty \frac{c(t)}{C} dt} = \frac{d \cdot C}{\int_0^\infty c(t) dt} = U.$$

Rozdíl mezi přístupem kompartmentové a nekompartmentové analýzy lze ilustrovat na příkladu systému se dvěma kompartmenty, z nichž pouze v jednom lze provádět měření. V kompartmentové analýze budeme pracovat se schematem, které je na obr. 1.7, bez ohledu na to, že levý kompartment je neměřitelný.



Obrázek 1.7: Schéma pro kompartmentovou analýzu.

Obrázek 1.8 představuje schéma pro nekompartmentovou analýzu, která nezkoumá podrobně strukturu té části systému, která je pro měření nedosažitelná.



Obrázek 1.8: Schéma pro nekompartmentovou analýzu.

Rozdíl mezi přístupem kompartmentové a nekompartmentové analýzy leží v oblasti té části systému, která je nepřístupná měření. Zatímco kompartmentová analýza se tuto oblast snaží na základě daných předpokladů o chování systému modelovat, nekompartmentová analýza na detailní strukturu neměřitelné oblasti systému vůbec nepohlíží.

Z hlediska kinetiky nás s ohledem na měřitelný kompartment zajímají tyto parametry:

- *množství* M látky v měřitelném kompartmentu,
- *distribuční prostor* V, tj. objem měřitelného kompartmentu,
- *clearance* CR, tj. množství látky, která opustí (bez návratu) měřitelný kompartment za jednotku času,
- *podílová clearance* FCR, tj. relativní podíl množství látky, která nenávratně opouští měřitelný kompartment, vzhledem k distribučnímu prostoru (měřeno v jednotkách množství $\cdot$ čas^{-1}),
- *střední rezidenční čas* MRT, tj. průměrný čas, který „stráví“ částice látky v měřitelném kompartmentu (během všech průchodů), než jej definitivně opustí.

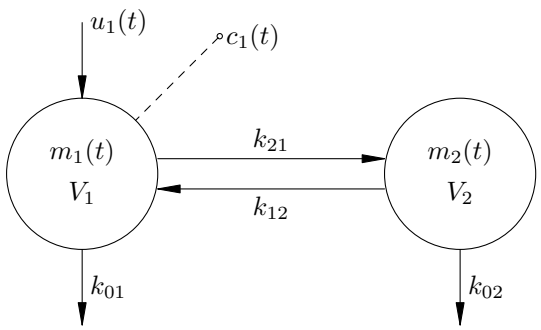
Mezi uvedenými kinetickými parametry platí tyto vztahy:

$$\begin{aligned} M &= C \cdot V, \\ FCR &= \frac{CR}{V}, \\ MRT &= \frac{1}{FCR}. \end{aligned}$$

Vzhledem k modelu použitému později ve čtvrté kapitole této práce se budu dále zabývat jen modelováním kinetiky tracerů pomocí kompartmentové analýzy. Jak již bylo uvedeno výše, lze na kompartmentový systém pohlížet buď z pohledu traceru nebo z pohledu sledované (tracerem označené) látky. Máme-li dvoukompartmentový model schematicky znázorněný na obr. 1.9, pak jej můžeme z pohledu traceru zapsat jako soustavu

$$\begin{aligned} \frac{dm_1(t)}{dt} &= -f_{01}(t) - f_{21}(t) + f_{12}(t) + u_1(t) = \\ &= -\left(k_{01} + k_{21}\right) m_1(t) + k_{12} m_2(t) + u_1(t), \\ \frac{dm_2(t)}{dt} &= f_{21}(t) - f_{02}(t) - f_{12}(t) = \\ &= k_{21} m_1(t) - \left(k_{02} + k_{12}\right) m_2(t) \end{aligned}$$

s počátečními podmínkami $m_1(0) = 0$, $m_2(0) = 0$, kde $m_i(t)$, $i = 1, 2$ je množství traceru v i-tém kompartmentu, $u_1(t)$ množství traceru vstupujícího do prvního kompartmentu, $f_{ij}(t)$, $i, j = 1, 2$ množství traceru transportovaného z kompartmentu j do kompartmentu i, $f_{0i}(t)$, $i = 1, 2$ množství traceru vystupujícího z kompartmentu i do okolí systému, $c_1(t)$, je koncentrace traceru prvním kompartmentu, V_i, $i, j = 1, 2$ je objem i-tého kompartmentu a k_{ij}, $i = 0, 1, 2$, $j = 1, 2$ jsou kinetické konstanty.



Obrázek 1.9: Kinetika traceru ve spec. případě dvoukompartmentovém systému.

Obecně lze lineární N-kompartmentový model s konstantními koeficienty zapsat pomocí soustavy diferenciálních rovnic

$$\frac{dm_i(t)}{dt} = -\sum_{\substack{j=0\\ j\neq i}}^{n} k_{ji} m_i(t) + \sum_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{n} k_{ij} m_j(t), \quad m_i(0) = 0, \quad i = 1, 2, \ldots, n.$$

Pro velký model je snazší použít maticový zápis. Definujeme-li

$$k_{ii} = -\sum_{\substack{j=0\\ j\neq i}}^{n} k_{ji}, \quad i = 1, 2, \ldots, n,$$

pak můžeme psát

$$\frac{d\mathbf{m}(t)}{dt} = \mathbf{K}\mathbf{m}(t) + \mathbf{u}(t), \quad \mathbf{m}(t) = \mathbf{0}, \tag{1.2}$$

kde

$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} k_{11} & k_{12} & \cdots & k_{1n} \\ k_{21} & k_{22} & \cdots & k_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k_{n1} & k_{n2} & \cdots & k_{nn} \end{pmatrix}$$

je matice kinetických koeficientů, tzv. kompartmentová matice, a

$$\mathbf{m}(t) = \begin{pmatrix} m_1(t) \\ m_2(t) \\ \vdots \\ m_n(t) \end{pmatrix}, \quad \mathbf{u}(t) = \begin{pmatrix} u_1(t) \\ u_2(t) \\ \vdots \\ u_n(t) \end{pmatrix}, \quad \frac{d\mathbf{m}(t)}{dt} = \begin{pmatrix} \frac{dm_1(t)}{dt} \\ \frac{dm_2(t)}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dm_n(t)}{dt} \end{pmatrix}.$$

Předpokládejme, že je v kompartmentovém systému jen l kompartmentů měřitelných. Označme $\mathbf{y}(t)$ l-rozměrný vektor hodnot naměřených v těchto kompartmentech, $V_{i_1}, V_{i_2}, \ldots, V_{i_l}$ objem měřitelných kompartmentů, kde $1 \leq i_1 \leq$

$\cdots \leq i_l \leq n$. Matici $\mathbf{V}$ o rozměru $l \times n$ definujeme tak, že v j-tém řádku jsou všechny prvky nulové, až na prvek ve sloupci i_j, který je roven hodnotě $1/V_{i_j}$ pro $j = 1, 2, \ldots, l$, tj.

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} \cdots & \frac{1}{V_{i_1}} & \cdots & 0 & \ldots \\ \ldots & \vdots & \ddots & \vdots & \ldots \\ \cdots & 0 & \cdots & \frac{1}{V_{i_l}} & \ldots \end{pmatrix}.$$

Potom, měříme-li koncentraci (radioaktivní tracer), můžeme psát

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{V}\mathbf{m}(t).$$

Podobně, používáme-li stabilní izotop, můžeme psát

$$\mathbf{y}(t) = \mathbf{D}\mathbf{m}(t),$$

kde

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} \cdots & \frac{1}{M_{i_1}} & \cdots & 0 & \ldots \\ \ldots & \vdots & \ddots & \vdots & \ldots \\ \cdots & 0 & \cdots & \frac{1}{M_{i_l}} & \ldots \end{pmatrix}.$$

Kompartmentová matice $\mathbf{K}$ má následující vlastnosti:

1. nediagonální prvky jsou nezáporné, tj.

$$k_{ij} \geq 0, \quad i \neq j, \quad i, j = 1, \ldots, n,$$

2. diagonální prvky nejsou kladné, tj.

$$k_{ii} = -\sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^{n} k_{ji} \leq 0, \quad i = 1, \ldots, n,$$

3. absolutní hodnota diagonálního prvku matice není menší než součet nediagonálních prvků příslušného sloupce, tj.

$$|k_{ii}| \geq \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{n} k_{ji}, \quad i = 1, \ldots, n.$$

Z teorie lineárních obyčejných diferenciálních rovnic s konstantními koeficienty plyne, že pro jednotkovou dávku traceru vpravenou do určitého kompartmentu, získáme řešení soustavy (1.2) jako sumu exponenciálních funkcí

$$m_i(t) = \sum_{j=1}^{n} A_{ij} e^{-\lambda_j t}, \quad i = 1, 2, \ldots, n,$$

kde λ_i, $i = 1, 2, \ldots, n$ jsou vlastní čísla kompartmentové matice $\mathbf{K}$. Řešení pro obecný vstup $u(t)$ se získá pomocí konvoluce $u(t)$ se sumou exponenciálních funkcí získanou jako řešení pro jednotkový vstup. Například pro kompartmentový model, jehož schéma je na obr. 1.9 získáme řešení pro jednotkovou dávku ve tvaru

$$m_1(t) = A_{11}e^{-\lambda_1 t} + A_{12}e^{-\lambda_2 t},$$
$$m_2(t) = A_{21}e^{-\lambda_1 t} + A_{22}e^{-\lambda_2 t}.$$

Výsledek pro obecný vstup $u_1(t)$ bude potom vypadat takto

$$m_1(t) = \int_0^t u_1(t-\tau)\left[A_{11}e^{-\lambda_1\tau} + A_{12}e^{-\lambda_2\tau}\right] d\tau,$$
$$m_2(t) = \int_0^t u_1(t-\tau)\left[A_{21}e^{-\lambda_1\tau} + A_{22}e^{-\lambda_2\tau}\right] d\tau.$$

Předpokládáme-li časově nezávislý lineární otevřený sytém (ideální tracer, systém ve stabilním stavu), experiment s počátkem v čase $t = 0$, pak naměřená křivka traceru $y(t)$ – odpověď na libovolný vstup $u(t)$ s počátkem v $t = 0$, je určena odpovědí systému $h(t)$ na jednotkovou dávku traceru prostřednictvím konvolučního integálu

$$y(t) = \int_0^t h(\tau)u(t-\tau)d\tau.$$

Výsledek pro různé typy vstupů traceru do systému je uveden v tabulce 1.1.

Vstup traceru	**Odpověď** ($c(t)$ **nebo** $z(t)$)
Jednotková dávka	$h(t)$
Dávka d	$d \cdot h(t)$
Jednotková konstantní infúze	$\int_0^t h(\tau)d\tau$
Konstantní infúze u	$u \cdot \int_0^t h(\tau)d\tau$
Dávka d následovaná konstantní infúzí u	$d \cdot h(t) + u \cdot \int_0^t h(\tau)d\tau$
Obecný vstup $u(t)$	$\int_0^t h(\tau)u(t-\tau)d\tau$

Tabulka 1.1: Odpověď systému na různé možnosti vstupu traceru.

Cílem vědy není otvírat dveře nekonečné moudrosti, nýbrž vytknout meze nekonečnému omylu.

Bertolt Brecht

Kapitola 2

Záměry a cíle práce

Ve své dizertační práci se zaměřuji na využití lineárních modelů s podmínkami typu II na dva různé problémy z medicínské praxe. V prvním případě jde o zatím neřešený problém předpovědi průtoku a tlaku krve při operacích aortokoronárního bypassu po povolení svorky na aortě na základě známých hodnot průtoku a tlaku krve při naložené svorce. Pokusím se srovnat výsledky získané pomocí klasického lineárního modelu a příslušného modelu s podmínkami typu II. Druhý problém je inspirován článkem Advanced Liver Fibrosis: Diagnosis with 3D Whole-Liver Perfusion MR Imaging—Initial Experience [9], ve kterém autoři hledají odpověď na otázku, jak odhadnout kinetické parametry průtoku krve játry a zda je možné tyto parametry využít při diagnostice závažného onemocnění jater.

Klasický lineární regresní model vztahu mezi průtokem a tlakem krve v arteriálním štěpu v době naložené svorky na aortě (do srdce proudí krev pouze našitým štěpem) a po povolení svorky (srdce je zásobeno krví z aorty – kompetitivní průtok) je tvaru

$$\begin{pmatrix} \nu_{i,1} \\ \nu_{i,1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} \\ \beta_{21} & \beta_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \end{pmatrix}, \quad i = 1, 2, \ldots, n,$$

kde x_i a y_i jsou hodnoty průtoku a tlaku krve pacienta v čase před povolením svorky na aortě a $\nu_{i,1}$ a $\nu_{i,2}$ jsou predikované hodnoty těchto parametrů po povolení svorky. Náhodné chyby se v případě použití tohoto modelu vyskytují pouze v hodnotách $\nu_{i,1}$ a $\nu_{i,2}$. Parametry α_1 ,α_2, β_{11}, β_{12}, β_{21}, β_{22} jsou odhadnuty metodou nejmenších čtverců.

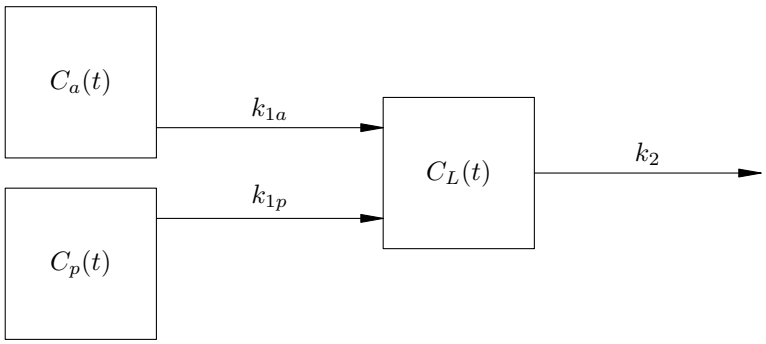
Předpoklad o bezchybnosti hodnot x_i a y_i však není v souladu s realitou. Model adekvátnější realitě je model, ve kterém se předpokládá, že i hodnoty x_i a y_i jsou realizací náhodných proměnných. Takovým je například pro náhodný vektor $\boldsymbol{\zeta} = (x_1, y_1, \ldots, x_n, y_n, \xi_1, \eta_1, \xi_n, \eta_n)'$ model

$$\begin{aligned} E(\boldsymbol{\zeta}) &= (\mu_{1,1}, \mu_{1,2}, \ldots, \mu_{n,1}, \mu_{n,2}, \nu_{1,1}, \nu_{1,2}, \ldots, \nu_{n,1}, \nu_{n,2})', \\ \mathrm{var}(\boldsymbol{\zeta}) &= \sigma^2 \begin{pmatrix} \mathbf{I}_{2n,2n} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I}_{2n,2n} \end{pmatrix} \end{aligned}$$

s podmínkami

$$\begin{pmatrix} E(\xi_i) \\ E(\eta_i) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \beta_3 & \beta_4 \\ \beta_5 & \beta_6 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(x_i) \\ E(y_i) \end{pmatrix}, \quad i = 1, 2, \ldots, n,$$

kde x_i je průtok krve bypassem před povolením svorky, y_i je střední arteriální tlak krve před povolením svorky, ξ_i je průtok krve bypassem po povolení svorky a η_i je střední arteriální tlak krve po povolení svorky na aortě. Uvedený model je sice nelineární, ale lze jej linearizací rozvojem do Taylorovy řady převést na lineární model s podmínkami typu II. Tento linearizovaný model bude detalněji zkoumán a srovnáván s klasickým lineárním modelem uvedeným výše.



Obrázek 2.1: Jednokompartmentový model se dvěma vstupy.

Při řešení problému stanovení kinetických parametrů průtoku krve játry využiji jednokompartmentový model se dvěma vstupy (viz obr. 2.1), uvedený v dostupné literatuře [9], [10], [11], v několika podobách, lišících se uvažovaným diskrétním časovým zpožděním:

a) model KMI bez časového zpoždění

$$\frac{dC_L(t)}{dt} = k_{1a}C_a(t) + k_{1p}C_p(t) - k_2C_L(t),$$

b) model KMII s diskrétním časovým zpožděním uvažovaným na arteriálním přítoku krve do jater

$$\frac{dC_L(t)}{dt} = k_{1a}C_a(t-\tau) + k_{1p}C_p(t) - k_2C_L(t),$$

c) model KMIII s diskrétním časovým zpožděním na obou přítocích (artérie i portální žíla) do jater

$$\frac{dC_L(t)}{dt} = k_{1a}C_a(t-\tau_a) + k_{1p}C_p(t-\tau_p) - k_2C_L(t).$$

Pro odhad kinetických parametrů pro všechny tři varianty jednokompartmentového modelu se dvěma vstupy bude využito lineárních modelů s podmínkami typu II. Současně bude využito linearizace a bude zkoumáno, zda je náhrada nelineárního modelu jeho linearizací přípustná.

Kapitola 3

Metody použité k řešení

3.1 Vybrané partie z maticového počtu

Pro snazší pochopení metod použitých k řešení modelů uvedených dále v této práci považuji za užitečné a nutné zmínit několik pojmů a tvrzení z oblasti maticového počtu, jejichž rozsáhlehší přehled je uveden v [2]. Některá tvrzení i s důkazy, hlavně pro případ zobecněných inverzních matic, lze nalézt v [3] a [4].

3.1.1 Základní pojmy

Definice 3.1 *Čtvercová matice* $\mathbf{A}$ *typu* $m \times m$ *se nazývá*

a) pozitivně definitní (p.d.), jestliže $\boldsymbol{x}'\mathbf{A}\boldsymbol{x} > 0$ *pro každé* $\boldsymbol{x} \neq \boldsymbol{o}$, $\boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^m$ *(značíme* $\mathbf{A} > 0$*),*

b) pozitivně semidefinitní (p.s.d.), jestliže $\boldsymbol{x}'\mathbf{A}\boldsymbol{x} \geq 0$ *pro každé* $\boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^m$ *a* $\boldsymbol{x}'\mathbf{A}\boldsymbol{x} = 0$ *pro alespoň jedno* $\boldsymbol{x} \neq \boldsymbol{o}$, $\boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^m$ *(značíme* $\mathbf{A} \geq 0$*),*

c) idempotentní, jestliže splňuje

$$\mathbf{A}^2 = \mathbf{A}\mathbf{A} = \mathbf{A},$$

d) regulární, jestliže je $\det(\mathbf{A}) \neq 0$.

Lemma 3.1 (Cauchy–Schwarzova nerovnost) *Nechť* $\boldsymbol{x}$, $\boldsymbol{y}$ *jsou reálné vektory stejné dimenze, potom*

$$(\boldsymbol{x}'\boldsymbol{y})^2 \leq (\boldsymbol{x}'\boldsymbol{x})\,(\boldsymbol{y}'\boldsymbol{y}),$$

přičemž rovnost nastává jen v případě, že $\boldsymbol{x}$ *a* $\boldsymbol{y}$ *jsou lineárně závislé.*

Definice 3.2 *Nechť $a_{11}, a_{22}, \ldots, a_{nn}$ jsou prvky hlavní diagonály matice $\mathbf{A} = \{a_{ij}\}_{i,j=1}^{n}$, potom definujeme stopu matice $\mathbf{A}$ jako*

$$\mathrm{Tr}(\mathbf{A}) = \sum_{i=1}^{n} a_{ii}.$$

Lemma 3.2 *Nechť $\mathbf{A}$ a $\mathbf{B}$ jsou čtvercové matice typu $m \times m$ a $c, d \in \mathbb{R}$, potom platí*

(i) $\mathrm{Tr}(c\mathbf{A} \pm d\mathbf{B}) = c\mathrm{Tr}(\mathbf{A}) \pm d\mathrm{Tr}(\mathbf{B})$,

(ii) $\mathrm{Tr}(\mathbf{A}') = \mathrm{Tr}(\mathbf{A})$,

(iii) $\mathrm{Tr}(\mathbf{A}\mathbf{A}') = \mathrm{Tr}(\mathbf{A}'\mathbf{A}) = \sum_{i=1}^{m}\sum_{j=1}^{m} a_{ij}^2$,

(iv) $\|\boldsymbol{v}\|^2 = \boldsymbol{v}'\boldsymbol{v} = \sum_{i=1}^{m} v_i^2 = \mathrm{Tr}(\boldsymbol{v}\boldsymbol{v}')$ *pro vektor* $\boldsymbol{v} \in \mathbb{R}^m$,

(v) $\mathrm{Tr}(\mathbf{C}\mathbf{D}) = \mathrm{Tr}(\mathbf{D}\mathbf{C})$ *pro obecně obdélníkové matice* $\mathbf{C}_{m\times n}$ *a* $\mathbf{D}_{n\times m}$.

Definice 3.3 *Nechť $\mathbf{A}$ je matice typu $m \times n$, potom*

a) sloupcovým prostorem matice $\mathbf{A}$ nazýváme vektorový prostor generovaný sloupci matice $\mathbf{A}$, tj.

$$\mathcal{M}(\mathbf{A}) = \{\mathbf{A}\boldsymbol{x} : \boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^n\} \subset \mathbb{R}^m,$$

b) nulovým prostorem (jádrem) matice $\mathbf{A}$ nazveme vektorový prostor

$$\mathrm{Ker}(\mathbf{A}) = \{\boldsymbol{x} : \boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^n, \mathbf{A}\boldsymbol{x} = \boldsymbol{o}\} \subset \mathbb{R}^n,$$

c) hodností matice $\mathbf{A}$ nazveme číslo $\mathrm{h}(\mathbf{A})$, které odpovídá počtu lineárně nezávislých (LNZ) řádků, resp. sloupců matice $\mathbf{A}$.

Lemma 3.3 *Nechť $\mathbf{A}$ je matice typu $m \times n$, potom*

(i) $\dim[\mathcal{M}(\mathbf{A})] + \dim[\mathrm{Ker}(\mathbf{A}')] = m$,

(ii) $\mathcal{M}(\mathbf{A}\mathbf{A}') = \mathcal{M}(\mathbf{A})$,

(iii) $\mathcal{M}(\mathbf{A}\mathbf{B}) \subset \mathcal{M}(\mathbf{A})$ *pro lib. matici* $\mathbf{B}$,

(iv) je-li $\mathbf{B}$ *typu* $n \times k$ *a* $\mathrm{h}(\mathbf{B}) = n \leq k$, *platí* $\mathcal{M}(\mathbf{A}\mathbf{B}) = \mathcal{M}(\mathbf{A})$,

(v) pro lib. p.s.d. matici $\mathbf{B}$ *platí* $\mathcal{M}(\mathbf{A}\mathbf{B}\mathbf{A}') = \mathcal{M}(\mathbf{A}\mathbf{B})$,

(vi) je-li $\mathbf{B}$ *p.s.d. matice a* $\mathcal{M}(\mathbf{A}') \subset \mathcal{M}(\mathbf{B})$, *platí* $\mathcal{M}(\mathbf{A}\mathbf{B}\mathbf{A}') = \mathcal{M}(\mathbf{A})$.

Lemma 3.4 *Nechť* $\mathbf{A}$, $\mathbf{B}$ *jsou libovolné matice typu* $m \times n$, *potom:*

(i) $\mathrm{h}(\mathbf{A}) = \dim[\mathcal{M}(\mathbf{A})]$,

(ii) $0 \leq \mathrm{h}(\mathbf{A}) \leq \min(m, n)$,

(iii) $\mathrm{h}(\mathbf{AA}') = \mathrm{h}(\mathbf{A}'\mathbf{A}) = \mathrm{h}(\mathbf{A}) = \mathrm{h}(\mathbf{A}')$,

(iv) $\mathrm{h}(\mathbf{A} + \mathbf{B}) \leq \mathrm{h}(\mathbf{A}) + \mathrm{h}(\mathbf{B})$,

(v) $\mathrm{h}(\mathbf{AB}) \leq \min\{\mathrm{h}(\mathbf{A}), \mathrm{h}(\mathbf{B})\}$,

(vi) $\mathrm{h}(\mathbf{CAD}) = \mathrm{h}(\mathbf{A})$ *pro regulární matice* $\mathbf{C}_{m\times m}$ *a* $\mathbf{D}_{n\times n}$.

Lemma 3.5 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je čtvercová matice typu* $m \times m$, *potom:*

(i) $\mathrm{h}(\mathbf{A}) = m \Leftrightarrow \mathbf{A}$ *je regulární matice,*

(ii) je-li $\mathbf{A}$ *idempotentní, platí* $\mathrm{h}(\mathbf{A}) = \mathrm{Tr}(\mathbf{A})$.

Lemma 3.6 *Pro libovolnou p.s.d. matici* $\mathbf{A}_{n\times n}$ *a libovolnou matici* $\mathbf{B}$ *platí*

$$\mathcal{M}(\mathbf{A}, \mathbf{B}) = \mathcal{M}(\mathbf{A} + \mathbf{BB}').$$

Definice 3.4 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je matice typu* $m \times n$ *a* $\mathbf{W}$ *je p.s.d. matice typu* $m \times m$, *přičemž* $\mathcal{M}(\mathbf{A}) \subset \mathcal{M}(\mathbf{W})$. *Matici* $\mathbf{P}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}}$ *s vlastnostmi*

$$\left(\mathbf{P}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}}\right)^2 = \mathbf{P}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}}, \qquad \mathbf{W}\mathbf{P}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}} = \left(\mathbf{P}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}}\right)'\mathbf{W}, \qquad \mathcal{M}(\mathbf{P}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}}) = \mathcal{M}(\mathbf{A})$$

nazveme projekční maticí na prostor $\mathcal{M}(\mathbf{A})$ *v seminormě* $\mathbf{W}$.

Poznámka 3.1 *Je-li* $\mathbf{W} = \mathbf{I}$, *pak* $\mathbf{P}_{\mathbf{A}}$ *označuje projektor na prostor* $\mathcal{M}(\mathbf{A})$ *v Eukleidovské normě.*

Lemma 3.7 *Pro libovolné matice* $\mathbf{A}_{n\times k}$ *a* $\mathbf{B}_{n\times l}$ *platí*

$$\mathcal{M}(\mathbf{A}, \mathbf{B}) = \mathcal{M}(\mathbf{M}_{\mathbf{B}}\mathbf{A}, \mathbf{B}), \quad \textit{kde } \mathbf{M}_{\mathbf{B}} = \mathbf{I} - \mathbf{P}_{\mathbf{B}}.$$

Lemma 3.8 *Pro matice* $\mathbf{A}_{k\times n}$ *a* $\mathbf{B}_{l\times n}$ *a* $\mathbf{K}_{\mathbf{B}}$ *typu* $n \times (n - \mathrm{h}(\mathbf{B}))$ *s vlastností* $\mathrm{Ker}(\mathbf{B}) = \mathcal{M}(\mathbf{K}_{\mathbf{B}}) = \mathcal{M}(\mathbf{M}_{\mathbf{B}'})$ *platí*

$$\mathrm{h}\begin{pmatrix}\mathbf{A}\\ \mathbf{B}\end{pmatrix} = \mathrm{h}\left(\mathbf{AK}_{\mathbf{B}}\right) + \mathrm{h}(\mathbf{B}) = \mathrm{h}\left(\mathbf{AM}_{\mathbf{B}'}\right) + \mathrm{h}(\mathbf{B}).$$

Lemma 3.9 *Jestliže* $\mathbf{P}_{\mathbf{A}}$ *je projektor na prostor* $\mathcal{M}(\mathbf{A})$ *v Eukleidovské normě, potom* $\mathbf{M}_{\mathbf{A}} = \mathbf{I} - \mathbf{P}_{\mathbf{A}}$ *je projektor na prostor* $[\mathcal{M}(\mathbf{A})]^{\perp} = \mathcal{K}er(\mathbf{A}')$ *v Eukleidovské normě.*

3.1.2 Zobecněná maticová inverze, g-inverze

Definice 3.5 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je matice typu* $m \times n$*. Matici* $\mathbf{G}$ *typu* $n \times m$ *s vlastností:*

$$\mathbf{AGA} = \mathbf{A}$$

nazýváme zobecněnou inverzní maticí (g-inverzí) k matici $\mathbf{A}$ *a značíme ji* $\mathbf{A}^-$*. Třída všech takových matic se značí* $\mathcal{A}^-$*.*

Lemma 3.10 *Zobecněná inverzní matice vždy existuje, není však dána jednoznačně. Třída všech g-inverzí k matici* $\mathbf{A}$ *je dána předpisem*

$$\mathcal{A}^- = \left\{\mathbf{A}^- + \mathbf{U} - \mathbf{A}^-\mathbf{AUAA}^- \colon \mathbf{U} \text{ libovolné}\right\}$$

nebo ekvivalentně

$$\mathcal{A}^- = \left\{\mathbf{A}^- + \mathbf{V}(\mathbf{I} - \mathbf{AA}^-) + (\mathbf{I} - \mathbf{A}^-\mathbf{A})\mathbf{W} \colon \mathbf{V}, \mathbf{W} \text{ libovolné}\right\}.$$

Lemma 3.11 (zobecnění Cauchyovy–Schwarzovy nerovnosti) *Nechť* $\boldsymbol{x}, \boldsymbol{y}$ *jsou reálné vektory stejné dimenze, potom*

$$(\boldsymbol{x}'\boldsymbol{y})^2 \leq \left(\boldsymbol{x}'\mathbf{Z}^-\boldsymbol{x}\right)\left(\boldsymbol{y}'\mathbf{Z}\boldsymbol{y}\right),$$

kde $\mathbf{Z}$ *je libovolná p.s.d. matice a* $\boldsymbol{x} \in \mathcal{M}(\mathbf{Z})$*.*

Lemma 3.12 *Pro libovolnou matici* $\mathbf{A}$ *a její g-inverzi platí:*

(i) $\mathbf{A}^-\mathbf{A}$ *i* $\mathbf{AA}^-$ *jsou idempotentní matice,*

(ii) $\mathrm{h}(\mathbf{A}) = \mathrm{h}(\mathbf{A}^-\mathbf{A}) = \mathrm{h}(\mathbf{AA}^-)$*,*

(iii) $\mathrm{h}(\mathbf{A}) \leq \mathrm{h}(\mathbf{A}^-)$*,*

(iv) $(\mathbf{A}')^- = (\mathbf{A}^-)'$*,* $[(\mathbf{A}')^-]' = \mathbf{A}^-$*,*

(v) $\mathbf{BA}^-\mathbf{A} = \mathbf{B} \Leftrightarrow \mathcal{M}(\mathbf{B}') \subset \mathcal{M}(\mathbf{A}')$*, tj.* $\exists\mathbf{D} \colon \mathbf{B} = \mathbf{DA}$*,*

(vi) $\mathbf{AA}^-\mathbf{B} = \mathbf{B} \Leftrightarrow \mathcal{M}(\mathbf{B}) \subset \mathcal{M}(\mathbf{A})$*, tj.* $\exists\mathbf{D} \colon \mathbf{B} = \mathbf{AD}$*,*

(vii) $\mathbf{A} = \mathbf{A}(\mathbf{A}'\mathbf{A})^-\mathbf{A}'\mathbf{A} = \mathbf{AA}'(\mathbf{AA}')^-\mathbf{A}$*,*

(viii) $\mathbf{A}^- = \mathbf{A}^{-1}$*, je-li* $\mathbf{A}$ *regulární,*

(ix) $\mathbf{A}^- = \mathbf{A}$*, je-li* $\mathbf{A}$ *symetrická a idempotentní.*

Lemma 3.13 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je matice typu* $m \times n$*, potom*

(i) $\mathrm{h}(\mathbf{A}) = n \Rightarrow \mathbf{A}^- = (\mathbf{A}'\mathbf{A})^{-1}\mathbf{A}'$ *a* $\mathbf{A}^-\mathbf{A} = \mathbf{I}_n$ *(levá g-inverze),*

(ii) $\mathrm{h}(\mathbf{A}) = m \Rightarrow \mathbf{A}^- = \mathbf{A}'(\mathbf{A}\mathbf{A}')^{-1}$ *a* $\mathbf{A}\mathbf{A}^- = \mathbf{I}_m$ *(pravá g-inverze),*

(iii) $\mathbf{B}_{n\times n}$,$\mathbf{C}_{m\times m}$ *regulární matice* $\Rightarrow (\mathbf{CAB})^- = \mathbf{B}^{-1}\mathbf{A}^-\mathbf{C}^{-1}$.

Lemma 3.14 *Nechť* $\mathbf{A}_{m\times n}$, $\mathbf{B}_{p\times n}$, $\mathbf{C}_{m\times q}$, *potom* $\mathbf{B}\mathbf{A}^-\mathbf{C}$ *je invariantní na volbu* $\mathbf{A}^-$*, jestliže* $\mathcal{M}(\mathbf{B}') \subset \mathcal{M}(\mathbf{A}')$ *a* $\mathcal{M}(\mathbf{C}) \subset \mathcal{M}(\mathbf{A})$.

Lemma 3.15 *Nechť* $\mathbf{A}_{m\times n}$, $\mathbf{V}_{m\times m}$. *Matice* $\mathbf{A}(\mathbf{A}'\mathbf{V}\mathbf{A})^-\mathbf{A}'$ *je invariantní na volbu* $(\mathbf{A}'\mathbf{V}\mathbf{A})^-$ *a* $\mathrm{h}(\mathbf{A}(\mathbf{A}'\mathbf{V}\mathbf{A})^-\mathbf{A}') = \mathrm{h}(\mathbf{A})$*, jestliže* $\mathrm{h}(\mathbf{A}'\mathbf{V}\mathbf{A}) = \mathrm{h}(\mathbf{A})$.

Definice 3.6 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je typu* $m\times n$ *a* $\mathbf{N}$ *je p.s.d typu* $n\times n$. *Matici* $\mathbf{G}$ *s vlastností*

$$\min_{\mathbf{A}\boldsymbol{x}=\boldsymbol{y}} \|\boldsymbol{x}\|_{\mathbf{N}} = \|\mathbf{G}\boldsymbol{y}\|_{\mathbf{N}} \quad \forall \boldsymbol{y} \in \mathcal{M}(\mathbf{A}), \text{kde} \quad \|\boldsymbol{x}\|_{\mathbf{N}} = \sqrt{\boldsymbol{x}'\mathbf{N}\boldsymbol{x}}$$

se značí $\mathbf{A}^-_{m(\mathbf{N})}$. *Třída všech takových matic se označuje* $\mathcal{A}^-_{m(\mathbf{N})}$.

Lemma 3.16 *Matice* $\mathbf{G}$ *je prvkem* $\mathcal{A}^-_{m(\mathbf{N})}$ *právě tehdy, když platí*

$$\mathbf{AGA} = \mathbf{A} \quad a \quad \mathbf{NGA} = \mathbf{A}'\mathbf{G}'\mathbf{N}.$$

Lemma 3.17 *Je-li* $\mathbf{N}$ *p.d. matice, pak jsou následující podmínky ekvivalentní*

(i) $\mathbf{AGA} = \mathbf{A}$ *a* $\mathbf{NGA} = \mathbf{A}'\mathbf{G}'\mathbf{N}$,

(ii) $\mathbf{GAN}^{-1}\mathbf{A}' = \mathbf{N}^{-1}\mathbf{A}'$,

(iii) $\mathbf{GA} = \mathbf{P}_{\mathbf{N}^{-1}\mathbf{A}'}$, *kde* $\mathbf{P}$ *je projekční operátor.*

Lemma 3.18 *Je-li* $\mathbf{N}$ *p.s.d. matice, potom jedno z vyjádření* $\mathbf{A}^-_{m(\mathbf{N})}$ *je*

$$\mathbf{A}^-_{m(\mathbf{N})} = \begin{cases} \mathbf{N}^-\mathbf{A}'(\mathbf{A}\mathbf{N}^-\mathbf{A}')^- & \text{jestliže } \mathcal{M}(\mathbf{A}') \subset \mathcal{M}(\mathbf{N}), \\ (\mathbf{N}+\mathbf{A}'\mathbf{A})^-\mathbf{A}'[\mathbf{A}(\mathbf{N}+\mathbf{A}'\mathbf{A})^-\mathbf{A}']^- & \text{jinak.} \end{cases}$$

Lemma 3.19 *Nechť* $\mathbf{N}$ *je p.s.d. matice typu* $n \times n$, σ *kladné číslo a* $\mathbf{A}$ *libovolná matice typu* $m \times n$*, potom platí*

$$\mathcal{A}^-_{m(\mathbf{N})} = \mathcal{A}^-_{m(\sigma^2\mathbf{N})} = \mathcal{A}^-_{m(\mathbf{N}+\mathbf{A}'\mathbf{A})}.$$

Definice 3.7 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je matice typu* $m \times n$, $\mathbf{M}$ *p.s.d. matice typu* $n \times n$. *Matici* $\mathbf{G}$ *s vlastností*

$$\inf_{\boldsymbol{x}} \|\mathbf{A}\boldsymbol{x} - \boldsymbol{y}\|_{\mathbf{M}} = \|\mathbf{AG}\boldsymbol{y} - \boldsymbol{y}\|_{\mathbf{M}} \quad \forall \boldsymbol{y} \in \mathbb{R}^m \quad \forall \boldsymbol{x} \in \mathbb{R}^n$$

označujeme $\mathbf{A}^-_{l(\mathbf{M})}$. *Třídu všech takových matic značíme* $\mathcal{A}^-_{l(\mathbf{M})}$.

Lemma 3.20 *Pro matici* $\mathbf{A}$ *typu* $m \times n$ *a p.s.d. matici* $\mathbf{M}$ *typu* $n \times n$ *platí*

(i) $\mathbf{G} \in \mathcal{A}^-_{l(\mathbf{M})} \Leftrightarrow \mathbf{MAGA} = \mathbf{MA}$, $(\mathbf{AG})'\mathbf{M} = \mathbf{MAG}$,

(ii) $\mathcal{A}^-_{l(\mathbf{M})} = \{(\mathbf{A}'\mathbf{MA})^-\mathbf{A}'\mathbf{M} + [\mathbf{I} - \mathbf{A}'\mathbf{MA}]\mathbf{U} : \mathbf{U} \quad \text{libovolná}\}$,

(iii) $(A'_{m(\mathbf{M})})^- = (\mathcal{A}^-_{l(\mathbf{M}^{-1})})'$.

Definice 3.8 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je typu* $m \times n$ *a* $\mathbf{M}_{m\times m}$, $\mathbf{N}_{n\times n}$ *p.s.d. matice. Potom se matice* $\mathbf{G}$ *s vlastností*

$$\|\mathbf{G}\boldsymbol{y}\|_{\mathbf{N}} \leq \left\|\mathbf{A}^-_{l(\mathbf{M})}\boldsymbol{y}\right\| \quad \forall \boldsymbol{y} \in \mathbb{R}^m,\ \forall \mathbf{A}^-_{l(\mathbf{M})} \in \mathcal{A}^-_{l(\mathbf{M})}$$

označuje $\mathbf{A}^+_{\mathbf{M},\mathbf{N}}$. *Je-li* $\mathbf{M} = \mathbf{I}$, $\mathbf{N} = \mathbf{I}$, *potom se* $\mathbf{G}$ *nazývá Mooreova–Penroseova g-inverze matice* $\mathbf{A}$ *a značí se* $\mathbf{A}^+$.

Lemma 3.21 *Matice* $\mathbf{A}^+$ *je dána jednoznačně a splňuje tyto podmínky*

$$\begin{aligned} \mathbf{AA}^+\mathbf{A} &= \mathbf{A}, & \left(\mathbf{AA}^+\right)' &= \mathbf{AA}^+, \\ \mathbf{A}^+\mathbf{AA}^+ &= \mathbf{A}^+, & \left(\mathbf{A}^+\mathbf{A}\right)' &= \mathbf{A}^+\mathbf{A}. \end{aligned}$$

Lemma 3.22 *Mooreova–Penroseova matice* $\mathbf{A}^+$ *má tyto vlastnosti*

(i) $(\mathbf{A}^+)^+ = \mathbf{A}^+$,

(ii) $\mathrm{h}(\mathbf{A}) = \mathrm{h}(\mathbf{A}^+) = \mathrm{h}(\mathbf{AA}^+) = \mathrm{h}(\mathbf{A}^+\mathbf{A})$,

(iii) $\mathbf{A}'\mathbf{AA}^+ = \mathbf{A}' = \mathbf{A}^+\mathbf{AA}'$,

(iv) $\mathbf{A}'(\mathbf{A}^+)'\mathbf{A}^+ = \mathbf{A}^+ = \mathbf{A}^+(\mathbf{A}^+)'\mathbf{A}'$,

(v) $(\mathbf{A}'\mathbf{A})^+ = \mathbf{A}^+(\mathbf{A}')^+$ *a* $(\mathbf{AA}')^+ = (\mathbf{A}')^+\mathbf{A}^+$,

(vi) $\mathbf{A}^+ = (\mathbf{A}'\mathbf{A})^+\mathbf{A}' = \mathbf{A}'(\mathbf{AA}')^+$,

(vii) $\mathbf{A} = \mathbf{0} \Leftrightarrow \mathbf{A}^+ = \mathbf{0}$,

(viii) $\mathbf{AB} = \mathbf{0} \Leftrightarrow \mathbf{B}^+\mathbf{A}^+ = \mathbf{0}$,

(ix) $\mathbf{A}^+\mathbf{B} = \mathbf{0} \Leftrightarrow \mathbf{A}'\mathbf{B} = \mathbf{0}$,

(x) $\mathcal{M}(\mathbf{A}') = \mathcal{M}(\mathbf{A}^+) = \mathcal{M}(\mathbf{A}^+\mathbf{A})$,

(xi) $\mathcal{M}(\mathbf{A}) = \mathcal{M}(\mathbf{A}^+) = \mathcal{M}(\mathbf{A}^+\mathbf{A})$, *je-li* $\mathbf{A}$ *symetrická.*

Lemma 3.23 *Nechť matice* $\mathbf{A}$ *je typu* $m \times n$, *matice* $\mathbf{B}$ *typu* $n \times k$ *a matice* $\mathbf{C}$ *typu* $l \times m$, *potom*

a) $\mathcal{M}(\mathbf{B}) \subset \mathcal{M}(\mathbf{A}') \Rightarrow \mathbf{A}^+\mathbf{A}\mathbf{B} = \mathbf{B}$,

b) $\mathcal{M}(\mathbf{C}') \subset \mathcal{M}(\mathbf{A}) \Rightarrow \mathbf{C}\mathbf{A}\mathbf{A}^+ = \mathbf{C}$.

Lemma 3.24 *Jestliže matice* $\mathbf{A}$, $\mathbf{B}$ *jsou čtvercové, symetrické, stejného řádu a splňují* $\mathbf{A}\mathbf{B} = \mathbf{0}$, *potom platí* $(\mathbf{A}+\mathbf{B})^+ = \mathbf{A}^+ + \mathbf{B}^+$.

Lemma 3.25 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je matice typu* $m \times n$ *a* $\mathbf{W}$ *je p.s.d. matice typu* $m \times m$, *potom*

a) $$(\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+ = (\mathbf{W}+\mathbf{A}\mathbf{A}')^+ - (\mathbf{W}+\mathbf{A}\mathbf{A}')^+\mathbf{A}\left[\mathbf{A}'(\mathbf{W}+\mathbf{A}\mathbf{A}')^-\mathbf{A}\right]^- \times \\ \times \mathbf{A}'(\mathbf{W}+\mathbf{A}\mathbf{A}')^+,$$

b) je-li $\mathcal{M}(\mathbf{A}) \subset \mathcal{M}(\mathbf{W})$, *můžeme psát*

$$(\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+ = \mathbf{W}^+ - \mathbf{W}^+\mathbf{A}\left(\mathbf{A}'\mathbf{W}^-\mathbf{A}\right)^-\mathbf{A}'\mathbf{W}^+,$$

c) je-li $\mathbf{W}$ *p.d., lze psát dokonce*

$$(\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+ = \mathbf{W}^{-1} - \mathbf{W}^{-1}\mathbf{A}\left(\mathbf{A}'\mathbf{W}^{-1}\mathbf{A}\right)^-\mathbf{A}'\mathbf{W}^{-1},$$

Lemma 3.26 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je matice typu* $m \times n$ *a* $\mathbf{W}$ *je p.s.d. matice typu* $m \times m$, *potom*

a) $$(\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+ = \mathbf{M}_\mathbf{A}(\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+ = (\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+\mathbf{M}_\mathbf{A} = \\ = \mathbf{M}_\mathbf{A}(\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+\mathbf{M}_\mathbf{A},$$

b) $(\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+ = (\mathbf{W}+\mathbf{A}\mathbf{A}')^+\mathbf{M}_\mathbf{A}{}^{(\mathbf{W}+\mathbf{A}\mathbf{A}')^+}$,

c) $(\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+(\mathbf{W}+\mathbf{A}\mathbf{A}')^+(\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+ = (\mathbf{M}_\mathbf{A}\mathbf{W}\mathbf{M}_\mathbf{A})^+$.

Lemma 3.27 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je matice typu* $m \times n$, $\mathbf{W}$ *je p.s.d. matice typu* $m \times m$ *a* $\mathcal{M}(\mathbf{A}) \subset \mathcal{M}(\mathbf{W})$, *potom*

a) $(\mathbf{M_A W M_A})^+ = \mathbf{W}^+ \mathbf{M_A W}^+$,

b) $(\mathbf{M_A W M_A})^+ \mathbf{W} (\mathbf{M_A W M_A})^+ = (\mathbf{M_A W M_A})^+$.

Poznámka 3.2 *V předchozím lemmatu není v bodě b) předpoklad* $\mathcal{M}(\mathbf{A}) \subset \subset \mathcal{M}(\mathbf{W})$ *nutný.*

Lemma 3.28 *Nechť* $\mathbf{A}$ *je matice typu* $m \times n$, $\mathbf{W}$ *a* $\mathbf{V}$ *jsou p.s.d matice typu* $m \times m$ *a* $n \times n$. *Nechť* $\mathcal{M}(\mathbf{K_A}) = \mathcal{K}er(\mathbf{A})$, $\mathcal{M}(\mathbf{A}) \subset \mathcal{M}(\mathbf{W})$ *a* $\mathcal{M}(\mathbf{A}') \subset \mathcal{M}(\mathbf{V})$, *potom explicitní vyjádření projektorů jsou*

$$\mathbf{P}_{\mathbf{A}}^{\mathbf{W}} = \mathbf{A} (\mathbf{A}'\mathbf{W}\mathbf{A})^- \mathbf{A}'\mathbf{W},$$
$$\mathbf{P}_{\mathbf{K_A}}^{\mathbf{V}} = \mathbf{I} - \mathbf{V}^- \mathbf{A}' \left(\mathbf{A}\mathbf{V}^-\mathbf{A}'\right)^- \mathbf{A}.$$

Vyjádření pro $\mathbf{P}_{\mathbf{K_A}}^{\mathbf{V}}$ *není jednoznačné. Jednoznačný předpis pro tento projektor je*

$$\mathbf{P}_{\mathbf{K_A}}^{\mathbf{V}} = \mathbf{I} - \mathbf{V}^+ \mathbf{A}' \left(\mathbf{A}\mathbf{V}^-\mathbf{A}'\right)^- \mathbf{A} = \mathbf{I} - \mathbf{V}^+ \mathbf{A}' \left(\mathbf{A}\mathbf{V}^+\mathbf{A}'\right)^- \mathbf{A}.$$

V případě, že $\mathbf{W} = \mathbf{I}$, *máme*

$$\mathbf{P}_{\mathbf{A}'} = \mathbf{A}^+ \mathbf{A}.$$

Lemma 3.29 (Pandora-Box matice) *Nechť* $\mathbf{V}$ *je p.s.d. matice typu* $n \times n$ *a* $\mathbf{X}$ *libovolná matice typu* $n \times k$, *potom*

$$\begin{pmatrix} \mathbf{V}, & \mathbf{X} \\ \mathbf{X}', & \mathbf{0} \end{pmatrix}^- = \begin{pmatrix} \mathbf{C}_1, & \mathbf{C}_2 \\ \mathbf{C}_3, & -\mathbf{C}_4 \end{pmatrix},$$

kde

$$\mathbf{V}\mathbf{C}_1\mathbf{X} = \mathbf{0}, \quad \mathbf{X}'\mathbf{C}_1\mathbf{V} = \mathbf{0}, \quad \mathbf{V}\mathbf{C}_1'\mathbf{X} = \mathbf{0}, \quad \mathbf{X}'\mathbf{C}_1'\mathbf{V} = \mathbf{0},$$
$$\mathbf{X}\mathbf{C}_2'\mathbf{V} = \mathbf{X}\mathbf{C}_4\mathbf{X}', \quad \mathbf{X}\mathbf{C}_3\mathbf{V} = \mathbf{X}\mathbf{C}_4\mathbf{X}', \quad \mathbf{X}\mathbf{C}_4\mathbf{X}' = \mathbf{X}\mathbf{C}_4'\mathbf{X}',$$
$$\mathbf{V}\mathbf{C}_1\mathbf{V}\mathbf{C}_1\mathbf{V} = \mathbf{V}\mathbf{C}_1\mathbf{V} = \mathbf{V}\mathbf{C}_1'\mathbf{V}, \quad \mathbf{X}'\mathbf{C}_1\mathbf{X} = \mathbf{0}, \quad \mathbf{X}'\mathbf{C}_1'\mathbf{X} = \mathbf{0},$$
$$\mathbf{C}_2 \in (\mathcal{X}')^-_{m(\mathbf{V})}, \quad \mathbf{C}_3' \in (\mathcal{X}')^-_{m(\mathbf{V})}$$

a

$$(\mathbf{V}, \mathbf{X})^- = \begin{pmatrix} \mathbf{C}_1' \\ \mathbf{C}_2' \end{pmatrix} \quad \textit{nebo} \quad (\mathbf{V}, \mathbf{X})^- = \begin{pmatrix} \mathbf{C}_1 \\ \mathbf{C}_3 \end{pmatrix}.$$

Lemma 3.30 *Jedno z možných vyjádření Pandora-Box matice*

$$\begin{pmatrix} \mathbf{V}, & \mathbf{X} \\ \mathbf{X}', & \mathbf{0} \end{pmatrix}^{-} = \begin{pmatrix} \mathbf{C}_1, & \mathbf{C}_2 \\ \mathbf{C}_3, & -\mathbf{C}_4 \end{pmatrix},$$

je dáno vztahy

$$\begin{aligned} \mathbf{C}_1 &= (\mathbf{M}_{\mathbf{X}}\mathbf{V}\mathbf{M}_{\mathbf{X}})^{+}, \\ \mathbf{C}_2 &= (\mathbf{X}')^{-}_{m(\mathbf{V})}, \\ \mathbf{C}_3 &= \left[(\mathbf{X}')^{-}_{m(\mathbf{V})}\right]', \\ \mathbf{C}_4 &= \left[(\mathbf{X}')^{-}_{m(\mathbf{V})}\right]' \mathbf{V} \, (\mathbf{X}')^{-}_{m(\mathbf{V})}. \end{aligned}$$

3.2 Lineární modely

Přestože se v práci zabývám modelováním biologických systémů s využitím lineárních modelů s podmínkami, uvedu v této kapitole nejprve několik definic a tvrzení pro lineární modely bez podmínek a teprve poté zavedu lineární metody s podmínkami. Terminologie a značení je zčásti převzato z [1] a [2], kde lze nalézt i explicitně neuvedené důkazy tvrzení.

3.2.1 Lineární model bez podmínek

Definice 3.9 *Nechť* $\mathbf{Y} = (Y_1, Y_2, \ldots, Y_n)'$ *je náhodný vektor,* $\mathbf{X}_{n\times k}$ *je daná matice a* $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \beta_2, \ldots, \beta_k)'$ *neznámý vektor parametrů z parametrického prostoru* $\mathbb{R}^k$*. Jestliže*

a) $E\mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$*,*

b) $\mathrm{var}\mathbf{Y} = E\left[(\mathbf{Y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta})\,(\mathbf{Y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta})'\right] = \boldsymbol{\Sigma}$*, nezávislé na* $\boldsymbol{\beta}$*,*

potom řekneme, že $\mathbf{Y}$ *se řídí lineárním modelem, což značíme* $\mathbf{Y} \sim_n (\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Sigma})$*.*

Matice $\boldsymbol{\Sigma}$ může být známá nebo předpokládáme, že je tvaru $\boldsymbol{\Sigma}(\vartheta) = \sum_{i=1}^{p} \vartheta_i \mathbf{V}_i$, kde $\boldsymbol{\vartheta} = (\vartheta_1, \vartheta_2, \ldots, \vartheta_p)'$ je neznámý vektor z prostoru $\underline{\vartheta} \subset \mathbb{R}^p$ a matice $\mathbf{V}_i$, $i = 1, 2, \ldots, p$ jsou známé, typu $n \times n$, symetrické a p.s.d. Dále budeme předpokládat, že $k < n$.

Je-li $\mathrm{h}(\mathbf{X}) = k$ a $\boldsymbol{\Sigma}$ je p.d., hovoříme o *regulárním* lineárním modelu, jinak se jedná o model *singulární.*

Definice 3.10 *Řekneme, že* $\widehat{\boldsymbol{\beta}}(\mathbf{Y})$*, stručně* $\widehat{\boldsymbol{\beta}}$*, je lineárním odhadem vektoru* $\boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^k$*, existuje-li taková matice* $\mathbf{U}_{k\times n}$*, že* $\widehat{\boldsymbol{\beta}} = \mathbf{U}\mathbf{Y}$*.*

Definice 3.11 *Říkáme, že lineární odhad $\widehat{\boldsymbol{\beta}}$ je nejlepším nestranným lineárním odhadem (BLUE) vektoru $\boldsymbol{\beta}$, platí-li*

(i) $\widehat{\boldsymbol{\beta}}$ je nestranný lineární odhad, tj. $E_{\boldsymbol{\beta}}(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) = \boldsymbol{\beta}$, $\forall \beta \in \mathbb{R}^k$,

(ii) je-li $\boldsymbol{\beta}^*$ jiný nestranný lineární odhad $\boldsymbol{\beta}$, potom $\left[\mathrm{var}\boldsymbol{\beta}^* - \mathrm{var}\widehat{\boldsymbol{\beta}}\right]$ je p.s.d. matice.

Poznámka 3.3 *Symbol $E_{\boldsymbol{\beta}}(\widehat{\boldsymbol{\beta}})$ chápeme ve smyslu*

$$E_{\boldsymbol{\beta}_0}(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) = \int_{\mathbb{R}^k} \boldsymbol{u} f(\boldsymbol{u}, \boldsymbol{\beta}_0) d\boldsymbol{u},$$

kde $f(\cdot, \boldsymbol{\beta}_0)$ je hustota pravděpodobnosti odhadu $\widehat{\boldsymbol{\beta}}$ při dané hodnotě $\boldsymbol{\beta}_0$ parametru $\boldsymbol{\beta}$.

Definice 3.12 *Lineární funkce $h(\boldsymbol{\beta}) = \boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}$ parametru $\boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^k$ je nestranně lineárně odhadnutelná právě tehdy, když existuje $\boldsymbol{l} \in \mathbb{R}^n$ takové, že pro každé $\boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^k$ platí $E_{\boldsymbol{\beta}}(\boldsymbol{l}'\mathbf{Y}) = \boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}$. Výraz $\boldsymbol{l}'\mathbf{Y}$ pak nazýváme nestranný lineární odhad funkce $h(\cdot)$.*

Definice 3.13 *$\widehat{\boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}}$ je nejlepší nestranný lineární odhad (BLUE) funkce $h(\boldsymbol{\beta}) = \boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}$, $\beta \in \mathbb{R}^k$, je-li nestranným lineárním odhadem a pro každý jiný nestranný lineární odhad $\boldsymbol{l}'\mathbf{Y}$ funkce $h(\cdot)$ platí $\mathrm{var}(\boldsymbol{l}'\mathbf{Y}) \geq \mathrm{var}(\widehat{\boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}})$.*

Lemma 3.31 *Lineární funkce $h(\boldsymbol{\beta}) = \boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}$, $\boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^k$ je nestranně odhadnutelná právě tehdy, když $\boldsymbol{h} \in \mathcal{M}(\mathbf{X}')$.*

Poznámka 3.4 *Funkce $h(\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta}$ je nestranně odhadnutelná. Navíc v regulárním lineárním modelu je libovolná lineární funkce $\boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}$ (tedy i $\boldsymbol{\beta}$) nestranně odhadnutelná, protože v tomto případě prostor $\mathcal{M}(\mathbf{X}')$ splývá s celým $\mathbb{R}^k$.*

Pro odhady nestranně odhadnutelných funkcí lze využít Pandora-Box matici (lemma 3.29), jak naznačuje následující věta.

Věta 3.1 *Jsou-li matice $\mathbf{C}_1$, $\mathbf{C}_2$, $\mathbf{C}_3$, $\mathbf{C}_4$ dány rovností (Pandora-Box matice)*

$$\begin{pmatrix} \boldsymbol{\Sigma}, & \mathbf{X} \\ \mathbf{X}', & \mathbf{0} \end{pmatrix}^- = \begin{pmatrix} \mathbf{C}_1, & \mathbf{C}_2 \\ \mathbf{C}_3, & -\mathbf{C}_4 \end{pmatrix}.$$

potom BLUE nestranně odhadnutelné funkce $h(\boldsymbol{\beta}) = \boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}$, $\boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^k$, $\boldsymbol{h} \in \mathcal{M}(\mathbf{X}')$ v lineárním modelu je dán vztahem

$$\widehat{\boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}} = \boldsymbol{h}'\mathbf{C}_3\mathbf{Y} \quad \text{nebo} \quad \widehat{\boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}} = \boldsymbol{h}'\mathbf{C}_2'\mathbf{Y}$$

s varianční maticí

$$\operatorname{var}(\widehat{\boldsymbol{h}'\boldsymbol{\beta}}) = \boldsymbol{h}'\mathbf{C}_4\boldsymbol{h},$$

přičemž

$$\mathcal{P}\left\{\boldsymbol{h}'\mathbf{C}_3\mathbf{Y} = \boldsymbol{h}'\mathbf{C}_2'\mathbf{Y}\right\} = 1.$$

Důkaz. Viz [2] (Th. 1.1.6, str. 23).

Často se využívá lineární model, ve kterém $\boldsymbol{\Sigma} = \sigma^2\mathbf{V}$.

Věta 3.2 *Uvažujme model*

$$\mathbf{Y} \sim_n (\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \sigma^2\mathbf{V}), \quad \boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^k,\ \sigma^2 \in (0,\infty), \tag{3.1}$$

kde $\mathrm{h}(\mathbf{X}_{n\times k}) = k < n$ *a* $\mathbf{V}_{n\times n}$ *je známá p.d. matice. Potom BLUE vektoru* $\boldsymbol{\beta}$ *je*

$$\widehat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{X}'\mathbf{V}^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{V}^{-1}\mathbf{Y}$$

a jeho kovarianční matice

$$\operatorname{var}(\widehat{\boldsymbol{\beta}}) = \sigma^2(\mathbf{X}'\mathbf{V}^{-1}\mathbf{X})^{-1}. \tag{3.2}$$

Nestranný a invariantní odhad parametru σ^2 *je*

$$\widehat{\sigma}^2 = (\mathbf{Y} - \mathbf{X}\widehat{\boldsymbol{\beta}})'\mathbf{V}^{-1}(\mathbf{Y} - \mathbf{X}\widehat{\boldsymbol{\beta}})/(n-k). \tag{3.3}$$

Má-li observační vektor $\mathbf{Y}$ *normální rozdělení, pak je* $\widehat{\sigma}^2$ *BLUE* σ^2*, přičemž*

$$\widehat{\sigma}^2 \sim \sigma^2\frac{\chi^2_{n-k}(0)}{n-k}.$$

Odhady $\widehat{\boldsymbol{\beta}}$ *a* $\widehat{\sigma}^2$ *jsou stochasticky nezávislé.*

Důkaz. viz [1] (Věta IV.1.1, str. 81).

Věta 3.3 *Nechť* $\mathbf{Y} \sim_n (\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \sigma^2\mathbf{V})$*, kde* $\mathbf{V}_{n\times n}$ *je známá p.s.d. matice,* $\sigma > 0$ *neznámý parametr a (Pandora-Box matice)*

$$\begin{pmatrix} \mathbf{V}, & \mathbf{X} \\ \mathbf{X}', & \mathbf{0} \end{pmatrix}^{-} = \begin{pmatrix} \mathbf{C}_1, & \mathbf{C}_2 \\ \mathbf{C}_3, & -\mathbf{C}_4 \end{pmatrix},$$

potom nestranný odhad $\widehat{\sigma}^2$ *je dán vztahem*

$$\widehat{\sigma}^2 = \frac{\mathbf{Y}'\mathbf{C}_1\mathbf{Y}}{\operatorname{Tr}(\mathbf{C}_1\mathbf{V})}.$$

Důkaz. Viz [2] (Th. 1.2.2, str. 34).

3.2.2 Lineární modely s podmínkami

Definice 3.14 *Mějme lineární model* $\mathbf{Y} \sim_n (\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}, \boldsymbol{\Sigma})$, *kde* $\mathbf{b} + \mathbf{B}\boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$, $\mathbf{X}_{n\times k}$, $\mathbf{B}_{q\times k}$ *jsou dané matice a* $\mathbf{b} \in \mathcal{M}(\mathbf{B})$, *potom říkáme, že* $\mathbf{Y}$ *se řídí lineárním modelem s podmínkami typu I (LMI).*

Poznámka 3.5 *Lineární model (LMI) lze přepsat do tvaru*

$$\begin{pmatrix} \mathbf{Y} \\ -\mathbf{b} \end{pmatrix} \sim_{n+q} \left[\begin{pmatrix} \mathbf{X} \\ \mathbf{B} \end{pmatrix} \boldsymbol{\beta}; \begin{pmatrix} \boldsymbol{\Sigma} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{pmatrix} \right]$$

a použít pro odhady vztahy z vět 3.1 a 3.3 s využitím lemma 3.30 pro vyjádření matic $\mathbf{C}_1$ $\mathbf{C}_2$, $\mathbf{C}_3$ *a* $\mathbf{C}_4$.

Definice 3.15 *Mějme lineární model* $\mathbf{Y} \sim_n (\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\Sigma})$, *kde* $\mathbf{b}+\mathbf{B}_1\boldsymbol{\beta}_1+\mathbf{B}_2\boldsymbol{\beta}_2 = \mathbf{0}$, $\mathbf{X}$, $\mathbf{B}_1$, $\mathbf{B}_2$ *jsou dané matice typu* $n \times k_1$, $q \times k_1$, $q \times k_2$ *a* $\mathbf{b} \in \mathcal{M}(\mathbf{B}_1, \mathbf{B}_2)$, *potom říkáme, že* $\mathbf{Y}$ *se řídí lineárním modelem s podmínkami typu II (LMII).*

Poznámka 3.6 *Lineární model (LMII) lze přepsat do tvaru*

$$\begin{pmatrix} \mathbf{Y} \\ -\mathbf{b} \end{pmatrix} \sim_{n+q} \left[\begin{pmatrix} \mathbf{X} & \mathbf{0} \\ \mathbf{B}_1 & \mathbf{B}_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta}_1 \\ \boldsymbol{\beta}_2 \end{pmatrix}; \begin{pmatrix} \boldsymbol{\Sigma} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{pmatrix} \right].$$

Dále už se budeme zabývat jen modely s podmínkami typu II, a to jen takovými modely, které jsou regulární.

Definice 3.16 *Mějme lineární model (LMII)* $\mathbf{Y} \sim_n (\mathbf{X}\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\Sigma})$, $\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\boldsymbol{\beta}_1 + \mathbf{B}_2\boldsymbol{\beta}_2 = \mathbf{0}$. *Model nazveme regulární, jestliže je matice* $\boldsymbol{\Sigma}(\boldsymbol{\vartheta})$ *pozitivně definitní pro každé* $\boldsymbol{\vartheta} \in \underline{\vartheta} \subset \mathbb{R}^p$ *a pro hodnosti jednotlivých matic platí:* $\mathrm{h}(\mathbf{X}_{n\times k_1}) = k_1 < n$, $\mathrm{h}(\mathbf{B}_1, \mathbf{B}_2) = q < k_1 + k_2$, $\mathrm{h}(\mathbf{B}_2) = k_2 < q$.

Věta 3.4 *Nechť je (LMII) regulární, potom BLUE parametru* $\boldsymbol{\beta}_1$ *je dáno vztahem*

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}} = \left[\mathbf{I} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' \left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^+ \mathbf{B}_1\right] \mathbf{C}^{-1}\mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{Y} - \\ - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' \left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^+ \mathbf{b}, \qquad (3.4)$$

kde $\mathbf{C} = \mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{X}$ *a*

$$\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^+ = \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1} - \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1} \\ \times \mathbf{B}_2 \left[\mathbf{B}_2' \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1} \mathbf{B}_2\right]^{-1} \mathbf{B}_2' \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1},$$

a BLUE parametru $\boldsymbol{\beta}_2$ *je*

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}} = -\left[\mathbf{B}_2' \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1} \mathbf{B}_2\right]^{-1} \mathbf{B}_2' \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1} \\ \times \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{Y} + \mathbf{b}\right). \qquad (3.5)$$

Varianční matice těchto odhadů jsou

$$\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}}\right) = \mathbf{C}^{-1} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1},$$
$$\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}}\right) = \left[\mathbf{B}_2'(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2')^{-1}\mathbf{B}_2\right]^{-1} - \mathbf{I}$$

a kovarianční matice je

$$\operatorname{cov}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}}, \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}}\right) = -\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2')^{-1}\mathbf{B}_2 \times \left[\mathbf{B}_2'(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2')^{-1}\mathbf{B}_2\right]^{-1}.$$

Důkaz. Využijeme metodu nejmenších čtverců. Hledáme vázaný extrém funkce $(\mathbf{Y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta_1})'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}(\mathbf{Y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta_1})$ za podmínky $\mathbf{b} + \mathbf{B_1}\boldsymbol{\beta_1} + \mathbf{B_2}\boldsymbol{\beta_2} = \mathbf{0}$. Lagrangeova pomocná funkce je tedy tvaru

$$\Phi(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}) = (\mathbf{Y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta_1})'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}(\mathbf{Y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta_1}) - 2\boldsymbol{\lambda}'(\mathbf{b} + \mathbf{B_1}\boldsymbol{\beta_1} + \mathbf{B_2}\boldsymbol{\beta_2}),\ \boldsymbol{\lambda} \in \mathbb{R}^q$$

Poněvadž $\frac{\partial \boldsymbol{u}'\boldsymbol{x}}{\partial \boldsymbol{x}} = \boldsymbol{u}$ a $\frac{\partial \boldsymbol{x}'\mathbf{A}\boldsymbol{x}}{\partial \boldsymbol{x}} = \mathbf{A}'\boldsymbol{x} + \mathbf{A}\boldsymbol{x}$, platí

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Phi(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \boldsymbol{\beta_1}} &= 2\mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{X}\boldsymbol{\beta_1} - 2\mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{Y} - 2\mathbf{B}_1'\boldsymbol{\lambda}, \\ \frac{\partial \Phi(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \boldsymbol{\beta_2}} &= -2\mathbf{B}_2'\boldsymbol{\lambda} \end{aligned}$$

Položíme-li obě parciální derivace rovny nule získáme nejprve z první rovnice pro $\boldsymbol{\lambda} = \mathbf{0}$ odhad parametru $\boldsymbol{\beta_1}$, který nerespektuje podmínky, tj.

$$\widehat{\boldsymbol{\beta_1}} = (\mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{Y},$$

a po označení $\mathbf{C} = \mathbf{X}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{X}$ odhad, který respektuje podmínky

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}} = \widehat{\boldsymbol{\beta_1}} + \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\boldsymbol{\lambda}. \tag{3.6}$$

Dosadíme-li toto řešení do rovnice podmínek modelu, získáme spolu s parciální derivací Lagrangeovy funkce podle parametru $\boldsymbol{\beta_2}$ položenou nule soustavu rovnic

$$\begin{pmatrix} \mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1', & \mathbf{B_2} \\ \mathbf{B}_1', & \mathbf{0} \end{pmatrix}\begin{pmatrix} \boldsymbol{\lambda} \\ \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -(\mathbf{b} + \mathbf{B_1}\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}) \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}. \tag{3.7}$$

S využitím lemma 3.30 pak dostaneme

$$\begin{pmatrix} \mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1', & \mathbf{B}_2 \\ \mathbf{B}_2', & \mathbf{0} \end{pmatrix}^{-} = \begin{pmatrix} \boxed{1}, & \boxed{2} \\ \boxed{3}, & \boxed{4} \end{pmatrix},$$

kde

$$\begin{aligned}
\boxed{1} &= (\mathbf{M}_{\mathbf{B}_2}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B}_2})^+, \\
\boxed{2} &= (\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}, \\
\boxed{3} &= [(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}]', \\
\boxed{4} &= -[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}]'\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}.
\end{aligned}$$

Máme tedy

$$\begin{pmatrix} \boldsymbol{\lambda} \\ \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\boxed{1}\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}\right) \\ -\boxed{3}\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}\right) \end{pmatrix} \tag{3.8}$$

a pro odhady parametrů $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}}$, $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}}$ vztahy

$$\begin{aligned}
\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}} &= \widehat{\boldsymbol{\beta}_1} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\boxed{1}\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}\right), \\
\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}} &= -\boxed{3}\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}\right).
\end{aligned}$$

Dle lemma 3.18 vyjádříme

$$(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')} = (\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2')^-\mathbf{B}_2\left[\mathbf{B}_2'(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2')^-\mathbf{B}_2\right]^-,$$

a můžeme psát

$$\begin{aligned}
\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}} = \left[\mathbf{I} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^+\mathbf{B}_1\right]\widehat{\boldsymbol{\beta}_1} - \\
- \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^+\mathbf{b},
\end{aligned}$$

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}} = -\left[\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^-\mathbf{B}_2\right]^-\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^-\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\beta}_1}\right).$$

Matici $(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2')$ můžeme zapsat jako součin regulárních matic

$$\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B_1'} + \mathbf{B_2}\mathbf{B_2'} = (\mathbf{B_1}, \mathbf{B_2})\begin{pmatrix} \mathbf{C}^{-1} & ,\mathbf{0} \\ \mathbf{0} & ,\mathbf{I} \end{pmatrix}\begin{pmatrix} \mathbf{B_1'} \\ \mathbf{B_2'} \end{pmatrix},$$

proto místo g-inverzních matic

$$\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^- \quad \text{a} \quad \left[\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^-\mathbf{B}_2\right]^-$$

můžeme použít obyčejné inverzní matice, čímž získáme vztahy (3.4) a (3.5).

Kovarianční matici odhadů $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}}_1$ a $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}}_2$ získáme ze vztahu

$$\operatorname{var}\left[\begin{pmatrix}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}}_1\\ \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}}_2\end{pmatrix}\right] = \begin{pmatrix}\mathbf{I}-\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\\ -\left[(\mathbf{B}_2')^{-}_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\mathbf{B}_1\end{pmatrix}\operatorname{var}(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_1)$$
$$\times\left(\mathbf{I}-\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}, -\mathbf{B}_1'(\mathbf{B}_2')^{-}_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right).$$

Jelikož $\operatorname{var}(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_1)=\mathbf{C}^{-1}$, s využitím lemma 3.27 můžeme psát

$$\begin{aligned}\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}}_1\right) &= \left[\mathbf{I}-\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\right]\mathbf{C}^{-1}\\ &\quad\times\left[\mathbf{I}-\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\right]\\ &= \mathbf{C}^{-1}-2\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}+\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\\ &\quad\times\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\\ &= \mathbf{C}^{-1}-\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}.\end{aligned}$$

Podobně, označíme-li

$$\mathbf{H}=\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'+\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-}\mathbf{B}_2,$$

máme

$$\begin{aligned}\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}}_2\right) &= \left[(\mathbf{B}_2')^{-}_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'(\mathbf{B}_2')^{-}_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\\ &= \mathbf{H}^{-}\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'+\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'+\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-}\\ &= \mathbf{H}^{-}\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'+\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'+\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'-\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)\\ &\quad\times\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'+\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-}\\ &= \mathbf{H}^{-1}\mathbf{H}\mathbf{H}^{-1}-\mathbf{H}^{-1}\mathbf{H}\mathbf{H}\mathbf{H}^{-1}\\ &= \left[\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'+\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-}\mathbf{B}_2\right]^{-1}-\mathbf{I}.\end{aligned}$$

A konečně s využitím lemma 3.26 a $\mathbf{M_{B_2}B_2} = \mathbf{0}$ (plyne z vlastností projekční matice) je

$$\begin{aligned}
\operatorname{cov}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}_1}, \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}_2}\right) &= -\left[\mathbf{I} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M_{B_2}B_1C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M_{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\right]\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'(\mathbf{B}_2')^{-}_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')} \\
&= -\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} + \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' \\
&\quad \times \left(\mathbf{M_{B_2}B_1C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M_{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} \\
&= -\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} \\
&\quad + \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M_{B_2}B_1C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M_{B_2}}\right)^{+}\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2' - \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right) \\
&\quad \times \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} \\
&= -\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} \\
&\quad + \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M_{B_2}B_1C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M_{B_2}}\right)^{+}\mathbf{I}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} \\
&\quad - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M_{B_2}B_1C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M_{B_2}}\right)^{+}\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} \\
&= -\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} \\
&\quad + \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M_{B_2}B_1C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M_{B_2}}\right)^{+}\mathbf{M_{B_2}}\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} \\
&\quad - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M_{B_2}B_1C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M_{B_2}}\right)^{+}\mathbf{M_{B_2}}\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\mathbf{B}_2\mathbf{H}^{-} \\
&= -\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2 \\
&\quad \times \left[\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-}\mathbf{B}_2\right]^{-1}
\end{aligned}$$

Tím je tvrzení dokázáno. ■

Poznámka 3.7 *Jestliže v modelu (LMII) je* $\boldsymbol{\Sigma} = \sigma^2\mathbf{V}$, *kde* $\sigma^2 \in (0, \infty)$ *je neznámý parametr a* $\mathbf{V}$ *je daná p.d. matice, potom BLUE parametrů* $\boldsymbol{\beta_1}$ *a* $\boldsymbol{\beta_2}$ *lze určit i bez znalosti* σ^2. *Stačí odhad* $\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}$ *určit ze vztahu* $\widehat{\boldsymbol{\beta_1}} = (\mathbf{X}'\mathbf{V}^{-1}\mathbf{X})^{-1}\mathbf{X}'\mathbf{V}^{-1}\mathbf{Y}$ *a* $\mathbf{C}$ *položit rovno* $\mathbf{X}'\mathbf{V}^{-1}\mathbf{X}$

Věta 3.5 *Jestliže v modelu (LMII) pro kovarianční matici observačního vektoru platí* $\boldsymbol{\Sigma} = \sigma^2\mathbf{V}$, *invariantní a nestranný odhad disperze je tvaru*

$$\widehat{\sigma}^2 = \frac{(\mathbf{Y} - \mathbf{X}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}})\mathbf{V}^{-1}(\mathbf{Y} - \mathbf{X}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}})}{n + q - (k_1 + k_2)}. \tag{3.9}$$

Jestliže je v tomto modelu observační vektor normálně rozdělený, potom pro odhad (3.9) platí

$$\widehat{\sigma}^2 \sim \sigma^2\frac{\chi^2_{n+q-(k_1+k_2)}(0)}{n + q - (k_1 + k_2)}.$$

Důkaz (dle [1], str. 134). Nechť $\mathbf{K_1}$ a $\mathbf{K_2}$ jsou matice typu $k_1 \times (k_1 + k_2 - q)$ a $k_2 \times (k_1 + k_2 - q)$ s vlastností

$$\mathcal{K}er(\mathbf{B_1}, \mathbf{B_2}) = \mathcal{M} \begin{pmatrix} \mathbf{K_1} \\ \mathbf{K_2} \end{pmatrix}.$$

Uvažujeme-li $\boldsymbol{\beta_0} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_{1,0}} \\ \boldsymbol{\beta_{2,0}} \end{pmatrix}$ libovolný vektor, pro který platí

$$\mathbf{b} + \mathbf{B_1}\boldsymbol{\beta_{1,0}} + \mathbf{B_2}\boldsymbol{\beta_{2,0}} = \mathbf{0},$$

lze pak uvažovaný model přepsat do tvaru

$$\mathbf{Y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta_{1,0}} \sim N_n(\mathbf{X}\mathbf{K_1}\boldsymbol{\gamma}, \sigma^2\mathbf{V}),$$
$$\begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_{1,0}} \\ \boldsymbol{\beta_{2,0}} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \mathbf{K_1} \\ \mathbf{K_2} \end{pmatrix} \boldsymbol{\gamma}, \boldsymbol{\gamma} \in \mathbb{R}^{k_1+k_2-q}.$$

Potom také

$$\mathbf{Y} - \mathbf{X}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}} = \mathbf{Y} - \mathbf{X}\boldsymbol{\beta_{1,0}} - \mathbf{X}\mathbf{K_1}\widehat{\boldsymbol{\gamma}}.$$

Nyní stačí použít větu 3.2 ■

Definice 3.17 *Nechť k n-rozměrnému observačnímu vektoru* $\mathbf{Y}$ *je přiřazena třída rozdělení pravděpodobností*

$$\mathcal{F} = \{F(\cdot, \boldsymbol{\beta}) : \boldsymbol{\beta} \in \underline{\beta}\}.$$

Nechť zobrazení

$$\mathcal{C}(\cdot) : \mathbb{R}^n \ \rightarrow \ \mathcal{B}^k \quad \left(\mathcal{B}^k \textit{ je třída borelovských množin v prostoru } \mathbb{R}^k\right)$$

(borelovská množina je prvkem takové třídy množin, která je uzavřená na spočetném sjednocení množin a na operaci komplement; tato třída je generována otevřenými množinami příslušného prostoru) má vlastnost

$$\forall\{\boldsymbol{\beta} \in \underline{\beta}\} \ P_\beta\{\boldsymbol{\beta} \in \mathcal{C}(\mathbf{Y})\} = 1 - \alpha.$$

Potom toto zobrazení, tj. náhodná množina $\mathcal{C}(\mathbf{Y})$*, se nazývá* $(1-\alpha)$*-konfidenční oblastí pro parametr* $\boldsymbol{\beta}$*. Má-li konfidenční oblast konkretní geometrický tvar (interval, elipsoid, apod.), používá se toto označení konfidenční oblasti; např.* 0.95*-konfidenční elipsoid.*

Následující věta poskytuje návod, jak spočítat konfidenční elipsoid pro model s podmínkami typu II.

Věta 3.6 *Nechť* $\mathbf{Y} \sim N_n(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta_1}, \sigma^2\mathbf{V})$. *Jestliže* $\boldsymbol{\gamma} = \mathbf{G_1}\boldsymbol{\beta_1} + \mathbf{G_2}\boldsymbol{\beta_2}$, *kde*

$$(\mathbf{G_1}, \mathbf{G_2})\mathrm{var}\left[\left(\begin{array}{c}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\\ \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}}\end{array}\right)\middle|\sigma^2\right]\left(\begin{array}{c}\mathbf{G_1}\\ \mathbf{G_2}\end{array}\right)$$

je pozitivně definitní matice, potom $(1-\alpha)$ *konfidenční elipsoid pro vektorovou funkci* $\boldsymbol{\gamma}$ *je*

$$\mathcal{E}_{1-\alpha}(\boldsymbol{\gamma}) =$$
$$= \left\{\mathbf{z} : \left[\mathbf{z} - (\mathbf{G_1}, \mathbf{G_2})\left(\begin{array}{c}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\\ \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}}\end{array}\right)\right]'\left[(\mathbf{G_1}, \mathbf{G_2})\left(\begin{array}{cc}\mathbf{W_{1,1}}, & \mathbf{W_{1,2}}\\ \mathbf{W_{2,1}}, & \mathbf{W_{2,2}}\end{array}\right)\left(\begin{array}{c}\mathbf{G_1}\\ \mathbf{G_2}\end{array}\right)\right]^{-1}\right.$$
$$\left.\times\left[\mathbf{z} - (\mathbf{G_1}, \mathbf{G_2})\left(\begin{array}{c}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\\ \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}}\end{array}\right)\right] \le \widehat{\sigma}^2 r F_{r,n+q-(k_1+k_2)}(1-\alpha)\right\},$$

kde $r = \mathrm{h}(\mathbf{G_1}, \mathbf{G_2})$, $\widehat{\sigma}^2$ *je dáno vztahem (3.9) z věty 3.5 a*

$$\sigma^2\left(\begin{array}{cc}\mathbf{W_{1,1}}, & \mathbf{W_{1,2}}\\ \mathbf{W_{2,1}}, & \mathbf{W_{2,2}}\end{array}\right) = \mathrm{var}\left[\left(\begin{array}{c}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\\ \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}}\end{array}\right)\middle|\sigma^2\right].$$

Důkaz. Označme

$$\boldsymbol{\beta} = \left(\begin{array}{c}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{array}\right) \quad \text{a} \quad \mathbf{G} = (\mathbf{G_1}, \mathbf{G_2}).$$

Potom zřejmě platí

$$\mathbf{G}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}} \sim N_r(\mathbf{G}\boldsymbol{\beta}, \sigma^2\mathbf{G}\left(\begin{array}{cc}\mathbf{W_{1,1}}, & \mathbf{W_{1,2}}\\ \mathbf{W_{2,1}}, & \mathbf{W_{2,2}}\end{array}\right)\mathbf{G}'),$$

kde, podle předpokladu, je matice

$$\sigma^2\mathbf{G}\left(\begin{array}{cc}\mathbf{W_{1,1}}, & \mathbf{W_{1,2}}\\ \mathbf{W_{2,1}}, & \mathbf{W_{2,2}}\end{array}\right)\mathbf{G}'$$

pozitivně definitní. Nyní použijeme známé Pearsonovo lemma:

Jestliže $\boldsymbol{\eta} \sim N_s(\mathbf{0}, \mathbf{W})$, potom $\boldsymbol{\eta}'\mathbf{W}^{-}\boldsymbol{\eta} \sim \chi^2_{r(\mathbf{W})}(0)$.

V našem případě tedy platí

$$(\mathbf{G}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}} - \mathbf{G}\boldsymbol{\beta})'\left[\mathbf{G}\left(\begin{array}{cc}\mathbf{W_{1,1}}, & \mathbf{W_{1,2}}\\ \mathbf{W_{2,1}}, & \mathbf{W_{2,2}}\end{array}\right)\mathbf{G}'\right]^{-1}(\mathbf{G}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}} - \mathbf{G}\boldsymbol{\beta}) \sim \sigma^2\chi^2_r(0)$$

a dle věty (3.5) máme

$$\widehat{\sigma}^2 \sim \sigma^2\frac{\chi^2_{n+q-(k_1+k_2)}(0)}{n+q-(k_1+k_2)},$$

přičemž obě náhodné proměnné jsou stochasticky nezávislé. Dále využijeme definici Fisherovy–Snedecorovy náhodné veličiny a získáme tak náhodnou veličinu

$$\frac{(\mathbf{G}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}} - \mathbf{G}\boldsymbol{\beta}^*)' \left[\mathbf{G}\begin{pmatrix} \mathbf{W_{1,1}}, & \mathbf{W_{1,2}} \\ \mathbf{W_{2,1}}, & \mathbf{W_{2,2}} \end{pmatrix}\mathbf{G}'\right]^{-1} (\mathbf{G}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}} - \mathbf{G}\boldsymbol{\beta}^*)}{r\widehat{\sigma}^2} \sim F_{r,n+q-(k_1+k_2)}.$$

Pro skutečnou hodnotu $\boldsymbol{\beta}^*$ vektoru $\boldsymbol{\beta}$ pak musí s pravděpodobností $1-\alpha$ platit

$$(\mathbf{G}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}} - \mathbf{G}\boldsymbol{\beta}^*)' \left[\mathbf{G}\begin{pmatrix} \mathbf{W_{1,1}}, & \mathbf{W_{1,2}} \\ \mathbf{W_{2,1}}, & \mathbf{W_{2,2}} \end{pmatrix}\mathbf{G}'\right]^{-1} (\mathbf{G}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}} - \mathbf{G}\boldsymbol{\beta}^*) \leq r\widehat{\sigma}^2 F_{r,n+q-(k_1+k_2)}(1-\alpha).$$

Se stejnou pravděpodobností však $\mathcal{E}_{1-\alpha}(\mathbf{G}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}}})$ pokrývá skutečnou hodnotu $\mathbf{G}\boldsymbol{\beta}^*$.

■

3.2.3 Linearizace nelineární struktury modelu

Pro linearizaci nelineárních statistických modelů se používá několik postupů. Přehled některých z nich lze nalézt např. v [1].

Dále budeme uvažovat jen linearizaci rozvojem do Taylorovy řady, u níž se předpokládá jistá apriorní znalost přibližné hodnoty $\boldsymbol{\beta_0}$ odhadovaného parametru $\boldsymbol{\beta}$ daného nelineárního statistického modelu. Postup linearizace je založen na rozvoji modelu do Taylorovy řady právě v bodě $\boldsymbol{\beta_0}$ se současným zanedbáním členů druhého a vyšších řádů.

Uvažujme nejprve obecný model $\mathbf{Y} \sim_n [\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}), \boldsymbol{\Sigma}]$, $\boldsymbol{\beta} \in \mathcal{V} \subset \mathbb{R}^k$, kde $\mathbf{f}\colon \mathcal{V} \to \mathbb{R}^n$ je známá funkce, která má spojité druhé derivace, $\boldsymbol{\Sigma}$ je známá pozitivně definitní (p.d.) matice, $\mathcal{V} \subset \mathbb{R}^k$ je parametrický prostor a $\mathbb{R}^k$ je k-dimenzionální eukleidovský prostor.

Tento model nazveme modelem se slabou nelinearitou pro určitý statistický problém, jestliže v Taylorově řadě funkce $\mathbf{f}(\cdot)$ v přibližné hodnotě parametru $\boldsymbol{\beta_0}$ můžeme členy druhého a vyššího řádu zanedbat bez významného poškození řešení daného problému.

Parametrický prostor $\mathcal{V}$ může mít několik tvarů pro různé druhy modelů:

- model bez podmínek, tzn. $\mathcal{V} = \mathbb{R}^k$,
- model s podmínkami typu I, tzn.

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}_I = \{\boldsymbol{\beta}\colon \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{0}\},$$

  kde $\mathbf{g}(\cdot)$ je známá q-dimenzionální vektorová funkce se spojitými druhými derivacemi a

- model s podmínkami typu II, tzn.

$$\mathcal{V} = \mathcal{V}_{II} = \left\{ \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} : \mathbf{h}(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}) = \mathbf{0} \right\},$$

kde $\mathbf{h}(\cdot)$ je známá q-dimenzionální funkce se spojitými druhými derivacemi.

Definice 3.18 *Batesovy a Wattsovy míry křivosti modelu*

$$\mathbf{Y} \sim_n [\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}), \boldsymbol{\Sigma}], \quad \boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^k, \tag{3.10}$$

v bodě $\boldsymbol{\beta}$ *jsou:*

- *vnitřní křivost*

$$K^{(int)}(\boldsymbol{\beta}) = \sup \left\{ \frac{\|\mathbf{M}_F^{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}} \boldsymbol{\kappa_s}\|_{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}}}{\|\mathbf{Fs}\|^2_{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}}} : \mathbf{s} \in \mathbb{R}^k \right\}, \tag{3.11}$$

- *parametrická křivost*

$$K^{(par)}(\boldsymbol{\beta}) = \sup \left\{ \frac{\|\mathbf{P}_F^{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}} \boldsymbol{\kappa_s}\|_{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}}}{\|\mathbf{Fs}\|^2_{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}}} : \mathbf{s} \in \mathbb{R}^k \right\}, \tag{3.12}$$

kde $\mathbf{F} = \partial \mathbf{f}(\mathbf{u})/\partial \mathbf{u}'|_{\mathbf{u}=\boldsymbol{\beta}}$, $\boldsymbol{\kappa_s} = (\mathbf{s}'\mathbf{F_1}\mathbf{s}, \ldots, \mathbf{s}'\mathbf{F_n}\mathbf{s})'$, $\mathbf{F_i} = \partial^2 f_i(\mathbf{u})/\partial \mathbf{u} \partial \mathbf{u}'|_{\mathbf{u}=\boldsymbol{\beta}}$, $i = 1, \ldots, n$, $\mathbf{M}_F^{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}} = \mathbf{I} - \mathbf{P}_F^{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}}$ *a* $\mathbf{P}_F^{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}}$ *je projekční matice na podprostor* $\mathcal{M}(\mathbf{F})$ *v normě* $\boldsymbol{\Sigma}^{-1}$.

Lemma 3.32 *Nechť matice* $\mathbf{F} = \partial \mathbf{f}(\mathbf{u})/\partial \mathbf{u}'|_{\mathbf{u}=\widehat{\boldsymbol{\beta}}}$, *kde* $\widehat{\boldsymbol{\beta}}$ *je libovolné řešení rovnice*

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{u}} [\mathbf{Y} - \mathbf{f}(\mathbf{u})]' \boldsymbol{\Sigma}^{-1} [\mathbf{Y} - \mathbf{f}(\mathbf{u})] = \mathbf{0}, \tag{3.13}$$

má plnou hodnost ve sloupcích. Potom nerovnost

$$\|\mathbf{y} - \mathbf{f}(\widehat{\boldsymbol{\beta}})\|_{\boldsymbol{\Sigma}^{-1}} < \frac{1}{K^{(int)}(\widehat{\boldsymbol{\beta}})}$$

implikuje pozitivní definitnost matice

$$\mathbf{H} = \frac{\partial^2}{\partial \mathbf{u} \partial \mathbf{u}'} \{ [\mathbf{y} - \mathbf{f}(\mathbf{u})]' \boldsymbol{\Sigma}^{-1} [\mathbf{y} - \mathbf{f}(\mathbf{u})] \} \Big|_{\mathbf{u}=\widehat{\boldsymbol{\beta}}}.$$

Důkaz. Viz [1] (Lemma VI.2.1.2, str. 227).

Řešení rovnice (3.13) je tzv. nelineární MNČ odhad neznámého vektoru $\boldsymbol{\beta}$ v modelu (3.10). Uvedené lemma říká, že pokud realizace $\mathbf{y}$ observačního vektoru $\mathbf{Y}$ leží dostatečně blízko varietě středních hodnot $\{\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta})\colon \boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^k\}$, pak má rovnice (3.13) právě jedno řešení.

Jestliže známe s „dostatečně vysokou přesností“ přibližnou hodnotu $\boldsymbol{\beta_0}$ neznámého parametru $\boldsymbol{\beta}$, jehož skutečná hodnota je $\boldsymbol{\beta}^*$, tzn. známe hodnotu $\boldsymbol{\beta_0}$ ležící „dostatečně blízko“ k hodnotě $\boldsymbol{\beta}^*$, můžeme funkci $\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta})$ v modelu (3.10) rozvinout do Taylorovy řady

$$\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}) = \mathbf{f}(\boldsymbol{\beta_0}) + \mathbf{F}(\boldsymbol{\beta_0})\boldsymbol{\delta\beta} + \frac{1}{2}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}) + \dots,$$

kde

$$\mathbf{F}(\boldsymbol{\beta_0}) = \partial\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta})/\partial\boldsymbol{\beta}'|_{\boldsymbol{\beta}=\boldsymbol{\beta_0}}, \quad \boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}) = (\boldsymbol{\delta\beta}'\mathbf{F_1}\boldsymbol{\delta\beta}, , \dots, \boldsymbol{\delta\beta}'\mathbf{F_n}\boldsymbol{\delta\beta})',$$
$$\mathbf{F_i} = \partial^2 f_i(\boldsymbol{\beta})/\partial\boldsymbol{\beta}\partial\boldsymbol{\beta}'|_{\boldsymbol{\beta}=\boldsymbol{\beta_0}}, \quad i = 1, \dots, n$$

a $\boldsymbol{\delta\beta} = \boldsymbol{\beta} - \boldsymbol{\beta_0}$. Jestliže zanedbáme členy druhého a vyšších řádů, místo obecného modelu (3.10) dostaneme linearizovaný model

$$\mathbf{Y} \sim_n \left([\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta_0}) + \partial\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta})/\partial\boldsymbol{\beta}'|_{\boldsymbol{\beta}=\boldsymbol{\beta_0}}\boldsymbol{\delta\beta}]\,, \boldsymbol{\Sigma}\right). \tag{3.14}$$

Obecná forma veličiny $K^{(int)}(\boldsymbol{\beta_0})$, $K^{(par)}(\boldsymbol{\beta_0})$ a podobných měr nelinearity je

$$C(\boldsymbol{\beta_0}) = \sup\left\{\frac{\sqrt{\boldsymbol{\alpha}'_{\boldsymbol{\delta u}}\mathbf{S}\boldsymbol{\alpha}_{\boldsymbol{\delta u}}}}{\boldsymbol{\delta u}'\mathbf{R}\boldsymbol{\delta u}}\colon \boldsymbol{\delta u} \in \mathbb{R}^k\right\},$$

kde

$$\boldsymbol{\alpha}_{\boldsymbol{\delta u}} = (\boldsymbol{\delta u}'\mathbf{A_1}\boldsymbol{\delta u}, \dots, \boldsymbol{\delta u}'\mathbf{A_r}\boldsymbol{\delta u})',$$

$\mathbf{A_1}, \dots, \mathbf{A_r}$ jsou $k \times k$ symetrické matice, $\mathbf{S}$ je $r \times r$ p.s.d. matice a $\mathbf{R}$ je $k \times k$ pozitivně definitní (p.d.) matice.

Algoritmus 3.1 *Následující kroky tvoří iterační proceduru pro určení* $C(\boldsymbol{\beta_0})$.

Krok 1: Zvolíme libovolný vektor $\boldsymbol{\delta u_1} \in \mathbb{R}^k$ *takový, že* $\boldsymbol{\delta u_1}'\boldsymbol{\delta u_1} = 1$.

Krok 2: Určíme vektor $\boldsymbol{\delta s}$

$$\boldsymbol{\delta s} = \mathbf{R}^{-1}(\mathbf{A_1}\boldsymbol{\delta u_1}, \dots, \mathbf{A_r}\boldsymbol{\delta u_1})\mathbf{S}\begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta u_1}'\mathbf{A_1}\boldsymbol{\delta u_1} \\ \vdots \\ \boldsymbol{\delta u_1}'\mathbf{A_r}\boldsymbol{\delta u_1} \end{pmatrix}$$

a použijeme ho pro určení vektoru $\boldsymbol{\delta u_2}$

$$\boldsymbol{\delta u_2} = \boldsymbol{\delta s}/\sqrt{\boldsymbol{\delta s}'\boldsymbol{\delta s}}.$$

Krok 3: – *Jestliže* $\boldsymbol{\delta u_2}' \boldsymbol{\delta u_1} \geq 1 - \varepsilon$, *kde* ε *je dostatečně malé kladné číslo, iterační proces ukončíme a* $C(\boldsymbol{\beta_0})$ *je určeno hodnotou*

$$C(\boldsymbol{\beta_0}) = \frac{\sqrt{\boldsymbol{\alpha}'_{\boldsymbol{\delta u_2}} \mathbf{S} \boldsymbol{\alpha}_{\boldsymbol{\delta u_2}}}}{\boldsymbol{\delta u_2}' \mathbf{R} \boldsymbol{\delta u_2}}.$$

– *Jestliže* $\boldsymbol{\delta u_2}' \boldsymbol{\delta u_1} < 1 - \varepsilon$, *vrátíme se ke kroku 1 s vektorem* $\boldsymbol{\delta u_2}$, *který použijeme místo vektoru* $\boldsymbol{\delta u_1}$.

Dále se budeme zabývat modelem s podmínkami typu II. Uvažujme tedy model $\mathbf{Y} \sim_n (\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta_1}), \boldsymbol{\Sigma})$ s podmínkami na parametr $\boldsymbol{\beta_1} \in \mathbb{R}^{k_1}$ i na parametr $\boldsymbol{\beta_2} \in \mathbb{R}^{k_2}$ (vyskytuje se pouze v podmínce) ve tvaru $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}) = \mathbf{0}$. Dále tento model i s podmínkami vyjádříme v kvadratickém tvaru

$$\mathbf{Y} - \mathbf{f_0} \sim_n \left(\mathbf{F} \boldsymbol{\delta\beta_1} + \frac{1}{2} \boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta_1}), \boldsymbol{\Sigma} \right)$$

s podmínkami $\mathbf{b} + \mathbf{B_1} \boldsymbol{\delta\beta_1} + \mathbf{B_2} \boldsymbol{\delta\beta_2} + \frac{1}{2} \boldsymbol{\omega}_{(\boldsymbol{\delta\beta_1}, \boldsymbol{\delta\beta_2})} = \mathbf{0}$.

Zde

$$\mathbf{b} = \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta_0}), \quad \mathbf{B_1} = \frac{\partial \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta_1}}\Big|_{\boldsymbol{\beta}=\boldsymbol{\beta_0}}, \quad \mathbf{B_2} = \frac{\partial \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta_2}}\Big|_{\boldsymbol{\beta}=\boldsymbol{\beta_0}}, \quad \mathbf{B} = (\mathbf{B_1}, \mathbf{B_2}),$$

$$\boldsymbol{\beta_0} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_{1,0}} \\ \boldsymbol{\beta_{2,0}} \end{pmatrix} \quad \text{a} \quad \{\boldsymbol{\omega}_{(\boldsymbol{\delta\beta_1}, \boldsymbol{\delta\beta_2})}\}_i = (\boldsymbol{\delta\beta_1}', \boldsymbol{\delta\beta_2}') \begin{pmatrix} \mathbf{A}, & \mathbf{B} \\ \mathbf{B}', & \mathbf{D} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix},$$

kde

$$\begin{aligned} \mathbf{A} &= \partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta}) / \partial \boldsymbol{\beta_1} \partial \boldsymbol{\beta_1}' \Big|_{\boldsymbol{\beta}=\boldsymbol{\beta_0}}, \\ \mathbf{B} &= \partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta}) / \boldsymbol{\delta\beta_1} \boldsymbol{\delta\beta_2}' \Big|_{\boldsymbol{\beta}=\boldsymbol{\beta_0}}, \\ \mathbf{D} &= \partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta}) / \partial \boldsymbol{\beta_2} \partial \boldsymbol{\beta_2}' \Big|_{\boldsymbol{\beta}=\boldsymbol{\beta_0}}, \end{aligned}$$

$i = 1, \ldots, q$.

Pro stručnější zápis používáme značení $\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}_0) = \mathbf{f}_0$ a $\mathbf{F}(\boldsymbol{\beta}_0) = \mathbf{F}$. Dále předpokládejme, že vektor $\boldsymbol{\delta\beta_2}$ je spojitá funkce vektoru $\boldsymbol{\delta\beta_1}$ se spojitými druhými derivacemi.

Lemma 3.33 *V rámci linearizovaného modelu*

$$\mathbf{Y} - \mathbf{f_0} \sim_n (\mathbf{F} \boldsymbol{\delta\beta_1}, \boldsymbol{\Sigma}), \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} \in \left\{ \begin{pmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{v} \end{pmatrix} : \mathbf{b} + \mathbf{B_1} \mathbf{u} + \mathbf{B_2} \mathbf{v} = \mathbf{0} \right\}, \quad (3.15)$$

$\mathrm{h}(\mathbf{F}) = k_1 < n$, $\mathrm{h}(\mathbf{B_1}, \mathbf{B_2}) = q < k_1 + k_2$, $\mathrm{h}(\mathbf{B_2}) = k_2 < q$, *BLUE parametru*

$$\begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix}$$

je (viz věta 3.4)

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}} = \widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B_1}'[\mathbf{M_{B_2}}(\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B_1}')\mathbf{M_{B_2}}]^{+}(\mathbf{b} + \mathbf{B_1}\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}), \tag{3.16}$$

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}} = -[(\mathbf{B_2}')^{-}_{m(\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B_1}')}]'(\mathbf{b} + \mathbf{B_1}\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}), \tag{3.17}$$

kde $\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}} = \mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}(\mathbf{Y} - \mathbf{f_0})$ *je BLUE v rámci modelu* $\mathbf{Y} - \mathbf{f_0} \sim_n (\mathbf{F}\boldsymbol{\delta\beta_1}, \boldsymbol{\Sigma})$ *bez podmínek a* $\mathbf{C} = \mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{F}$*; kovarianční matice je*

$$\operatorname{var}\begin{pmatrix} \widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}} \\ \widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \tilde{\mathbf{A}}, & \tilde{\mathbf{B}} \\ \tilde{\mathbf{B}}', & \tilde{\mathbf{D}} \end{pmatrix}, \tag{3.18}$$

kde

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{A}} &= (\mathbf{M}_{\mathbf{B_1}'\mathbf{M_{B_2}}}\mathbf{C}\mathbf{M}_{\mathbf{B_1}'\mathbf{M_{B_2}}})^{+}, \\ \tilde{\mathbf{B}} &= -\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B_1}'(\mathbf{B_2}')^{-}_{m(\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B_1}')}, \\ \tilde{\mathbf{D}} &= [\mathbf{B_2}'(\mathbf{B_1}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B_1}' + \mathbf{B_2}\mathbf{B_2}')^{-1}\mathbf{B_2}]^{-1} - \mathbf{I}. \end{aligned}$$

Důkaz. Analogicky důkazu věty 3.4.

Poznámka 3.8 *Vztahy (3.16) a (3.17) lze dle lemma 3.18 a lemma 3.25 přepsat ve tvaru:*

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}} = \widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{T} - \mathbf{T}\mathbf{B}_2\left[\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2\right]^{-1}\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\right]\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}\right), \tag{3.19}$$

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}} = -\left[\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2\right]^{-1}\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}\right), \tag{3.20}$$

kde $\mathbf{T} = \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}$.

Kapitola 4

Vlastní řešení

4.1 Předpověď průtoku a tlaku krve při operacích aortokoronárního bypassu

Revaskularizace myokardu patří mezi nejčastější kardiochirurgické zákroky. Při operacích bypassu v mimotělním oběhu chirurg měří průtok krve štěpem v době, kdy je na aortě naložená svorka (do srdce nepřichází krev prostřednictvím koronárních cév, ale pouze měřeným štěpem), a později měří na tomtéž místě průtok po povolení svorky na aortě. Naměřené hemodynamické charakteristiky pomáhají ověřit kvalitu anastomózy, která ovlivňuje dlouhodobou úspěšnost revaskularizace koronárního řečiště. Nalezení modelu s jehož pomocí by bylo možné spolehlivě předpovědět průtok krve štěpem po povolení svorky na aortě na základě prvního měření při naložené svorce by vedlo ke snížení počtu měření se současným zachováním informace o objektu a tím i finančním a časovým úsporám. K předpovězení průtoku a tlaku krve po povolení svorky na aortě využiji jednak klasický regresní model, ale pokusím se odvodit pro tento případ i lineární model s podmínkami typu II. Numerické řešení bude v obou případech realizováno na datech získaných měřením při operacích aortokoronárního bypassu na Kardiochirurgické klinice Fakultní nemocnice v Olomouci [14].

4.1.1 Klasický lineární model

Klasický lineární regresní model vztahu mezi průtokem a tlakem krve v arteriálním štěpu v době naložené svorky na aortě a po povolení svorky je tvaru

$$\begin{pmatrix} \nu_{i,1} \\ \nu_{i,2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} \\ \beta_{21} & \beta_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \end{pmatrix}, \quad i = 1, 2, \ldots, n,$$

kde x_i a y_i jsou hodnoty průtoku a tlaku krve pacienta v čase před povolením svorky na aortě a $\nu_{i,1}$ a $\nu_{i,2}$ jsou predikované hodnoty těchto parametrů po povolení svorky. Náhodné chyby se v případě použití tohoto modelu vyskytují pouze v hodnotách $\nu_{i,1}$ a $\nu_{i,2}$.

Odhady parametrů a numerické výsledky

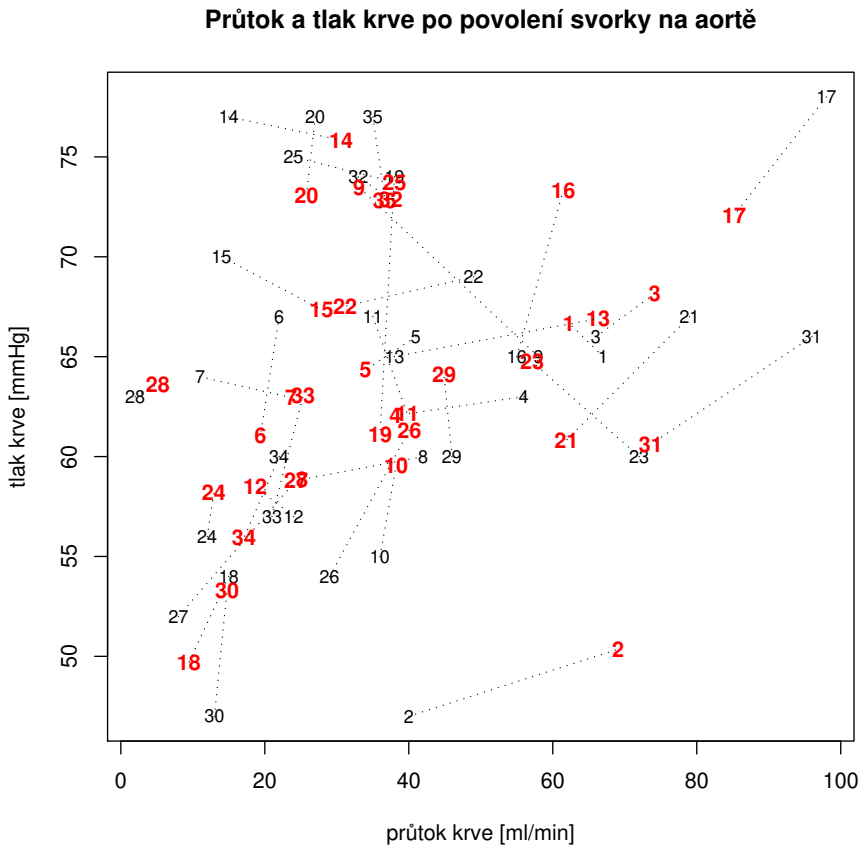
Parametry α_1 ,α_2, β_{11}, β_{12}, β_{21}, β_{22} jsou odhadnuty metodou nejmenších čtverců. Pro naše data získáme následující numerické výsledky:

$$\begin{pmatrix} \widehat{\alpha_1} \\ \widehat{\alpha_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -37.5357541 \\ 5.41508277 \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} \widehat{\beta_{11}} & \widehat{\beta_{12}} \\ \widehat{\beta_{21}} & \widehat{\beta_{22}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.8160014 & 0.04371230 \\ 0.5149256 & 0.86231796 \end{pmatrix}.$$

Na obr. 4.1 jsou znázorněny jednak naměřené (černě) ale i odhadnuté (červeně) hodnoty průtoku krve bypassem a tlaku krve po povolení svorky na aortě.

V následující tabulce jsou uvedena rezidua (ξ_i a η_i jsou naměřené hodnoty průtoku a tlaku krve po povolení svorky na aortě u i-tého pacienta):

$$\Delta\nu_{i,1} = \xi_i - \widehat{\nu_{i,1}}, \quad \Delta\nu_{i,2} = \eta_i - \widehat{\nu_{i,2}}, \quad i = 1, 2, \ldots, n.$$



Obrázek 4.1: Předpovězené a naměřené hodnoty tlaku krve a průtoku krve bypassem po povolení svorky na aortě pomocí klasického lineárního regresního modelu.

i	$\Delta\nu_{i,1}$ [ml/min]	$\Delta\nu_{i,2}$ [mmHg]	i	$\Delta\nu_{i,1}$ [ml/min]	$\Delta\nu_{i,2}$ [mmHg]
1	4.755632	-1.6873706	19	1.994299	12.8918760
2	-29.081885	-3.3589698	20	1.222446	3.9187773
3	-8.183313	-2.1616609	21	17.096106	6.1740059
4	17.847371	0.9421335	22	17.850910	1.4741677
5	7.014604	1.6611657	23	14.865490	-4.7441732
6	2.615402	5.9475165	24	-0.943813	-2.2032558
7	-12.678454	1.0480313	25	-14.017575	1.2630927
8	16.816167	1.1410596	26	-11.085708	-7.3266855
9	24.878433	-8.4746334	27	-16.367832	-6.8152281
10	-2.239855	-4.5583373	28	-3.124273	-0.6275093
11	-4.784632	4.8547088	29	1.105510	-4.0884886
12	5.344178	-1.5092420	30	-1.750268	-6.2916219
13	-28.324375	-1.9059321	31	22.371011	5.3806393
14	-15.586337	1.1569742	32	-4.502649	1.1254107
15	-13.885085	2.6490169	33	-4.310457	-6.0393933
16	-6.467764	-8.3236405	34	4.888954	4.0777119
17	12.780970	5.9082319	35	-1.686648	4.1691230
18	5.573440	4.3324992			

4.1.2 Využití lineárního modelu s podmínkami typu II

Předpoklad o bezchybnosti hodnot x_i a y_i, který je součásti klasického lineárního modelu, není v souladu s realitou. Model adekvátnější realitě je model, ve kterém se předpokládá, že i hodnoty x_i a y_i jsou realizací náhodných proměnných. Takovým je například pro náhodný vektor $\boldsymbol{\zeta} = (x_1, y_1, \ldots, x_n, y_n, \xi_1, \eta_1, \ldots, \xi_n, \eta_n)'$ model

$$E(\boldsymbol{\zeta}) = (\mu_{1,1}, \mu_{1,2}, \ldots, \mu_{n,1}, \mu_{n,2}, \nu_{1,1}, \nu_{1,2}, \ldots, \nu_{n,1}, \nu_{n,2})', \tag{4.1}$$

$$\mathrm{var}(\boldsymbol{\zeta}) = \sigma^2 \begin{pmatrix} \mathbf{I}_{2n} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I}_{2n} \end{pmatrix} \tag{4.2}$$

s podmínkami

$$\begin{pmatrix} E(\xi_i) \\ E(\eta_i) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \beta_3 & \beta_4 \\ \beta_5 & \beta_6 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E(x_i) \\ E(y_i) \end{pmatrix}, \quad i = 1, 2, \ldots, n, \tag{4.3}$$

kde x_i je průtok krve bypassem před povolením svorky, y_i je střední arteriální tlak krve před povolením svorky, ξ_i je průtok krve bypassem po povolení svorky a η_i je střední arteriální tlak krve po povolení svorky na aortě. Model je nelineární, neboť se v něm objevují součiny parametrů β a μ, proto bude provedena linearizace.

Linearizace modelu

Linearizací modelu provedeme rozvojem do Taylorovy řady. Cílem je získat vyjádření tvaru (3.15). Roli náhodného vektoru $\mathbf{Y}$ zde hraje náhodný vek-

tor $\boldsymbol{\zeta}$, vektor parametrů $\boldsymbol{\beta}_1 = (\mu_{1,1}, \mu_{1,2}, \ldots, \mu_{n,1}, \mu_{n,2}, \nu_{1,1}, \nu_{1,2}, \ldots, \nu_{n,1}, \nu_{n,2})'$, $\boldsymbol{\beta}_2 = (\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6)'$. Každý z parametrů modelu lze rozepsat

$$\mu_{i,j} = \mu_{i,j}^{(0)} + \delta\mu_{i,j}, \quad \nu_{i,j} = \nu_{i,j}^{(0)} + \delta\nu_{i,j}, \quad i = 1, 2, \ldots.., n, \quad j = 1, 2, \tag{4.4}$$

$$\beta_i = \beta_i^{(0)} + \delta\beta_i, \quad i = 1, 2, \ldots, 6, \tag{4.5}$$

kde $\mu_{i,j}^{(0)}, \nu_{i,j}^{(0)}$, $i = 1, 2, \ldots.., n$, $j = 1, 2$ a $\beta_i^{(0)}$, $i = 1, 2, \ldots, 6$ tvoří bod, ve kterém budeme provádět rozvoj do Taylorovy řady. V průběhu iteračního procesu výpočtu odhadu parametrů modelu to budou odhady parametrů z předchozí iterace.

Přepíšeme-li podmínky (4.3) s využitím (4.4) a (4.5), získáme pro $i = 1, 2, \ldots, n$

$$\left(\beta_1^{(0)} + \delta\beta_1\right) + \left(\beta_3^{(0)} + \delta\beta_3\right)\left(\mu_{i,1}^{(0)} + \delta\mu_{i,1}\right) + \\ + \left(\beta_4^{(0)} + \delta\beta_4\right)\left(\mu_{i,2}^{(0)} + \delta\mu_{i,2}\right) - \left(\nu_{i,1}^{(0)} + \delta\nu_{i,1}\right) = 0,$$

$$\left(\beta_2^{(0)} + \delta\beta_2\right) + \left(\beta_5^{(0)} + \delta\beta_5\right)\left(\mu_{i,1}^{(0)} + \delta\mu_{i,1}\right) + \\ + \left(\beta_6^{(0)} + \delta\beta_6\right)\left(\mu_{i,2}^{(0)} + \delta\mu_{i,2}\right) - \left(\nu_{i,2}^{(0)} + \delta\nu_{i,2}\right) = 0.$$

V maticovém vyjádření pak po zanedbání kvadratických členů můžeme psát

$$\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\boldsymbol{\delta\beta_1} + \mathbf{B}_2\boldsymbol{\delta\beta_2} = \mathbf{0},$$

kde

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\delta\beta_1} &= (\delta\mu_{1,1}, \delta\mu_{1,2}, \ldots, \delta\mu_{n,1}, \delta\mu_{n,2}, \delta\nu_{1,1}, \delta\nu_{1,2}, \ldots, \delta\nu_{n,1}, \delta\nu_{n,2})', \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} &= (\delta\beta_1, \delta\beta_2, \delta\beta_3, \delta\beta_4, \delta\beta_5, \delta\beta_6)', \end{aligned}$$

prvky vektoru $\mathbf{b}$

$$\begin{aligned} b_{2i-1} &= \beta_1^{(0)} + \beta_3^{(0)}\mu_{i,1}^{(0)} + \beta_4^{(0)}\mu_{i,2}^{(0)} - \nu_{i,1}^{(0)}, \\ b_{2i} &= \beta_2^{(0)} + \beta_5^{(0)}\mu_{i,1}^{(0)} + \beta_6^{(0)}\mu_{i,2}^{(0)} - \nu_{i,2}^{(0)}, \end{aligned}$$

$i = 1, 2, \ldots, n$, matice $\mathbf{B}_1$ je typu $2n \times 4n$ (čára odděluje prvních $2n$ sloupců)

$$\mathbf{B}_1 = \left(\begin{array}{cccccccc|cccccc} \beta_3^{(0)} & \beta_4^{(0)} & 0 & 0 & \ldots & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & \ldots & 0 & 0 \\ \beta_5^{(0)} & \beta_6^{(0)} & 0 & 0 & \ldots & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & \ldots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_3^{(0)} & \beta_4^{(0)} & \ldots & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & \ldots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_5^{(0)} & \beta_6^{(0)} & \ldots & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & \ldots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \ldots & \beta_3^{(0)} & \beta_4^{(0)} & 0 & 0 & 0 & 0 & \ldots & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \ldots & \beta_5^{(0)} & \beta_6^{(0)} & 0 & 0 & 0 & 0 & \ldots & 0 & -1 \end{array}\right)$$

a matice $\mathbf{B}_2$ je typu $2n \times 6$

$$\mathbf{B}_2 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \mu_{1,1}^{(0)} & \mu_{1,2}^{(0)} & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \mu_{1,1}^{(0)} & \mu_{1,2}^{(0)} \\ 1 & 0 & \mu_{2,1}^{(0)} & \mu_{2,2}^{(0)} & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \mu_{2,1}^{(0)} & \mu_{2,2}^{(0)} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & 0 & \mu_{n,1}^{(0)} & \mu_{n,2}^{(0)} & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \mu_{n,1}^{(0)} & \mu_{n,2}^{(0)} \end{pmatrix}.$$

Dostáváme tedy linearizovaný model

$$\mathbf{Z} \sim_{4n} \left(\mathbf{I}_{4n}\boldsymbol{\delta\beta_1}, \sigma^2 \begin{pmatrix} \mathbf{I}_{2n} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I}_{2n} \end{pmatrix} \right), \quad \mathbf{b} + \mathbf{B}_1\boldsymbol{\delta\beta_1} + \mathbf{B}_2\boldsymbol{\delta\beta_2} = \mathbf{0},$$

kde $\mathbf{Z} = \boldsymbol{\zeta} - \boldsymbol{\beta_1}^{(0)}$. Jde o případ regulárního lineárního modelu s podmínkami typu II. Pro odhady parametrů $\boldsymbol{\delta\beta_1}$, $\boldsymbol{\delta\beta_2}$ pak můžeme použít vztahy (3.19), (3.20).

Výpočet probíhá iteračně. Pro počáteční iteraci volíme

$$\mu_{i,1}^{(1)} = x_i, \quad \mu_{i,2}^{(1)} = y_i, \quad i = 1, 2, \ldots, n.$$

$$\nu_{i,1}^{(1)} = \xi_i, \quad \nu_{i,2}^{(1)} = \eta_i, \quad i = 1, 2, \ldots, n.$$

První iteraci parametrů $\beta_i^{(1)}$, $i = 1, 2, \ldots, 6$ získáme řešením soustavy rovnic podmínek modelu pro $\boldsymbol{\delta\beta_1} = \mathbf{0}$ a $\boldsymbol{\delta\beta_2} = \mathbf{0}$ ($\Rightarrow \mathbf{b} = \mathbf{0}$), tj. vlastně řešením soustavy

$$\mathbf{B}_2\boldsymbol{\beta_2}^{(1)} = \begin{pmatrix} \nu_{1,1}^{(1)} \\ \nu_{1,2}^{(1)} \\ \vdots \\ \nu_{n,1}^{(1)} \\ \nu_{n,2}^{(1)} \end{pmatrix},$$

kde prvky matice $\mathbf{B}_2$ jsou tvořeny první iterací vektoru $\boldsymbol{\beta_1}^{(1)}$.

Pro výpočet $(k+1)$-ní iterace parametrů linearizovaného modelu použijeme vztahy (3.19) a (3.20), tj. v případě našeho modelu

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\delta\beta}_1^{(k+1)} &= \mathbf{Z}^{(k)} - \mathbf{B}_1' \left[\mathbf{T} - \mathbf{T}\mathbf{B}_2 \left[\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2 \right]^{-1} \mathbf{B}_2'\mathbf{T} \right] \left(\mathbf{b}^{(k)} + \mathbf{B}_1\mathbf{Z}^{(k)} \right) \\ \boldsymbol{\delta\beta}_2^{(k+1)} &= -\left[\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2 \right]^{-1} \mathbf{B}_2'\mathbf{T} \left(\mathbf{b}^{(k)} + \mathbf{B}_1\mathbf{Z}^{(k)} \right) \end{aligned}$$

kde $\mathbf{T} = (\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2')^{-1}$ a

$$\mathbf{b}^{(k)} = \mathbf{B_1}\boldsymbol{\beta_1}^{(k)} + \begin{pmatrix} \beta_1^{(k)} \\ \beta_2^{(k)} \\ \beta_1^{(k)} \\ \beta_2^{(k)} \\ \vdots \\ \beta_1^{(k)} \\ \beta_2^{(k)} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{Z}^{(k)} = \boldsymbol{\zeta} - \boldsymbol{\beta_1}^{(k)},$$

přičemž pro sestavení matic $\mathbf{B_1}$ a $\mathbf{B_2}$ se použijí k-té iterace vektorů $\boldsymbol{\beta_1}^{(k)}$ a $\boldsymbol{\beta_2}^{(k)}$, které získáme ze vztahů

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\beta_1}^{(k)} &= \boldsymbol{\beta_1}^{(k-1)} + \boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)}, \\ \boldsymbol{\beta_2}^{(k)} &= \boldsymbol{\beta_2}^{(k-1)} + \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)}. \end{aligned}$$

Iterační výpočet je ukončen tehdy, jsou-li pro nějaké předem dané malé $\epsilon > 0$ splněny podmínky

$$\max\left\{\left|\delta\mu_{i,j}^{(k)}\right|,\ i = 1, 2, \ldots, n,\ j = 1, 2\right\} < \epsilon,$$

$$\max\left\{\left|\delta\nu_{i,j}^{(k)}\right|,\ i = 1, 2, \ldots, n,\ j = 1, 2\right\} < \epsilon,$$

$$\max\left\{\left|\delta\beta_{i}^{(k)}\right|,\ i = 1, 2, \ldots, 6\right\} < \epsilon,$$

Varianční matice pro výsledné odhady $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}}$, $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}$, resp. $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}$ a $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}}$ získáme užitím vztahu (3.18) a lemma 3.25, v našem případě ($\mathbf{C}^{-1} = \left(\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{F}\right)^{-1} = \sigma^2$)

$$\begin{aligned} \operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}}\right) &= \operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\right) = \sigma^2\left(\mathbf{I} - \mathbf{B}_1\left[\mathbf{M_{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1'\mathbf{M_{B_2}}\right]^{+}\mathbf{B}_1\right), \\ \operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\right) &= \operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}}\right) = \sigma^2\left(\left[\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\right]^{-1} - \mathbf{I}\right), \end{aligned}$$

kde, dle (3.9), odhadujeme σ^2 takto

$$\widehat{\sigma^2} = \frac{\left(\mathbf{Y} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\right)'\left(\mathbf{Y} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\right)}{4n + q - (k_1 + k_2)}.$$

Numerické výsledky v linearizovaném modelu

Pro účely předpovědi průtoku a tlaku krve po povolení svorky nás zajímá zejména odhad $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}}$. Pro stejná data jako v případě klasického lineárního regresního modelu získáme po 31 iteracích pro $\epsilon = 0.001$ tyto numerické výsledky

$$\begin{pmatrix} \widehat{\widehat{\beta}}_1 \\ \widehat{\widehat{\beta}}_2 \\ \widehat{\widehat{\beta}}_3 \\ \widehat{\widehat{\beta}}_4 \\ \widehat{\widehat{\beta}}_5 \\ \widehat{\widehat{\beta}}_6 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -130.2692838 \\ -13.5633327 \\ 0.9638320 \\ 1.8183163 \\ 0.0568606 \\ 1.1426065 \end{pmatrix}. \tag{4.6}$$

Kovarianční matice odhadu vektoru parametrů $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}}$ je

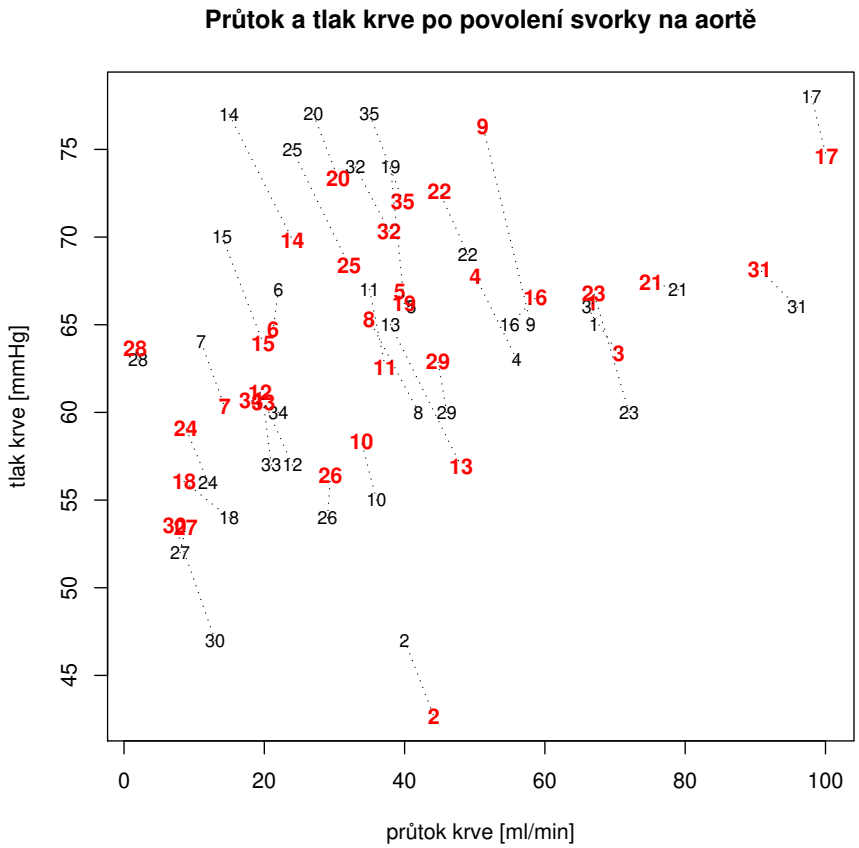
$$\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}}\right) = \begin{pmatrix} 939.2349 & 382.5698 & -1.3439 & -13.2179 & -0.5474 & -5.3839 \\ 382.5698 & 414.2096 & -0.5474 & -5.3839 & -0.5927 & -5.8292 \\ -1.3439 & -0.5474 & 0.0124 & 0.0108 & 0.0050 & 0.0044 \\ -13.2179 & -5.3839 & 0.0108 & 0.1939 & 0.0044 & 0.0790 \\ -0.5474 & -0.5927 & 0.0050 & 0.0044 & 0.0055 & 0.0048 \\ -5.3839 & -5.8292 & 0.0044 & 0.0790 & 0.0048 & 0.0855 \end{pmatrix} \tag{4.7}$$

a pro $n = 35$, $q = 2n$, $k_1 = 4n$ a $k_2 = 6$ máme $\widehat{\sigma^2} = 45.6942$.

Na obr. 4.2 jsou znázorněny jednak naměřené (černě) ale i odhadnuté (červeně) hodnoty průtoku krve bypassem a tlaku krve po povolení svorky na aortě pro linearizovaný model.

V následující tabulce jsou uvedena rezidua pro hodnoty po povolení svorky na aortě (druhá polovina hodnot vektoru $\mathbf{Z}$). Pro každou hodnotu i (označuje číslo pacienta) jsou v tabulce dvě hodnoty – první odpovídá reziduu průtoku krve $\Delta\nu_{i,1} = \xi_i - \widehat{\nu_{i,1}}$ [ml/min] a druhá reziduu tlaku krve $\Delta\nu_{i,2} = \eta_i - \widehat{\nu_{i,2}}$ [mmHg].

i		i		i		i		i	
1	0.2087	8	7.0443	15	-5.8571	22	4.0270	29	1.2408
	-1.2930		-5.2979		6.0740		-3.5866		-2.9295
2	-4.1558	9	6.8369	16	-3.6606	23	5.0165	30	5.7542
	4.3224		-11.3293		-1.5307		-6.7861		-6.5460
3	-4.5208	10	2.1562	17	-2.1200	24	3.1751	31	5.3732
	2.6686		-3.3430		3.3983		-3.0874		-2.1384
4	5.8752	11	-2.2448	18	6.4376	25	-8.0770	32	-4.8046
	-4.7482		4.4346		-2.0672		6.6286		3.6680
5	1.6859	12	4.6134	19	-1.9560	26	-0.4508	33	1.1313
	-0.8920		-4.1551		7.7932		-2.3827		-3.5367
6	0.7509	13	-10.0668	20	-3.5382	27	-0.8253	34	3.8534
	2.2835		8.0743		3.6722		-1.4700		-0.6691
7	-3.3525	14	-9.0299	21	3.8369	28	0.4045	35	-4.7616
	3.6857		7.1611		-0.4119		-0.6161		4.9523



Obrázek 4.2: Předpovězené a naměřené hodnoty tlaku krve a průtoku krve bypassem po povolení svorky na aortě pomocí linearizovaného modelu.

Linearizaci i výpočet hodnot parametrů v počáteční iteraci lze řešit i jiným způsobem, jak je popsáno v [14]. Počáteční iterace se zde počítá ze soustavy podmínek pro tři vybrané body reprezentující průtok a tlak krve před povolením svorky na aortě, tj. nevyužívá se v tomto případě g-inverzní matice. Dále se předpokládá $\mathbf{b} = 0$ a proto se každá iterace parametrů $\boldsymbol{\delta\beta_1}$, $\boldsymbol{\delta\beta_2}$ počítá z upravených vztahů

$$\boldsymbol{\delta\beta}_1^{(k+1)} = \mathbf{Z}^{(k)} - \mathbf{B}_1' \left[\mathbf{T} - \mathbf{T}\mathbf{B}_2 \left[\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2\right]^{-1} \mathbf{B}_2'\mathbf{T}\right] \mathbf{B}_1\mathbf{Z}^{(k)}$$
$$\boldsymbol{\delta\beta}_2^{(k+1)} = -\left[\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2\right]^{-1} \mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_1\mathbf{Z}^{(k)}$$

kde $\mathbf{T} = \left(\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}$ a odhady parametrů $\nu_{i,j}$, $i = 1, 2, \ldots, n$, $j = 1, 2$ se v každé iteraci korigují dle

$$\nu_{i,1}^{(kor)} = \beta_1^{(k)} + \beta_3^{(k)}\mu_{i,1}^{(k)} + \beta_4^{(k)}\mu_{i,2}^{(k)}, \quad i = 1, 2, \ldots, n$$
$$\nu_{i,2}^{(kor)} = \beta_2^{(k)} + \beta_5^{(k)}\mu_{i,1}^{(k)} + \beta_6^{(k)}\mu_{i,2}^{(k)}, \quad i = 1, 2, \ldots, n.$$

Iterační proces je pak ukončen při splnění podmínky

$$\left|\nu_{i,j}^{(kor)} - \nu_{i,j}^{(k)}\right| < \epsilon, \quad \forall i = 1, 2, \ldots, n, \quad \forall j = 1, 2.$$

Tímto postupem dojdeme k numericky poněkud odlišným výsledkům, ale platí, že linearizovaný model vzhledem k reziduím poskytuje v obou případech numericky přesnější výsledky odhadu průtoku a tlaku krve po povolení svorky na aortě než klasický lineární regresní model.

Model s kvadratickými členy

Při linearizaci původního modelu rozvojem do Taylorovy řady jsme zanedbali kvadratické členy. Pokud bychom tak neučinili, získali bychom podobný model jako výše, který se liší jen členem $\mathbf{b}$ v podmínkách modelu. Jeho $(k+1)$-ní iterace se počítá dle vztahu

$$\mathbf{b}^{(k+1)} = \mathbf{B_1}\boldsymbol{\beta_1}^{(k)} + \begin{pmatrix} \beta_1^{(k)} \\ \beta_2^{(k)} \\ \beta_1^{(k)} \\ \beta_2^{(k)} \\ \vdots \\ \beta_1^{(k)} \\ \beta_2^{(k)} \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \begin{bmatrix} \left(\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)\prime}, \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)\prime}\right) \frac{\partial^2 g_1\left(\boldsymbol{\beta_1}^{(k)}, \boldsymbol{\beta_2}^{(k)}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)} \end{pmatrix} \\ \vdots \\ \left(\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)\prime}, \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)\prime}\right) \frac{\partial^2 g_{n-1}\left(\boldsymbol{\beta_1}^{(k)}, \boldsymbol{\beta_2}^{(k)}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)} \end{pmatrix} \end{bmatrix},$$

přičemž pro $i = 1, \ldots, n$ jsou matice

$$\frac{\partial^2 g_{2i-1}\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)}$$

typu $(4n+6)\times(4n+6)$ a mají téměř všechny prvky nulové až na

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{2i-1,4n+3} = \frac{1}{2}$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{2i,4n+4} = \frac{1}{2}$$

a odpovídající symetrické prvky. Podobně pro $i=1,\ldots,n$ jsou matice

$$\frac{\partial^2 g_{2i}\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}$$

typu $(4n+6)\times(4n+6)$ a mají téměř všechny prvky nulové až na

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{2i-1,4n+5} = \frac{1}{2}$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{2i,4n+6} = \frac{1}{2}$$

a odpovídající symetrické prvky. Výpočet odhadů parametrů modelu pak v iteračním procesu probíhá stejně jako v případě linearizovaného modelu a pro odhady i jejich varianční matici se používají stejné vztahy.

Numerické výsledky v modelu s kvadratickými členy

Použijeme-li model s kvadratickými členy, získáme tento výsledný odhad $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}}$ po 31 iteracích pro $\epsilon = 0.001$

$$\begin{pmatrix}\widehat{\widehat{\beta}}_1\\ \widehat{\widehat{\beta}}_2\\ \widehat{\widehat{\beta}}_3\\ \widehat{\widehat{\beta}}_4\\ \widehat{\widehat{\beta}}_5\\ \widehat{\widehat{\beta}}_6\end{pmatrix} = \begin{pmatrix}-130.2695003\\ -13.5633438\\ 0.9638320\\ 1.8183196\\ 0.0568606\\ 1.1426067\end{pmatrix}.$$

Kovarianční matice odhadu vektoru parametrů $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}}$ je

$$\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta}_2}}\right) = \begin{pmatrix} 939.2386 & 382.5712 & -1.3439 & -13.2180 & -0.5474 & -5.3840 \\ 382.5712 & 414.2104 & -0.5474 & -5.3840 & -0.5927 & -5.8292 \\ -1.3439 & -0.5474 & 0.0124 & 0.0108 & 0.0050 & 0.0044 \\ -13.2180 & -5.3840 & 0.0108 & 0.1939 & 0.0044 & 0.0790 \\ -0.5474 & -0.5927 & 0.0050 & 0.0044 & 0.0055 & 0.0048 \\ -5.3840 & -5.8292 & 0.0044 & 0.0790 & 0.0048 & 0.0855 \end{pmatrix}$$

a $\widehat{\sigma^2} = 45.6942$.

Je vidět, že výsledné odhady a odpovídající varianční matice se téměř neliší od linearizovaného modelu, ve kterém kvadratické členy neuvažujeme. Zanedbání kvadratických členů v linearizovaném modelu nemělo na výsledné odhady parametrů modelu a v důsledku toho na přesnost předpovědi průtoku a tlaku krve po povolené svorky na aortě významný vliv.

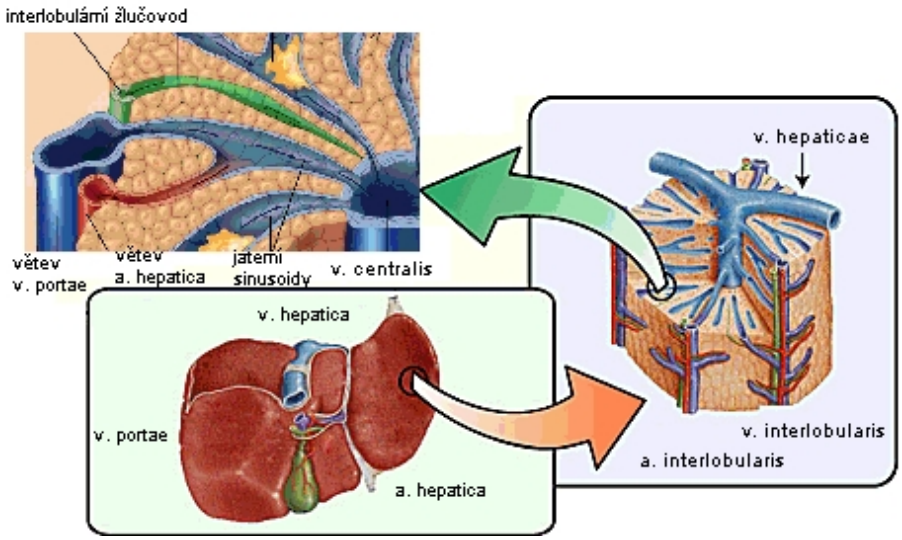
Otázkou zůstává, zda je možné lineární modely s podmínkami typu II na tento konkrétní reálný medicínský problém vůbec aplikovat, tj. provést linearizaci podmínek modelu rozvojem do Taylorovy řady, členy vyšších řádů zanedbat a převést původně nelineární problém tímto způsobem na linearní model. Odpovědět na tuto otázku se pokusím v části této kapitoly věnované mírám nelinearity.

4.2 Odhad parametrů průtoku krve játry

Játra jsou největším orgánem lidského těla. Tvoří přibližně 1/50 celkové hmotnosti (asi 1,2–1,8 kg u dospělého člověka) a jsou centrálním orgánem metabolismu celého organismu. Základní funkční jednotkou je jaterní lobulus (viz obr. 4.3). Játra mají dvojí krevní zásobení: portální, kterým je do jater přiváděna portální žílou krev z celé splanchnické oblasti (sleziny, žaludku, slinivky, střev), a arteriální (prostřednictvím a. hepatica communis). Uvnitř jater se obě krevní sítě dělí na další drobné terminální větve, které vylévají krev do jaterních sinusoidů, v nichž se mísí; odtud proudí krev radiálně do centrálních žil. Jejich postupným spojováním se tvoří velké jaterní žíly, které se vlévají do dolní duté žíly v blízkosti pravé srdeční síně. Játra mají vysoký krevní průtok – 1050 ml/min z v. portae (funkční oběh), 300 ml/min z a. hepatica (nutriční oběh).

Mezi jedno z velmi vážných jaterních onemocnění patří cirhóza. Udává se, že úmrtnost v ČR je na toto onemocnění 15/100 000 a do konečného stádia dospěje každý rok 1500 až 2000 osob. [16] Dominantními příčinami jsou v našem regionu zejména virové infekce jater a abúzus alkoholu (za nebezpečnou dávku pro muže je považováno 60g čistého alkoholu denně, pro ženu 20g), ale příčinami mohou být i obstrukce žlučových cest nebo chronické srdeční městnání. Onemocněním trpí zejména lidé produktivního věku.

Vlivem virů, alkoholu nebo metaboloických poruch dochází k rozsáhlým jaterním nekrózám jaterních lalůčků, nekrotické části jsou nahrazovány bezcenným



Obrázek 4.3: Jaterní lobulus. Volně upraveno dle [18] a [19].

vazivem a přestavuje se složitá struktura cévního zásobení. Zbývající ostrůvky jaterní tkáně regenerují v podobě uzlů, které následně stlačují cévy, což má za následek další omezení krevního zásobení (zejména nově vytvořených hepatocytů) a rozvoj nekrózy.

Jaterní cirhóza může probíhat dlouhodobě asymptomaticky. Pro obtíže přichází k lékaři jen asi 60 % cirhotiků. Diagnostika se opírá o biochemická vyšetření, ultrasonografii a pro přesnější stanovení diagnózy se používá histologické vyšetření materiálu odebraného při biopsii. Biopsie patří mezi invazivní vyšetřovací metody a má svá rizika (pneumotorax, krvácení, sepse...). Ukazuje se, že jako účinnou neinvazivní diagnostickou metodu lze použít stanovení parametrů průtoku krve játry pomocí 3D magnetické rezonance a kompartmentové analýzy. [9] Zdravá játra vykazují nízký vaskulární odpor, který v případě patologických změn (steatóza či cirhóza) narůstá a průtok krve játry tak klesá.

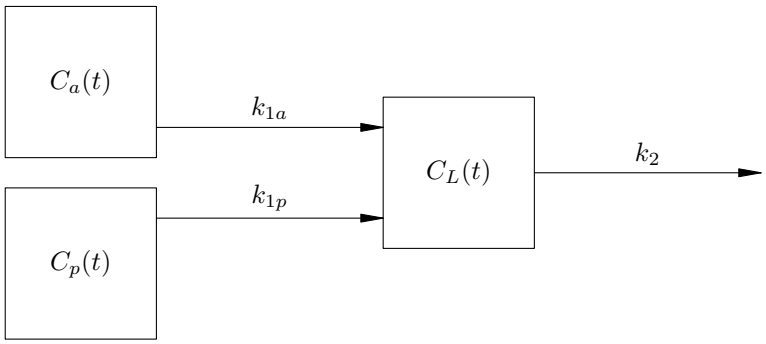
Z hlediska funkční stavby jater se jeví jako vhodný model průtoku krve játry jednokompartmentový model se dvěma vstupy. [9] [10] [11] Kompartment představuje jaterní krevní řečiště a každý ze vstupů výše zmíněné dvě cesty krevního zásobení jater (v. portae, a. hepatica communis). Daty pro kompartmentovou analýzu jsou koncentrace traceru získáné přepočtem intenzity signálu na snímcích 3D magnetické rezonance v několika oblastech.

Kinetika traceru při průchodu krve játry se dá zapsat pomocí obyčejné diferenciální rovnice

$$\frac{dC_L(t)}{dt} = k_{1a}C_a(t) + k_{1p}C_p(t) - k_2C_L(t), \tag{4.8}$$

kde $C_L(t)$ je koncentrace traceru v játrech, $C_a(t)$ koncentrace traceru v artérii (a. hepatica), $C_p(t)$ koncentrace traceru v portální žíle (v. portae) v čase t a k_{1a},

k_{1p} a k_2 jsou kinetické parametry, s jejichž pomocí lze vypočítat charakteristiky průtoku využitelné pro diagnostiku jaterního onemocnění. Odpovídající schéma modelu je na obr. 4.4.



Obrázek 4.4: Jednokompartmentový model se dvěma vstupy pro modelování průtoku krve játry.

Rovnici (4.8) můžeme doplnit o zpoždění, a to jak na přítoku krve do jater prostřednictvím artérie, tak prostřednictvím portální žíly. Získáme tak celkem tři varianty rovnice kompartmentového modelu (včetně modelu bez zpoždění):

(KMI) $$\frac{dC_L(t)}{dt} = k_{1a}C_a(t) + k_{1p}C_p(t) - k_2C_L(t),$$

(KMII) $$\frac{dC_L(t)}{dt} = k_{1a}C_a(t-\tau_a) + k_{1p}C_p(t) - k_2C_L(t),$$

(KMIII) $$\frac{dC_L(t)}{dt} = k_{1a}C_a(t-\tau_a) + k_{1p}C_p(t-\tau_p) - k_2C_L(t).$$

Běžně jsou kinetické parametry k_{1a}, k_{1p} a k_2 ve výše uvedených rovnicích hledané na základě analytického řešení těchto rovnic (viz kap. 1.2), v našem případě tedy

- pro model (KMI) ve tvaru

$$C_L(t) = \int_0^t \left[k_{1a}C_a(\tau) + k_{1p}C_p(\tau)\right] e^{-k_2C_L(t-\tau)}d\tau,$$

- pro model (KMII) ve tvaru

$$C_L(t) = \int_0^t \left[k_{1a}C_a(\tau-\tau_a) + k_{1p}C_p(\tau)\right] e^{-k_2C_L(t-\tau)}d\tau,$$

- pro model (KMIII) ve tvaru

$$C_L(t) = \int_0^t \left[k_{1a}C_a(\tau - \tau_a) + k_{1p}C_p(\tau - \tau_p)\right] e^{-k_2 C_L(t-\tau)} d\tau.$$

Parametry jsou stanovovány numericky, pomocí minimalizace funkce $C_L(t)$ na základě naměřených dat a zvolených počátečních hodnot.

Všechny tři případy jednokompartmentového modelu průtoku krve játry budou v dalších kapitolách jednotlivě řešeny pomocí lineárního modelu s podmínkami typu II, který umožňuje, na rozdíl od postupu založeného na minimalizaci funkce získané jako analytické řešení diferenciální rovnice kompartmentového modelu, do výpočtu zahrnout i chyby měření a odhadnout jejich vliv na přesnost výsledných odhadů kinetických parametrů. Numerické výsledky získáné pro jednotlivé modely budou na závěr porovnány.

4.2.1 Statistický model pro KMI

Měřením koncentrací traceru v časech t_i, $i = 1, 2, \ldots, n$ získáme hodnoty $C_L(t_i)$ pro játra, $C_a(t_i)$ pro artérii a $C_p(t_i)$ pro portální žílu.

Observační vektor koncentrací traceru pro (KMI) je tvaru

$$\mathbf{Y} = (C_a(t_1), \ldots, C_a(t_{n-1}), C_p(t_1), \ldots, C_p(t_{n-1}), C_L(t_1), \ldots, C_L(t_n))'$$

a statistický model za předpokladu normality

$$\mathbf{Y} \sim N_{3n-2}\left(\mathbf{I}\boldsymbol{\beta_1}, \sigma^2\mathbf{I}\right), \tag{4.9}$$

kde

$$\boldsymbol{\beta_1} = (\mu_1, \ldots \mu_{n-1}, \nu_1, \ldots, \nu_{n-1}, \zeta_1, \ldots, \zeta_n)',$$

s podmínkami

$$\frac{\zeta_{i+1} - \zeta_i}{t_{i+1} - t_i} = k_{1a}\mu_i + k_{1p}\nu_i - k_2\zeta_i, \quad i = 1, 2, \ldots, n-1.$$

Linearizace modelu a odhad parametrů modelu

Označíme-li pro $i = 1, 2, \ldots, n$

$$\mu_i = \mu_i^{(0)} + \delta\mu_i, \quad \nu_i = \nu_i^{(0)} + \delta\nu_i, \quad \zeta_i = \zeta_i^{(0)} + \delta\zeta_i,$$

máme pro

$$\mathbf{Z} = \mathbf{Y} - \left(\mu_1^{(0)}, \ldots \mu_{n-1}^{(0)}, \nu_1^{(0)}, \ldots, \nu_{n-1}^{(0)}, \zeta_1^{(0)}, \ldots, \zeta_n^{(0)}\right)',$$

model

$$\mathbf{Z} \sim N_{3n-2}\left(\mathbf{I}\boldsymbol{\delta\beta_1}, \sigma^2\mathbf{I}\right),$$

kde

$$\boldsymbol{\delta\beta_1} = (\delta\mu_1, \dots \delta\mu_{n-1}, \delta\nu_1, \dots, \delta\nu_{n-1}, \delta\zeta_1, \dots, \delta\zeta_n)'.$$

Označíme-li dále

$$k_{1a} = k_{1a}^{(0)} + \delta k_{1a}, \quad k_{1p} = k_{1p}^{(0)} + \delta k_{1p}, \quad k_2 = k_2^{(0)} + \delta k_2$$

a

$$\boldsymbol{\beta_2} = \begin{pmatrix} k_{1a} \\ k_{1p} \\ k_2 \end{pmatrix}, \quad \boldsymbol{\delta\beta_2} = \begin{pmatrix} \delta k_{1a} \\ \delta k_{1p} \\ \delta k_2 \end{pmatrix},$$

můžeme podmínky modelu

$$g_i(\beta_1, \beta_2) = -k_{1a}\mu_i - k_{1p}\nu_i + \left(k_2 - \frac{1}{t_{i+1} - t_i}\right)\zeta_i + \frac{1}{t_{i+1} - t_i}\zeta_{i+1} = 0,$$

$i = 1, 2, \dots, n-1$, přepsat do tvaru

$$\begin{aligned} g_i(\beta_1, \beta_2) = &- \left(k_{1a}^{(0)} + \delta k_{1a}\right)\left(\mu_i^{(0)} + \delta\mu_i\right) - \left(k_{1p}^{(0)} + \delta k_{1p}\right)\left(\nu_i^{(0)} + \delta\nu_i\right) + \\ &+ \left(k_2^{(0)} + \delta k_2 - \frac{1}{t_{i+1} - t_i}\right)\left(\zeta_i^{(0)} + \delta\zeta_i\right) + \frac{1}{t_{i+1} - t_i}\left(\zeta_{i+1}^{(0)} + \delta\zeta_{i+1}\right) = 0, \\ &i = 1, \dots, n-1. \quad (4.10) \end{aligned}$$

Zanedbáme-li kvadratické členy, můžeme pak v maticovém vyjádření psát

$$\boldsymbol{g}(\beta_1, \beta_2) = \mathbf{b} + (\mathbf{B}_1, \mathbf{B}_2)\begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix}, \quad (4.11)$$

kde pro $\Delta t_i = t_{i+1} - t_i$, $i = 1, \dots, n-1$

$$b_i = -k_{1a}^{(0)}\mu_i^{(0)} - k_{1p}^{(0)}\nu_i^{(0)} + \left(k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_i}\right)\zeta_i^{(0)} + \frac{1}{\Delta t_i}\zeta_{i+1}^{(0)}, \quad i = 1, \dots, n-1,$$

matice $\mathbf{B}_1$ je typu $(n-1) \times (3n-2)$ a dá se rozdělit na tři bloky

$$\mathbf{B}_1 = \left[-k_{1a}\mathbf{I}_{n-1}, -k_{1p}\mathbf{I}_{n-1}, \boxed{1}\right],$$

přičemž

$$\boxed{1} = \begin{bmatrix} k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_1}, & \frac{1}{\Delta t_1}, & 0, & 0, & \dots, & 0, & 0 \\ 0, & k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_2}, & \frac{1}{\Delta t_2}, & 0, & \dots, & 0, & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0, & 0, & 0, & 0, & \dots, & k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_{n-1}}, & \frac{1}{\Delta t_{n-1}} \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{B}_2 = \begin{pmatrix} -\mu_1^{(0)}, & -\nu_1^{(0)}, & \zeta_1^{(0)} \\ -\mu_2^{(0)}, & -\nu_2^{(0)}, & \zeta_2^{(0)} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ -\mu_{n-1}^{(0)}, & -\nu_{n-1}^{(0)}, & \zeta_{n-1}^{(0)} \end{pmatrix}.$$

Výpočet odhadů parametrů $\boldsymbol{\delta\beta}_1$ a $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ probíhá iteračně. Pro počáteční iteraci volíme

$$\mu_i^{(1)} = C_a(t_i), \quad \nu_i^{(1)} = C_p(t_i), \quad \zeta_i^{(1)} = C_L(t_i), \quad i = 1, \ldots, n-1$$

a $k_{1a}^{(1)}, k_{1p}^{(1)}, k_2^{(1)}$ vypočteme jako řešení soustavy

$$\mathbf{B}_2 \begin{pmatrix} k_{1a}^{(1)} \\ k_{1p}^{(1)} \\ k_2^{(1)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\zeta_1^{(1)} - \zeta_2^{(1)}}{\Delta t_1} \\ \vdots \\ \frac{\zeta_{n-1}^{(1)} - \zeta_n^{(1)}}{\Delta t_{n-1}} \end{pmatrix},$$

tj. z podmínek modelu pro $\boldsymbol{\delta\beta}_1 = \mathbf{0}$ a $\boldsymbol{\delta\beta}_2 = \mathbf{0}$.

Ze vztahů (3.19) a (3.20) vypočteme $(k+1)$-ní iteraci odhadů parametrů $\boldsymbol{\delta\beta}_1$ a $\boldsymbol{\delta\beta}_2$, tj. v našem případě

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\delta\beta}_1^{(k+1)} &= \mathbf{Z}^{(k)} - \mathbf{B}_1' \left[\mathbf{T} - \mathbf{T}\mathbf{B}_2 \left[\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2 \right]^{-1} \mathbf{B}_2'\mathbf{T} \right] \left(\mathbf{b}^{(k)} + \mathbf{B}_1\mathbf{Z}^{(k)} \right) \\ \boldsymbol{\delta\beta}_2^{(k+1)} &= - \left[\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2 \right]^{-1} \mathbf{B}_2'\mathbf{T} \left(\mathbf{b}^{(k)} + \mathbf{B}_1\mathbf{Z}^{(k)} \right) \end{aligned}$$

kde $\mathbf{T} = (\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2')^{-1}$ a

$$\mathbf{b}^{(k)} = \mathbf{B}_1 \boldsymbol{\beta_1}^{(k)}, \tag{4.12}$$

přičemž matice $\mathbf{B}_1$, $\mathbf{B}_2$ jsou sestaveny pomocí k-tých iterací parametrů $\boldsymbol{\beta_1}$, $\boldsymbol{\beta_2}$ získaných ze vztahů

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\beta_1}^{(k)} &= \boldsymbol{\beta_1}^{(k-1)} + \boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)}, \\ \boldsymbol{\beta_2}^{(k)} &= \boldsymbol{\beta_2}^{(k-1)} + \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)}. \end{aligned}$$

Iterace je ukončena v $(k+1)$-ním kroku, jsou-li absolutní hodnoty přírůstků $\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k+1)}$ a $\boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k+1)}$ menší než zvolené malé $\epsilon > 0$.

Varianční matice výsledných odhadů $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}}$, $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}$ vypočteme ze vztahu (3.18) s využitím lemma 3.25, tj. v našem případě $(\mathbf{C}^{-1} = \left(\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{F}\right)^{-1} = \sigma^2)$

$$\begin{aligned} \operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}}\right) &= \sigma^2 \left(\mathbf{I} - \mathbf{B}_1 \left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}} \mathbf{B}_1 \mathbf{B}_1' \mathbf{M}_{\mathbf{B_2}} \right]^+ \mathbf{B}_1 \right), \\ \operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\right) &= \sigma^2 \left(\left[\mathbf{B}_2' \left(\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2' \right)^{-1} \mathbf{B}_2 \right]^{-1} - \mathbf{I} \right), \end{aligned}$$

kde σ^2 odhadujeme

$$\widehat{\sigma^2} = \frac{\left(\mathbf{Y} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\right)' \left(\mathbf{Y} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\right)}{n-4}.$$

Numerické výsledky linearizovaného modelu

Pro data získaná z [9] (hodnoty koncentrací traceru v játrech, artérii a portální žíle v celkem 23 časových okamžicích), tj. pro $n = 23$ obdržíme iteračním výpočtem po 4 iteračních krocích ($\epsilon = 0.001$) tyto výsledky:

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}} = \begin{pmatrix} 0.002431219 \\ 0.009415307 \\ 0.039513110 \end{pmatrix}, \quad \widehat{\sigma^2} = 0.001130238, \tag{4.13}$$

$$\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\right) = \begin{pmatrix} 3.237174\text{e}{-07} & -6.987298\text{e}{-07} & -2.102309\text{e}{-06} \\ -6.987298\text{e}{-07} & 2.998791\text{e}{-06} & 1.254268\text{e}{-05} \\ -2.102309\text{e}{-06} & 1.254268\text{e}{-05} & 5.820799\text{e}{-05} \end{pmatrix}. \tag{4.14}$$

Zajímaly nás výsledky pouze pro vektor kinetických parametrů $\boldsymbol{\beta_2}$, protože právě ty se jeví jako důležitý pomocník při diagnostikování závažných jaterních onemocnění.

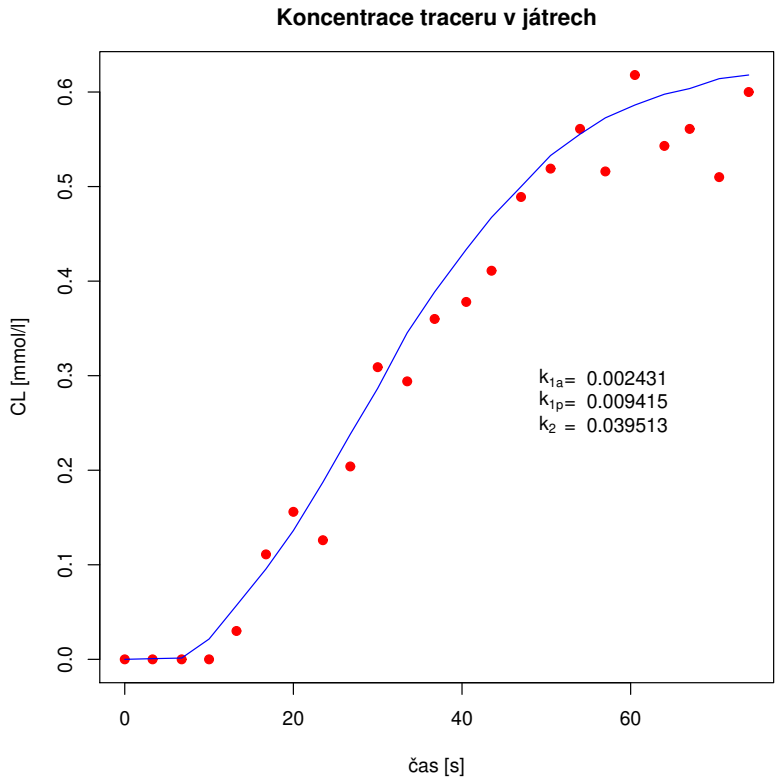
Model s kvadratickými členy

Pokud při linearizaci nezanedbáme kvadratické členy v (4.10), změní se postup výpočtu odhadu parametrů jen v několika málo bodech. Výraz (4.11) reprezentující podmínky modelu v maticovém vyjádření bude nyní

$$\begin{aligned} \boldsymbol{g}(\beta_1, \beta_2) = \\ = \mathbf{b} + (\mathbf{B}_1, \mathbf{B}_2) \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \begin{bmatrix} (\boldsymbol{\delta\beta_1}', \boldsymbol{\delta\beta_2}') \dfrac{\partial^2 g_1(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} \\ \vdots \\ (\boldsymbol{\delta\beta_1}', \boldsymbol{\delta\beta_2}') \dfrac{\partial^2 g_{n-1}(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

kde pro $i = 1, \ldots, n-1$ je matice

$$\frac{\partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')}$$



Obrázek 4.5: Naměřené koncentrace traceru v játrech (body $C_L(t_i)$, $i = 1, \ldots, n$) a spojnice vypočtených koncentrací na základě odhadů parametrů k_{1a}, k_{1p}, k_2 linearizovaného modelu.

typu $(3n+1) \times (3n+1)$ a má všechny prvky nulové až na

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial (\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \right\}_{3n-1,i} = -\frac{1}{2}$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial (\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \right\}_{3n,n+i-1} = -\frac{1}{2}$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial (\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \right\}_{3n+1,2n+i-2} = +\frac{1}{2}$$

a odpovídající prvky symetrické. Změna nastane rovněž ve výpočtu $\mathbf{b}^{(k)}$, tj. výraz

(4.12) bude nyní

$$\mathbf{b}^{(k)} = \mathbf{B}_1\boldsymbol{\beta_1}^{(k)} + \frac{1}{2}\begin{bmatrix} \left(\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)\prime}, \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)\prime}\right) \frac{\partial^2 g_1\left(\boldsymbol{\beta_1}^{(k)}, \boldsymbol{\beta_2}^{(k)}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix}\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)}\\ \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)}\end{pmatrix} \\ \vdots \\ \left(\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)\prime}, \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)\prime}\right) \frac{\partial^2 g_{n-1}\left(\boldsymbol{\beta_1}^{(k)}, \boldsymbol{\beta_2}^{(k)}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix}\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)}\\ \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)}\end{pmatrix} \end{bmatrix}.$$

Pro stejná data jako v linearizovaném modelu bez kvadratických členů získáme následující výsledky

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}} = \begin{pmatrix} 0.002431475 \\ 0.009413782 \\ 0.039506253 \end{pmatrix}, \quad \widehat{\sigma^2} = 0.001130171,$$

$$\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\right) = \begin{pmatrix} 3.238255\text{e}{-07} & -6.991068\text{e}{-07} & -2.103772\text{e}{-06} \\ -6.991068\text{e}{-07} & 3.001722\text{e}{-06} & 1.255561\text{e}{-05} \\ -2.103772\text{e}{-06} & 1.255561\text{e}{-05} & 5.826697\text{e}{-05} \end{pmatrix}.$$

Z numerických výsledků obou modelů je vidět, že zanedbání kvadratických členů nemá žádný významnější vliv.

4.2.2 Statistický model pro KMII

Observační vektor koncentrací traceru pro (KMII) je tvaru

$$\mathbf{Y} = (C_a(t_1), \ldots, C_a(t_n), C_p(t_1), \ldots, C_p(t_{n-1}), C_L(t_1), \ldots, C_L(t_n))'.$$

Pokud rozvojem do Taylorovy řady v bodě t_i se zanedbáním členů vyšších řádů a příslušným numerickým vyjádřením prvních a druhých derivací přepíšeme pro $i = 1, \ldots, n-2$

$$C_a(t_i - \tau_a) = C_a(t_i) + \frac{C_a(t_{i+1}) - C_a(t_i)}{t_{i+1} - t_i}(-\tau_a) + \\ + \frac{1}{2}\left(\frac{C_a(t_{i+2}) - C_a(t_{i+1})}{(t_{i+2} - t_{i+1})(t_{i+1} - t_i)} - \frac{C_a(t_{i+1}) - C_a(t_i)}{(t_{i+1} - t_i)^2}\right)\tau_a^2$$

a pro $i = n-1$

$$C_a(t_{n-1} - \tau_a) = C_a(t_{n-1}) + \frac{C_a(t_n) - C_a(t_{n-1})}{t_n - t_{n-1}}(-\tau_a),$$

získáme za předpokladu normality statistický model

$$\mathbf{Y} \sim N_{3n-1}\left(\mathbf{I}\boldsymbol{\beta_1}, \sigma^2\mathbf{I}\right), \tag{4.15}$$

kde $\boldsymbol{\beta_1} = (\mu_1, \dots \mu_n, \nu_1, \dots, \nu_{n-1}, \zeta_1, \dots, \zeta_n)'$, s podmínkami

$$\begin{aligned}\frac{\zeta_{i+1}-\zeta_i}{t_{i+1}-t_i} &= k_{1a}\left[\mu_i + \frac{\mu_{i+1}-\mu_i}{t_{i+1}-t_i}(-\tau_a) + \right.\\ &\left. + \frac{1}{2}\left(\frac{\mu_{i+2}-\mu_{i+1}}{(t_{i+2}-t_{i+1})(t_{i+1}-t_i)} - \frac{\mu_{i+1}-\mu_i}{(t_{i+1}-t_i)^2}\right)\tau_a^2\right] + k_{1p}\nu_i - k_2\zeta_i,\end{aligned}$$

pro $i = 1, 2, \dots, n-2$ a pro $i = n-1$

$$\frac{\zeta_n - \zeta_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} = k_{1a}\left[\mu_{n-1} + \frac{\mu_n - \mu_{n-1}}{t_n - t_{n-1}}(-\tau_a)\right] + k_{1p}\nu_{n-1} - k_2\zeta_{n-1}.$$

Linearizace modelu a odhad parametrů modelu

Označíme-li pro $i = 1, 2, \dots, n$

$$\mu_i = \mu_i^{(0)} + \delta\mu_i, \quad \nu_i = \nu_i^{(0)} + \delta\nu_i, \quad \zeta_i = \zeta_i^{(0)} + \delta\zeta_i,$$

máme pro

$$\mathbf{Z} = \mathbf{Y} - \left(\mu_1^{(0)}, \dots \mu_n^{(0)}, \nu_1^{(0)}, \dots, \nu_{n-1}^{(0)}, \zeta_1^{(0)}, \dots, \zeta_n^{(0)}\right)',$$

model

$$\mathbf{Z} \sim N_{3n-1}\left(\mathbf{I}\boldsymbol{\delta\beta_1}, \sigma^2\mathbf{I}\right),$$

kde $\boldsymbol{\delta\beta_1} = (\delta\mu_1, \dots \delta\mu_n, \delta\nu_1, \dots, \delta\nu_{n-1}, \delta\zeta_1, \dots, \delta\zeta_n)'$. Označíme-li dále

$$k_{1a} = k_{1a}^{(0)} + \delta k_{1a}, \quad k_{1p} = k_{1p}^{(0)} + \delta k_{1p}, \quad k_2 = k_2^{(0)} + \delta k_2, \quad \tau_a = \tau_a^{(0)} + \delta\tau_a$$

a

$$\boldsymbol{\beta_2} = \begin{pmatrix} k_{1a} \\ k_{1p} \\ k_2 \\ \tau_a \end{pmatrix}, \quad \boldsymbol{\delta\beta_2} = \begin{pmatrix} \delta k_{1a} \\ \delta k_{1p} \\ \delta k_2 \\ \delta\tau_a \end{pmatrix},$$

můžeme podmínky modelu

$$\begin{aligned}&g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right) = \\ &- k_{1a}\left[\mu_i + \frac{\mu_{i+1}-\mu_i}{t_{i+1}-t_i}(-\tau_a) + \frac{1}{2}\left(\frac{\mu_{i+2}-\mu_{i+1}}{(t_{i+2}-t_{i+1})(t_{i+1}-t_i)} - \frac{\mu_{i+1}-\mu_i}{(t_{i+1}-t_i)^2}\right)\tau_a^2\right]\\ &- k_{1p}\nu_i + \left(k_2 - \frac{1}{t_{i+1}-t_i}\right)\zeta_i + \frac{1}{t_{i+1}-t_i}\zeta_{i+1} = 0,\end{aligned}$$

$i = 1, 2, \dots, n-2$ a

$$\begin{aligned}g_{n-1}\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right) = -k_{1a}&\left[\mu_{n-1} + \frac{\mu_n - \mu_{n-1}}{t_n - t_{n-1}}(-\tau_a)\right] - k_{1p}\nu_{n-1} + \\ &+ \left(k_2 - \frac{1}{t_n - t_{n-1}}\right)\zeta_{n-1} + \frac{1}{t_n - t_{n-1}}\zeta_n = 0\end{aligned}$$

přepsat po zanedbání kvadratických členů do tvaru

$$\mathbf{b} + (\mathbf{B}_1, \mathbf{B}_2) \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} = \mathbf{0}, \tag{4.16}$$

kde pro $\Delta t_i = t_{i+1} - t_i$, $i = 1, \ldots, n-1$

$$b_i = -k_{1a}^{(0)} \left[\mu_i^{(0)} + \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i}(-\tau_a^{(0)}) + \frac{1}{2} \left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)} - \mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1} \Delta t_i} - \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2} \right) (\tau_a^{(0)})^2 \right]$$
$$-k_{1p}^{(0)} \nu_i^{(0)} + \left(k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_i} \right) \zeta_i^{(0)} + \frac{1}{\Delta t_i} \zeta_{i+1}^{(0)}, \quad i = 1, \ldots, n-2$$

a

$$b_{n-1} = -k_{1a}^{(0)} \left[\mu_{n-1}^{(0)} + \frac{\mu_n^{(0)} - \mu_{n-1}^{(0)}}{\Delta t_{n-1}}(-\tau_a^{(0)}) \right] - k_{1p}^{(0)} \nu_{n-1}^{(0)}$$
$$+ \left(k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_{n-1}} \right) \zeta_{n-1}^{(0)} + \frac{1}{\Delta t_{n-1}} \zeta_n^{(0)},$$

matice $\mathbf{B}_1$ je typu $(n-1) \times (3n-1)$ a dá se rozdělit na tři bloky (první a poslední o n sloupcích, prostřední o $n-1$ sloupcích)

$$\mathbf{B}_1 = \left[\; \boxed{1} \; \middle| \; -k_{1p}^{(0)} \mathbf{I}_{\mathbf{n-1}} \; \middle| \; \boxed{2} \; \right],$$

přičemž

$$\boxed{1} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial \mu_1} & \frac{\partial g_1}{\partial \mu_2} & \frac{\partial g_1}{\partial \mu_3} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \frac{\partial g_2}{\partial \mu_2} & \frac{\partial g_2}{\partial \mu_3} & \frac{\partial g_2}{\partial \mu_4} & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial \mu_{n-1}} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial \mu_n} \end{bmatrix},$$

kde jednotlivé derivace jsou pro $i = 1, 2, \ldots, n-1$

$$\begin{aligned} \frac{\partial g_i}{\partial \mu_i} &= -k_{1a}^{(0)} - \frac{k_{1a}^{(0)} \tau_a^{(0)}}{\Delta t_i} - \frac{k_{1a}^{(0)} (\tau_a^{(0)})^2}{2 \Delta t_i^2}, \\ \frac{\partial g_i}{\partial \mu_{i+1}} &= \frac{k_{1a}^{(0)} \tau_a^{(0)}}{\Delta t_i} + \frac{k_{1a}^{(0)} (\tau_a^{(0)})^2}{2} \left(\frac{1}{\Delta t_{i+1} \Delta t_i} + \frac{1}{\Delta t_i^2} \right), \\ \frac{\partial g_i}{\partial \mu_{i+2}} &= -\frac{k_{1a}^{(0)} (\tau_a^{(0)})^2}{2 \Delta t_{i+1} \Delta t_i}, \end{aligned}$$

$$\boxed{2} = \begin{bmatrix} k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_1}, & \frac{1}{\Delta t_1}, & 0, & 0, & \ldots, & 0, & 0 \\ 0, & k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_2}, & \frac{1}{\Delta t_2}, & 0, & \ldots, & 0, & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0, & 0, & 0, & 0, & \ldots, & k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_{n-1}}, & \frac{1}{\Delta t_{n-1}} \end{bmatrix},$$

matice $\mathbf{B_2}$ je typu $(n-1)\times 4$

$$\mathbf{B}_2 = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial k_{1a}} & \frac{\partial g_1}{\partial k_{1p}} & \frac{\partial g_1}{\partial k_2} & \frac{\partial g_1}{\partial \tau_a} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial g_{n-1}}{\partial k_{1a}} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial k_{1p}} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial k_2} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial \tau_a} \end{pmatrix},$$

kde jednotlivé derivace jsou pro $i = 1, 2, \ldots, n-2$

$$\frac{\partial g_i}{\partial k_{1a}} = -\mu_i^{(0)} + \tau_a^{(0)} \left(\frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i} \right) - \frac{(\tau_a^{(0)})^2}{2} \left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)} - \mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1} \Delta t_i} - \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2} \right),$$

$$\frac{\partial g_i}{\partial \tau_a} = k_{1a}^{(0)} \left(\frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i} \right) - k_{1a}^{(0)} \tau_a^{(0)} \left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)} - \mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1} \Delta t_i} - \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2} \right),$$

a

$$\frac{\partial g_{n-1}}{\partial k_{1a}} = -\mu_{n-1}^{(0)} + \tau_a^{(0)} \left(\frac{\mu_n^{(0)} - \mu_{n-1}^{(0)}}{\Delta t_{n-1}} \right),$$

$$\frac{\partial g_{n-1}}{\partial \tau_a} = k_{1a}^{(0)} \left(\frac{\mu_n^{(0)} - \mu_{n-1}^{(0)}}{\Delta t_{n-1}} \right),$$

$$\frac{\partial g_i}{\partial k_{1p}} = -\nu_i^{(0)}, \quad \frac{\partial g_i}{\partial k_2} = \xi_i^{(0)}, \quad i = 1, 2, \ldots, n-1.$$

Výpočet odhadů parametrů $\delta\boldsymbol{\beta}_1$ a $\delta\boldsymbol{\beta}_2$ probíhá iteračně. Pro počáteční iteraci volíme

$$\mu_i^{(1)} = C_a(t_i), \quad \nu_i^{(1)} = C_p(t_i), \quad \zeta_i^{(1)} = C_L(t_i), \quad i = 1, \ldots, n-1,$$

$\tau_a^{(1)} = 0$ a $k_{1a}^{(1)}, k_{1p}^{(1)}, k_2^{(1)}$ vypočteme jako řešení soustavy

$$\mathbf{B}_2 \begin{pmatrix} k_{1a}^{(1)} \\ k_{1p}^{(1)} \\ k_2^{(1)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\zeta_1^{(1)} - \zeta_2^{(1)}}{\Delta t_1} \\ \vdots \\ \frac{\zeta_{n-1}^{(1)} - \zeta_n^{(1)}}{\Delta t_{n-1}} \end{pmatrix}.$$

Ze vztahů (3.19) a (3.20) vypočteme $(k+1)$-ní iteraci odhadů parametrů $\boldsymbol{\delta\beta}_1$ a $\boldsymbol{\delta\beta}_2$, podobně jako v případě kompartmentového modelu (KMI), tj.

$$\boldsymbol{\delta\beta}_1^{(k+1)} = \mathbf{Z}^{(k)} - \mathbf{B}_1' \left[\mathbf{T} - \mathbf{T}\mathbf{B}_2 \left[\mathbf{B}_2' \mathbf{T} \mathbf{B}_2 \right]^{-1} \mathbf{B}_2' \mathbf{T} \right] \left(\mathbf{b}^{(k)} + \mathbf{B}_1 \mathbf{Z}^{(k)} \right)$$

$$\boldsymbol{\delta\beta}_2^{(k+1)} = -\left[\mathbf{B}_2' \mathbf{T} \mathbf{B}_2 \right]^{-1} \mathbf{B}_2' \mathbf{T} \left(\mathbf{b}^{(k)} + \mathbf{B}_1 \mathbf{Z}^{(k)} \right)$$

kde $\mathbf{T} = (\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2')^{-1}$ a

$$\mathbf{b}^{(k)} = \mathbf{B}_1 {\boldsymbol{\beta_1}}^{(k)}, \tag{4.17}$$

přičemž matice $\mathbf{B}_1$, $\mathbf{B}_2$ jsou sestaveny pomocí k-tých iterací parametrů $\boldsymbol{\beta_1}$, $\boldsymbol{\beta_2}$ získaných ze vztahů

$$\begin{aligned} {\boldsymbol{\beta_1}}^{(k)} &= {\boldsymbol{\beta_1}}^{(k-1)} + {\boldsymbol{\delta\beta_1}}^{(k)}, \\ {\boldsymbol{\beta_2}}^{(k)} &= {\boldsymbol{\beta_2}}^{(k-1)} + {\boldsymbol{\delta\beta_2}}^{(k)}. \end{aligned}$$

Iterace je ukončena v $(k+1)$-ním kroku, jsou-li absolutní hodnoty přírůstků ${\boldsymbol{\delta\beta_1}}^{(k+1)}$ a ${\boldsymbol{\delta\beta_2}}^{(k+1)}$ menší než zvolené malé $\epsilon > 0$.

Varianční matice výsledných odhadů $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}}$, $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}$ vypočteme ze vztahu (3.18) s využitím lemma 3.25, tj. v našem případě ($\mathbf{C}^{-1} = \left(\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{F}\right)^{-1} = \sigma^2$)

$$\begin{aligned} \operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}}\right) &= \sigma^2 \left(\mathbf{I} - \mathbf{B}_1 \left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^{+} \mathbf{B}_1\right), \\ \operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\right) &= \sigma^2 \left(\left[\mathbf{B}_2' \left(\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1} \mathbf{B}_2\right]^{-1} - \mathbf{I}\right), \end{aligned}$$

kde σ^2 odhadujeme

$$\widehat{\sigma^2} = \frac{\left(\mathbf{Y} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\right)' \left(\mathbf{Y} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\right)}{n-5}.$$

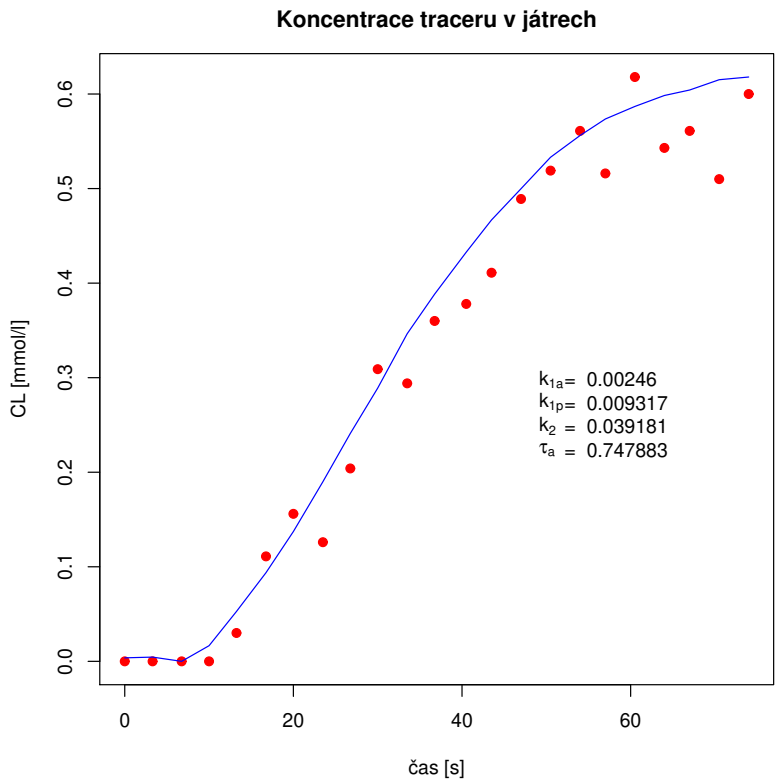
Numerické výsledky linearizovaného modelu

Pro data získaná z [9] (hodnoty koncentrací traceru v játrech, artérii a portální žíle v celkem 23 časových okamžicích), tj. pro $n = 23$ obdržíme iteračním výpočtem po 7 iteračních krocích tyto výsledky:

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}} = \begin{pmatrix} 0.002460336 \\ 0.009316704 \\ 0.039181197 \\ 0.7478828 \end{pmatrix}, \quad \widehat{\sigma^2} = 0.001189545, \tag{4.18}$$

$$\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\right) = \begin{pmatrix} 3.588884\text{e}{-07} & -7.965420\text{e}{-07} & -2.420606\text{e}{-06} & 0.0002435991 \\ -7.965420\text{e}{-07} & 3.342302\text{e}{-06} & 1.381090\text{e}{-05} & -0.0008227007 \\ -2.420606\text{e}{-06} & 1.381090\text{e}{-05} & 6.323320\text{e}{-05} & -0.0026195341 \\ 2.435991\text{e}{-04} & -8.227007\text{e}{-04} & -2.619534\text{e}{-03} & 6.7667722323 \end{pmatrix}. \tag{4.19}$$

Zajímaly nás výsledky pouze pro vektor kinetických parametrů $\boldsymbol{\beta_2}$.



Obrázek 4.6: Naměřené koncentrace traceru v játrech (body $C_L(t_i)$, $i = 1, \ldots, n$) a spojnice vypočtených koncentrací na základě odhadů parametrů k_{1a}, k_{1p}, k_2, τ_a linearizovaného modelu.

Model s kvadratickými členy

Pokud při linearizaci nezanedbáme kvadratické členy, změní se postup výpočtu odhadu parametrů. Výraz (4.16) reprezentující podmínky modelu v maticovém vyjádření bude nyní

$$\boldsymbol{g}\left(\beta_1, \beta_2\right) = \mathbf{b} + (\mathbf{B}_1, \mathbf{B}_2) \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \begin{bmatrix} (\boldsymbol{\delta\beta_1}', \boldsymbol{\delta\beta_2}') \dfrac{\partial^2 g_1(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} \\ \vdots \\ (\boldsymbol{\delta\beta_1}', \boldsymbol{\delta\beta_2}') \dfrac{\partial^2 g_{n-1}(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} \end{bmatrix},$$

kde pro $i = 1, \ldots, n-1$ je matice

$$\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)}$$

typu $(3n+3) \times (3n+3)$ a má všechny prvky nulové až na

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{i,3n} = -\frac{1}{2}\left(1 + \frac{\tau_a^{(0)}}{\Delta t_i} + \frac{(\tau_a^{(0)})^2}{2\Delta t_i^2}\right),$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{i,3n+3} = -\frac{1}{2}\left(\frac{k_{1a}^{(0)}}{\Delta t_i} + \frac{k_{1a}^{(0)}\tau_a^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{i+1,3n} = \frac{1}{2}\left[\frac{\tau_a^{(0)}}{\Delta t_i} + \frac{(\tau_a^{(0)})^2}{2}\left(\frac{1}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i} + \frac{1}{\Delta t_i^2}\right)\right],$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{i+1,3n+3} = \frac{1}{2}\left[\frac{k_{1a}^{(0)}}{\Delta t_i} + k_{1a}^{(0)}\tau_a^{(0)}\left(\frac{1}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i} + \frac{1}{\Delta t_i^2}\right)\right],$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{i+2,3n} = -\frac{(\tau_a^{(0)})^2}{4\Delta t_{i+1}\Delta t_i},$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{i+2,3n+3} = -\frac{k_{1a}^{(0)}\tau_a^{(0)}}{2\Delta t_{i+1}\Delta t_i},$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{n+i,3n+1} = -\frac{1}{2},$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{2n+i-1,3n+2} = \frac{1}{2},$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{3n,3n+3} = \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{2\Delta t_i} - \frac{\tau_a^{(0)}}{2} \left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)} - \mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1} \Delta t_i} - \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2} \right),$$

$$\left\{ \frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial \left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \right\}_{3n+3,3n+3} = -\frac{k_{1a}^{(0)}}{2} \left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)} - \mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1} \Delta t_i} - \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2} \right),$$

a odpovídající prvky symetrické. Změna nastane rovněž ve výpočtu $\mathbf{b}^{(k)}$, tj. výraz (4.17) bude nyní

$$\mathbf{b}^{(k)} = \mathbf{B}_1 \boldsymbol{\beta_1}^{(k)} + \frac{1}{2} \begin{bmatrix} \left(\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)\prime}, \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)\prime}\right) \frac{\partial^2 g_1\left(\boldsymbol{\beta_1}^{(k)}, \boldsymbol{\beta_2}^{(k)}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial\left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)} \end{pmatrix} \\ \vdots \\ \left(\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)\prime}, \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)\prime}\right) \frac{\partial^2 g_{n-1}\left(\boldsymbol{\beta_1}^{(k)}, \boldsymbol{\beta_2}^{(k)}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial\left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)} \end{pmatrix} \end{bmatrix}.$$

Pro stejná data jako v linearizovaném modelu bez kvadratických členů získáme v 7. iteraci následující výsledky

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}} = \begin{pmatrix} 0.002460339 \\ 0.009316684 \\ 0.039181095 \\ 0.7478668 \end{pmatrix}, \quad \widehat{\sigma^2} = 0.001189546,$$

$$\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\right) = \begin{pmatrix} 3.588929\text{e}{-07} & -7.965547\text{e}{-07} & -2.420651\text{e}{-06} & 0.0002435997 \\ -7.965547\text{e}{-07} & 3.342352\text{e}{-06} & 1.381110\text{e}{-05} & -0.0008226983 \\ -2.420651\text{e}{-06} & 1.381110\text{e}{-05} & 6.323402\text{e}{-05} & -0.0026195376 \\ 2.435997\text{e}{-04} & -8.226983\text{e}{-04} & -2.619538\text{e}{-03} & 6.7666155140 \end{pmatrix}.$$

Z numerických výsledků obou modelů je vidět, že zanedbání kvadratických členů nemá na výsledné odhady žádný významnější vliv.

4.2.3 Statistický model pro KMIII

Observační vektor koncentrací traceru pro kompartmentový model (KMIII) je tvaru

$$\mathbf{Y} = (C_a(t_1), \ldots, C_a(t_n), C_p(t_1), \ldots, C_p(t_n), C_L(t_1), \ldots, C_L(t_n))'.$$

Pokud rozvojem do Taylorovy řady v bodě t_i se zanedbáním členů vyšších řádů a příslušným numerickým vyjádřením prvních a druhých derivací přepíšeme pro $i = 1, \ldots, n-2$

$$C_a(t_i - \tau_a) = C_a(t_i) + \frac{C_a(t_{i+1}) - C_a(t_i)}{t_{i+1} - t_i}(-\tau_a) + \\ + \frac{1}{2}\left(\frac{C_a(t_{i+2}) - C_a(t_{i+1})}{(t_{i+2} - t_{i+1})(t_{i+1} - t_i)} - \frac{C_a(t_{i+1}) - C_a(t_i)}{(t_{i+1} - t_i)^2}\right)\tau_a^2,$$

$$C_p(t_i - \tau_p) = C_p(t_i) + \frac{C_p(t_{i+1}) - C_p(t_i)}{t_{i+1} - t_i}(-\tau_p) + \\ + \frac{1}{2}\left(\frac{C_p(t_{i+2}) - C_p(t_{i+1})}{(t_{i+2} - t_{i+1})(t_{i+1} - t_i)} - \frac{C_p(t_{i+1}) - C_p(t_i)}{(t_{i+1} - t_i)^2}\right)\tau_p^2$$

a pro $i = n-1$

$$C_a(t_{n-1} - \tau_a) = C_a(t_{n-1}) + \frac{C_a(t_n) - C_a(t_{n-1})}{t_n - t_{n-1}}(-\tau_a),$$

$$C_p(t_{n-1} - \tau_p) = C_p(t_{n-1}) + \frac{C_p(t_n) - C_p(t_{n-1})}{t_n - t_{n-1}}(-\tau_p),$$

získáme za předpokladu normality statistický model

$$\mathbf{Y} \sim N_{3n}\left(\mathbf{I}\boldsymbol{\beta_1}, \sigma^2\mathbf{I}\right), \tag{4.20}$$

kde

$$\boldsymbol{\beta_1} = (\mu_1, \ldots \mu_n, \nu_1, \ldots, \nu_n, \zeta_1, \ldots, \zeta_n)',$$

s podmínkami

$$\frac{\zeta_{i+1} - \zeta_i}{t_{i+1} - t_i} = k_{1a}\left[\mu_i - \tau_a\frac{\mu_{i+1} - \mu_i}{t_{i+1} - t_i} + \frac{\tau_a^2}{2}\left(\frac{\mu_{i+2} - \mu_{i+1}}{(t_{i+2} - t_{i+1})(t_{i+1} - t_i)} - \frac{\mu_{i+1} - \mu_i}{(t_{i+1} - t_i)^2}\right)\right]$$
$$+ k_{1p}\left[\nu_i - \tau_p\frac{\nu_{i+1} - \nu_i}{t_{i+1} - t_i} + \frac{\tau_p^2}{2}\left(\frac{\nu_{i+2} - \nu_{i+1}}{(t_{i+2} - t_{i+1})(t_{i+1} - t_i)} - \frac{\nu_{i+1} - \nu_i}{(t_{i+1} - t_i)^2}\right)\right] - k_2\zeta_i,$$

pro $i = 1, 2, \ldots, n-2$ a pro $i = n-1$

$$\frac{\zeta_n - \zeta_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} = k_{1a}\left[\mu_{n-1} - \tau_a\frac{\mu_n - \mu_{n-1}}{t_n - t_{n-1}}\right] + k_{1p}\left[\nu_{n-1} - \tau_p\frac{\nu_n - \nu_{n-1}}{t_n - t_{n-1}}\right] - k_2\zeta_{n-1}.$$

Linearizace modelu a odhad parametrů modelu

Označíme-li pro $i = 1, 2, \ldots, n$

$$\mu_i = \mu_i^{(0)} + \delta\mu_i, \quad \nu_i = \nu_i^{(0)} + \delta\nu_i, \quad \zeta_i = \zeta_i^{(0)} + \delta\zeta_i,$$

máme pro

$$\mathbf{Z} = \mathbf{Y} - \left(\mu_1^{(0)}, \ldots \mu_n^{(0)}, \nu_1^{(0)}, \ldots, \nu_n^{(0)}, \zeta_1^{(0)}, \ldots, \zeta_n^{(0)}\right)',$$

model

$$\mathbf{Z} \sim N_{3n}\left(\mathbf{I}\boldsymbol{\delta\beta_1}, \sigma^2\mathbf{I}\right),$$

kde

$$\boldsymbol{\delta\beta_1} = (\delta\mu_1, \ldots \delta\mu_n, \delta\nu_1, \ldots, \delta\nu_n, \delta\zeta_1, \ldots, \delta\zeta_n)'.$$

Označíme-li dále

$$k_{1a} = k_{1a}^{(0)} + \delta k_{1a}, \quad k_{1p} = k_{1p}^{(0)} + \delta k_{1p}, \quad k_2 = k_2^{(0)} + \delta k_2,$$

$$\tau_a = \tau_a^{(0)} + \delta\tau_a, \quad \tau_p = \tau_p^{(0)} + \delta\tau_p$$

a

$$\boldsymbol{\beta_2} = \begin{pmatrix} k_{1a} \\ k_{1p} \\ k_2 \\ \tau_a \\ \tau_p \end{pmatrix}, \quad \boldsymbol{\delta\beta_2} = \begin{pmatrix} \delta k_{1a} \\ \delta k_{1p} \\ \delta k_2 \\ \delta\tau_a \\ \delta\tau_p \end{pmatrix},$$

můžeme podmínky modelu

$$\begin{aligned} g_i(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}) = \\ - k_{1a}\left[\mu_i - \tau_a\frac{\mu_{i+1} - \mu_i}{t_{i+1} - t_i} + \frac{\tau_a^2}{2}\left(\frac{\mu_{i+2} - \mu_{i+1}}{(t_{i+2} - t_{i+1})(t_{i+1} - t_i)} - \frac{\mu_{i+1} - \mu_i}{(t_{i+1} - t_i)^2}\right)\right] \\ - k_{1p}\left[\nu_i - \tau_p\frac{\nu_{i+1} - \nu_i}{t_{i+1} - t_i} + \frac{\tau_p^2}{2}\left(\frac{\nu_{i+2} - \nu_{i+1}}{(t_{i+2} - t_{i+1})(t_{i+1} - t_i)} - \frac{\nu_{i+1} - \nu_i}{(t_{i+1} - t_i)^2}\right)\right] \\ + \left(k_2 - \frac{1}{t_{i+1} - t_i}\right)\zeta_i + \frac{1}{t_{i+1} - t_i}\zeta_{i+1} = 0, \quad i = 1, 2, \ldots, n-2 \end{aligned}$$

a

$$\begin{aligned} g_{n-1}(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}) = -k_{1a}\left[\mu_{n-1} + \frac{\mu_n - \mu_{n-1}}{t_n - t_{n-1}}(-\tau_a)\right] - k_{1p}\left[\nu_{n-1} + \frac{\nu_n - \nu_{n-1}}{t_n - t_{n-1}}(-\tau_p)\right] \\ + \left(k_2 - \frac{1}{t_n - t_{n-1}}\right)\zeta_{n-1} + \frac{1}{t_n - t_{n-1}}\zeta_n = 0 \end{aligned}$$

přepsat po zanedbání kvadratických členů do tvaru

$$\mathbf{b} + (\mathbf{B}_1, \mathbf{B}_2) \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} = \mathbf{0}, \tag{4.21}$$

kde pro $\Delta t_i = t_{i+1} - t_i$, $i = 1, \ldots, n-1$

$$\begin{aligned} b_i = &-k_{1a}^{(0)} \left[\mu_i^{(0)} - \tau_a^{(0)} \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i} + \frac{(\tau_a^{(0)})^2}{2} \left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)} - \mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1} \Delta t_i} - \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2} \right) \right] \\ &- k_{1p}^{(0)} \left[\nu_i^{(0)} - \tau_p^{(0)} \frac{\nu_{i+1}^{(0)} - \nu_i^{(0)}}{\Delta t_i} + \frac{(\tau_p^{(0)})^2}{2} \left(\frac{\nu_{i+2}^{(0)} - \nu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1} \Delta t_i} - \frac{\nu_{i+1}^{(0)} - \nu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2} \right) \right] \\ &+ \left(k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_i} \right) \zeta_i^{(0)} + \frac{1}{\Delta t_i} \zeta_{i+1}^{(0)}, \quad i = 1, \ldots, n-2 \end{aligned}$$

a

$$\begin{aligned} b_{n-1} = &-k_{1a}^{(0)} \left[\mu_{n-1}^{(0)} - \tau_a^{(0)} \frac{\mu_n^{(0)} - \mu_{n-1}^{(0)}}{\Delta t_{n-1}} \right] - k_{1p}^{(0)} \left[\nu_{n-1}^{(0)} - \tau_p^{(0)} \frac{\nu_n^{(0)} - \nu_{n-1}^{(0)}}{\Delta t_{n-1}} \right] \\ &+ \left(k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_{n-1}} \right) \zeta_{n-1}^{(0)} + \frac{1}{\Delta t_{n-1}} \zeta_n^{(0)}, \end{aligned}$$

matice $\mathbf{B}_1$ je typu $(n-1) \times 3n$ a dá se rozdělit na tři bloky

$$\mathbf{B}_1 = \left[\, \boxed{1} \, \middle| \, \boxed{2} \, \middle| \, \boxed{3} \, \right],$$

přičemž

$$\boxed{1} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial \mu_1} & \frac{\partial g_1}{\partial \mu_2} & \frac{\partial g_1}{\partial \mu_3} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \frac{\partial g_2}{\partial \mu_2} & \frac{\partial g_2}{\partial \mu_3} & \frac{\partial g_2}{\partial \mu_4} & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial \mu_{n-1}} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial \mu_n} \end{bmatrix},$$

kde jednotlivé derivace jsou pro $i = 1, 2, \ldots, n-1$

$$\begin{aligned} \frac{\partial g_i}{\partial \mu_i} &= -k_{1a}^{(0)} - \frac{k_{1a}^{(0)} \tau_a^{(0)}}{\Delta t_i} - \frac{k_{1a}^{(0)} (\tau_a^{(0)})^2}{2 \Delta t_i^2}, \\ \frac{\partial g_i}{\partial \mu_{i+1}} &= \frac{k_{1a}^{(0)} \tau_a^{(0)}}{\Delta t_i} + \frac{k_{1a}^{(0)} (\tau_a^{(0)})^2}{2} \left(\frac{1}{\Delta t_{i+1} \Delta t_i} + \frac{1}{\Delta t_i^2} \right), \\ \frac{\partial g_i}{\partial \mu_{i+2}} &= -\frac{k_{1a}^{(0)} (\tau_a^{(0)})^2}{2 \Delta t_{i+1} \Delta t_i}, \end{aligned}$$

$$\boxed{2} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial \nu_1} & \frac{\partial g_1}{\partial \nu_2} & \frac{\partial g_1}{\partial \nu_3} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \frac{\partial g_2}{\partial \nu_2} & \frac{\partial g_2}{\partial \nu_3} & \frac{\partial g_2}{\partial \nu_4} & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial \nu_{n-1}} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial \nu_n} \end{bmatrix},$$

kde jednotlivé derivace jsou pro $i = 1, 2, \ldots, n-1$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial g_i}{\partial \nu_i} &= -k_{1p}^{(0)} - \frac{k_{1p}^{(0)}\tau_p^{(0)}}{\Delta t_i} - \frac{k_{1p}^{(0)}(\tau_p^{(0)})^2}{2\Delta t_i^2},\\
\frac{\partial g_i}{\partial \nu_{i+1}} &= \frac{k_{1p}^{(0)}\tau_p^{(0)}}{\Delta t_i} + \frac{k_{1p}^{(0)}(\tau_p^{(0)})^2}{2}\left(\frac{1}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i} + \frac{1}{\Delta t_i^2}\right),\\
\frac{\partial g_i}{\partial \nu_{i+2}} &= -\frac{k_{1p}^{(0)}(\tau_p^{(0)})^2}{2\Delta t_{i+1}\Delta t_i},
\end{aligned}$$

$$\boxed{3} = \begin{bmatrix}
k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_1}, & \frac{1}{\Delta t_1}, & 0, & 0, & \ldots, & 0, & 0\\
0, & k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_2}, & \frac{1}{\Delta t_2}, & 0, & \ldots, & 0, & 0\\
\vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots\\
0, & 0, & 0, & 0, & \ldots, & k_2^{(0)} - \frac{1}{\Delta t_{n-1}}, & \frac{1}{\Delta t_{n-1}}
\end{bmatrix},$$

matice $\mathbf{B_2}$ je typu $(n-1) \times 5$

$$\mathbf{B}_2 = \begin{pmatrix}
\frac{\partial g_1}{\partial k_{1a}} & \frac{\partial g_1}{\partial k_{1p}} & \frac{\partial g_1}{\partial k_2} & \frac{\partial g_1}{\partial \tau_a} & \frac{\partial g_1}{\partial \tau_p}\\
\vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots\\
\frac{\partial g_{n-1}}{\partial k_{1a}} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial k_{1p}} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial k_2} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial \tau_a} & \frac{\partial g_{n-1}}{\partial \tau_p}
\end{pmatrix},$$

kde jednotlivé derivace jsou pro $i = 1, 2, \ldots, n-2$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial g_i}{\partial k_{1a}} &= -\mu_i^{(0)} + \tau_a^{(0)}\left(\frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i}\right) - \frac{(\tau_a^{(0)})^2}{2}\left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)} - \mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i} - \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),\\
\frac{\partial g_i}{\partial k_{1p}} &= -\nu_i^{(0)} + \tau_p^{(0)}\left(\frac{\nu_{i+1}^{(0)} - \nu_i^{(0)}}{\Delta t_i}\right) - \frac{(\tau_p^{(0)})^2}{2}\left(\frac{\nu_{i+2}^{(0)} - \nu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i} - \frac{\nu_{i+1}^{(0)} - \nu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),\\
\frac{\partial g_i}{\partial \tau_a} &= k_{1a}^{(0)}\left(\frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i}\right) - k_{1a}^{(0)}\tau_a^{(0)}\left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)} - \mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i} - \frac{\mu_{i+1}^{(0)} - \mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),\\
\frac{\partial g_i}{\partial \tau_p} &= k_{1p}^{(0)}\left(\frac{\nu_{i+1}^{(0)} - \nu_i^{(0)}}{\Delta t_i}\right) - k_{1p}^{(0)}\tau_p^{(0)}\left(\frac{\nu_{i+2}^{(0)} - \nu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i} - \frac{\nu_{i+1}^{(0)} - \nu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),
\end{aligned}$$

a

$$\frac{\partial g_{n-1}}{\partial k_{1a}} = -\mu_{n-1}^{(0)} + \tau_a^{(0)} \left(\frac{\mu_n^{(0)} - \mu_{n-1}^{(0)}}{\Delta t_{n-1}} \right),$$
$$\frac{\partial g_{n-1}}{\partial k_{1p}} = -\nu_{n-1}^{(0)} + \tau_p^{(0)} \left(\frac{\nu_n^{(0)} - \nu_{n-1}^{(0)}}{\Delta t_{n-1}} \right),$$
$$\frac{\partial g_{n-1}}{\partial \tau_a} = k_{1a}^{(0)} \left(\frac{\mu_n^{(0)} - \mu_{n-1}^{(0)}}{\Delta t_{n-1}} \right),$$
$$\frac{\partial g_{n-1}}{\partial \tau_p} = k_{1p}^{(0)} \left(\frac{\nu_n^{(0)} - \nu_{n-1}^{(0)}}{\Delta t_{n-1}} \right),$$

$$\frac{\partial g_i}{\partial k_2} = \xi_i^{(0)}, \quad i = 1, 2, \ldots, n-1.$$

Výpočet odhadů parametrů $\boldsymbol{\delta\beta}_1$ a $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ probíhá iteračně. Pro počáteční iteraci volíme

$$\mu_i^{(1)} = C_a(t_i), \quad \nu_i^{(1)} = C_p(t_i), \quad \zeta_i^{(1)} = C_L(t_i), \quad i = 1, \ldots, n-1,$$

$\tau_a^{(1)} = 0, \tau_p^{(1)} = 0$ a $k_{1a}^{(1)}, k_{1p}^{(1)}, k_2^{(1)}$ vypočteme jako řešení soustavy

$$\mathbf{B}_2 \begin{pmatrix} k_{1a}^{(1)} \\ k_{1p}^{(1)} \\ k_2^{(1)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\zeta_1^{(1)} - \zeta_2^{(1)}}{\Delta t_1} \\ \vdots \\ \frac{\zeta_{n-1}^{(1)} - \zeta_n^{(1)}}{\Delta t_{n-1}} \end{pmatrix}.$$

Ze vztahů (3.19) a (3.20) vypočteme $(k+1)$-ní iteraci odhadů parametrů $\boldsymbol{\delta\beta}_1$ a $\boldsymbol{\delta\beta}_2$, podobně jako v případě kompartmentového modelu (KMI) a (KMII), tj.

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\delta\beta}_1^{(k+1)} &= \mathbf{Z}^{(k)} - \mathbf{B}_1' \left[\mathbf{T} - \mathbf{T}\mathbf{B}_2 \left[\mathbf{B}_2' \mathbf{T} \mathbf{B}_2 \right]^{-1} \mathbf{B}_2' \mathbf{T} \right] \left(\mathbf{b}^{(k)} + \mathbf{B}_1 \mathbf{Z}^{(k)} \right) \\ \boldsymbol{\delta\beta}_2^{(k+1)} &= -\left[\mathbf{B}_2' \mathbf{T} \mathbf{B}_2 \right]^{-1} \mathbf{B}_2' \mathbf{T} \left(\mathbf{b}^{(k)} + \mathbf{B}_1 \mathbf{Z}^{(k)} \right) \end{aligned}$$

kde $\mathbf{T} = \left(\mathbf{B}_1 \mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2 \mathbf{B}_2' \right)^{-1}$ a

$$\mathbf{b}^{(k)} = \mathbf{B}_1 \boldsymbol{\beta_1}^{(k)}, \tag{4.22}$$

přičemž matice $\mathbf{B}_1$, $\mathbf{B}_2$ jsou sestaveny pomocí k-tých iterací parametrů $\boldsymbol{\beta_1}$, $\boldsymbol{\beta_2}$ získaných ze vztahů

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\beta_1}^{(k)} &= \boldsymbol{\beta_1}^{(k-1)} + \boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)}, \\ \boldsymbol{\beta_2}^{(k)} &= \boldsymbol{\beta_2}^{(k-1)} + \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)}. \end{aligned}$$

Varianční matice výsledných odhadů $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}}$, $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}$ vypočteme ze vztahu (3.18), tj. v našem případě

$$\begin{aligned}
\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_1}}}\right) &= \sigma^2\left(\mathbf{I}-\mathbf{B}_1\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^{+}\mathbf{B}_1\right),\\
\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\right) &= \sigma^2\left(\left[\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{B}_1'+\mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\right]^{-1}-\mathbf{I}\right),
\end{aligned}$$

kde σ^2 odhadujeme

$$\widehat{\sigma^2}=\frac{\left(\mathbf{Y}-\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\right)'\left(\mathbf{Y}-\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_1}}}\right)}{n-6}.$$

Numerické výsledky linearizovaného modelu

Pro data získaná z [9] (hodnoty koncentrací traceru v játrech, artérii a portální žíle v celkem 23 časových okamžicích), tj. pro $n=23$, obdržíme iteračním výpočtem po 64 iteračních krocích tyto výsledky:

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}}=\begin{pmatrix}0.002881358\\0.009200455\\0.039863777\\1.198764\\1.224571\end{pmatrix},\quad \widehat{\sigma^2}=0.001303656, \tag{4.23}$$

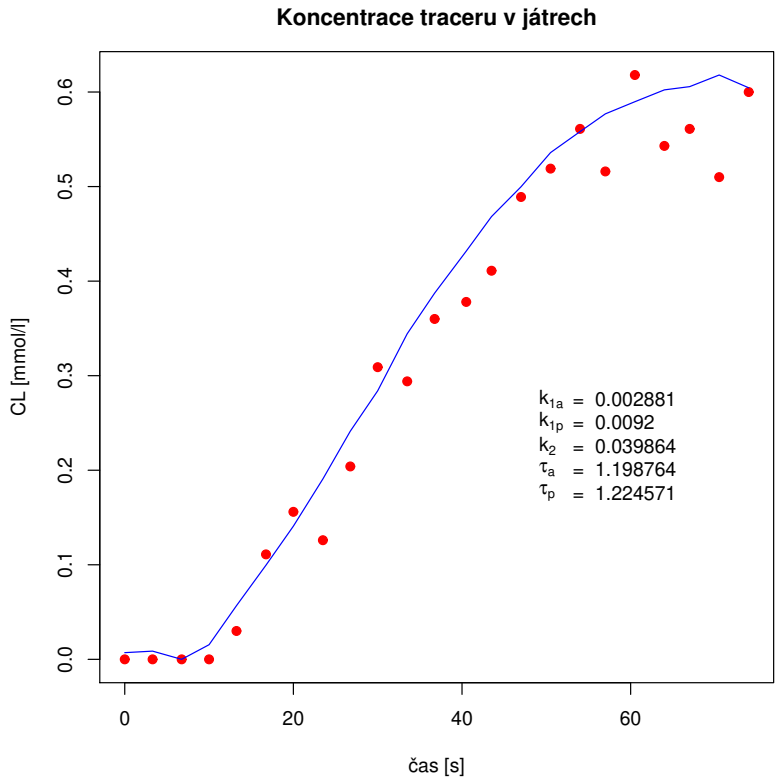
$$\operatorname{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\right)=$$

$$\begin{pmatrix}
2.383404\text{e}{-06} & 2.720100\text{e}{-08} & 9.194400\text{e}{-06} & 0.0025036057 & 0.006221015\\
2.720100\text{e}{-08} & 3.951100\text{e}{-06} & 1.985227\text{e}{-05} & 0.0003198317 & 0.002249439\\
9.194400\text{e}{-06} & 1.985227\text{e}{-05} & 1.363936\text{e}{-04} & 0.0113326463 & 0.034179217\\
2.503606\text{e}{-03} & 3.198317\text{e}{-04} & 1.133265\text{e}{-02} & 7.4802188861 & 7.120241689\\
6.221015\text{e}{-03} & 2.249439\text{e}{-03} & 3.417922\text{e}{-02} & 7.1202416889 & 18.810113388
\end{pmatrix}. \tag{4.24}$$

Opět nás zajímaly výsledky pouze pro vektor kinetických parametrů $\boldsymbol{\beta_2}$.

Model s kvadratickými členy

Pokud při linearizaci nezanedbáme kvadratické členy, změní se postup výpočtu odhadu parametrů. Výraz (4.21) reprezentující podmínky modelu v matico-



Obrázek 4.7: Naměřené koncentrace traceru v játrech (body $C_L(t_i)$, $i = 1, \ldots, n$) a spojnice vypočtených koncentrací na základě odhadů parametrů k_{1a}, k_{1p}, k_2, τ_a, τ_p linearizovaného modelu.

vém vyjádření bude nyní

$$\boldsymbol{g}\left(\beta_1, \beta_2\right) = \mathbf{b} + \left(\mathbf{B}_1, \mathbf{B}_2\right) \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} + \frac{1}{2} \begin{bmatrix} \left(\boldsymbol{\delta\beta_1}', \boldsymbol{\delta\beta_2}'\right) \dfrac{\partial^2 g_1(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} \\ \vdots \\ \left(\boldsymbol{\delta\beta_1}', \boldsymbol{\delta\beta_2}'\right) \dfrac{\partial^2 g_{n-1}(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2})}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}')} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta_1} \\ \boldsymbol{\delta\beta_2} \end{pmatrix} \end{bmatrix},$$

kde pro $i = 1, \ldots, n-1$ je matice

$$\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} \partial\left(\boldsymbol{\beta_1}', \boldsymbol{\beta_2}'\right)}$$

typu $(3n+5) \times (3n+5)$ a má všechny prvky nulové až na

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{i,3n+1} = -\frac{1}{2}\left(1+\frac{\tau_a^{(0)}}{\Delta t_i}+\frac{(\tau_a^{(0)})^2}{2\Delta t_i^2}\right),$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{i,3n+4} = -\frac{1}{2}\left(\frac{k_{1a}^{(0)}}{\Delta t_i}+\frac{k_{1a}^{(0)}\tau_a^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{i+1,3n+1} = \frac{1}{2}\left[\frac{\tau_a^{(0)}}{\Delta t_i}+\frac{(\tau_a^{(0)})^2}{2}\left(\frac{1}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i}+\frac{1}{\Delta t_i^2}\right)\right],$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{i+1,3n+4} = \frac{1}{2}\left[\frac{k_{1a}^{(0)}}{\Delta t_i}+k_{1a}^{(0)}\tau_a^{(0)}\left(\frac{1}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i}+\frac{1}{\Delta t_i^2}\right)\right],$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{i+2,3n+1} = -\frac{(\tau_a^{(0)})^2}{4\Delta t_{i+1}\Delta t_i},$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{i+2,3n+4} = -\frac{k_{1a}^{(0)}\tau_a^{(0)}}{2\Delta t_{i+1}\Delta t_i},$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{n+i,3n+2} = -\frac{1}{2}\left(1+\frac{\tau_p^{(0)}}{\Delta t_i}+\frac{(\tau_p^{(0)})^2}{2\Delta t_i^2}\right),$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{n+i,3n+5} = -\frac{1}{2}\left(\frac{k_{1p}^{(0)}}{\Delta t_i}+\frac{k_{1p}^{(0)}\tau_p^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{n+i+1,3n+2}=\frac{1}{2}\left[\frac{\tau_p^{(0)}}{\Delta t_i}+\frac{(\tau_p^{(0)})^2}{2}\left(\frac{1}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i}+\frac{1}{\Delta t_i^2}\right)\right],$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{n+i+1,3n+5}=\frac{1}{2}\left[\frac{k_{1p}^{(0)}}{\Delta t_i}+k_{1p}^{(0)}\tau_p^{(0)}\left(\frac{1}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i}+\frac{1}{\Delta t_i^2}\right)\right],$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{n+i+2,3n+2}=-\frac{(\tau_p^{(0)})^2}{4\Delta t_{i+1}\Delta t_i},$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{n+i+2,3n+5}=-\frac{k_{1p}^{(0)}\tau_p^{(0)}}{2\Delta t_{i+1}\Delta t_i},$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{2n+i,3n+3}=\frac{1}{2},$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{3n+1,3n+4}=\frac{\mu_{i+1}^{(0)}-\mu_i^{(0)}}{2\Delta t_i}-\frac{\tau_a^{(0)}}{2}\left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)}-\mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i}-\frac{\mu_{i+1}^{(0)}-\mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{3n+2,3n+5}=\frac{\nu_{i+1}^{(0)}-\nu_i^{(0)}}{2\Delta t_i}-\frac{\tau_p^{(0)}}{2}\left(\frac{\nu_{i+2}^{(0)}-\nu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i}-\frac{\nu_{i+1}^{(0)}-\nu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{3n+4,3n+4} = -\frac{k_{1a}^{(0)}}{2}\left(\frac{\mu_{i+2}^{(0)}-\mu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i}-\frac{\mu_{i+1}^{(0)}-\mu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),$$

$$\left\{\frac{\partial^2 g_i\left(\boldsymbol{\beta_1},\boldsymbol{\beta_2}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\right\}_{3n+5,3n+5} = -\frac{k_{1p}^{(0)}}{2}\left(\frac{\nu_{i+2}^{(0)}-\nu_{i+1}^{(0)}}{\Delta t_{i+1}\Delta t_i}-\frac{\nu_{i+1}^{(0)}-\nu_i^{(0)}}{\Delta t_i^2}\right),$$

a odpovídající prvky symetrické. Změna nastane rovněž ve výpočtu $\mathbf{b}^{(k)}$, tj. výraz (4.22) bude nyní

$$\mathbf{b}^{(k)} = \mathbf{B}_1\boldsymbol{\beta_1}^{(k)} + \frac{1}{2}\begin{bmatrix}\left(\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)\prime},\boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)\prime}\right)\frac{\partial^2 g_1\left(\boldsymbol{\beta_1}^{(k)},\boldsymbol{\beta_2}^{(k)}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\begin{pmatrix}\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)}\\ \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)}\end{pmatrix}\\ \vdots\\ \left(\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)\prime},\boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)\prime}\right)\frac{\partial^2 g_{n-1}\left(\boldsymbol{\beta_1}^{(k)},\boldsymbol{\beta_2}^{(k)}\right)}{\partial\begin{pmatrix}\boldsymbol{\beta_1}\\ \boldsymbol{\beta_2}\end{pmatrix}\partial\left(\boldsymbol{\beta_1}',\boldsymbol{\beta_2}'\right)}\begin{pmatrix}\boldsymbol{\delta\beta_1}^{(k)}\\ \boldsymbol{\delta\beta_2}^{(k)}\end{pmatrix}\end{bmatrix}.$$

Pro stejná data jako v linearizovaném modelu bez kvadratických členů získáme v 67. iteraci následující výsledky

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\beta_2}}} = \begin{pmatrix}0.002881353\\ 0.009200444\\ 0.039863695\\ 1.198758\\ 1.224555\end{pmatrix}, \quad \widehat{\sigma^2} = 0.001303657,$$

$$\operatorname{var}\begin{pmatrix}\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta_2}}}\end{pmatrix} =$$

$$\begin{pmatrix}2.383391\text{e}{-06} & 2.720342\text{e}{-08} & 9.194363\text{e}{-06} & 0.0025035912 & 0.006220971\\ 2.720342\text{e}{-08} & 3.951112\text{e}{-06} & 1.985234\text{e}{-05} & 0.0003198371 & 0.002249441\\ 9.194363\text{e}{-06} & 1.985234\text{e}{-05} & 1.363938\text{e}{-04} & 0.0113326157 & 0.034179055\\ 2.503591\text{e}{-03} & 3.198371\text{e}{-04} & 1.133262\text{e}{-02} & 7.4801846425 & 7.120193216\\ 6.220971\text{e}{-03} & 2.249441\text{e}{-03} & 3.417905\text{e}{-02} & 7.1201932162 & 18.809958152\end{pmatrix}.$$

Z numerických výsledků obou modelů je vidět, že zanedbání kvadratických členů nemá na výsledné odhady žádný významnější vliv.

4.2.4 Parametry průtoku a srovnání modelů

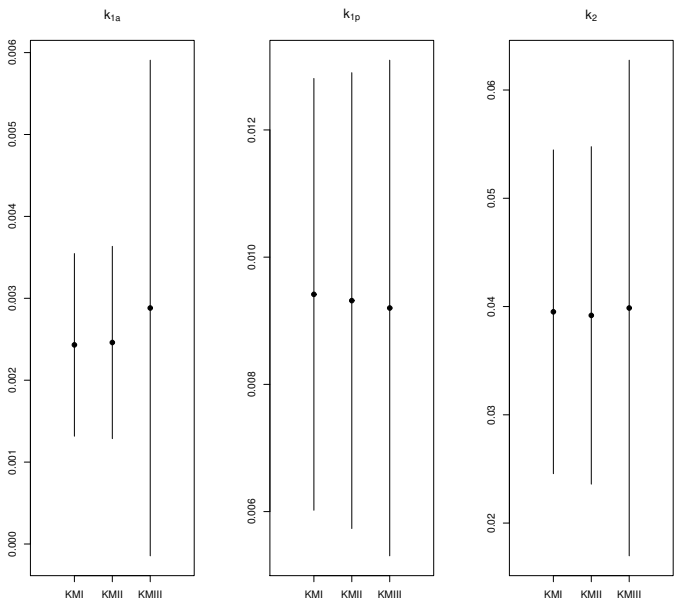
Pro diagnostiku onemocnění jater se nepoužívají kinetické parametry k_{1a}, k_{1p} a k_2 kompartmentového modelu přímo. Jsou použity pro výpočet parametrů perfúze jater [9]:

- absolutní arteriální průtok krve
$$F_a = 6,103 \cdot k_{1a},$$
- absolutní portální průtok krve
$$F_p = 6,103 \cdot k_{1p},$$
- absolutní totální průtok krve
$$F_t = F_a + F_p,$$
- arteriální frakce
$$ART = 100\frac{F_a}{F_a + F_p},$$
- frakce portální žíly
$$PV = 100 - ART,$$
- distribuční prostor
$$V = 100\frac{k_{1a} + k_{1p}}{k_2},$$
- střední čas průtoku (střední rezidenční čas)
$$MRT = 100\frac{1}{k_2}.$$

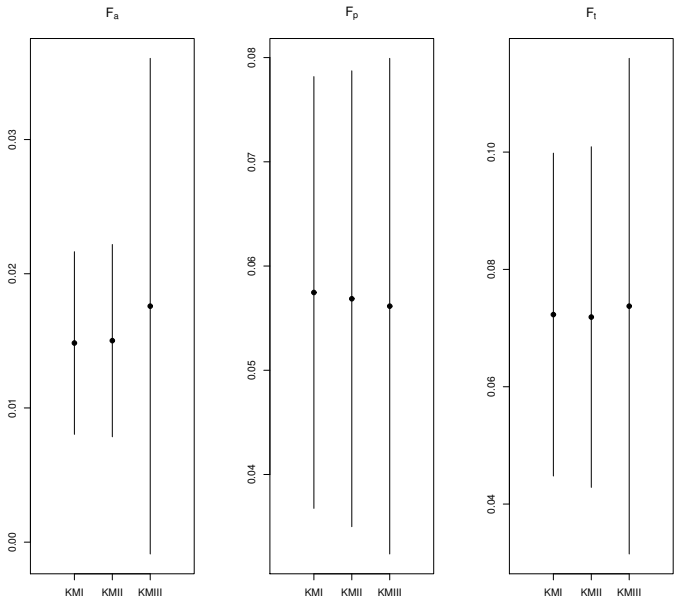
Pokud u jednotlivých modelů vypočteme výše uvedené parametry perfúze jater pro odhadnutou střední hodnotu parametrů k_{1a}, k_{1p}, k_2 a krajní body jejich 95%-konfidenčních intervalů (viz obr. 4.8), získáme výsledky uvedené na obrázcích 4.9, 4.10 a 4.11.

Z tohoto grafického vyjádření odhadů parametrů jednotlivých modelů a jejich vlivu na vypočtené hodnoty parametrů perfúze jater je vidět, že přidání diskrétního zpoždění na přítoku krve do jater prostřednictvím a. hepatica (τ_a v modelu KMII) výsledky neovlivní tak, jako zpoždění uvažováné na obou přítocích (τ_a a τ_p v modelu KMIII). Parametry τ_a i τ_p jsou navíc určeny poměrně nejistě, jak je vidět z numerických výsledků (4.19) a (4.24) (varianční matice odhadu parametru $\boldsymbol{\delta\beta_2}$).

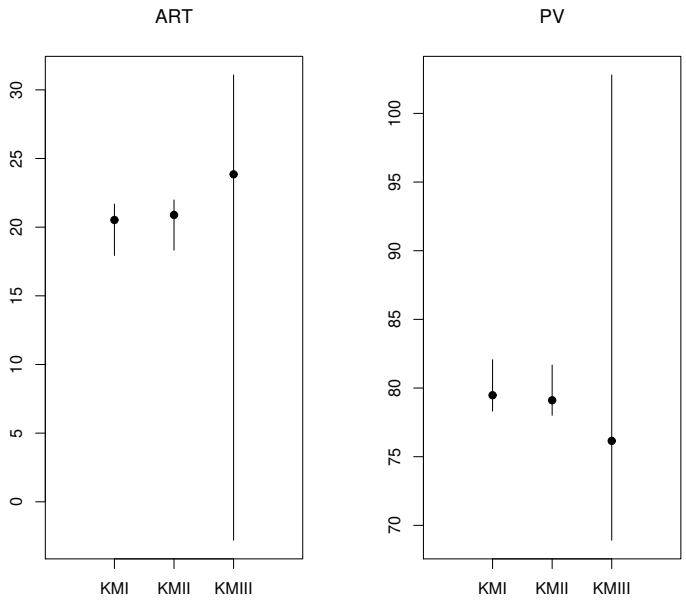
Zatím jsme neuvažovali, zda je možné linearizaci rozvojem do Taylorovy řady vůbec provést, tj. zda můžeme nelineární model průtoku krve játry (4.9), (4.15) či (4.20) tímto způsobem převést na model lineární aniž bychom obdrželi nesmyslné výsledky (viz např. parametr MRT). Odpověď na tento problém budeme hledat v následujícím textu.



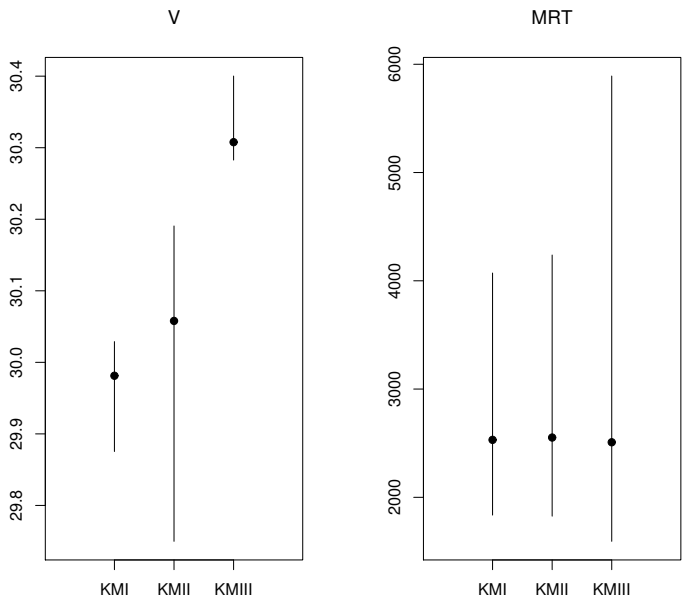
Obrázek 4.8: Srovnání odhadnutých parametrů k_{1a}, k_{1p}, k_2 modelů (KMI), (KMII) a (KMIII) prostřednictvím hodnot odhadů a jejich 95%-konfidenčních intervalů.



Obrázek 4.9: Srovnání absolutního arteriálního průtoku krve F_a [ml/100g/min], absolutního portálního průtoku krve F_p [ml/100g/min] a absolutního totálního průtoku krve F_t [ml/100g/min] modelů (KMI), (KMII) a (KMIII).



Obrázek 4.10: Srovnání arteriální frakce ART [%] a frakce portální žíly PV [%] modelů (KMI), (KMII) a (KMIII).



Obrázek 4.11: Srovnání distribučního prostoru V [%] a středního času průtoku (středního rezidenčního času) MRT [s] modelů (KMI), (KMII) a (KMIII).

4.3 Míry nelinearity a vhodnost linearizace

V případě využití linearizace nelineárního modelu rozvojem do Taylorovy řady bychom měli nějakým způsobem ověřit, zda je takový postup z hlediska spolehlivosti odhadu parametrů modelu vůbec možný. V obou dříve uvedených praktických příkladech jsme nejprve uvažovali nelineární model, který lze obecně zapsat ve tvaru

$$\mathbf{Y} \sim_n (\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}_1), \boldsymbol{\Sigma}), \quad \boldsymbol{\beta}_1 \in \mathbb{R}^{k_1}, \quad \boldsymbol{\beta}_2 \in \mathbb{R}^{k_2},$$

přičemž parametr $\boldsymbol{\beta}_2$ se vyskytuje pouze v podmínce $\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2) = \mathbf{0}$, funkce

$$\mathbf{f}\colon \mathcal{V} \to \mathbb{R}^n, \quad \mathcal{V} = \left\{ \begin{pmatrix} \boldsymbol{\beta_1} \\ \boldsymbol{\beta_2} \end{pmatrix} : \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta_1}, \boldsymbol{\beta_2}) = \mathbf{0} \right\}$$

má spojité druhé derivace a $\mathbf{g}(\cdot)$ je q-dimenzionální funkce se spojitými druhými derivacemi.

Známe-li přibližné hodnoty $\boldsymbol{\beta}_1^0$, $\boldsymbol{\beta}_2^0$ parametrů $\boldsymbol{\beta}_1$, $\boldsymbol{\beta}_2$, můžeme $\mathbf{f}$ i $\mathbf{g}$ rozvinout do Taylorovy řady:

$$\mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}_1) = \mathbf{f}\left(\boldsymbol{\beta}_1^0\right) + \mathbf{F}\left(\boldsymbol{\beta}_1^0\right) \boldsymbol{\delta\beta_1} + \frac{1}{2}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1) + \ldots,$$

kde

$$\mathbf{F}\left(\boldsymbol{\beta}_1^0\right) = \partial \mathbf{f}(\boldsymbol{\beta}_1)/\partial \boldsymbol{\beta}_1'|_{\boldsymbol{\beta}_1 = \boldsymbol{\beta}_1^0}, \quad \boldsymbol{\kappa}(\delta\boldsymbol{\beta}_1) = (\boldsymbol{\delta\beta}_1'\mathbf{F_1}\boldsymbol{\delta\beta}_1, , \ldots, \boldsymbol{\delta\beta}_1'\mathbf{F_n}\boldsymbol{\delta\beta}_1)',$$
$$\mathbf{F_i} = \partial^2 f_i(\boldsymbol{\beta}_1)/\partial\boldsymbol{\beta}_1\partial\boldsymbol{\beta}_1'|_{\boldsymbol{\beta}_1 = \boldsymbol{\beta_1^0}}, \quad i = 1, \ldots, n$$

a

$$\mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2) = \mathbf{b} + \mathbf{B}_1\boldsymbol{\delta\beta}_1 + \mathbf{B}_2\boldsymbol{\delta\beta}_2 + \frac{1}{2}\boldsymbol{\omega}_{(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2)} + \ldots,$$

kde

$$\mathbf{b} = \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}_1^0), \qquad \mathbf{B}_1 = \frac{\partial \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2)}{\partial \boldsymbol{\beta}_1}\Big|_{\boldsymbol{\beta}_1 = \boldsymbol{\beta}_1^0}, \qquad \mathbf{B}_2 = \frac{\partial \mathbf{g}(\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2)}{\partial \boldsymbol{\beta}_2}\Big|_{\boldsymbol{\beta}_2 = \boldsymbol{\beta}_2^0}$$

a

$$\{\boldsymbol{\omega}_{(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2)}\}_i = (\boldsymbol{\delta\beta}_1', \boldsymbol{\delta\beta}_2') \begin{pmatrix} \mathbf{A}, & \mathbf{B} \\ \mathbf{B}', & \mathbf{D} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta}_1 \\ \boldsymbol{\delta\beta}_2 \end{pmatrix},$$

$$\begin{aligned} \mathbf{A} &= \partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2)/\partial\boldsymbol{\beta}_1\partial\boldsymbol{\beta}_1'\Big|_{\boldsymbol{\beta}_1 = \boldsymbol{\beta}_1^0, \boldsymbol{\beta}_2 = \boldsymbol{\beta}_2^0}, \\ \mathbf{B} &= \partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2)/\delta\boldsymbol{\beta}_1\delta\boldsymbol{\beta}_2'\Big|_{\boldsymbol{\beta}_1 = \boldsymbol{\beta}_1^0, \boldsymbol{\beta}_2 = \boldsymbol{\beta}_2^0}, \\ \mathbf{D} &= \partial^2 g_i(\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2)/\partial\boldsymbol{\beta}_2\partial\boldsymbol{\beta}_2'\Big|_{\boldsymbol{\beta}_1 = \boldsymbol{\beta}_1^0, \boldsymbol{\beta}_2 = \boldsymbol{\beta}_2^0}, \end{aligned}$$

$i = 1, \ldots, q, \quad \boldsymbol{\delta\beta}_1 = \boldsymbol{\beta}_1 - \boldsymbol{\beta}_1^0, \quad \boldsymbol{\delta\beta}_2 = \boldsymbol{\beta}_2 - \boldsymbol{\beta}_1^0.$

Po zanedbání členů 2. a vyšších řádů dostaneme linearizovaný model

$$\mathbf{Y} - \mathbf{f}\left(\boldsymbol{\beta}_1^0\right) \sim_n \left(\mathbf{F}\left(\boldsymbol{\beta}_1^0\right)\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\Sigma}\right), \begin{pmatrix} \boldsymbol{\delta\beta}_1 \\ \boldsymbol{\delta\beta}_2 \end{pmatrix} \in \left\{ \begin{pmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{v} \end{pmatrix} : \mathbf{b} + \mathbf{B}_1\mathbf{u} + \mathbf{B}_2\mathbf{v} = \mathbf{0} \right\}.$$

Je-li $\mathrm{h}\left(\mathbf{F}\left(\boldsymbol{\beta}_1^0\right)\right) = k_1 < n$, $\mathrm{h}\left(\mathbf{B}_1, \mathbf{B}_2\right) = q < k_1 + k_2$, $\mathrm{h}\left(\mathbf{B}_2\right) = k_2 < q$ a $\boldsymbol{\Sigma}$ p.d., pak označujeme tento model jako regulární. Jedná se o lineární model s podmínkami typu II. BLUE parametrů takového modelu potom získáme na základě vztahů (3.19) a (3.20), jejich kovarianční matici potom ze (3.18).

Označíme-li pro jednoduchost $\mathbf{f}\left(\boldsymbol{\beta}_1^0\right) = \mathbf{f}_0$ a $\mathbf{F}\left(\boldsymbol{\beta}_1^0\right) = \mathbf{F}$, jsou odhady tvaru (viz lemma 3.33)

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}} = \widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left(\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right)^{+}\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}\right), \tag{4.25}$$

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}} = -\left[\left(\mathbf{B}_2'\right)^{-}_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}\right), \tag{4.26}$$

a jejich variance

$$\mathrm{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}\right) = \left(\mathbf{M}_{\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}}\mathbf{C}\mathbf{M}_{\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}}\right)^{+}, \tag{4.27}$$

$$\mathrm{var}\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right) = \left[\mathbf{B}_2'\left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}\mathbf{B}_2\right]^{-1} - \mathbf{I}, \tag{4.28}$$

kde $\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1} = \mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}(\mathbf{Y} - \mathbf{f}_0)$ a $\mathbf{C} = \mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{F}$.

Při praktických výpočtech používáme následující formu odhadů parametrů $\boldsymbol{\delta\beta}_1$ a $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ (viz poznámka 3.8)

$$\widehat{\widehat{\delta\boldsymbol{\beta}_1}} = \widehat{\delta\boldsymbol{\beta}_1} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{T} - \mathbf{T}\mathbf{B}_2\left(\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2\right)^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{T}\right]\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\delta\boldsymbol{\beta}_1}\right), \tag{4.29}$$

$$\widehat{\widehat{\delta\boldsymbol{\beta}_2}} = -\left(\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\mathbf{B}_2\right)^{-1}\mathbf{B}_2'\mathbf{T}\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\delta\boldsymbol{\beta}_1}\right), \tag{4.30}$$

kde $\mathbf{T} = \left(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1' + \mathbf{B}_2\mathbf{B}_2'\right)^{-1}$.

Nyní uvažujme model i s kvadratickými členy a prozkoumejme vlastnosti odhadů (4.25) až (4.28).

Lemma 4.1 *Jestliže*

$$\mathbf{Y} - \mathbf{f}_0 \sim_n \left(\mathbf{F}\boldsymbol{\delta\beta}_1 + \frac{1}{2}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1), \boldsymbol{\Sigma}\right), \quad \mathbf{b} + \mathbf{B}_1\boldsymbol{\delta\beta}_1 + \mathbf{B}_2\boldsymbol{\delta\beta}_2 + \frac{1}{2}\boldsymbol{\omega}\left(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2\right) = \mathbf{0}, \tag{4.31}$$

pak vychýlenost odhadů (4.25) a (4.26)

$$\begin{aligned}
\boldsymbol{b}_1 &= E\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}\right) - \boldsymbol{\delta\beta}_1 \\
&= \frac{1}{2}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\boldsymbol{\omega}\left(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2\right) \\
&\quad +\frac{1}{2}\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}}\mathbf{C}\mathbf{M}_{\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}}\right]^+\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1), \\
\boldsymbol{b}_2 &= E\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right) - \boldsymbol{\delta\beta}_2 \\
&= \frac{1}{2}\left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\left(\boldsymbol{\omega}\left(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2\right) - \mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1)\right),
\end{aligned}$$

kde $\mathbf{C} = \mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\mathbf{F}$.

Důkaz: S využitím lemma 3.25, lemma 3.26 a vlastnosti $\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B_2} = \mathbf{0}$ můžeme psát

$$\begin{aligned}
&E\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}\right) = \\
&= E\left(\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\left[\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}\right]\right) \\
&= -\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\mathbf{b} \\
&\quad + \left[\mathbf{I} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\mathbf{B}_1\right]E\left(\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}\right) \\
&= -\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\mathbf{b} \\
&\quad + \left[\mathbf{I} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\mathbf{B}_1\right]\mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\left(\mathbf{F}\boldsymbol{\delta\beta}_1 + \frac{1}{2}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1)\right) \\
&= \boldsymbol{\delta\beta}_1 - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\boldsymbol{\delta\beta}_1\right) \\
&\quad +\frac{1}{2}\left[\mathbf{I} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\mathbf{B}_1\right]\mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1) \\
&= \boldsymbol{\delta\beta}_1 + \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\left(\mathbf{B}_2\boldsymbol{\delta\beta}_2 + \frac{1}{2}\boldsymbol{\omega}\left(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2\right)\right) \\
&\quad +\frac{1}{2}\left[\mathbf{C}^{-1} - \mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\right]\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1) \\
&= \boldsymbol{\delta\beta}_1 + \frac{1}{2}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+\boldsymbol{\omega}\left(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2\right) \\
&\quad +\frac{1}{2}\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}}\mathbf{C}\mathbf{M}_{\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}}\right]^+\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1).
\end{aligned}$$

Potom

$$\boldsymbol{b}_1 = E\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}\right) - \boldsymbol{\delta\beta}_1 = \frac{1}{2}\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}\right]^+ \boldsymbol{\omega}\left(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2\right)$$
$$+\frac{1}{2}\left[\mathbf{M}_{\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}}\mathbf{C}\mathbf{M}_{\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B_2}}}\right]^+ \mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1).$$

Podobně při použití lemma 3.12, lemma 3.13 a rovnice podmínek modelu získáme

$$\begin{aligned}
&E\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right) = \\
&= E\left(-\left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\left(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}\right)\right) \\
&= -\left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\mathbf{b} - \left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}E\left(\mathbf{Y} - \mathbf{f}_0\right) \\
&= -\left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\mathbf{b} - \left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\left(\mathbf{F}\boldsymbol{\delta\beta}_1 + \frac{1}{2}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1)\right) \\
&= -\left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'(\mathbf{b} + \mathbf{B}_1\boldsymbol{\delta\beta}_1) - \frac{1}{2}\left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1) \\
&= \left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\left(\mathbf{B}_2\boldsymbol{\delta\beta}_2 + \frac{1}{2}\boldsymbol{\omega}\left(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2\right)\right) \\
&\quad -\frac{1}{2}\left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1) \\
&= \boldsymbol{\delta\beta}_2 + \frac{1}{2}\left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\left[\boldsymbol{\omega}\left(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2\right) - \mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1)\right],
\end{aligned}$$

odtud

$$\begin{aligned}
\boldsymbol{b}_2 = E\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right) - \boldsymbol{\delta\beta}_2 = \\
= \frac{1}{2}\left[(\mathbf{B}_2')^-_{m(\mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{B}_1')}\right]'\left[\boldsymbol{\omega}\left(\boldsymbol{\delta\beta}_1, \boldsymbol{\delta\beta}_2\right) - \mathbf{B}_1\mathbf{C}^{-1}\mathbf{F}'\boldsymbol{\Sigma}^{-1}\boldsymbol{\kappa}(\boldsymbol{\delta\beta}_1)\right].
\end{aligned}$$

■

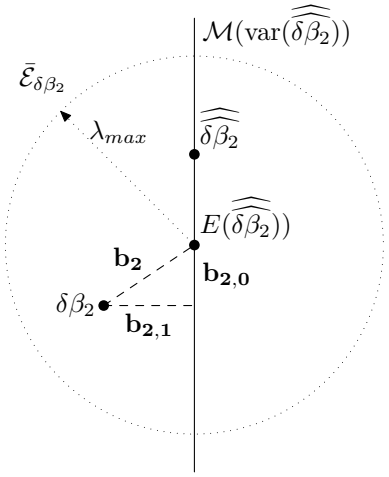
Bias odhadu parametru $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ můžeme rozepsat na složky, tj.

$$\boldsymbol{b}_2 = E\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right) - \boldsymbol{\delta\beta}_2 = \boldsymbol{b}_{2,0} + \boldsymbol{b}_{2,1},$$

kde $\boldsymbol{b}_{2,0} \in \mathcal{M}\left(\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})\right)$ a $\boldsymbol{b}_{2,1} \in \mathcal{M}\left(\mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})}\right)$, jak je názorně vidět na obrázku 4.12.

Označme dále symbolem $\lambda_{\max}$ největší vlastní číslo matice $\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})$. S využitím Theoremu 9.2.1 z [3] lze dokázat, že za předpokladu normálního rozdělení, tj.

$$\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}} \sim N_{k_2}(\boldsymbol{\delta\beta}_2 + \boldsymbol{b}_2, \mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})),$$



Obrázek 4.12: Složky biasu odhadu $\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}$.

má náhodná veličina

$$T = \left[\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}} - E\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right) + \boldsymbol{b}_{2,0}\right]' \left(\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}) + \lambda_{\max}\mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})}\right)^{+} \times \left[\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}} - E\left(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right) + \boldsymbol{b}_{2,0}\right]$$

necentrální χ^2 rozdělění s $f = \mathrm{h}(\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}))$ stupni volnosti a parametrem necentrality

$$\delta = \boldsymbol{b}'_{2,0}\left(\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}) + \lambda_{\max}\mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})}\right)^{+}\boldsymbol{b}_{2,0}.$$

Náhodnou veličinu

$$\bar{T} = \left(\boldsymbol{\delta\beta}_2 - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right)' \left(\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}) + \lambda_{\max}\mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})}\right)^{+} \left(\boldsymbol{\delta\beta}_2 - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right)$$

pak můžeme přepsat do tvaru

$$\bar{T} = T + \frac{\boldsymbol{b}'_{2,1}\boldsymbol{b}_{2,1}}{\lambda_{\max}},$$

protože dle lemma 3.12 a 3.24

$$\left[\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}) + \lambda_{\max}\mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})}\right]^{+} = \left[\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})\right]^{+} \frac{1}{\lambda_{\max}}\mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})}$$

a

$$\boldsymbol{b}'_{2,1}\left[\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})\right]^{+}\boldsymbol{b}_{2,1} = \mathbf{0}.$$

Jako určitou analogii Batesovy–Watsovy křivosti nyní nadefinujeme míru nelinearity pro konfidenční elipsoid pro parametr $\boldsymbol{\delta\beta}_2$.

Definice 4.1 *Pro lineární model s podmínkami typu II ve tvaru (4.31) definujeme míru nelinearity konfidenčního elipsoidu parametru $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ jako*

$$\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2} = \sup \left\{ \frac{\sqrt{\boldsymbol{b}_2' \left\{ \left[\operatorname{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}) \right]^+ + \frac{1}{\lambda_{\max}} \mathbf{M}_{\operatorname{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})} \right\} \boldsymbol{b}_2}}{\delta\boldsymbol{s}' \mathbf{K}_1' \left\{ \left[\operatorname{var}(\widehat{\widehat{\delta\boldsymbol{\beta}_1}}) \right]^+ + \frac{1}{\kappa_{\max}} \mathbf{M}_{\operatorname{var}(\widehat{\widehat{\delta\boldsymbol{\beta}_1}})} \right\} \mathbf{K}_1 \delta\boldsymbol{s}} : \boldsymbol{\delta s} \in \mathbb{R}^{k_1+k_2-q} \right\}, \tag{4.32}$$

kde $\kappa_{\max}$ je největší vlastní číslo matice $\operatorname{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}})$ a $\mathbf{K}_1$ je matice typu $k_1 \times (k_1 + k_2 - q)$ pro kterou platí $\mathcal{M}(\mathbf{K}_1) = \mathcal{M}(\mathbf{M}_{\mathbf{B}_1'\mathbf{M}_{\mathbf{B}_2}})$.

Je zřejmé, že

$$\mathcal{P}\left\{\bar{T} \le \chi^2_f(0; 1-\alpha)\right\} = \mathcal{P}\left\{\chi^2_f(\delta) + \frac{\boldsymbol{b}_{2,1}'\boldsymbol{b}_{2,1}}{\lambda_{\max}} \le \chi^2_f(0; 1-\alpha)\right\}$$

a určitě lze nalézt δ_0 tak, aby $\delta \ge \delta_0$ a platilo

$$\mathcal{P}\left\{\chi^2_f(\delta_0) + \delta_0 \le \chi^2_f(0; 1-\alpha)\right\} = 1 - \alpha - \epsilon \tag{4.33}$$

pro zvolené $\epsilon > 0$, malé číslo. Nyní pro takové δ_0 definujme linearizační oblast parametru $\boldsymbol{\delta\beta}_2$.

Definice 4.2 *Linearizační oblast parametru $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ pro model (4.31)*

$$\mathcal{L}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2} = \left\{ \mathbf{K}_1\boldsymbol{\delta s} \colon \boldsymbol{\delta s}'\mathbf{K}_1' \left\{ \left[\operatorname{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}) \right]^+ + \frac{1}{\kappa_{\max}} \mathbf{M}_{\operatorname{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}})} \right\} \mathbf{K}_1\boldsymbol{\delta s} \le \right.$$
$$\left. \le \frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}}, \boldsymbol{\delta s} \in \mathbb{R}^{k_1+k_2-q} \right\},$$

přičemž matice $\mathbf{K}_1$ má vlastnosti uvedené v definici 4.1.

Poznámka 4.1 *Jako modifikovaný konfidenční elipsoid pro parametr* $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ *v modelu (4.31) budeme označovat*

$$\bar{\mathcal{E}}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2} = \left\{ \boldsymbol{u} \in \mathbb{R}^{k_2} : \left(\boldsymbol{u} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right)' \left\{ \left[\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})\right]^+ + \frac{1}{\lambda_{\max}} \mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})} \right\} \times \left(\boldsymbol{u} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}\right) \leq \chi^2_f(0; 1-\alpha) \right\},$$

kde $f = \mathrm{h}(\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}}))$.

Lemma 4.2 *Jestliže* $\mathbf{K}_1\boldsymbol{\delta s} \in \mathcal{L}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2}$, *potom platí*

$$\mathcal{P}\left\{\boldsymbol{\delta\beta}_2 \in \bar{\mathcal{E}}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2}\right\} \geq 1 - \alpha - \epsilon.$$

Důkaz. Na základě definice $\mathcal{L}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2}$ a $C^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}$ máme

$$\sqrt{\boldsymbol{b}_2' \left\{ \left[\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})\right]^+ + \frac{1}{\lambda_{\max}} \mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_2}})} \right\} \boldsymbol{b}_2} \leq$$

$$\leq C^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2} \boldsymbol{\delta s}' \mathbf{K}_1' \left\{ \left[\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}})\right]^+ + \frac{1}{\kappa_{\max}} \mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}})} \right\} \mathbf{K}_1 \boldsymbol{\delta s} \leq \sqrt{\delta_0}.$$

Jelikož $\mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\delta\boldsymbol{\beta}_2}})} \boldsymbol{b}_{2,0} = \mathbf{0}$, potom

$$\mathcal{P}\left\{\boldsymbol{\delta\beta}_2 \in \bar{\mathcal{E}}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2}\right\} = \mathcal{P}\left\{\bar{T} \leq \chi^2_f(0; 1-\alpha)\right\} =$$

$$= \mathcal{P}\left\{ \chi^2_f(\delta) + \frac{\boldsymbol{b}_{2,1}'\boldsymbol{b}_{2,1}}{\lambda_{\max}} \leq \chi^2_f(0; 1-\alpha) \right\} \geq$$

$$\geq \mathcal{P}\left\{\chi^2_f(\delta_0) + \delta_0 \leq \chi^2_f(0; 1-\alpha)\right\} = 1 - \alpha - \epsilon. \blacksquare$$

Poznámka 4.2 *Poněvadž je parametr* $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ *funkcí parametru* $\boldsymbol{\delta\beta}_1$, *musíme pro ověření vlastnosti* $\boldsymbol{\delta\beta}_1 \approx \mathbf{K}_1\boldsymbol{\delta s} \in \mathcal{L}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2}$ *sestrojit modifikovaný konfidenční elipsoid pro parametr* $\boldsymbol{\delta\beta}_1$ *modelu (4.31), tj.*

$$\bar{\mathcal{E}}_{\boldsymbol{\delta\beta}_1} = \left\{ \boldsymbol{u} \in \mathbb{R}^{k_1} : \left(\boldsymbol{u} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}\right)' \left\{ \left[\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}})\right]^+ + \frac{1}{\kappa_{\max}} \mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}})} \right\} \times \left(\boldsymbol{u} - \widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}\right) \leq \chi^2_{f_1}(0; 1-\alpha) \right\},$$

kde $f_1 = \mathrm{h}(\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}))$ *a* $\kappa_{\max}$ *je největší vlastní číslo matice* $\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}})$.

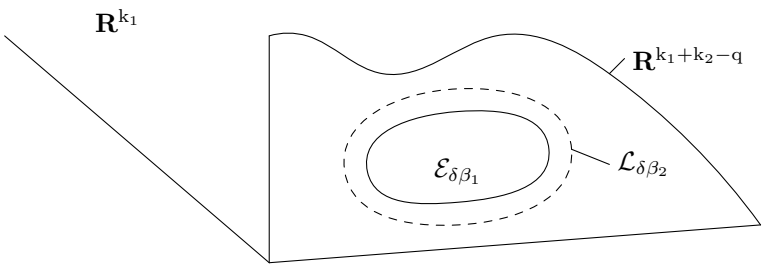
Podobně jako pro $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ lze definovat také míru nelinearity.

Definice 4.3 *Pro lineární model ve tvaru (4.31) definujeme míru nelinearity konfidenčního elipsoidu parametru* $\boldsymbol{\delta\beta}_1$ *jako*

$$\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_1} = \sup \left\{ \frac{\sqrt{\boldsymbol{b}_1' \left\{ \left[\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}) \right]^+ + \frac{1}{\kappa_{\max}} \mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}})} \right\} \boldsymbol{b}_1}}{\boldsymbol{\delta s}' \mathbf{K}_1' \left\{ \left[\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}}) \right]^+ + \frac{1}{\kappa_{\max}} \mathbf{M}_{\mathrm{var}(\widehat{\widehat{\boldsymbol{\delta\beta}_1}})} \right\} \mathbf{K}_1 \boldsymbol{\delta s}} : \boldsymbol{\delta s} \in \mathbb{R}^{k_1+k_2-q} \right\}. \tag{4.34}$$

Postačující podmínka pro linearizaci vzhledem ke konfidenčnímu elipsoidu pro parametr $\boldsymbol{\delta\beta}_2$ je (viz obr. 4.13)

$$\mathcal{E}_{\boldsymbol{\delta\beta}_1} \subset\subset \mathcal{L}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2} \Rightarrow \frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}} >> \chi^2_{f_1}(0; 1-\alpha). \tag{4.35}$$



Obrázek 4.13: Konfidenční elipsoid $\mathcal{E}_{\boldsymbol{\delta\beta}_1}$ a linearizační oblast $\mathcal{L}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2}$.

4.3.1 Míry nelinearity a linearizovatelnost modelu pro předpověď průtoku a tlaku krve

V modelu (4.1)–(4.3) jsme po linearizaci získali pro data z [14] výsledné odhady (4.6) a (4.7). Pro $f = 6$, $\epsilon = 0,04$ a $\alpha = 0,05$ nalezneme $\delta_0 = 1.957520$, které splňuje podmínku (4.33). Poté dle předpisu (4.32) vypočteme míru nelinearity $\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}$ pomocí algoritmu (3.1). Výsledná hodnota poměru

$$\frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}} = \frac{\sqrt{1.957520}}{0.09052697} = 15.45522,$$

což je číslo které nesplňuje podmínku (4.35), neboť $\chi^2_{f_1}(0; 1-\alpha) = \chi^2_{76}(0; 0,95) = = 97.35097$.

V případě, že použijeme odhady z modelu s kvadratickými členy, získáme poměr

$$\frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}} = \frac{\sqrt{1.957520}}{0.09052706} = 15.4552,$$

který rovněž nesplňuje (4.35).

Teprve, jestliže snížíme hodnotu parametru σ sedmkrát, obdržíme pro model bez kvadratických členů hodnotu poměru 108.1865 a pro model s kvadratickými členy hodnotu 108.1864. V obou případech by pak podmínka linearizace byla splněna a mohli bychom říct, že konfidenční oblast sestrojená pro výsledné odhady parametrů modelu linearizovaného rozvojem do Taylorovy řady pokrývá skutečné hodnoty těchto parametrů.

Ke snížení hodnoty σ by mohlo dojít prostřednictvím vyšší přesnosti měření a pečlivosti při zaznamenávání hodnot odečtených z přístroje. V praxi běžně zaznamenává údaje o aktuálním tlaku a průtoku krve sestra na pokyn operujícího lékaře, který určí okamžik odečtu ve chvíli, kdy se dle jeho subjektivního názoru „ustálí“ křivka hodnot průtoku krve měřená sondou průtokoměru. Sestra přitom odečítá tlak z jiného přístroje než z toho, ze kterého odečítá hodnotu průtoku krve. Je tedy zřejmé, že kromě biologické variability jednotlivých pacientů podstupujících operaci aortokoronárního bypassu může svou roli, způsobující nepřesnost měření, a tak nepoužitelnost linearizace, hrát lidský faktor.

4.3.2 Míry nelinearity a linearizovatelnost modelu pro průtok krve játry

V kompartmentovém modelu (KMI) jsme po jeho linearizaci obdrželi pro data získaná z [9] numerické výsledky (4.13) a (4.14). Pro $f = 3$, $\epsilon = 0,04$ a $\alpha = 0,05$ nalezneme $\delta_0 = 1.570312$, které splňuje podmínku (4.33). Poté dle předpisu (4.32) vypočteme míru nelinearity $\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}$ pomocí algoritmu (3.1). Výsledná hodnota poměru

$$\frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}} = \frac{\sqrt{1.570312}}{0.04512208} = 27.77179,$$

což je číslo které nesplňuje podmínku (4.35), neboť $\chi^2_{f_1}(0; 1-\alpha) = \chi^2_{48}(0; 0,95) = $
$= 65.17077$.

Obdobný výsledek získáme pro model s uvažovanými kvadratickými členy

$$\frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}} = \frac{\sqrt{1.570312}}{0.04511495} = 27.77618.$$

Pokud by se nám podařilo provést měření tak, abychom trojnásobně snížili hodnotu parametru σ, potom bychom pro model bez kvadratických členů obdrželi hodnotu poměru 83.31538 a pro model s kvadratickými členy hodnotu 83.32855. Obě hodnoty vedou ke splnění podmínky linearizace (4.35).

V kompartmentovém modelu (KMII), po jeho linearizaci, pro numerické výsledky (4.18) a (4.19), $f = 4$, $\epsilon = 0,04$ a $\alpha = 0,05$ nalezneme $\delta_0 = 1.605225$ a vypočteme míru nelinearity $\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2} = 0.1072736$. Podmínka linearizace modelu opět nebude splněna, protože

$$\frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}} = \frac{\sqrt{1.605225}}{0.1072736} = 11.81068$$

a $\chi^2_{f_1}(0; 1-\alpha) = \chi^2_{50}(0; 0,95) = 67.5048$.

Pro model s kvadratickými členy získáme podobně

$$\frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}} = \frac{\sqrt{1.605225}}{0.1072724} = 11.81081.$$

Pokud bychom opět snížili hodnotu parametru σ, tentokrát šestinásobně, dostaneme hodnotu poměru 70.8641 pro model bez kvadratických členů a 70.86487 a podmínka linearizace bude v obou případech splněna.

V linearizovaném kompartmentovém modelu (KMIII) dostaneme pro výsledky (4.23) a (4.24), $f = 5$, $\epsilon = 0,04$ a $\alpha = 0,05$ hodnotu $\delta_0 = 1.631348$ a vypočteme míru nelinearity $\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2} = 0.1072736$. Podmínka linearizace modelu opět nebude splněna, protože

$$\frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}} = \frac{\sqrt{1.631348}}{0.2591086} = 4.92937$$

a $\chi^2_{f_1}(0; 1-\alpha) = \chi^2_{52}(0; 0,95) = 69.83216$.

Pro model s kvadratickými členy získáme podobně

$$\frac{\sqrt{\delta_0}}{\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}} = \frac{\sqrt{1.631348}}{0.2591072} = 4.929398.$$

Při uplatnění stejného postupu jako u modelů (KMI) a (KMII), bychom pro splnění podmínky linearizace museli snížit hodnotu parametru σ nejméně osmnáctkrát. Dostali bychom hodnoty poměru 70.30784 pro model bez kvadratických členů a 70.30839.

Z uvedených výsledků je vidět, že při volbě složitějšího modelu je těžší podmínku linearizace splnit. Ve světle tohoto srovnání se pak jeví jako nejvýhodnější (s ohledem na možnosti linearizace modelu) volba modelu průtoku bez diskrétního časového zpoždění jak na přítoku krve z jaterní tepny, tak na přítoku krve cestou portální žíly, tj. modelu označeného jako (KMI).

K trojnásobnému snížení parametru σ by mohlo vést jednak opakované měření u daného pacienta, které bude prováděno ve stejných časových intervalech a poté zprůměrováno, volba jemnější stupnice při měření koncentrací traceru nebo zjemnění intervalů odečtu hodnot koncentrací (zkrácení času mezi jednotlivými měřeními). Pokud by ani tyto postupy nevedly ke splnění podmínek linearizace,

potom by bylo nesprávné linearizaci rozvojem do Taylorovy řady provádět a používat lineární model s podmínkami typu II, neboť bychom mohli získat zkreslené výsledné odhady, které se neshodují s realitou (nemohli bychom zaručit, že konfidenční oblast pokrývá s danou pravděpodobností skutečnou hodnotu parametru).

Kapitola 5

Přehled původních výsledků

V práci jsem se zabývala použitím lineárních modelů s podmínkami typu II na problémy v medicíně. Jako motivační příklad posloužily dva problémy z lékařské praxe: předpovězení průtoku a tlaku krve po povolení svorky na aortě při operacích aortokoronárního bypassu a modelování průtoku krve játry. Oba dva problémy (ani jim podobné) nebyly dosud pomocí lineárních modelů s podmínkami typu II rešeny. Za původní lze tedy považovat celou kapitolu 5.

Kromě odvození příslušných linearizovaných modelů a modelů s kvadratickými členy jsem se zaměřila na hledání podmínky použitelnosti linearizace nelineárního modelu prostřednictvím rozvoje do Taylorovy řady. Byly odvozeny míry nelinearity $\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_1}$ a $\mathcal{C}^{II}_{ell,\boldsymbol{\delta\beta}_2}$ jako analogie Battesových–Watsových měr křivosti, dále linearizační oblasti $\mathcal{L}_{\boldsymbol{\delta\beta}_1}$ a $\mathcal{L}_{\boldsymbol{\delta\beta}_2}$ a konečne byla nalezena samotná podmínka linearizace (4.35).

Kapitola 6

Závěr

Mnoho reálných systémů je svou podstatou nelineárních. Zejména v biologii a medicíně se setkáváme s nelineárními problémy velmi často. Pokud se snažíme ze všech sil považovat je za lineární, dopouštíme se v některých případech velmi hrubé a omezené aproximace reálného stavu věci, [13]. Existují sice metody, které umožňují řešit i nelineární problémy, zejména metody numerické. Tyto ale většinou předpokládají, že máme k dispozici přesná měření a neuvažují tak jejich nejistotu a nepřesnost, která je, zejména v biologii a medicíně, zřejmá, ať už jde o subjektivní posouzení stavu či biologickou variabilitu jedince i mezi jedinci. Není tedy divu, že se množí snahy nelineární problémy linearizovat a využít tak dobře probádanou rozsáhlou teorii lineárních modelů. Jednou z cest je linearizace rozvojem do Taylorovy řady. Víme, jak ve vzniklých linearizovaných modelech odhadnout jednotlivé parametry a určit i variabilitu těchto odhadů. [1] Čím bychom se ale v tomto případě měli zabývat je, zda si, vzhledem k povaze problému a použitým metodám, můžeme takovou linearizaci dovolit.

Cílem této práce bylo ve dvou konkrétních případech z medicínské praxe – odhad průtoku a tlaku krve po povolení svorky na aortě při operacích aortokoronárního bypassu a modelování průtoku krve (nalezení kinetických parametrů použitelných při diagnostice jaterního onemocnění), využít lineární model s podmínkami typu II, tj. odvodit daný model a získat odhady jeho parametrů, které souvisejí s podstatou problému (v obou případech se jedná o vektor parametrů $\boldsymbol{\beta_2}$, který se vyskytuje pouze v podmínce modelu). Pro porovnání byl v obou případech odvozen jak linearizovaný model, tak model s kvadratickými členy. V případě modelování průtoku krve játry byly navíc uvažovány tři modifikace jednokompartmentového modelu se dvěma vstupy, které se liší uvažovaným diskrétním časovým zpožděním.

Poněvadž linearizování modelu vede k jeho zjednodušení (zanedbání členů vyšších řádů), zabývala jsem se rovněž otázkou vhodnosti linearizace nelineárního modelu rozvojem do Taylorovy řady. Prostřednictvím odvození měr nelinearity a linearizačních oblastí jak pro vektor parametrů $\boldsymbol{\beta_1}$, který se vyskytuje jak v modelu tak v podmínkách, tak pro vektor parametrů $\boldsymbol{\beta_2}$, který se vyskytuje pouze

v podmínkách modelu a zajímá nás z praktického hlediska nejvíc, jsem dospěla k podmínce, která zaručí, že skutečná hodnota hledaných parametrů leží s určitou pravděpodobností (o malé $\epsilon > 0$ menší než $1 - \alpha$) v dané oblasti modifikovaného konfidenčního elipsoidu. Pokud je tato podmínka splněna, je možno linearizaci bez újmy na obecnosti použít. Jak je ovšem vidět v konkrétních numerických příkladech, není vůbec lehké v některých případech tuto podmínku splnit.

Pokud se tedy setkáme s nelineárním modelem a pokusíme se jej linearizovat, měli bychom odůvodněnost linearizace prověřit. V případě lineárních modelů s podmínkami typu II je v práci uveden postup, kterým to lze provést.

Kapitola 7

Anglické resumé

Many real-life systems are basicaly nonlinear. Particularly in biology and medicine we meet nonlinear problems very often. By treating them as linear we employ a very rough and limited approximation. [13] There are many methods that solve nonlinear problems, mostly numerical methods, but these usualy suppose accurate measurements, and they do not take into consideration inaccuracy and uncertainty inherent in biology and medicine settings (subjective examination, inter- or intraobjective variability and so on). One way out is to apply linearization of nonlinear problems, for example the linearization via Taylor series, to use the well-known and well-explored theory of linear models. We know how to estimate parameters and their variability in the linearized models [1]. However, we should check whether the type of problem and measured data allow for treating the nonlinear problem in this way.

The aim of this work is to try to use linear models with type II constraints for solving two real problems—a prediction of blood flow through an aortocoronary bypass graft and tracer analysis with a dual-input one compartmental model of liver perfusion. Both are nonlinear in principle. With usage of linearization via Taylor series the linearized models, particularly the linear models with type II constraints, are derived. There are two types of models—linearized models without quadratic terms and lineraized models with considering of quadratic terms. These two types of models are numericaly solved and results are compaired, in the first example (prediction of blood flow and blood pressure) also with an ordinary linear model.

Also a condition which would guarantee for linear models with type II constraints that true values of estimated parameters are covered by modified confidence ellipsoid (with probability no less than $1-\alpha-\epsilon$ for a preset small $\epsilon > 0$) is found. Satisfaction of this condition certify that the usage of linearization is correct.

The two real numerical examples show that it is not easy to satisfy this condition, although calculated estimations (and its variability) in the linearized model looks very good.

I've found that the two real medical problems which have been considered

could be solved with usage of linear models with type II constraints only if the accuracy and variation of measured data would improved.

Literatura

[1] Kubáček, L., Kubáčková, L.: *Statistika a metrologie*. Olomouc: VUP, 2000.

[2] Fišerová, E., Kubáček, L., Kunderová, P.: *Linear statistical models. Regularity and singularities*. Praha: Academia, 2007.

[3] Rao, C. R., Mitra, S. K.: *Generalized Inverse of Matrices and Its Applications*. New York: John Wiley and Sons, 1971.

[4] Anděl, J.: *Matematická statistika*. Praha: SNTL, 1978.

[5] Jacquez, John A.: *Compartmental Analysis in Biology and Medicine: Kinetics of Distribution of Tracer-labeled Materials*. Amsterdam: Elsevier, 1972.

[6] Jacquez, John A.: *Compartmental Analysis in Biology and Medicine*. 2nd edition. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1985.

[7] Jacquez, John A.: *Modeling with Compartments*. Ann Arbor: BioMedware, 1999.

[8] Cobelli, C., Foster, D., Toffolo, G.: *Tracer Kinetics in Biomedical Research: From Data to Model*. New York: Kluwer Academic/Plenum, 2000.

[9] Hagiwara,M., et al.: Advanced Liver Fibrosis: Diagnosis with 3D Whole-Liver Perfusion MR Imaging—Initial Experience. *Radiology*. 2008, no. 246, s. 926-934.

[10] Kapanen, M.K.,Halavaara, J.T., Häkkinen, Anna-Maija: Assessment of vascular physiology of tumorous livers: comparison of two different methods. Academic Radiology. 2003, vol. 10, is. 9, s. 1021-1029.

[11] Materne, R., et al.: Non-invasive quantification of liver perfusion with dynamic computed tomography and a dual-input one-compartmental model. *Clinical Science*. 2000, no. 99, s. 517–525.

[12] Murase, K., Miyazaki, S., Yang, X.: An efficient method for calculating kinetic parameters in a dual-input single-compartment model. *British Journal of Radiology*. 2007, no. 80, s. 371-375.

[13] Holčík, J.: *Modelování a simulace biologických systémů*. Praha: ČVUT 2006.

[14] Vrbková, J., Bruk, V.: Předpověď průtoku krve bypassem pomocí statistických metod. *European Journal For Biomedical Informatics* [online]. 2006 [cit. 10. 10. 2008]. Dostupný z WWW <http://www.ejbi.cz/articles/200608/27/2.html>. ISSN 1801-5603.

[15] Rescigno, A.: The rise and fall of compartmental analysis. *Pharmacological Research*. 2001, vol. 44, is. 4, s. 337-342.

[16] Klener, P. et al.: *Vnitřní lékařství*. 3. vydání. Praha: Karolinum, Galén, 2006.

[17] Klika, E., Vacek, Z.: *Histologie*. Učebnice pro lékařské fakulty. Praha: Avicenum, 1974.

[18] AKAIKE & TAGAWA Lab. [online]. c2006 [cit. 2009-01-31]. Dostupný z WWW: <http://www.akaike-lab.bio.titech.ac.jp/akaike/english/resarch/index.html>

[19] The Internet ENCYCLOPEDIA OF SCIENCE. ANATOMY & PHYSIOLOGY. Liver. [online]. [2009] [cit. 2009-01-31]. Dostupný z WWW: <http://www.daviddarling.info/encyclopedia/L/liver.html>

[20] Vrbková, J.: Suitability of Linearization of Nonlinear Problems not only in Biology and Medicine. *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. rer. nat., Mathematica* 48 (2009), s. 171–188.