

C. PELLEGRINO e G. L. VAONA (*)

Un metodo per la stima dei parametri di modelli di tipo mono e bi-esponenziale (**)

Introduzione

Se a partire da $n + 2$ coppie (t_i, w_i) , con $w_i > 0$, di dati sperimentali si deve esprimere il legame tra le variabili t e w mediante un « modello matematico » di tipo mono-esponenziale, ossia $w(t) = Ae^{\alpha t}$, si procede nel seguente modo:

(1°) si passa, per mezzo della trasformazione (biunivoca e bicontinua) $w^* = \ln w$, alle $n + 2$ coppie (t_i, w_i^*) ed al corrispondente modello lineare $w^* = \ln A + \alpha t$;

(2°) si determina una stima \hat{a}_0 ed \hat{a}_1 di $\ln A$ ed α rispettivamente calcolando la retta di regressione $w^* = \hat{a}_0 + \hat{a}_1 t$ degli $n + 2$ punti di coordinate (t_i, w_i^*) del piano $\prod(t, w^*)$;

(3°) si calcolano le corrispondenti stime \hat{A} ed $\hat{\alpha}$ di A ed α rispettivamente mediante le formule

$$\hat{A} = e^{\hat{a}_0}, \quad \hat{\alpha} = \hat{a}_1.$$

In tal caso, però, posto $\hat{w}_i = \hat{A}e^{\hat{\alpha}t_i}$ (\hat{w}_i è il valore di w_i stimato in base al

(*) Indirizzi: C. PELLEGRINO, Istituto di Matematica, Università, 43100 Parma, Italy; G. L. VAONA, Istituto di Chimica Farmaceutica e Tossicologica, Università, 43100 Parma, Italy.

(**) Pellegrino ha eseguito il lavoro nell'ambito del G.N.S.A.G.A. (C.N.R.). — Ricevuto: 6-XI-1978.

modello) il procedimento indicato non minimizza la funzione $\sum_i (Ae^{\alpha t_i} - w_i)^2$ ⁽¹⁾ bensì la funzione $\sum_i (\ln A + \alpha t_i - w_i^*)^2$ ⁽²⁾.

Ma qui non è tanto questo l'aspetto che vogliamo sottolineare quanto il fatto che tale metodo non si può generalizzare a « modelli matematici » del tipo bi-esponenziale e cioè $w(t) = A_1 e^{\alpha_1 t} + A_2 e^{\alpha_2 t}$ che sono particolarmente importanti per tutte quelle discipline sperimentali che si avvalgono della teoria dei *modelli scompartimentali* (cfr. [1], [4], [6]).

Con il presente lavoro noi forniamo, partendo da una idea di C. Pellegrino, un altro metodo di « linearizzazione » che ha le seguenti caratteristiche:

(1°) si basa sulla possibilità di scegliere *convenientemente*, in un senso che preciseremo (cfr. le (1.2), (1.13) e (2.14)), i valori t_i della variabile t ;

(2°) si applica anche ai « modelli matematici » di tipo

$$(0.1) \quad w(t) = A_0 + A_1 e^{\alpha t}$$

$$(0.2) \quad w(t) = A_0 + A_1 e^{\alpha_1 t} + A_2 e^{\alpha_2 t};$$

(3°) nelle sue applicazioni pratiche non comporta notevoli difficoltà; infatti i relativi calcoli possono essere eseguiti mediante programmi per minicalcolatori quali HP-67/97 e TI-58/59.

1 - Caso $w(t) = A_0 + A_1 e^{\alpha t}$.

1.1 - Fissato un numero reale h diverso da zero ed osservato che un modello $w(t)$ di tipo (0.1) con α diverso da zero (altrimenti si cade nel caso dei modelli di tipo $w(t) = A$) soddisfa la seguente equazione (funzionale) alle differenze finite (cfr. [2], [3], [5]) di passo h , *lineare*, del primo ordine, a coefficienti e termine noto costanti

$$(1.0) \quad w(t+h) = b + aw(t),$$

se e solo se

$$(1.1) \quad a = e^{\alpha h}, \quad b = A_0(1 - e^{\alpha h}) \text{ } ^{(3)};$$

⁽¹⁾ Rispetto ai parametri A ed α .

⁽²⁾ Rispetto ai parametri $\ln A$ ed α .

⁽³⁾ Si noti che $e^{\alpha h}$ è maggiore di zero e diverso da uno e che $(1 - e^{\alpha h}) = (1 - a) \neq 0$. La (1.0) è omogenea se e solo se $A_0 = 0$. Si noti che a e b non dipendono da A_1 .

è facile verificare che dato un numero naturale $n \geq 1$ ed $n + 2$ punti $P_i(t_i, w_i)$ (con $i = 0, 1, \dots, n + 1$) del piano $\prod(t, w)$ tali che per ogni $j = 0, 1, \dots, n$

$$(1.2) \quad t_j = t_0 + jh,$$

si ha che esiste *uno ed un solo* modello $\hat{w}(t) = \hat{A}_0 + \hat{A}_1 e^{\hat{\alpha}t}$ con $\hat{\alpha}$ diverso da zero compatibile con gli $n + 2$ punti P_i dati (4), se e solo se

(i) gli $n + 1$ punti Q_j del piano $\prod(x, y)$ e di coordinate

$$(1.3) \quad x_j = w_j, \quad y_j = w_{j+1} \quad (5)$$

stanno tutti sulla retta di equazione

$$(1.4) \quad \hat{y} = \hat{b} + \hat{\alpha}x,$$

dove

$$(1.5) \quad \hat{\alpha} = h^{-1} \ln \hat{a}, \quad \hat{A}_0 = \hat{b}(1 - \hat{a})^{-1}, \quad (\text{cfr. le (1.1) e la (3)});$$

(ii) gli $n + 2$ punti R_i del piano $\prod(u, w^*)$ e di coordinate

$$(1.6) \quad u_i = e^{\hat{\alpha}t_i}, \quad w_i^* = w_i - \hat{A}_0,$$

stanno tutti sulla retta di equazione

$$(1.7) \quad w^* = \hat{A}_1 u.$$

1.2 - Le considerazioni precedentemente svolte sono di scarso interesse pratico in quanto fissato un numero reale h diverso da zero, il numero naturale $n \geq 1$ ed $n + 2$ valori t_i della variabile t che soddisfano la condizione (1.2) se gli $n + 2$ valori w_i della variabile w sono determinati sperimentalmente allora gli $n + 1$ punti Q_j di coordinate (1.3), anche se l'ipotesi del modello di tipo (0.1) è corretta, sono solo « approssimativamente » allineati su di una retta del piano $\prod(x, y)$. In altri termini, comunque si scelgano i valori \hat{A}_0, \hat{A}_1 ed $\hat{\alpha}$ dei parametri A_0, A_1 ed α in generale i valori $\hat{w}(t_i)$, stimati in base al modello,

(4) Cioè se qualunque sia i si ha che $\hat{w}(t_i) = w_i$.

Si noti che per $n = 1$ i punti P_i sono tanti quanti sono i parametri dei modelli di tipo (0.1).

(5) Si noti che w_j e w_{j+1} sono i valori della variabile w relativi a t_j e $t_j + h$ rispettivamente.

non coincidono con i corrispondenti valori osservati w_i e quindi non è detto che i punti Q_j siano allineati.

Tuttavia, quando l'ipotesi del modello di tipo (0.1) è corretta e le misure degli $n + 2$ valori w_i della variabile w per $t = t_i$ sono rilevate con « adeguata » precisione, poichè le relazioni (1.4) ed (1.7) sono *lineari*, potremo utilizzare il metodo dei minimi quadrati per determinare una stima dei parametri A_0 , A_1 ed α .

Infatti determinata l'equazione $y = \hat{b} + \hat{a}x$ della retta che « più di ogni altra » (nel senso dei minimi quadrati) approssima gli $n + 1$ punti Q_j del piano $\prod(x, y)$ e di coordinate (1.3) se \hat{a} è positivo e diverso da zero (cfr. (3)) calcolati $\hat{\alpha}$ ed \hat{A}_0 mediante le (1.5) e determinata l'equazione $w^* = \hat{A}_1 u$ della retta che passa per l'origine e che « più di ogni altra » (nel senso dei minimi quadrati) approssima gli $n + 2$ punti R_i del piano $\prod(u, w^*)$ e di coordinate (1.6) si ha che \hat{A}_0 , \hat{A}_1 ed $\hat{\alpha}$ sono una stima dei parametri del modello di tipo (0.1) che « più di ogni altro » (rispetto al metodo descritto) esprime il legame tra le variabili t e w sulla base degli $n + 2$ punti P_i dati. Se invece ciò non accade allora non è possibile esprimere (con il suddetto metodo) il legame tra le variabili t e w mediante un modello di tipo (0.1) sulla base degli $n + 2$ punti P_i assegnati.

Da quanto è stato detto segue che la coppia $\langle \hat{b}, \hat{a} \rangle$ è la soluzione del sistema

$$(1.8) \quad \begin{aligned} (n+1) b + \left(\sum_{j=0}^n x_j \right) a &= \left(\sum_{j=0}^n y_j \right), \\ \left(\sum_{j=0}^n x_j \right) b + \left(\sum_{j=0}^n x_j^2 \right) a &= \left(\sum_{j=0}^n x_j y_j \right), \end{aligned}$$

che è equivalente al sistema delle equazioni che si ottengono eguagliando a zero le derivate parziali rispetto b ed a della funzione

$$(1.9) \quad E(a, b) = \sum_{j=0}^n (b + ax_j - y_j)^2.$$

Analogamente (sempre che \hat{a} sia maggiore di zero e diverso da uno) si ha che \hat{A}_1 è la soluzione dell'equazione

$$(1.10) \quad \left(\sum_{i=0}^{n+1} u_i^2 \right) A_1 = \left(\sum_{i=0}^{n+1} u_i w_i^* \right),$$

che è equivalente all'equazione che si ottiene eguagliando a zero la derivata

rispetto A_1 della funzione

$$(1.11) \quad E(A_1) = \sum_{i=0}^{n+1} (A_1 u_i - w_i^*)^2.$$

Osservazione 1.1. Nel caso in cui vi siano delle ragioni (generalmente di carattere extra-matematico) che inducono ad esprimere il legame fra gli $n + 2$ punti P_i mediante un modello matematico di tipo (0.1) con $A_0 = 0$ ossia

$$(0.1)' \quad w(t) = A_1 e^{\alpha t},$$

converrà interpolare i corrispondenti punti Q_j mediante una retta di equazione $y = ax$ ⁽⁶⁾ e quindi sostituire il sistema (1.8) con l'equazione

$$(1.12) \quad \left(\sum_{j=0}^n x_j^2 \right) a = \left(\sum_{j=0}^n x_j y_j \right),$$

infatti anche se i punti Q_j del piano $\prod(x, y)$ sono « approssimativamente » allineati con l'origine O del piano (cfr. ⁽³⁾) non è detto che la loro retta dei minimi quadrati appartenga al fascio di centro O ; inoltre poichè in tal caso i parametri dei modelli di tipo (0.1)' sono due è sufficiente fissare $n \geq 0$ anzichè $n \geq 1$ (cfr. ⁽⁴⁾).

Osservazione 1.2. Il metodo indicato per la stima dei parametri dei modelli di tipo (0.1) [(0.1)'] si può generalizzare ⁽⁷⁾ al caso di $2(n + 1)$ ⁽⁸⁾ punti sperimentali $P_i(t_i, w_i)$ (con $i = 0, 1, \dots, 2n + 1$) tali che:

(i) degli $n + 1$ valori t_{2j} (per $j = 0, 1, \dots, n$) almeno due [uno] sono distinti (cfr. ⁽⁴⁾);

(ii) per ogni $j = 0, 1, \dots, n$ si ha che

$$(1.13) \quad t_{2j+1} = t_{2j} + h;$$

(iii) si sostituiscano le coordinate (1.3) dei punti Q_j con le

$$(1.14) \quad x_j = w_{2j}, \quad y_j = w_{2j+1},$$

e nelle (1.6) e nella equazione (1.10) si tenga conto che $i = 0, 1, \dots, 2n + 1$.

⁽⁶⁾ Di conseguenza nelle (1.6) si deve porre $A_0 = 0$ cioè $w_i^* = w_i$.

⁽⁷⁾ Tale generalizzazione consente di soddisfare particolari esigenze quali quella di utilizzare dati in cui si rilevano più di una misura della variabile w_i per uno stesso valore della variabile t .

⁽⁸⁾ Sempre per $n \geq 1$ [$n \geq 0$].

2 - Caso $w(t) = A_0 + A_1 e^{\alpha_1 t} + A_2 e^{\alpha_2 t}$.

2.1 - Fissato un numero reale h diverso da zero ed osservato che un modello $w(t)$ di tipo (0.2) con α_1 ed α_2 distinti e diversi da zero (altrimenti si ricade nel caso precedente) soddisfa la seguente equazione alle differenze finite di passo h , *lineare*, del secondo ordine, a coefficienti e termine noto costanti

$$(2.0) \quad w(t + 2h) = b + a_0 w(t) + a_1 w(t + h),$$

se e solo se

$$(2.1) \quad \begin{aligned} a_0 &= -e^{\alpha_1 h} e^{\alpha_2 h}, & a_1 &= e^{\alpha_1 h} + e^{\alpha_2 h}, \\ b &= A_0(1 - e^{\alpha_1 h}) (1 - e^{\alpha_2 h})^{(9)}, \end{aligned}$$

è facile verificare che dato un numero naturale $n \geq 2$ ed $n + 3$ punti $P_i(t_i, w_i)$ (con $i = 0, 1, \dots, n + 2$) del piano $\prod(t, w)$ tali che le prime coordinate t_i soddisfino la condizione (1.2), si ha che esiste *uno ed un solo* modello $\hat{w}(t) = \hat{A}_0 + \hat{A}_1 e^{\hat{\alpha}_1 t} + \hat{A}_2 e^{\hat{\alpha}_2 t}$ con $\hat{\alpha}_1$ ed $\hat{\alpha}_2$ distinti e diversi da zero compatibile con gli $n + 3$ punti P_i dati ⁽¹⁰⁾ se e solo se:

(i) gli $n + 1$ punti Q_j (con $j = 0, 1, \dots, n$) dello spazio $\Sigma(x, y, z)$ e di coordinate

$$(2.2) \quad x_j = w_j, \quad y_j = w_{j+1}, \quad z_j = w_{j+2} \text{ }^{(11)},$$

stanno tutti sul piano di equazione

$$(2.3) \quad z = \hat{b} + \hat{a}_0 x + \hat{a}_1 y;$$

(ii) i due numeri reali $\lambda_1 = e^{\alpha_1 h}$ e $\lambda_2 = e^{\alpha_2 h}$ (cfr. ⁽⁹⁾) sono radici del-

⁽⁹⁾ Si noti che $e^{\alpha_1 h}$ ed $e^{\alpha_2 h}$ sono reali positivi, distinti e diversi da uno e che $(1 - e^{\alpha_1 h}) \cdot (1 - e^{\alpha_2 h}) = (1 - a_1 - a_0) \neq 0$.

La (2.0) è omogenea se e solo se $A_0 = 0$.

Si noti che a_1 , a_0 e b non dipendono da A_1 ed A_2 .

⁽¹⁰⁾ Si noti che per $n = 2$ i punti P_i sono tanti quanti sono i parametri dei modelli di tipo (0.2).

⁽¹¹⁾ Si noti che w_j , w_{j+1} e w_{j+2} sono i valori della variabile w relativi a t_j , $t_j + h$ e $t_j + 2h$ rispettivamente.

l'equazione

$$(2.4) \quad \lambda^2 - \hat{a}_1 \lambda - \hat{a}_0 = 0 \quad (12),$$

e quindi

$$(2.5) \quad \hat{\alpha}_1 = h^{-1} \ln \lambda_1, \quad \hat{\alpha}_2 = h^{-1} \ln \lambda_2,$$

mentre

$$(2.6) \quad \hat{A}_0 = \hat{b}(1 - \hat{a}_1 - \hat{a}_0)^{-1} \quad (\text{cfr. le (2.1) e la } (9));$$

(iii) gli $n + 3$ punti R_i dello spazio $\Sigma(u, v, w^*)$ e di coordinate

$$(2.7) \quad u_i = \hat{e}^{\hat{\alpha}_1 t_i}, \quad v_i = \hat{e}^{\hat{\alpha}_2 t_i}, \quad w_i^* = w_i - \hat{A}_0,$$

stanno tutti sul piano di equazione

$$(2.8) \quad w^* = \hat{A}_1 u + \hat{A}_2 v.$$

2.2 - Anche in questo caso, come nel precedente e per le stesse ragioni, il metodo descritto è di scarso interesse pratico; tuttavia quando l'ipotesi del modello di tipo (0.2) è corretta e le misure degli $n + 3$ valori w_i della variabile w per $t = t_i$ sono rilevate con « adeguata » precisione poichè le relazioni (2.3) e (2.6) sono *lineari*, potremo utilizzare il metodo dei minimi quadrati per determinare una stima dei parametri A_1, A_2, α_1 ed α_2 .

Infatti determinata l'equazione $z = \hat{b} + \hat{a}_0 x + \hat{a}_1 y$ del piano che « più di ogni altro » (nel senso dei minimi quadrati) approssima gli $n + 1$ punti Q_i dello spazio $\Sigma(x, y, z)$ e di coordinate (2.2) se le radici λ_1 e λ_2 dell'equazione (2.4) sono reali, distinte, positive e diverse da uno ⁽¹³⁾ calcolati $\hat{A}_0, \hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2$ mediante le (2.5) e la (2.6) e determinata l'equazione $w^* = \hat{A}_1 u + \hat{A}_2 v$ del piano che passa per l'origine e « più di ogni altro » (nel senso dei minimi quadrati) approssima gli $n + 3$ punti R_i dello spazio $\Sigma(u, v, w^*)$ e di coordinate (2.7) si ha che $\hat{A}_0, \hat{A}_1, \hat{A}_2, \hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2$ sono una stima dei parametri del modello di tipo (0.2) che « più di ogni altro » (rispetto al metodo descritto) esprime il legame tra le variabili t e w sulla base degli $n + 3$ punti P_i dati. Se invece ciò non accade

⁽¹²⁾ Si noti che la (2.4) è l'equazione caratteristica della equazione omogenea associata alla (2.0).

⁽¹³⁾ Le radici λ_1 e λ_2 dell'equazione (2.4) sono reali, distinte, positive e diverse da uno se e solo se $\Delta = \hat{a}_1^2 + 4\hat{a}_0 > 0, \hat{a}_1 > 0, \hat{a}_0 < 0$ ed $(1 - \hat{a}_1 - \hat{a}_0) \neq 0$.

allora non è possibile esprimere (per mezzo del metodo descritto) il legame fra le variabili t e w mediante un modello di tipo (0.2) sulla base degli $n + 3$ punti P_i assegnati.

Da quanto è stato detto segue che la terna $\langle \hat{b}, \hat{a}_0, \hat{a}_1 \rangle$ è la soluzione del sistema

$$(2.9) \quad \begin{aligned} (n+1)b + \left(\sum_{j=0}^n x_j\right) a_0 + \left(\sum_{j=0}^n y_j\right) a_1 &= \left(\sum_{j=0}^n z_j\right), \\ \left(\sum_{j=0}^n x_j\right) b + \left(\sum_{j=0}^n x_j^2\right) a_0 + \left(\sum_{j=0}^n x_j y_j\right) a_1 &= \left(\sum_{j=0}^n x_j z_j\right), \\ \left(\sum_{j=0}^n y_j\right) b + \left(\sum_{j=0}^n x_j y_j\right) a_0 + \left(\sum_{j=0}^n y_j^2\right) a_1 &= \left(\sum_{j=0}^n y_j z_j\right), \end{aligned}$$

che è equivalente al sistema delle equazioni che si ottengono eguagliando a zero le derivate parziali rispetto b , a_0 ed a_1 della funzione

$$(2.10) \quad E(a_0, a_1, b) = \sum_{j=0}^n (b + a_0 x_j + a_1 y_j - z_j)^2.$$

Analogamente (sempre che λ_1 e λ_2 siano reali, distinti, positivi e diversi da uno) si ha che la coppia $\langle \hat{A}_1, \hat{A}_2 \rangle$ è la soluzione del sistema

$$(2.11) \quad \begin{aligned} \left(\sum_{i=0}^{n+2} u_i^2\right) A_1 + \left(\sum_{i=0}^{n+2} u_i v_i\right) A_2 &= \left(\sum_{i=0}^{n+2} u_i w_i^*\right), \\ \left(\sum_{i=0}^{n+2} u_i v_i\right) A_1 + \left(\sum_{i=0}^{n+2} v_i^2\right) A_2 &= \left(\sum_{i=0}^{n+2} v_i w_i^*\right), \end{aligned}$$

che è equivalente al sistema delle equazioni che si ottengono eguagliando a zero le derivate parziali rispetto A_1 ed A_2 della funzione

$$(2.12) \quad E(A_1, A_2) = \sum_{i=0}^{n+2} (A_1 u_i + A_2 v_i - w_i^*)^2.$$

Osservazione 2.1. Nel caso in cui vi siano delle ragioni che inducono ad esprimere il legame fra gli $n + 3$ punti P_i mediante un modello di tipo (0.2) con $A_0 = 0$, ossia

$$(0.2)' \quad w(t) = A_1 e^{\alpha_1 t} + A_2 e^{\alpha_2 t},$$

converrà interpolare i corrispondenti punti Q_j mediante un piano di equazione $z = a_0x + a_1y$ ⁽¹⁴⁾ e quindi sostituire il sistema (2.9) con il sistema

$$(2.13) \quad \begin{aligned} \left(\sum_{j=0}^n x_j^2\right) a_0 + \left(\sum_{j=0}^n x_j y_j\right) a_1 &= \left(\sum_{j=0}^n x_j z_j\right), \\ \left(\sum_{j=0}^n x_j y_j\right) a_0 + \left(\sum_{j=0}^n y_j^2\right) a_1 &= \left(\sum_{j=0}^n y_j z_j\right). \end{aligned}$$

Inoltre in tal caso poichè i parametri dei modelli di tipo (0.2) sono quattro è sufficiente fissare $n \geq 1$ (anzichè $n \geq 2$) (cfr. (9)).

Osservazione 2.2. Il metodo indicato per la stima dei parametri dei modelli di tipo (0.2) [(0.2)'] si può generalizzare (cfr. (7)) al caso di $3(n+1)$ ⁽¹⁵⁾ punti sperimentali $P_i(t_i, w_i)$ (con $i = 0, 1, \dots, 3n+2$) tali che:

(i) degli $n+1$ valori t_{3j} (per $j = 0, 1, \dots, n$) almeno tre [due] sono distinti (cfr. (10));

(ii) per ogni $j = 0, 1, \dots, n$ si ha che

$$(2.14) \quad t_{3j+1} = t_{3j} + h, \quad t_{3j+2} = t_{3j} + 2h;$$

(iii) si sostituiscano le coordinate (2.2) dei punti Q_j con le

$$(2.15) \quad x_j = w_{3j}, \quad y_j = w_{3j+1}, \quad z_j = w_{3j+2}$$

e nelle (2.7) e nel sistema (2.11) si tenga conto che $i = 0, 1, \dots, 3n+2$.

Bibliografia

- [1] G. L. ATKINS, *Multicompartment models for biological systems*, Methuen & Co. 1969.
- [2] A. O. GUELFOND, *Calcul des différences finies*, Dunod, Paris 1963.
- [3] N. E. NÖRLUND, *Leçons sur les équation linéaires aux différences finies*, Gautier-Villars, Paris 1929.

⁽¹⁴⁾ Di conseguenza nelle (2.7) si deve porre $A_0 = 0$ cioè $w_i^* = w_i$.

⁽¹⁵⁾ Sempre per $n \geq 2$ [$n \geq 1$].

- [4] R. E. NOTARI, *Biopharmaceutics and pharmacokinetics an introduction*, Marcel Dekker, Inc., New York 1971.
- [5] C. SCARAVELLI, *Risoluzione razionale nelle funzioni date, delle equazioni alle differenze (con un passo $h \neq 0$), d'ordine finito, lineari ed a coefficienti periodici di periodo h* , Riv. Mat. Univ. Parma (2) **II** (1970), 17-43.
- [6] C. W. SHEPPARD, *Basic principles of tracer method*, J. Willey, New York 1962.

S u m m a r y

We propose a method to compute a valuation of the « mathematical models » parameters of mono and bi-exponential type that interpolate particular couples (t_i, w_i) of sperimental data.

* * *