OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORSKÉ DIZERTAČNÍ PRÁCE LENKY ČELECHOVSKÉ: IDENTIFIKACE PARAMETRŮ MATEMATICKÝCH MODELŮ BSP–KINETIKY V LIDSKÝCH JÁTRECH

Předkládaná disertační práce představuje ucelený soubor výsledků, které byly jednotlivě prezentovány ve třech samostatných pracích autorky [7–9].

Práce je předkládána česky s autoreferátem v angličtině.

Tématem práce je identifikace parametrů úlohy, v tomto případě počáteční úlohy pro soustavu obyčejných diferenciálních rovnic. Jde o následující problém: Známe soustavu diferenciálních rovnic, která modeluje jistý jev, z experimentu známe jedno řešení; úkolem je nalézt hodnoty parametrů soustavy tak, aby výsledné řešení dané soustavy s těmito hodnotami parametrů co nejlépe odpovídalo onomu předem známému řešení. Dalším úkolem může být též porovnání několika modelů (typů pravých stran) a vybrání optimálního.

Praktické využití této metody je takové, že známe (experimentálně naměříme) průběh jisté funkce vzhledem k času, předpokládáme dále, že daná funkce je řešením určitého typu diferenciální rovnice. Chceme najít jak vhodnou pravou stranu rovnice, tak konkrétní hodnoty parametrů, aby se spočtené řešení (případně jedna jeho daná složka) lišilo od naměřené funkce co nejméně.

Autorka volí metodu kvazilinearizace, kdy konstruuje posloupnost funkcí — řešení lineárních úloh — konvergujících k řešení původního nelineárního modelu. Jde o iterativní metodu, kdy volíme počáteční hodnoty parametrů a v každém kroku je vypočtena přibližná hodnota vektoru hledaných parametrů s nejmenší odchylkou od známého řešení. Ta slouží jako počáteční podmínka pro následující krok výpočtu. Aby tyto přibližné hodnoty konvergovaly, je využita modifikovaná metoda kvazilinearizace, umožňující vybrat následující počáteční podmínku v optimálním směru a v předepsané vzdálenosti od hodnoty předchozí. Výpočet nových přibližných optimálních hodnot se opakuje, dokud není dosaženo předem vybrané přesnosti, případně dokud se odchylka zmenšuje. Pokud se v následujícím kroku odchylka zvětší, je třeba začít výpočet znovu s vhodnější počáteční volbou vektoru parametrů.

Text je rozdělen do několika kapitol. Ve stručném úvodu je zdůrazněna problematika identifikace parametrů, pro jejíž studium byl takřka nezbytný rozvoj výpočetní techniky, neboť se jedná o úlohy nejednoduché a i v případě lineárním výpočetně náročné. Mnoho přírodních dějů je lépe popsáno nelineárními modely, u kterých je náročnost a složitost umocněná mj. neexistencí explicitního předpisu analytického řešení. Druhá kapitola je věnována výčtu potřebných pojmů, třetí vysvětlení pojmu identifikace parametrů. Ve čtvrté kapitole je vysvětlena klasická metoda kvazilinearizace a její využití pro inverzní úlohu, a metoda modifikovaná, která umožňuje zkrátit vzdálenosti následujících přibližných hodnot neznámých parametrů, aby metoda konvergovala. V části 4.4 je shrnut celý algoritmus výpočtu. Autorka přiznává, že se nepodařilo nalézt postačující podmínky konvergence posloupnosti parametrů, nicméně algoritmus s pomocí modifikované kvazilinearizační metody takovouto konvergenci zaručuje. V páté kapitole jsou popsány čtyři modely fungování jater (dva jednoduché třísložkové a dva čtyřsložkové odlišující buněčné membrány a nitra jaterních buněk, oba

Typeset by $\mathcal{A}_\mathcal{M}\mathcal{S}$-TEX

v lineární a nelineární variantě) vždy pomocí soustavy obyčejných diferenciálních rovnic. V následující kapitole jsou diskutovány vlastnosti těchto čtyř systémů. Je konstatováno, že všechny mají počátek souřadnic za jediný stacionární bod, který je navíc asymptoticky stabilní. Pro lineární modely jsou zde explicitní předpisy řešení počáteční úlohy, pro nelineární je ukázána invariance kladného oktantu a je zde poznamenáno, že řešení explicitně vyjádřit nelze. V kapitole sedmé je studována jednoznačnost parametrů pro jednotlivé modely. Jednoznačnost je ukázána pro oba jednoduché modely; pro jednoznačnost čtyřsložkových modelů je nutná znalost ještě jedné složky řešení. V předposlední kapitole jsou uvedena skutečná klinická data naměřených hodnot hepatotropní látky BSP (bromsulphataleinu) v krvi a žluči v jednotlivých časových okamžicích. Pro získání spojitého průběhu jsou využity aproximace kubickými spliny a zobecněnými kubickými spliny — jen toto proložení znamená řešit úlohu nelineárního programování (konkrétně v programu Maple 9). Poslední kapitola je věnována prezentaci numerických výsledků za pomoci programu Mathematica 4.1. Na samý závěr je připomenuto, že pro konvergenci aproximací je podstatná volba počáteční aproximace.

Trochu mi chybí celkové zhodnocení numerických výsledků a porovnaní jednotlivých modelů — který je pro daná data nejlepší. Autorka mohla podrobněji vysvětlit motivaci, proč je znalost parametrů modelů pro klinickou praxi tak důležitá.

V práci jsem narazil mimo běžných překlepů matematických — t v horní mezi integrálu stejné jako v argumentu integrandu (s.20 v display. matematice), argument s místo t (s.20 uprostřed, s.35 dole), $=$ $+$ (s.13 uprostřed), chybějící interpunkce na konci vět (s.17 za (4.1), za (4.4)), $j = 1 \dots m$ místo $j = 1 \dots N$ (s.14 dole), -2 místo $+2$ (s.26 poslední integrál na 3.ř., nemá vliv na finální výpočet), $+b_2y$ místo $-b_2y$ (s.50 dole, nemá vliv na finální výpočet), $-b_1x(t)y(t)$ místo $+b_1x(t)y(t)$ (s.58 pod (7.4), nemá vliv na finální výpočet) — a překlepů proti češtině — vzhledem k podmínky ohraničennosti (s.21, ř.4), pozitivně defintní (s.31 nad L4.6), Buď $L()$ je ... (s.31, L4.6), libovolně blízsko (s.34, nad L4.9), schpnost jater (s.41, ř.6), Poslední rovnost platí (s.52, ř.7), Z praktického hledisky (s.57, uprostřed), Vzhledem k počáteční podmínkce (s.58 nad (7.3)), po dalších 50 iterací (s.69, ř.-5) — na několik typů chyb ve formulacích, mnohé se opakují na několika místech. Autorka opakovaně používá argumenty u funkcí i na místech, ve kterých to nejen znesnadňuje čtení, ale i znesmyslňuje pojmy (např. definice (4.1), především spolu s "Pro $t \in [0,T]$ buď $C([0,T])$ prostor funkcí $x(t)$"). Dále je na několika místech požita formulace "... pro $t \in [0,T]$ buď $x(t)$ řešení úlohy ...". Já bych psal 'Buď $T > 0$ a buď $x(t)$ pro $t \in [0,T]$ řešení úlohy...' Vede to m.j. k otázkám: Jaké jsou normy v (4.6) a (4.7)? a k nešťastným fomulacím $x(t) \not\equiv 0$ bez specifikace t v L2.14. Dále je používáno tvarů, kde jsou argumenty jen na jedné straně rovností (např. s.15, ř.5 v L2.13). Na druhé straně např. v L2.12 (s.14) argumenty chybí, resp. nejsou důsledně vypsány všechny, a čtenář hledá, jaké prvky asi náleží 'otevřené množině $G \subset R^2 \times R^m \times R^N$'. Dozví se to až v následujícím lemmatu. Obdobně uprostřed s.16 by bylo příjemné doplnit 'chování daného systému r_i v časech t_i, $i = 1, \dots, L$'. Na s.17 uprostřed není jasné, co to je "počáteční aproximace řešení dané úlohy". Na s.18 v L4.1 by specifikace odkud je "vektor c" napomohla i graficky oddělit spojku "a". Na s.19, ř.1. doplnit ...'tedy' platí... Na s.25 není příliš jasné, čeho naměřené hodnoty jsou funkce $e(t)$ a $r(t)$, resp. proč jedna je skalární a druhá vektorová. Na s.26 je použitý symbol Q již vyhrazen definičnímu oboru funkce f. Je Q závislá na čase? Co je to za normu? Skalární součiny na s.30 a dále by měly být formálně v prostoru R^{n+N}, i když posledních N složek vektorů je nulových. S.32 dole: $\beta \in M_k$ už znamená $S_{k+1}(\beta) \leq S(x^{(k)})$. S.33 pod (4.35): Co znamená "a vzdálenost mezi $\alpha^{(k+1)}$ a $\alpha^{(k)}$ je malá, tj. (4.35) $\|\alpha^{(k+1)} - \alpha^{(k)}\| \leq \zeta_k$ pro libovolně malé ζ_k"? Jsou hodnoty ζ_k předem dány? Je hodnota ε ve variantě II. předem dána? Pokud $S_{k+1}(x^{(k)}) > S(x^{(k)})$, pak je třeba volit lepší počáteční hodnotu parametru $\alpha^{(1)}$. V algoritmu na s.38 tato varianta chybí.

Výše vyčtené nepřesnosti nejsou fatální, nicméně čitelnost textu samotného zhoršují.

Závěr: Autorka při vypracování textu musela prokázat schopnost samostatné práce a znalost nejen diferenciálních rovnic, ale i programování v produktech Maple a Mathematica, neboť zkoumaná problematika je na výpočetním výkonu přímo závislá.

Předložená dizertační práce je dle mého soudu dobrá, obsahuje nové netriviální výsledky a splňuje požadavky pro udělení doktorského titulu PhD.

V Praze 31. května 2004

Jan Eisner

Jan Eisner