

7 Beispiel Reduzierte Richtungen

Beispiele zur Anwendung des Overlap-Konzeptes finden sich in der Arbeit von Lorenz [30]; wir wollen diese hier nicht wiederholen, sondern stattdessen das Overlap-Konzept an einer neuen Anwendungsklasse demonstrieren. Diese Anwendungsklasse wird mit dem zweiten Teil dieser Arbeit eingeführt, so dass sich das Beispiel im Zusammenhang mit Bindungsmodellen aus der Pharmakokinetik im Anschluss an die einführenden Kapitel des zweiten Teils befindet.

Um die Effektivität des implementierten Gauss-Newton-Algorithmus für das Residuumsfunktional und auch des Verfahrens der Reduzierten Richtungen zu zeigen, betrachten wir im folgenden ein Problem von Biegler, welches mehrfach als hochgradig kompliziert in der Literatur zitiert und verwendet wird. Für dieses nicht-triviale Beispiel weisen wir im ersten Schritt nach, dass der Algorithmus das Optimum findet. Im zweiten Schritt nutzen wir das Verfahren der Reduzierten Richtungen und zeigen, dass dieses mit sehr viel weniger Schritten konvergiert.

Der für dieses Beispiel gewählte Solver innerhalb von Presto-Kinetics ist (aufgrund der algebraischen Gleichungen) LIMEX, das nach ([7]) implementiert ist.

Beispiel Biegler-Problem Da Presto-Kinetics auch direkt als ODE-Solver eingesetzt werden kann, d.h. statt einer Reaktionskinetik in chemischer Schreibweise kann man die Differentialgleichungen händisch über ein Skript vorgeben, geben wir hier nur die Gleichungen an und gehen nicht weiter auf das chemische System ein. Das Problem ([3]) kann in folgenden 6 Differentialgleichungen und 4 algebraischen Gleichungen ausgedrückt werden (die Zustandsgrößen y_i sind die Konzentrationen der Reaktanten des chemischen Systems):

$$\begin{aligned}\frac{dy_1}{dt} &= -k_{f2}y_8y_2 \\ \frac{dy_2}{dt} &= -k_{f1}y_6y_2 + k_{r1}y_{10} - k_{f2}y_8y_2 \\ \frac{dy_3}{dt} &= k_{f2}y_8y_2 + k_{f1}y_6y_4 - 0.5k_{r1}y_9 \\ \frac{dy_4}{dt} &= -k_{f1}y_6y_4 + 0.5k_{r1}y_9 \\ \frac{dy_5}{dt} &= k_{f1}y_6y_2 - k_{r1}y_{10} \\ \frac{dy_6}{dt} &= -k_{f1}y_6(y_2 + y_4) + k_{r1}(0.5y_9 + y_{10})\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}y_7 &= -Q + y_6 + y_8 + y_9 + y_{10} \\ y_8 &= K_2y_1/(K_2 + y_7) \\ y_9 &= K_3y_3/(K_3 + y_7) \\ y_{10} &= K_1y_5/(K_1 + y_7)\end{aligned}$$

Die Reaktionsraten k_{f1}, k_{f2}, k_{r1} sind als Arrhenius-Koeffizienten in der Abhängigkeitsform

$$k_i = A_i \exp\left(\frac{-E_i}{RT}\right)$$

gegeben, wobei die A_i den Vorfaktor darstellen, E_i die Aktivierungsenergie in (cal/mol), R die Gaskonstante 1.9872 cal/(mol K) und T die Temperatur. Es sind Messdaten für die Zustandsgrößen y_1, \dots, y_4 unter verschiedenen Temperaturen gegeben. Als Startwerte für die Parameter sind die in Tabelle 1 angegebenen Werte gegeben (statt der A_i werden die Logarithmen $\ln(k_i)$ gefittet (daraus wird im Modell der Ausdruck für die A_i gebildet), statt der K_i werden nur die Potenzen p_{ki} gefittet)

	Parameterstartwerte		Startwerte für die Zustandsgrößen
$\ln(k_{f10})$	1	$y_1 - y_4$	siehe Messdaten
$\ln(k_{r10})$	4	y_5	0
$\ln(k_{f20})$	1	y_6	0.0131
$1 \cdot 10^{-3} \cdot E_{f1}$	20	y_7	$0.5 \cdot [-K_2 + (K_2^2 + 4K_2 y_1)^{0.5}]$
$1 \cdot 10^{-3} \cdot E_{r1}$	20	y_8	y_7
$1 \cdot 10^{-3} \cdot E_{f2}$	20	y_9	0
K_1	$1 \cdot 10^{-p_{k1}}$	y_{10}	0
K_2	$1 \cdot 10^{-p_{k2}}$		
K_3	$1 \cdot 10^{-p_{k3}}$		
p_{k1}	19		
p_{k2}	18		
p_{k3}	20		

Tabelle 1: Startwerte des Problems

7.1 Parameterschätzung ohne Reduzierung der Richtungen

Der optimale Wert wurde nach 8 Schritten erreicht, das zugehörige Residuum hat den Wert $2.6014 \cdot 10^{-2}$. Als optimale Parameter wurden die Werte aus Tabelle 2 ermittelt (im Referenz-Bereich wird der Bereich angegeben, innerhalb dessen sich die Lösungen verschiedener Verfahren befinden)

Parameter	Optimaler Wert	Referenzwert-Bereich
$\ln(k_{f10})$	1.06666	
$\ln(k_{r10})$	4.80114	
$\ln(k_{f20})$	1.16096	
$1e-3 \cdot E_{f1}$	17.421	17.84 – 18.84
$1e-3 \cdot E_{r1}$	25.0023	21.90 – 26.05
$1e-3 \cdot E_{f2}$	18.7733	17.87 – 19.07
p_{k1}	18.9041	
p_{k2}	18.1346	
p_{k3}	19.0756	

Tabelle 2: Optimale Werte der PE liegen im Referenzbereich

Residuum und Kondition (siehe auch Abbildung 6) verliefen wie in Tabelle 3 dargestellt (der Verlauf des Residuums findet sich in Abbildung 7):

Schritt	Residuum	Kondition
0	0,303751	
1	0,12858	590,279
2	0,08591	231,554
3	0,05839	212,389
4	0,039579	201,825
5	0,0300749	195,681
6	0,0271528	192,415
7	0,0262604	191,646
8	0,0260147	191,992

Tabelle 3: Residuum und Kondition in den Schritten der PE

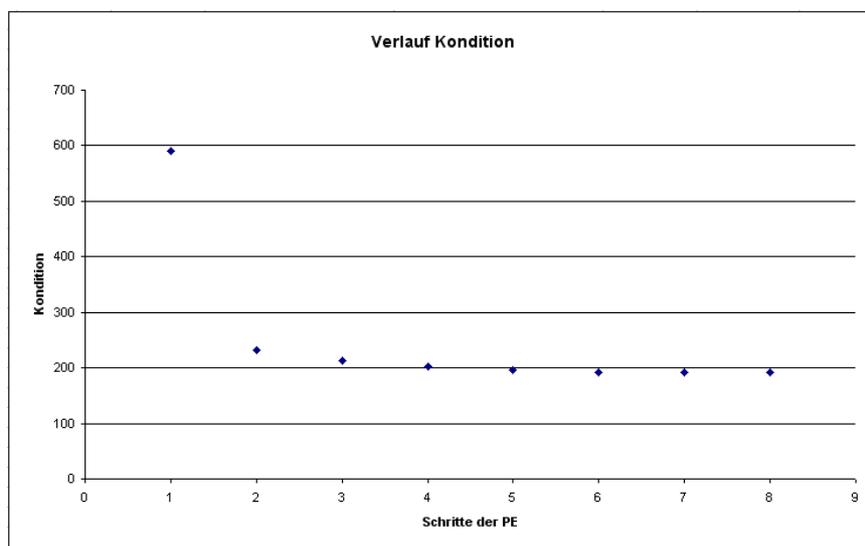


Abbildung 6: Verlauf der Kondition während der PE ohne Reduzierte Richtungen

7.2 Parameterschätzung mit Verfahren der Reduzierten Richtungen

Das Verfahren der Reduzierten Richtungen (Konditionsschwellwert 105) führte in 4 Schritten zu dem Residuum $2.608e-2$ mit optimalen Parametern, die in Tabelle 4 aufgeführt sind. Diese weichen von den zuvor ermittelten optimalen Werten leicht ab, liegen aber ebenfalls innerhalb des zulässigen Referenzbereiches.

Residuum und Anzahl essentieller Richtungen sind in Tabelle 5 angegeben. Offenbar liegt der gewählte Startpunkt in einem Gebiet, in welchem für dieses Problem statt der 8 möglichen Richtungen nur 6 essentielle Richtungen angenommen werden dürfen.

Parameter	Optimaler Wert
$\ln(kf_{10})$	1.0351
$\ln(kr_{10})$	4.5156
$\ln(kf_{20})$	1.1678
$1e-3 \cdot E_{f1}$	17.223
$1e-3 \cdot E_{r1}$	24.196
$1e-3 \cdot E_{f2}$	18.516
p_{k1}	18.93
p_{k2}	18.197
p_{k3}	19.068

Tabelle 4: Optimale Werte nach der PE

Mit jedem Schritt weiter gelangt das Verfahren dann aber in einen Bereich, in dem alle 8 Richtungen als essentiell bewertet werden.

Schritt	Residuum	Anzahl ess.Richtungen
0	0,303751	6
1	0,0581047	7
2	0.0353374	8
3	0.026336	8
4	0.0260828	

Tabelle 5: Residuum und essentielle Richtungen während der PE

Zum Vergleich sind in der folgenden Abbildung 7 die Residuen der beiden Läufe aufgetragen

7.3 Bewertung

Dieses Beispiel ist ein hochgradig kompliziertes Fit-Beispiel und zeigt, dass die in Presto-Kinetics bereitgestellte Implementation des Gauss-Newton-Algorithmus inklusive Schrittweitensteuerung und Dämpfungsstrategie sehr effektiv arbeitet. Darüber hinaus ist es mit dem Verfahren zu den Reduzierten Richtungen gelungen, eine Beschleunigung des Optimierungsverfahrens zu erreichen, welche gerade Parameterabhängigkeiten berücksichtigt, wie wir sie im Zusammenhang mit dem Overlap-Konzept diagnostiziert haben. Wir haben damit notwendige Eigenschaften des Verfahrens nachgewiesen, ohne die die Bestimmung des optimalen Overlap eines Modells nicht

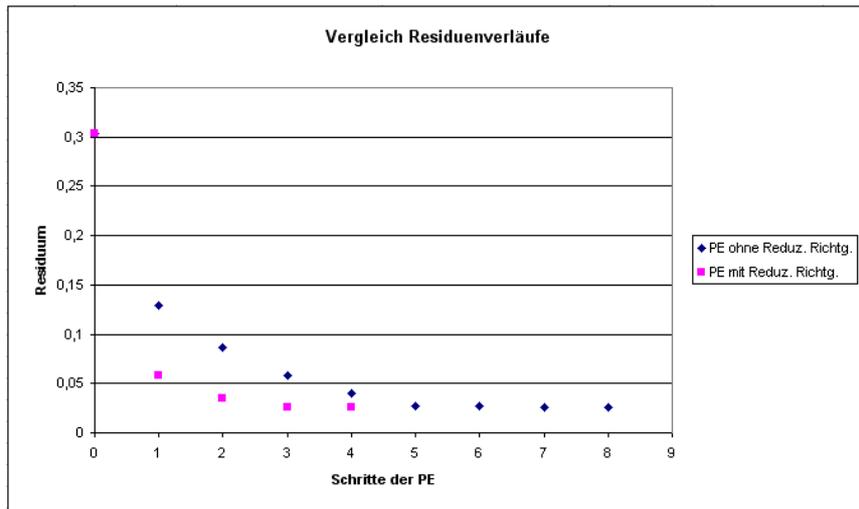


Abbildung 7: Vergleich der Residuumsverläufe mit (9 blaue Punkte) und ohne (5 magenta Punkte) Verfahren der Reduzierten Richtungen

möglich wäre.