



Institut biostatistiky a analýz MU

Problematika zpracování křivek dávka - odpověď

Mgr Petr Bureš

O mně

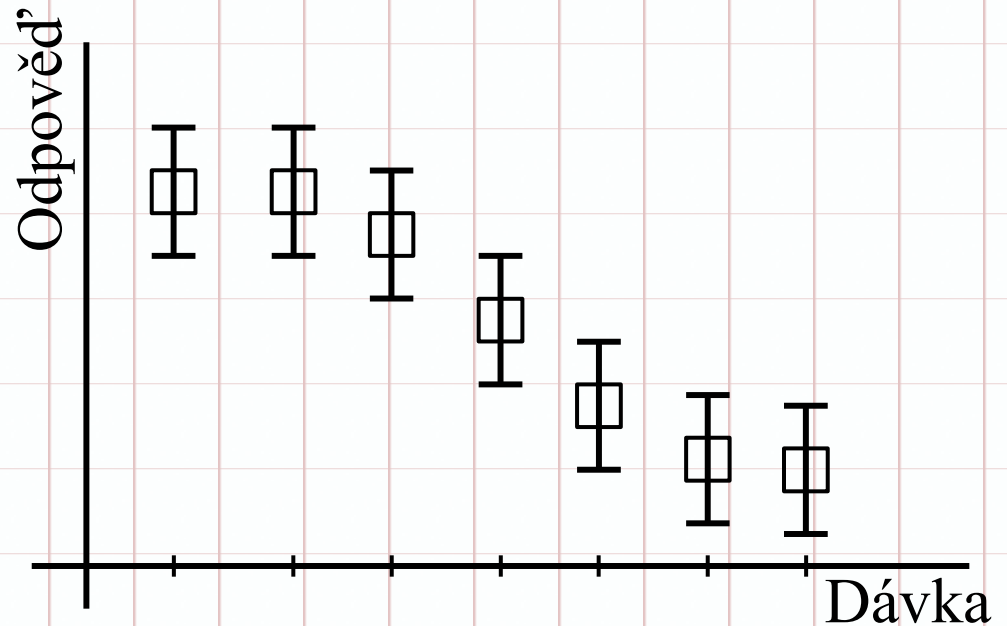
- **Mgr Matematická biologie**
- **PhD studium – Chemie životního prostředí
Výzkumné centrum RECETOX**
- **Programátor C++
systém COBRA – software pro výpočty a vizualizaci dat z
databáze (dynamický powerpoint)
použito v programech Triton, SVOD, Uniseven**

Definice

- **Dávka – množství látky dodané organismu vztažené na jeho hmotnost, povrch těla ...**
- **Koncentrace – běžná fyzikální veličina**
- **Odpověď – měření veličiny (Endpoint)**

Biologický pokus

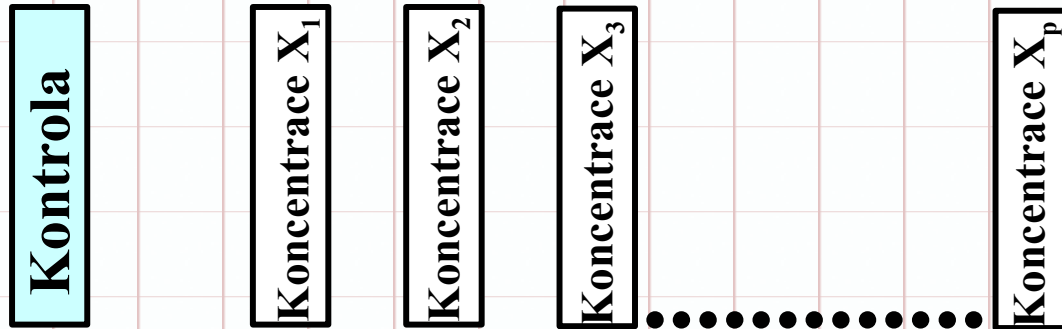
- Tyto pokusy najdeme v ekotoxikologii, vývojové toxikologii, biologii, onkologii, ekologii, biomedicině
- Není jednotná standardizace hodnocení



Způsoby hodnocení pokusu

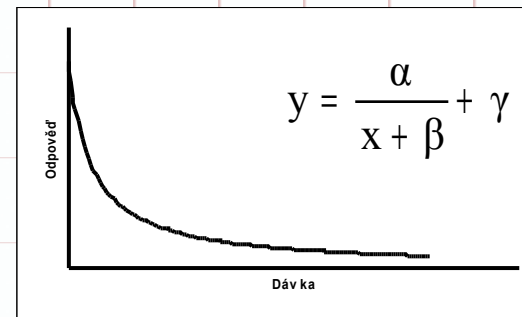
➤ Stochastický přístup (NOEL approach)

➔ srovnávání jednotlivých koncentrací s kontrolou

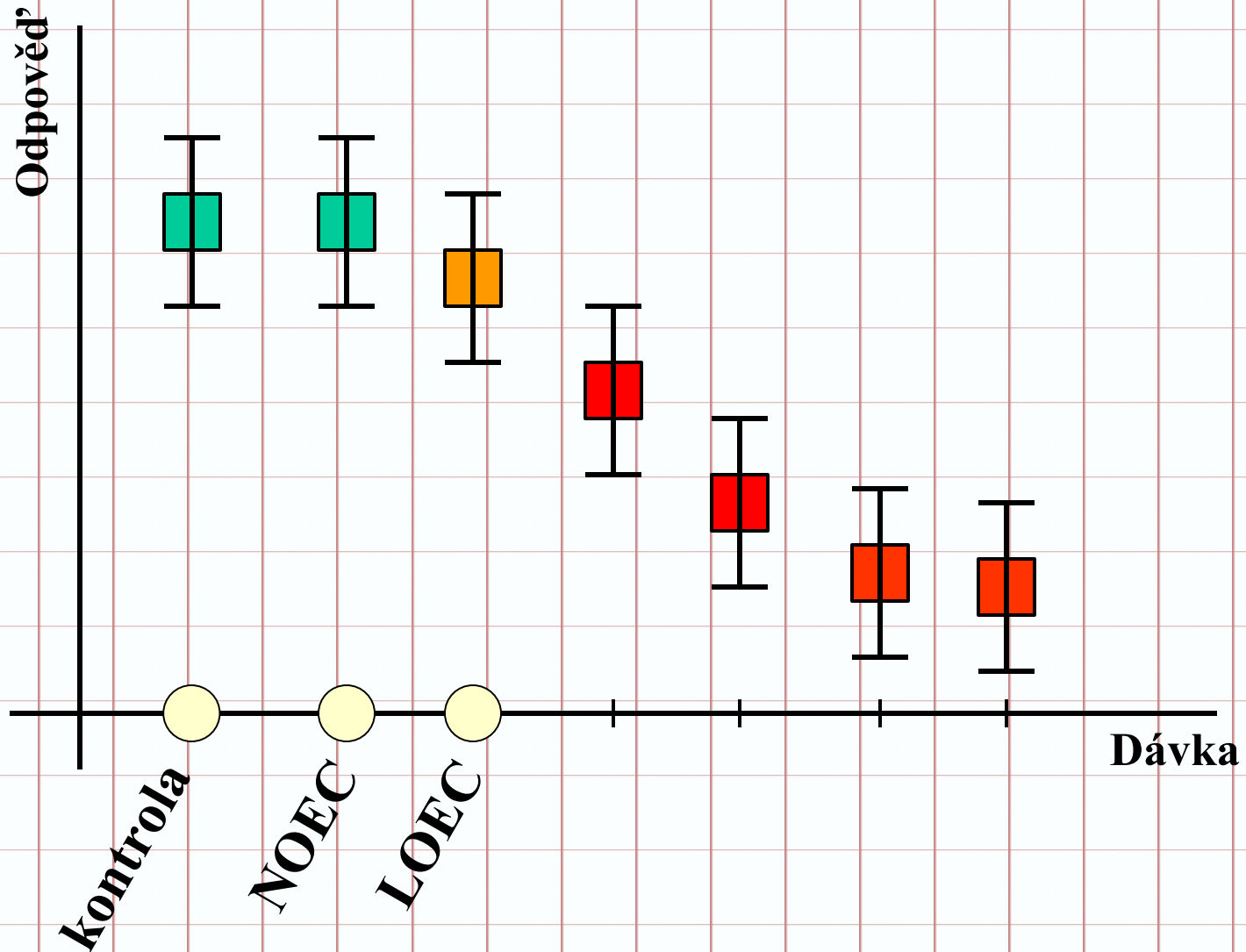


➤ Regresní přístup

➔ na základě dat nalézt matematickou funkci



Ukázka hodnot



Lineární regrese

Hledáme vztah mezi jednou nezávislou proměnou a jednou závislou proměnou

Nezávislá proměnná \mathbf{X} – vektor dávek

Závislá proměnná \mathbf{Y} – vektor odpovědí

Model – rovnice přímky: $\mathbf{Y} = a \cdot \mathbf{X} + b + \hat{\epsilon}$

a ...směrnice přímky – rychlost růstu(poklesu) přímky

b ...intercept – hodnota Y pro $X=0$ (průnik přímky osou Y)

$\hat{\epsilon}$...odhad reziduí – součet rozdílů mezi naměřenými a vypočtenými hodnotami

Lineární regrese – příklad

Příklad:

X	0	1	2	3	4
Y	1,1	2,9	5,4	7,6	8,6

$$Y = a \cdot X + b + \hat{\epsilon}$$

Řešíme soustavu:

$$1.1 = a \cdot 0 + b + \epsilon_1$$

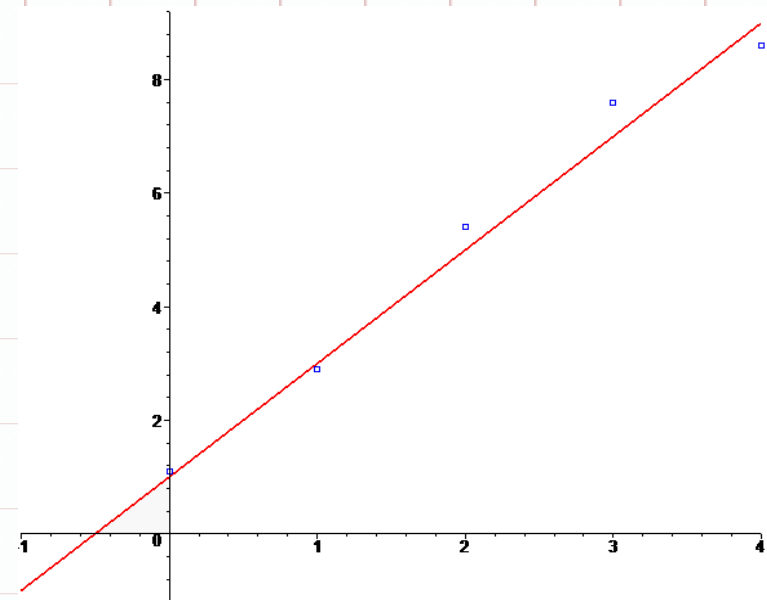
$$2.9 = a \cdot 1 + b + \epsilon_2$$

$$5.4 = a \cdot 2 + b + \epsilon_3$$

$$7.6 = a \cdot 3 + b + \epsilon_4$$

$$8.6 = a \cdot 4 + b + \epsilon_5$$

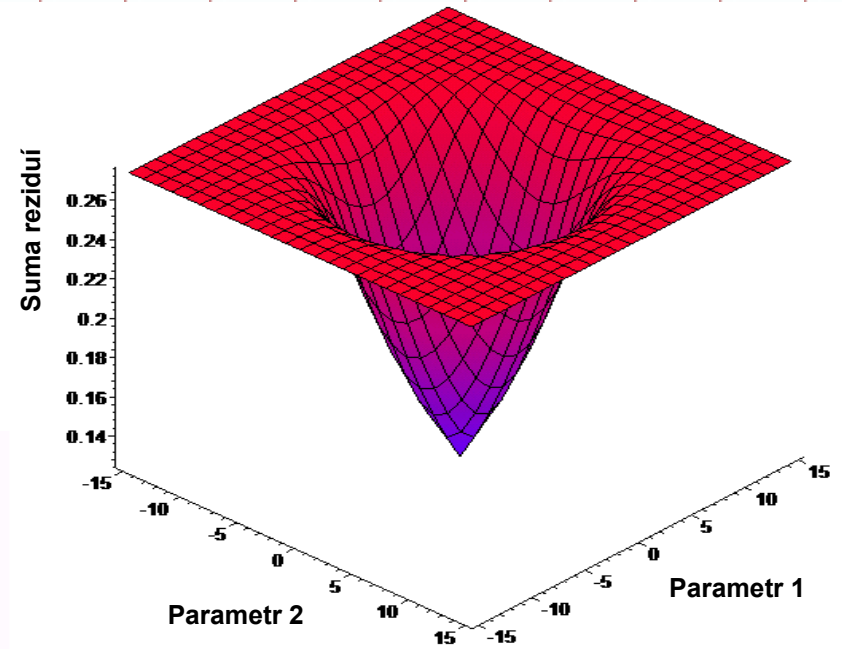
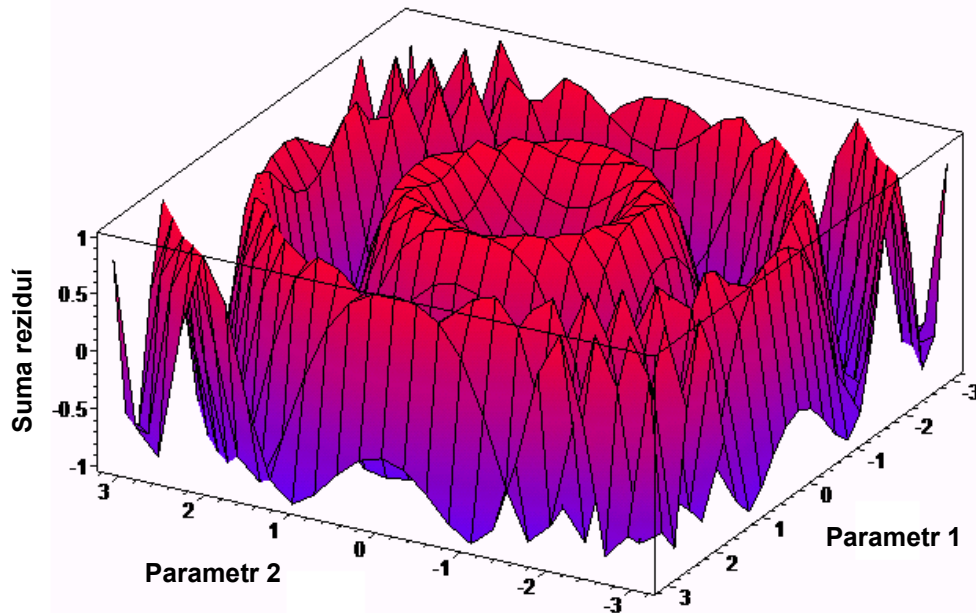
Řešení: $Y = 2X + 1 + \hat{\epsilon}$



Iterační algoritmus – počáteční podmínky

**Tvar reziduálního prostoru
závislého na dvou parametrech**

$$U(\hat{\beta}) = \sum_{i=1}^n \left(y_i - f(x_i, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) \right)^2$$



Iterační algoritmus – postup

➤ Stanovení počátečních odhadů $\hat{\beta}^{(0)}$

➤ V i -tém kroce nalezení vhodného přírůstkového vektoru $\Delta^{(i)}$

$$U(\hat{\beta}^{(i)} + \Delta^{(i)}) < U(\hat{\beta}^{(i)})$$

➤ Ověření zda bylo dosaženo minimální hodnoty rezidua

Skupiny iteračních algoritmů

- **Nederivační algoritmy**
 - **Metoda přímého hledání**
 - **Simplexové metody**
- **Derivační algoritmy**
 - **Metoda největšího spádu**
 - **Gaussův-Newtonův algoritmus – lineární směr**
 - **Algoritmy Marquardtova typu – kombinace lineárního směru a směru největšího spádu**

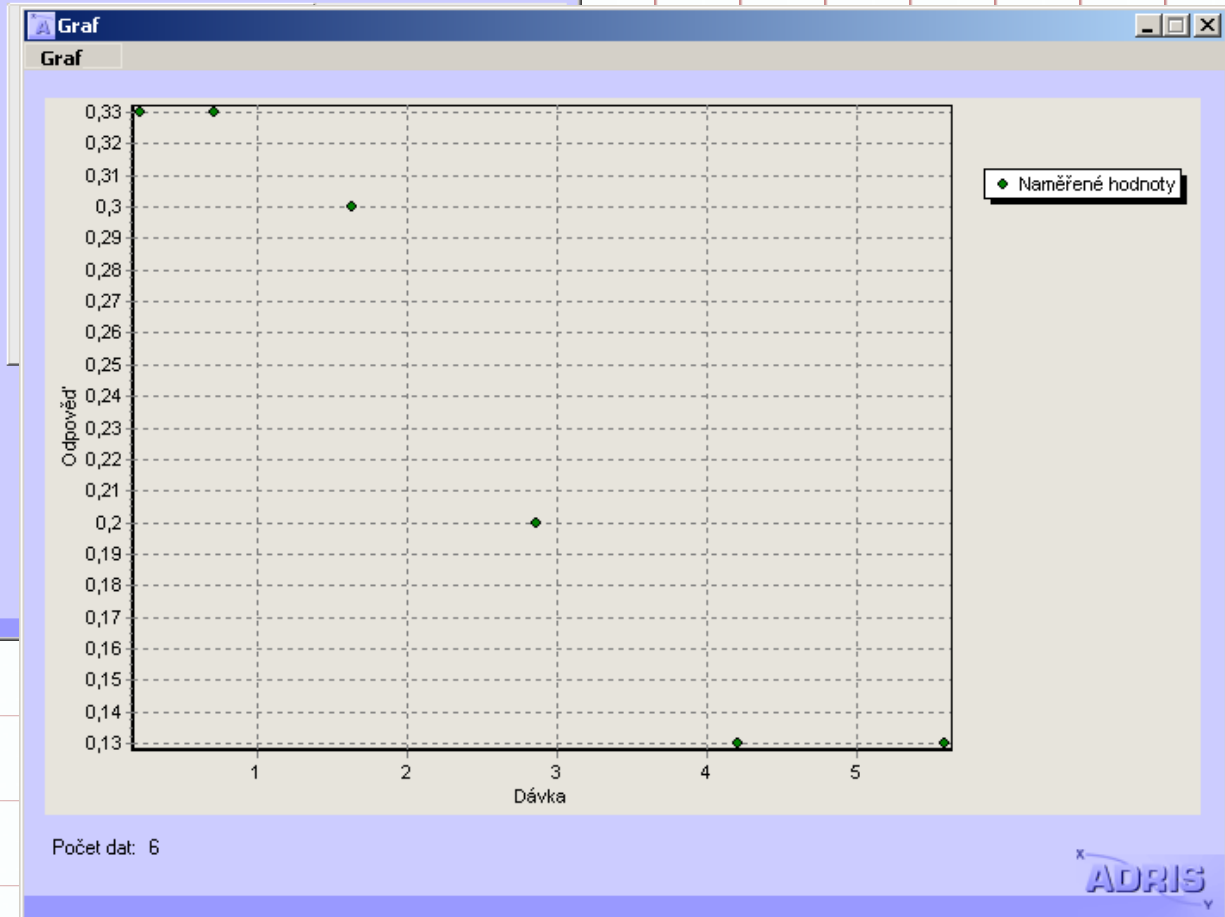
Software Adris

Dávka - odpověď

Soubor Data Zobrazit

	Dávka	Odpověď	Trnasformace $\ln(x+1)$
1	0.25	0.33	0.2231
2	1.04	0.33	0.7129
3	4.16	0.3	1.6409
4	16.66	0.2	2.8713
5	66.67	0.13	4.2146
6	266.7	0.13	5.5899
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

Výpočet



Software Adris

Modely

Hodnoty parametrů

	Parametr 1	Parametr 2	Parametr 3	Parametr 4
Minimum:	0	0	0	0
Maximum:	20	1	20	20
Počáteční odhad:	0.33	0,5	5	5

Parametr vyjadřuje hodnotu maximální odpovědi

OK

Sigmoida OECD | Sigmoida Motulsky

Odhad parametrů proběhl úspěšně

Počáteční odhady parametrů:	Konečné odhady parametrů:
0.330000	0.340617
0.500000	0.635948
5.000000	4.963763
5.000000	1.923642

Počet iterací	18
Residuální součet čtverců	0.001491
AIC	-41.799853

Sigmoida OECD | **Sigmoida Motulsky**

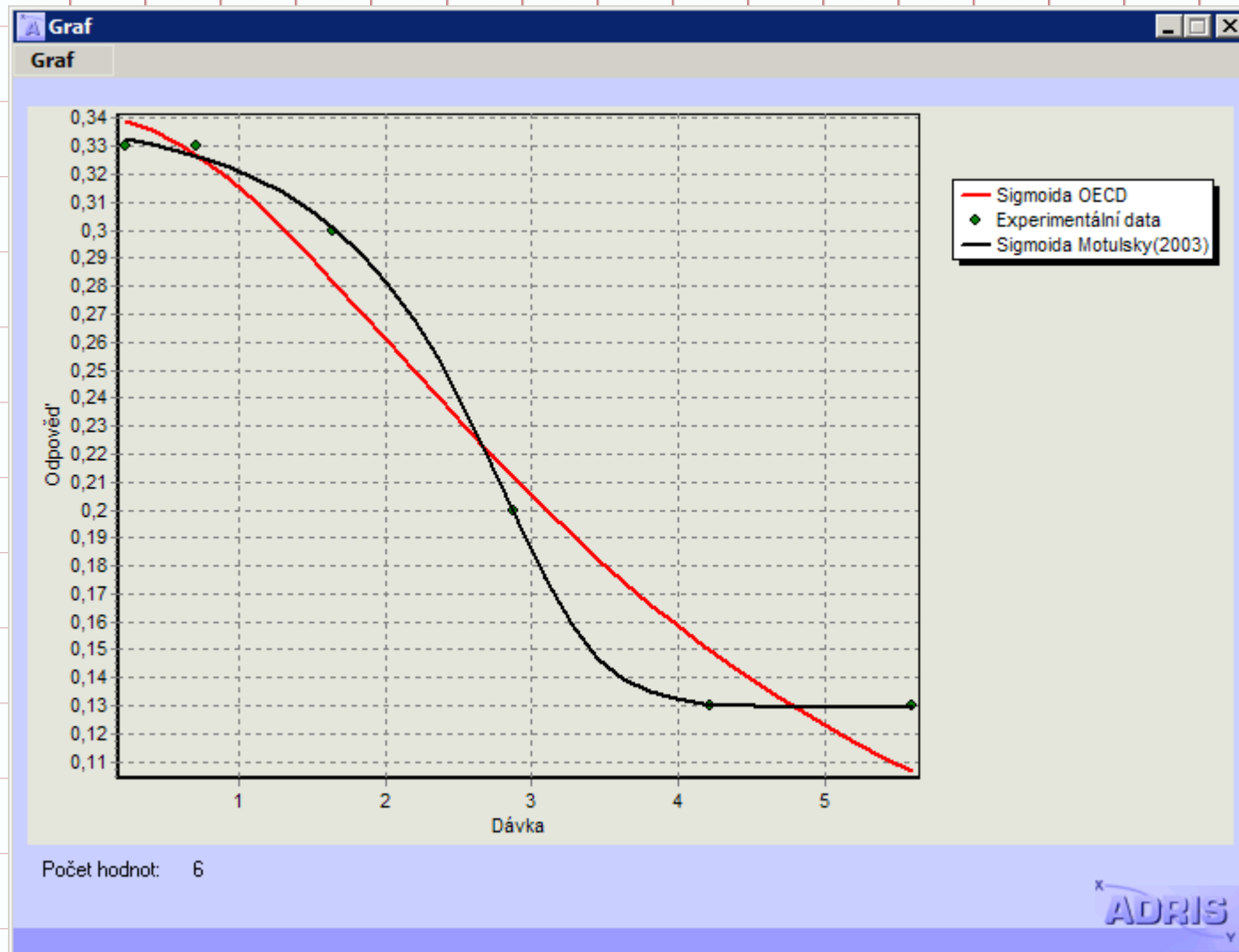
Odhad parametrů proběhl úspěšně

Počáteční odhady parametrů:	Konečné odhady parametrů:
5.000000	0.342631
1.000000	0.130000
3.000000	3.266508
10.000000	9.737287
0.300000	0.044831

Počet iterací	37
Residuální součet čtverců	0.000021
AIC	-65.272652

- Vše
- Sigmoida OECD
- Sigmoida OECD lag-fáze
- Sigmoida 4 parametry
- Sigmoida Motulsky(2003)

Software Adris



Doporučené předměty

- **Úvod do programování 1, 2 – M1160, M2160**
- **Návrh algoritmů 1 – IB002**
- **Numerické metody 1 – M4180 – iterační metody pro řešení nelineárních rovnic**
- **Numerické metody 2 – M5180 – numerické odhady derivací a integrálů funkcí**