stichting
mathematisch
centrum

MC

AFDELING NUMERIEKE WISKUNDE NN 4/74 NOVEMBER

B. v. DOMSELAAR

EEN MATHEMATISCHE ANALYSE VAN HET HARTINFARCT

2e boerhaavestraat 49 amsterdam

Printed at the Mathematical Centre, 49, 2e Boerhaavestraat, Amsterdam.

The Mathematical Centre, founded the 11-th of February 1946, is a non-profit institution aiming at the promotion of pure mathematics and its applications. It is sponsored by the Netherlands Government through the Netherlands Organization for the Advancement of Pure Research (Z.W.O), by the Municipality of Amsterdam, by the University of Amsterdam, by the Free University at Amsterdam, and by industries.

AMS (MOS) subject classification scheme (1970): 65D10

Een mathematische analyse van het hartinfarct.

B. v. Domselaar

SAMENVATTING

Dit rapport bevat een methode voor het bepalen van een aantal onbekende parameters in een mathematisch model voor het uitstortingsproces van een enzym in het bloed na een hartinfarct.

Het mathematisch model is opgesteld door dr. W.Th. Hermens, werkzaam op de afd. Cardiobiochemie van het Academisch Ziekenhuis te Leiden.

De schrijver betuigt zijn dank aan drs. P.W. Hemker voor diens waardevolle hulp.

INHOUD

1.	Probleemstelling	1
2.	Van een 5-parameterschatting naar een 4-parameterschatting	2
3.	De voorbereiding van het programma	4
4.	Programmatekst	5
5.	Resultaten	7
	5.1. Programma-output	7
	5.2. Grafiek	18
6.	Conclusie	19
Referenties		19

PROBLEEMSTELLING

De hoeveelheid enzymen, afkomstig van afgestorven hartweefsel, die een patiënt na een hartinfarct in het bloed heeft, is vlak na het infarct groot en neemt dan af door afbraak van het enzym in het bloed.

Het uitstortingsproces van een enzym kan als volgt in een mathematisch model beschreven worden:

$$v_1 \frac{dx_1}{dt} = - kv_1x_1 + p(x_2-x_1) + R(t)$$

$$v_2 \frac{dx_2}{dt} = p(x_1-x_2)$$

waarin:

v_1 is het vasculair volume, het volume binnen de bloedvaten;
v_2 is het extra-vasculair volume, het volume buiten de bloedvaten;
k is de afbraakconstante;
R(t) is de enzymenactiviteit die per uur in v_1 wordt gestort;
p is de permeabiliteitsconstante, waarbij $p = \frac{AD}{\delta}$
met A is het totale oppervlak tussen v_1 en v_2,
D is de diffusieconstante,
δ is de membraandikte.

De enzymenaktiviteit die in het vasculair volume wordt gestort, R(t), is een onbekende functie van de tijd. Deze functie R(t) wordt later benaderd met behulp van een log-normale verdeling waarvan de twee parameters μ en σ bepaald moeten worden.

In eerste instantie is geprobeerd om vanuit het mathematisch model de onbekende parameters direct te bepalen, maar met de bestaande programmatuur stuitte dit op convergentieproblemen.

Het stelsel differentiaalvergelijkingen heeft de volgende analytische oplossing:

$$x_1(t) = c_1(t)e^{-a_1t} + c_2(t)e^{-a_2t} + x_{1im}$$

$$x_2(t) = c_3(t)e^{-a_1t} + c_4(t)e^{-a_2t} + x_{1im}$$

waarin x_{1im} de normale limietwaarde is, gelijk in v_1 en v_2, d.w.z. $x_{1im} = x_1(\infty) = x_2(\infty)$. Verder zijn

$$c_1(t) = \frac{a_1 - p/v_2}{a_1 - a_2} J_1 \quad ; \quad c_2(t) = \frac{p/v_2 - a_2}{a_1 - a_2} J_2 \; ;$$

$$c_3(t) = \frac{-p/v_2}{a_1 - a_2} J_1 \quad ; \quad c_4(t) = \frac{p/v_2}{a_1 - a_2} J_2 ;$$

$$J_1 = \int_0^t r(\tau) e^{a_1 \tau} d\tau \quad ; \quad J_2 = \int_0^t r(\tau) e^{a_2 \tau} d\tau \; ;$$

$r(t) = \frac{R(t)}{v_1} - kx_{1im}$ is de "extra" uitstorting per liter;

$$r(t) = \frac{Q}{\sigma t \sqrt{2\pi}} \exp(-0.5(\frac{\ln(t) - \mu}{\sigma})^2),$$

met Q is de totale extra uitstorting,
σ is een maat voor de spreiding van de uitstorting,
μ is een maat voor de plaats van het maximum.

Voor verschillende patiënten zijn een aantal waarnemingen gedaan, waarbij de enzymenconcentratie in het bloed, $x_1(t)$, op verschillende tijdstippen gemeten werd.

In het volgende beschrijven we de methode waarmee, op grond van deze experimentele gegevens, een aantal onbekende parameters uit het mathematische model bepaald werden.

2. VAN EEN 5-PARAMETERSCHATTING NAAR EEN 4-PARAMETERSCHATTING

We gaan $x_1(t)$ uitschrijven en maken gebruik van de relatie $\frac{p}{v_2} = \frac{a_1 a_2}{k}$.

$$x_1(t) = \frac{a_1 - \frac{a_1 a_2}{k}}{a_1 - a_2} \int_0^t \frac{Q}{\sigma \tau \sqrt{2\pi}} e^{-0.5(\frac{\ln(\tau) - \mu}{\sigma})^2 + a_1 \tau} d\tau \, e^{-a_1 t} +$$

$$+ \frac{\frac{a_1 a_2}{k} - a_2}{a_1 - a_2} \int_0^t \frac{Q}{\sigma \tau \sqrt{2\pi}} e^{-0.5(\frac{\ln(\tau) - \mu}{\sigma})^2 + a_2 \tau} d\tau \, e^{-a_2 t} + x_{1im} .$$

In deze vergelijking komen de volgende parameters voor: $a_1, a_2, k, Q/\sigma, \mu, \sigma, x_{1im}$. Nu zijn a_2 en x_{1im} al goed bepaald en gaat het erom de andere parameters zó te bepalen dat $x_1(t)$ in de waarnemingspunten zoveel mogelijk overeenstemt met de experimenteel gevonden waarden.

Deze 5-parameterschatting kunnen we terugbrengen tot een 4-parameterschatting door gebruik te maken van een extra relatie:

$$\text{(2)} \qquad \lim_{t\to\infty} c_2(t) = \lim_{t\to\infty} \left(\frac{\frac{a_1 a_2}{k} - a_2}{a_1 - a_2} \int_0^t r(\tau) e^{a_2 \tau} d\tau \right) .$$

De limietwaarde, noem deze c2, is voor iedere patiënt bekend. We kunnen nu Q/σ uitdrukken in de andere parameters:

$$\text{(3)} \qquad c2 = \frac{\frac{a_1 a_2}{k} - a_2}{a_1 - a_2} \frac{Q}{\sigma} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_0^\infty \frac{1}{\tau} e^{-0.5\left(\frac{\ln(\tau)-\mu}{\sigma}\right)^2 + a_2 \tau} d\tau \quad .$$

Om de notatie te vereenvoudigen, stellen we

$$co2 = \frac{\frac{a_1 a_2}{k} - a_2}{a_1 - a_2} , \qquad co1 = \frac{a_1 - \frac{a_1 a_2}{k}}{a_1 - a_2} ,$$

$$d2(t) = \int_0^t \frac{1}{\tau} e^{-0.5\left(\frac{\ln(\tau)-\mu}{\sigma}\right)^2 + a_2 \tau} d\tau,$$

$$d1(t) = \int_0^t \frac{1}{\tau} e^{-0.5\left(\frac{\ln(\tau)-\mu}{\sigma}\right)^2 + a_1 \tau} d\tau,$$

$$int2 = \lim_{t\to\infty} d2(t).$$

Uitdrukking (3) wordt dan

$$c2 = co2 \frac{Q}{\sigma} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \text{int } 2$$

$$\text{(4)} \qquad \frac{Q}{\sigma} = c2 \sqrt{2\pi} \frac{1}{co2} \frac{1}{int2}.$$

Na vereenvoudiging van (1) kunnen we $\frac{Q}{\sigma}$ substitueren:

$$x_1(t) = \text{co1} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \frac{Q}{\sigma} \text{d1}(t)e^{-a_1 t} + \text{co2} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \frac{Q}{\sigma} \text{d2}(t)e^{-a_2 t} + x_{1im}$$

$$= \text{co1} \frac{\text{c2}}{\text{co2}} \frac{\text{d1}(t)}{\text{int2}} e^{-a_1 t} + \text{c2} \frac{\text{d2}(t)}{\text{int2}} e^{-a_2 t} + x_{1im}$$

$x_1(t)$ is hierdoor een functie in 4 parameters geworden en er wordt tevens aan de extra relatie (2) voldaan. De parameter $\frac{Q}{\sigma}$ kan na convergentie van het proces bepaald worden met behulp van (4).

3. DE VOORBEREIDING VAN HET PROGRAMMA

We hebben op de tijdstippen $t_1,\ldots,t_m$ de gemeten waarden voor de uitstortingen $y_{t_1},\ldots,y_{t_m}$. We gaan nu de parameters k,μ,σ en a_1 zó bepalen dat

$$\Phi = \sqrt{\sum_{i=1}^{m} g_i^2}\ , \quad g_i = x_1(t_i) - y_{t_i}$$

geminimaliseerd wordt.

Voor minimalisering van de functie Φ wordt de methode van Marquardt gebruikt ([1] en [2]). De tekst en de beschrijving van de gebruikte <u>procedure</u> MARQUARDT is te vinden in [3].

In $x_1(t)$ komen de drie integralen $d_1(t), d_2(t)$ en int2 voor. Deze integralen hebben een kritiek punt in 0 en int2 een tweede kritiek punt in ∞. Een nadere beschouwing leert dat bij numerieke integratie van 0.1 tot $5*e^{\mu}$ de uitstorting voldoende nauwkeurig berekend wordt.

De <u>procedure</u> MARQUARDT eist een <u>boolean</u> <u>procedure</u> FUNCT en een <u>procedure</u> JACOBIAN. FUNCT berekent de residuwaarden g_i, $i=1,\ldots,m$ en is beschermd tegen overflow in het exponentiële gedeelte van de functie. In JACOBIAN wordt de matrix $\left(\frac{\partial g_i}{\partial par_j}\right)_{ij}$, $i=1,\ldots,m$, $j=1,\ldots,n$ volgens een differentieschema berekend. Met par [1:5] worden respectievelijk de parameters k,μ,σ,a_1 en Q/σ aangeduid.

Vanwege een nauwkeurigheid van de waarnemingen tot in de eerste decimaal vragen we voor minimalisering van het residu een relatieve tolerantie van $_{10}-4$ en een absolute tolerantie van $_{10}-1$.

De output van MARQUARDT biedt ons de mogelijkheid om, uitgaande van de lineaire statistische theorie, enige statistische grootheden te bepalen. Een 1%- vertrouwensinterval, de covariantiematrix en de correlatiematrix worden voor de gevonden parameters berekend.

Tenslotte wordt aangegeven hoeveel de gevonden curve van de waarnemingen verschilt.

4. PROGRAMMATEKST

De complete ALGOL 60 tekst van het programma voor patiënt 43 is:

```
"BEGIN" "INTEGER" N,M,I,J;
   "REAL" FA,PI,C2,CO2,INT2;
   "ARRAY" IN[0:4],OUT[1:7],PAR,DELTAPAR[1:4],X,Y,G[0:31],V[1:4,1:4];
   "PROCEDURE" MARQUARDT(M,N,P,G,V,F,J,I,O); "CODE" 34440;
   "REAL" "PROCEDURE" VECVEC(F,G,H,J,K); "CODE" 34010;
   "REAL" "PROCEDURE" QADRAT(A,B,C,D,E); "CODE" 32070;

   "BOOLEAN" "PROCEDURE" FUNCT(M,N,PAR,G);
      "VALUE" M,N; "INTEGER" M,N;
      "ARRAY" PAR,G;
    "BEGIN" "INTEGER" I;
            "REAL" XLIM,A2,CO1,T,D1,D2;
            "ARRAY" E[1:3];
            XLIM:=31,6; A2:=0,115; C2:=5081;
            E[1]:=E[2]:="-5;
            "IF" PAR[4]*X[M]>680 "OR" A2*X[M]>680 "THEN"
            "BEGIN" FUNCT:="FALSE";
                    "GOTO" UIT
            "END";
            INT2:=QADRAT(T,0,1,5*EXP(PAR[2]),EXP(-0,5*((LN(T)-
            PAR[2])/PAR[3])**2+A2*T)/T,E); D1:=D2:=0; X[0]:=0,1;
            CO1:=(PAR[4]-PAR[4]*A2/PAR[1])/(PAR[4]-A2);
            CO2:=(PAR[4]*A2/PAR[1]-A2)/(PAR[4]-A2);
            "FOR" I:=1 "STEP" 1 "UNTIL" M "DO"
            "BEGIN" D1:=D1+QADRAT(T,X[I-1],X[I],EXP(-0,5*((LN(T)-
                    PAR[2])/PAR[3])**2+PAR[4]*T)/T,E);
                    D2:=D2+QADRAT(T,X[I-1],X[I],EXP(-0,5*((LN(T)-
                        PAR[2])/PAR[3])**2+A2*T)/T,E);
                    G[I]:=(CO1*C2*D1*EXP(-PAR[4]*X[I])/CO2+
                           D2*C2*EXP(-A2*X[I]))/INT2+XLIM-Y[I];
            "END";
            FUNCT:="TRUE";
      UIT:
    "END" FUNCT;

 "PROCEDURE" JACOBIAN(M,N,PAR,G,JAC,EVAL);
    "VALUE" M,N; "INTEGER" M,N; "ARRAY" PAR,G,JAC;
    "PROCEDURE" EVAL;
    "BEGIN" "INTEGER" I,J; "REAL" STEP,AID,DI;
            "ARRAY" G1[1:M];
            DI:="-5;
            "FOR" I:=1 "STEP" 1 "UNTIL" N "DO"
            "BEGIN" STEP:=DI; AID:= PAR[I];
                    PAR[I]:=AID+STEP;
                    STEP:=1/STEP; FUNCT(M,N,PAR,G1);
                    "FOR" J:=1 "STEP" 1 "UNTIL" M
                    "DO"JAC[J,I]:=(G1[J]-G[J])*STEP;
                    PAR[I]:=AID
            "END";
    "END" JACOBIAN;

         N:=4; M:=25; FA:=4,18;
         PI:=3,141592653589;
         IN[0]:="-14; IN[1]:="-4; IN[2]:="-1; IN[3]:=200; IN[4]:=1;
         "FOR" I:=1 "STEP" 1 "UNTIL" M "DO"
         INPUT(60,"("2(N),/")",X[I],Y[I]);
         PAR[1]:=0,16; PAR[2]:=2,9; PAR[3]:=0,35; PAR[4]:=0,31;
         OUTPUT(61,"("3/,20B,"("SUBJECT: PHI:P A T I E N T  4 3")",//,
```

```
"("START VALUES OF PARAMETERS")",/")");
"FOR" I:=1 "STEP" 1 "UNTIL" N "DO"
OUTPUT(61,"("D.6D"+ZZD,/")",PAR[I]);
MARQUARDT(M,N,PAR,G,V,FUNCT,JACOBIAN,IN,OUT);
OUTPUT(61,"("///,"("NUMBER OF OBSERVATIONS:")",ZD,/,
"("REL. TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES.:")",D.4D"+ZD,/,
"("ABS. TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES.:")",D.4D"+ZD,/,
"("THE LAST IMPROVEMENT OF THE 2-NORM OF THE RES.:")",
D.7D"+ZZD,/,"("2-NORM OF THE FIRST RESIDUE:")",D.7D"+ZZD,/,
"("2-NORM OF THE LAST RESIDUE:")",D.7D"+ZZD,/,
"("NUMBER OF USED FUNCT.EVAL. :")",
ZZD,/,"("NUMBER OF ITERATIONS:")",ZZD,/,
"("CHECK ON ERRORS:")",D,/")",
M,IN[1],IN[2],OUT[3],OUT[4],OUT[2],OUT[5],OUT[6],OUT[7]);
OUTPUT(61,"("//,"("PARAMETERS")",9B,"("CONFIDENCE INTERVAL")"
,/")");
"FOR" I:=1 "STEP" 1 "UNTIL" N "DO"
"BEGIN" DELTAPAR[I]:=SQRT(N*FA*V[I,I]/(M-N))*OUT[2];
        OUTPUT(61,"("D.6D"+ZZD,10B,D.6D"+ZZD,/")",PAR[I],
        DELTAPAR[I]);
"END";
C2:=SQRT(2*PI)*C2/(CO2*INT2);
OUTPUT(61,"("/,"("PAR[5] IS COMPUTED BY THE RELATION :")",
D.6D"+ZZD,/")",C2);
OUTPUT(61,"("/,"("CORRELATION MATRIX")",22B,
"("COVARIANCE MATRIX")",/")");
C2:=OUT[2]*OUT[2]/(M-N);
"FOR" I:=1 "STEP" 1 "UNTIL" N "DO"
"BEGIN" "FOR" J:=1 "STEP" 1 "UNTIL" N "DO"
        "BEGIN" "IF" I=J "THEN" OUTPUT(61,"("40B")");
                "IF" I>J "THEN" OUTPUT(61,"("+D.6D"+ZD,B")",
                V[I,J]/SQRT(V[I,I]*V[J,J]))
                "ELSE" OUTPUT(61,"("+D.6D"+ZD,B")",V[I,J]*C2);
        "END";
        OUTPUT(61,"("/")");
"END";
OUTPUT(61,"("*,3/,
"("RESIDUALS, SPECIFIED FOR EACH OBSERVATION")",/")");
"FOR" I:=1 "STEP" 1 "UNTIL" M "DO" OUTPUT(61,"("+D.5D"+ZZD,
/")",G[I]);
"END"
     FINIS  GEN.BY EOR-CARD
```

5. RESULTATEN.

5.1. PROGRAMMA-OUTPUT

Voor vijf patienten is het ALGOL 60 programma getest op de Control Data Cyber 73-28 van de Stichting Academisch Rekencentrum Amsterdam.

```
SUBJECT: PHI:P A T I E N T  2 1

START VALUES OF PARAMETERS
1,500000"  -1
3,000000"  +0
5,000000"  -1
3,000000"  -1

NUMBER OF OBSERVATIONS:14
REL, TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES,:1,0000" -4
ABS, TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES,:1,0000" -1
THE LAST IMPROVEMENT OF THE 2-NORM OF THE RES,:1,4848803"  -4
2-NORM OF THE FIRST RESIDUE:1,3814710"  +2
2-NORM OF THE LAST RESIDUE:1,6283466"  +1
NUMBER OF USED FUNCT,EVAL, : 25
NUMBER OF ITERATIONS: 21
CHECK ON ERRORS:0

PARAMETERS              CONFIDENCE INTERVAL
1,403643"  -1              3,255723"  -1
3,038210"  +0              1,077025"  +0
4,941494"  -1              4,670206"  -1
1,578775"  -1              2,546869"  +0

PAR[5] IS COMPUTED BY THE RELATION :1,043534"  +3

CORRELATION MATRIX                             COVARIANCE MATRIX
                                               +5,268257" -3 +1,716671" -2 +7,465472" -3 +3,983966" -2
+9,850126" -1                                                +5,765321" -2 +2,475449" -2 -1,356938" -1
+9,878744" -1 +9,901936" -1                                                +1,084037" -2 -5,831219" -2
-9,666953" -1 -9,953036" -1 -9,863811" -1                                                +3,223926" -1
```

```
RESIDUALS, SPECIFIED FOR EACH OBSERVATION
-1.17982"  +0
-5.66920"  +0
+6.73826"  +0
+2.04654"  +0
-7.92126"  +0
-1.28976"  +0
-6.01994"  -1
+5.29398"  +0
+5.20339"  +0
+5.87376"  +0
-3.96580"  +0
+3.02523"  +0
+1.32391"  +0
+1.00983"  +0

END OF ALGOL RUN  *V3.0*
```

```
                    SUBJECT: PHI:P A T I E N T  4 3

START VALUES OF PARAMETERS
1,600000"  -1
2,900000"  +0
3,500000"  -1
3,100000"  -1


NUMBER OF OBSERVATIONS:25
REL, TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES,:1,0000" -4
ABS, TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES,:1,0000" -1
THE LAST IMPROVEMENT OF THE 2-NORM OF THE RES,:7,2984060"  -4
2-NORM OF THE FIRST RESIDUE:1,2549227"  +2
2-NORM OF THE LAST RESIDUE:5,2995210"  +1
NUMBER OF USED FUNCT,EVAL, : 23
NUMBER OF ITERATIONS: 20
CHECK ON ERRORS:0

PARAMETERS           CONFIDENCE INTERVAL
1,991498"  -1            1,116307"  +0
2,951847"  +0            3,537144"  +0
4,265927"  -1            6,189637"  -1
2,239619"  -1            3,292670"  +0

PAR[5] IS COMPUTED BY THE RELATION :2,347717"  +3

CORRELATION MATRIX                           COVARIANCE MATRIX
                                             +7,453001" -2 +2,357838" -1 +4,124744" -2 -2,190777" -1
+9,984210" -1                                              +7,482889" -1 +1,301120" -1 -6,962046" -1
+9,981237" -1 +9,936551" -1                                              +2,291364" -2 -1,208303" -1
-9,965580" -1 -9,994756" -1 -9,912859" -1                                              +6,484255" -1
```

RESIDUALS, SPECIFIED FOR EACH OBSERVATION

-1.34481"	+1
-2.13264"	+1
-2.48261"	+1
-6.87347"	+0
+6.99971"	+0
+2.55412"	+1
-3.28770"	+0
-1.35688"	+1
-4.02154"	+0
-3.03952"	-1
-2.75485"	+0
+1.48914"	+1
+1.05419"	+1
+5.87495"	+0
+4.43340"	+0
+6.03673"	-2
+3.27696"	-1
-1.70242"	-1
+1.58482"	+0
+6.88258"	-2
+3.89862"	+0
+1.62772"	+0
+4.20808"	+0
+1.00106"	-1
+1.28000"	+1

END OF ALGOL RUN *V3.0*

```
                    SUBJECT: PHI:P A T I E N T  6 2

START VALUES OF PARAMETERS
1,400000"  -1
2,400000"  +0
2,000000"  -1
2,800000"  -1


NUMBER OF OBSERVATIONS:17
REL. TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES.:1,0000" -4
ABS. TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES.:1,0000" -1
THE LAST IMPROVEMENT OF THE 2-NORM OF THE RES.:2,8725997"  -4
2-NORM OF THE FIRST RESIDUE:1,2772978"  +2
2-NORM OF THE LAST RESIDUE:4,9233015"  +1
NUMBER OF USED FUNCT.EVAL. : 25
NUMBER OF ITERATIONS: 24
CHECK ON ERRORS:0

PARAMETERS             CONFIDENCE INTERVAL
5,059896"  -1              1,082973"  +1
2,519240"  +0              3,579168"  +0
2,258202"  -1              2,467450"  +1
1,225594"  +0              6,457780"  +1

PAR[5] IS COMPUTED BY THE RELATION :1,957500"  +4

CORRELATION MATRIX                          COVARIANCE MATRIX
                                            +6,618677" +0 -2,186829" +0 +1,507956" +1 +3,946634" +1
-9,997215" -1                                             +7,229370" -1 -4,983191" +0 -1,304177" +1
+9,999691" -1 -9,998639" -1                                             +3,435840" +1 +8,992232" +1
+9,999766" -1 -9,998499" -1 +9,999992" -1                                             +2,353438" +2
```

```
RESIDUALS, SPECIFIED FOR EACH OBSERVATION
 +7.30000"   +0
 +1.10490"   +0
 -4.37999"   +1
 +3.52793"   +0
 -1.97543"   +0
 +5.67794"   +0
 -7.32785"   +0
 +4.76913"   +0
 +1.12895"   +1
 -1.08920"   +1
 +1.39785"   -1
 +1.89637"   +0
 +6.49883"   -1
 -4.25044"   -1
 -7.54736"   +0
 +1.00255"   +0
 +4.20001"   +0

          END OF ALGOL RUN   *V3.0*
```

```
                    SUBJECT: PHI:P A T I E N T  6 4

START VALUES OF PARAMETERS
1,700000"  -1
2,800000"  +0
4,500000"  -1
3,400000"  -1


NUMBER OF OBSERVATIONS:18
REL, TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES,:1,0000" -4
ABS, TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES,:1,0000" -1
THE LAST IMPROVEMENT OF THE 2-NORM OF THE RES,:3,7615032"  -4
2-NORM OF THE FIRST RESIDUE:1,9717658"  +2
2-NORM OF THE LAST RESIDUE:3,3006867"  +1
NUMBER OF USED FUNCT,EVAL, : 19
NUMBER OF ITERATIONS: 17
CHECK ON ERRORS:0

PARAMETERS            CONFIDENCE INTERVAL
1,964601"  -1             2,054304"  +0
2,854732"  +0             4,605775"  +0
4,326266"  -1             9,016773"  -1
2,442210"  -1             4,298253"  +0

PAR[5] IS COMPUTED BY THE RELATION :1,927606"  +3

CORRELATION MATRIX                          COVARIANCE MATRIX
                                            +2,303583" -1 +5,161838" -1 +1,008766" -1 -4,810316" -1
+9,994532" -1                                             +1,157924" +0 +2,255468" -1 -1,079930" +0
+9,977005" -1 +9,949660" -1                                             +4,437892" -2 -2,099192" -1
-9,980274" -1 -9,993704" -1 -9,922805" -1                                             +1,008460" +0
```

```
RESIDUALS, SPECIFIED FOR EACH OBSERVATION
-1.73998"  +1
-2.12806"  +1
-5.84553"  +0
+3.54720"  +0
-1.36025"  +0
-1.58918"  +0
+5.07271"  +0
-4.32349"  +0
-5.14041"  +0
+7.13376"  +0
-5.84252"  +0
+1.03641"  +1
+1.36964"  +0
-4.45081"  -1
+7.34871"  -1
+8.95655"  -1
-3.16627"  +0
+2.44535"  +0

END OF ALGOL RUN  *V3.0*
```

SUBJECT: PHI:P A T I E N T 6 8

START VALUES OF PARAMETERS
1,600000" -1
2,600000" +0
3,000000" -1
3,100000" -1

NUMBER OF OBSERVATIONS:27
REL. TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES.:1,0000" -4
ABS. TOLERANCE FOR THE 2-NORM OF THE RES.:1,0000" -1
THE LAST IMPROVEMENT OF THE 2-NORM OF THE RES.:1,6425582" -4
2-NORM OF THE FIRST RESIDUE:1,0524196" +2
2-NORM OF THE LAST RESIDUE:6,4214713" +1
NUMBER OF USED FUNCT.EVAL. : 19
NUMBER OF ITERATIONS: 17
CHECK ON ERRORS:0

PARAMETERS	CONFIDENCE INTERVAL
1,711623" -1	9,612464" -1
2,526585" +0	6,248510" -1
3,121352" -1	2,520009" +0
4,091671" -1	4,851043" +0

PAR[5] IS COMPUTED BY THE RELATION :3,550411" +3

CORRELATION MATRIX

+9,785035" -1		
+9,911507" -1	+9,478604" -1	
-9,965030" -1	-9,608163" -1	-9,987201" -1

COVARIANCE MATRIX

+5,620405" -2	+5,374965" -2	+1,460410" -1	-2,826485" -1
	+2,374932" -2	+9,078649" -2	-1,771537" -1
		+3,862803" -1	-7,426417" -1
			+1,431425" +0

```
RESIDUALS, SPECIFIED FOR EACH OBSERVATION
+7.80013"   +0
+4.37004"   +0
-6.63117"   +0
+5.87608"   +0
-1.50736"   +1
+3.23205"   +1
-3.93663"   +1
+9.31931"   +0
-2.69518"   +0
+1.08732"   +1
+1.70761"   +1
+5.98691"   +0
-4.65695"   +0
-7.96203"   +0
-9.53108"   +0
+5.33388"   -1
-4.05774"   +0
+9.10606"   -1
+8.22924"   -2
-1.83808"   +0
+4.67590"   +0
+3.13620"   +0
+1.74289"   +0
-5.49002"   +0
+1.00008"   +1
+1.10001"   +1
+1.10000"   +1

        END OF ALGOL RUN  *V3.0*
```

5.2. GRAFIEK

De grafiek van patiënt 68 (zie figuur 5.1), waarin de enzymenconcentratie uitgezet is tegen de tijd, toont de gevonden curve en de waarnegen:

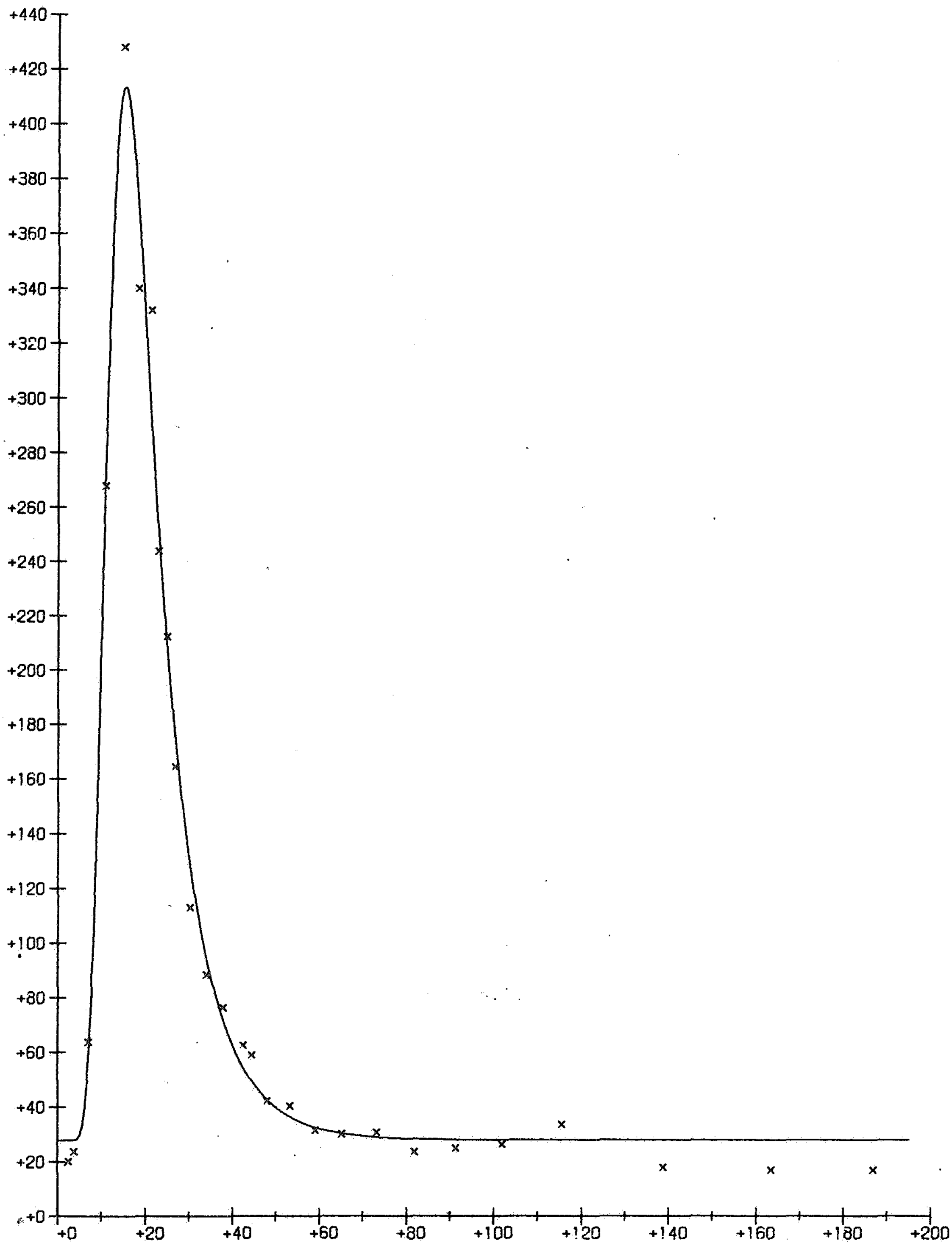

Fig. 5.1.

6. CONCLUSIE

Een blik op de correlatiematrices laat een sterke onderlinge afhankelijkheid van de parameters zien. Dit duidt erop dat het probleem met de vier parameters een in principe moeilijk oplosbaar (slecht geconditioneerd) probleem is.

Desondanks bleek dat met de gevonden waarden van de parameters een aanzienlijk betere aanpassing met de experimentele uitstortingscurve werd verkregen dan op grond van de beginschattingen mogelijk was.

REFERENTIES

[1] MARQUARDT, D.W., *An algorithm for least-squares estimation of non-linear parameters*, J. SIAM. 11 (1963), p. 431-441.

[2] BUS, J.C.P., B.v. DOMSELAAR, J. KOK, *Nonlinear least squares estimation*. Mathematisch Centrum, Amsterdam (nog te verschijnen).

[3] HEMKER, P.W., *NUMAL, a library of numerical procedures in ALGOL 60, index and KWIC index*. Mathematical Centre Report NW 8/73, Amsterdam.