

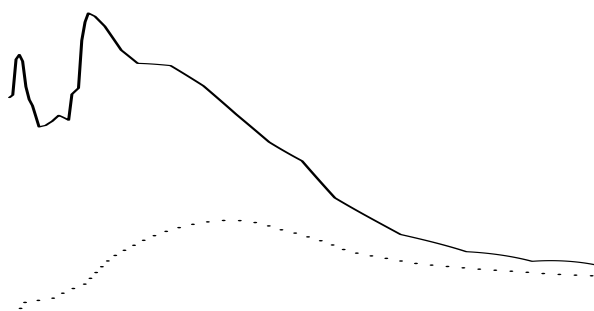
Bergmans Minimalmodel

- formuleret som en dynamisk lineær model

af

Christina Wejse Nielsen
Bettina Graversgaard

Juni 2002



Aalborg Universitet
Det Teknisk-Naturvidenskabelige Fakultet



Institut for Matematiske Fag
Fredrik Bajers Vej 7G
9220 Aalborg Øst
Danmark



Bergmans Minimalmodel

- formuleret som en dynamisk lineær model

Projektgruppe:

Christina Wejse Nielsen
Bettina Graversgaard

Vejleder:

Søren Lundbye-Christensen

Projektperiode:

1. februar 2002 -
7. juni 2002

1. oplag:

7 eksemplarer

Sideantal:

143 sider

SYNOPSIS

Det overordnede emne for dette speciale er farmakokinetiske og -dynamiske modeller formuleret som dynamiske lineære modeller. I specialet fokuseres der på en kvalitativ og kvantitativ analyse af Bergmans minimalmodel anvendt på et datasæt indsamlet ved Steno Diabetes Center, København. Datasættet indeholder tidsrækker med observationer af insulin- og glukosekoncentrationer, som er indsamlet ved to beslægtede tests.

Bergmans minimalmodel, som siden begyndelsen af 1980'erne har været benyttet til at beskrive sammenspillet mellem glukose og insulin i organismen, betragtes kritisk og modificeres i forhold til kritikken. Derefter fokuseres der på muligheden for at formulere en modificeret version af Bergmans minimalmodel som en gaussisk dynamisk lineær model. Endvidere vil parametrene i minimalmodellen blive estimeret ved at lade dem indgå som ukendte parametre i den latente proces i den gaussiske dynamiske lineære model.

Der foretages en analyse af datasættet på baggrund af den opstillede dynamiske lineære model.

Forord

Dette speciale er udarbejdet i perioden februar 2002 til juni 2002 på Aalborg Universitet under Institut for Matematiske Fag. Specialet er skrevet af Christina Wejse Nielsen og Bettina Graversgaard.

Det overordnede emne for specialet er formulering af farmakokinetiske og -dynamiske modeller som dynamiske lineære modeller. Der fokuseres på Bergmans minimalmodel.

I specialet er kildehenvisninger markeret med (kilde, henvisning), dersom en præcis henvisning er givet, ellers benyttes notationen: forfatter (årstal for udgivelse). Kilderne er samlet i en litteraturliste på side 141. Hvis et afsnit eller et kapitel primært er baseret på et værk, vil dette stå indledningsvist i afsnittet henholdsvis kapitlet. Hvis derimod en sætning eller et andet udsagn er baseret på et værk, vil henvisningen stå i forbindelse med det pågældende. Et engelsk resume er givet sidst i specialet på side 137.

Vi ønsker at rette en stor tak til Judith L. Jacobsen og Aage Vølund fra Novo Nordisk for velvillig vejledning angående det anvendte datasæt. Desuden skal rettes en tak til Novo Nordisk og Torben Hansen fra Steno Diabetes Center for at have stillet datamateriale til rådighed. Sidst men ikke mindst vil vi rette en stor tak til vores vejleder Søren Lundbye-Christensen for en yderst engageret vejledning i forbindelse med dette speciale.

Institut for Matematiske Fag, Aalborg Universitet.
Juni 2002.

Christina Wejse Nielsen og Bettina Graversgaard

Indhold

1	Introduktion	1
1.1	Struktur af efterfølgende kapitler	2
2	Introduktion til data	5
2.1	Diabetes og glukosestofskifte	5
2.2	Præsentation af data	8
3	Farmakokinetik og -dynamik	21
3.1	En-kompartment modeller	21
3.2	Fler-kompartment modeller	24
4	Bergmans minimalmodel	29
4.1	Bergmans minimalmodel	29
4.2	Formel problematik vedrørende Bergmans minimalmodel . .	32
4.3	Modifikation af Bergmans minimalmodel	37
5	Dynamiske lineære modeller	41
5.1	Ideen bag dynamiske lineære modeller	41
5.2	Kalmanfiltrering	46
5.3	Prædiktion	52
5.4	Udglatning	56
5.5	Opsummering	61
6	Opstilling af model	63

6.1	Opstilling af model: kendte parametre	63
6.2	Opstilling af model: ukendte parametre	67
7	Dataanalyse	73
7.1	Specifikation af model	73
7.2	Anvendte analyseredskaber	76
7.3	Udgangspunkt for dataanalysen	76
7.4	Vurdering af algoritme	77
7.5	Populationsbeskrivelse	82
7.6	Modelkontrol	86
7.7	Diskriminansanalyse	90
7.8	Analyse på baggrund af vægtgrupperinger	93
7.9	Forskellige versioner af Bergmans minimalmodel	97
8	Opsummering	101
9	Diskussion	105
9.1	Den anvendte model	105
9.2	Fremtidige analyser	107
	Appendiks	109
A	Estimationsmetoder	111
A.1	Bayesiansk inferens	111
A.2	Estimation af variansparametre	112
B	Diagnostisk kontrol	115
B.1	Residualer	115
B.2	Kontrol af variansmatricer	116
B.3	Kontrol af prædiktions	117
B.4	Kontrol af seriel uafhængighed	118
C	Diskriminansanalyse	125
D	Diverse	131

D.1	Normalfordelingsteori	131
D.2	Cholesky-dekomposition	134
D.3	Diverse resultater	136
	English Summary	137
	Litteratur	141

Kapitel 1

Introduktion

Sygdommen diabetes beskrives første gang omkring år 1550 f.Kr. i en papyrus fundet i en grav i Luxor, Egypten. Kineserne synes at have kendt diabetes allerede 200 år f.Kr., og i den romerske oldtid i det 2. århundrede e.Kr. gives en malende beskrivelse af sygdomsbilledet for diabetes: “*Diabetes er en pinefuld lidelse, hvor kød og lemmer smelter til urin ...*”, (Christiansen et al., 1995, side 38). Først i 1889 fandt to tyske læger ud af, at sygdommen kan spores til defekter i bugspytkirtlen.

Sygdommen diabetes har således været kendt i flere tusinde år. I de senere år har den udbredt sig hastigt med store personlige gener og samfundsmæssige omkostninger som følge. Diabetes er derfor af stor interesse indenfor blandt andet lægevidenskaben.

I 1996-97 indsamlede Steno Diabetes Center, København, et større datasæt, som blandt andet indeholder observationer af glukose- og insulinkoncentrationer i blodet målt til bestemte tidspunkter hos 370 forsøgspersoner efter oral indtagelse henholdsvis injektion af opløst glukose. Dette datasæt har været grundlaget for analysen i dette speciale.

I begyndelsen af 1980'erne udviklede Dr. Richard N. Bergman med flere en såkaldt farmakokinetisk og -dynamisk minimalmodel til beskrivelse af glukose- og insulinstofskiftet i organismen efter injektion af glukose i blodet. Modellen kaldes *Bergmans minimalmodel*. Det er denne model, der oftest tages afsæt i ved analyser af glukose- og insulinniveauet i blodet efter injektion af glukose samt interaktionen mellem glukose og insulin.

Til det videre arbejde med Bergmans minimalmodel introduceres et statistisk analyseapparat, som er udviklet til analyse af tidsrækker. En tidsrække er karakteriseret ved en tidsordnet følge af observationer, som beskriver et fænomens udvikling over tid. Denne datatype betragtes ofte indenfor for-

skellige fagområder, eksempelvis økonomi og epidemiologi. Som følge af den tidsafhængige udvikling har observationerne i en tidsrække en tendens til at være serielt korrelerede. Dermed er de klassiske regressionsmodeller, som forudsætter ukorreleret data, oftest ikke passende til analyse af tidsrækker. En klasse af statistiske modeller, der derimod er udviklet til analyse af tidsrækker er *dynamiske lineære modeller*, også kaldet *state space modeller*. Dynamiske lineære modeller adskiller sig fra de klassiske modeller, idet parametrene i modellen er stokastiske og kan være tidsafhængige i modsætning til de klassiske modeller, hvor parametrene er konstante over tid.

Datasættet, som dette speciale tager afsæt i, indeholder ikke-ækvivalente tidsrækker af glukose- og insulinkoncentrationer i blodet på 370 personer efter to tests. Desuden haves Bergmans minimalmodel til beskrivelse af samspillet imellem glukose og insulin i organismen samt de statistiske dynamiske lineære modeller til beskrivelse af tidsrækker.

Med disse redskaber findes inspiration til at formulere Bergmans minimalmodel som en dynamisk lineær model samt at udføre kvalitativ og kvantitativ analyse af den dynamiske lineære model på baggrund af datasættet.

1.1 Struktur af efterfølgende kapitler

Foranlediget af inspirationen til specialet vil dette være meget anvendelsesorienteret. Dette synliggøres ved strukturen af specialet, der er organiseret i to dele: En praktisk del, hvori et teoretisk fundament gives forud for anvendelse af modeller, samt et appendiks, der inddrager den relevante baggrundsteori. I det efterfølgende gives et kronologisk overblik over strukturen i dette speciale.

I **Kapitel 2** gives der en introduktion til sygdommen diabetes og det stofskifte, der foregår i organismen ved indtagelse af sukkerholdigt mad. Dette gøres for derigennem at introducere centrale begreber som glukose og insulin samt deres rolle i forbindelse med glukosestofskiftet.

I kapitel 2 vil datasættet, som danner grundlag for dette speciale, ligeledes blive præsenteret.

Til beskrivelse af kinetikken og dynamikken af glukose og insulin i organismen har Richard N. Bergman med flere i begyndelsen af 1980'erne beskrevet en model, kaldet Bergmans minimalmodel. Denne model tager udgangspunkt i to koblede kompartment modeller. Derfor vil der i **Kapitel 3** være en generel introduktion til kompartment modeller, der hører ind under farmakokinetiske og farmakodynamiske modeller.

I **kapitel 4** introduceres Bergmans minimalmodel. Desuden fremføres en kritik af modellen, som leder til en modifikation af modellen i forhold til

kritikken.

Et sigte med dette speciale er at formulere Bergmans minimalmodel som en dynamisk lineær model. Derfor vil **kapitel 5** omhandle gaussiske dynamiske lineære modeller samt forskellige redskaber til inferens i denne type modeller. Der vil være en teoretisk og en eksemplificerende gennemgang af, hvorledes det er muligt at estimere den latente proces ved anvendelse af Kalmanfiltrering, prædiktions og udglætning i en sådan model. Disse redskaber til inferens er alle nogle, der vil blive benyttet i den senere dataanalyse.

I **kapitel 6** vil Bergmans minimalmodel endelig blive formuleret som en dynamisk lineær model, hvilket kræver en diskretisering og linearisering af ligningerne i Bergmans minimalmodel.

I **kapitel 7** vil der være en vurdering af anvendeligheden af den netop opstillede model samt en kvantitativ analyse af datasættet baseret på modellen.

Endelig vil der i **kapitel 8** og **Kapitel 9** være en opsummering henholdsvis en diskussion af den anvendte model samt andre mulige tilgange til analyse af datasættet.

Anden del af specialet består af fire **appendikser**, hvori der gives en gennemgang af den grundlæggende teori, der anvendes i første del af specialet.

Kapitel 2

Introduktion til data

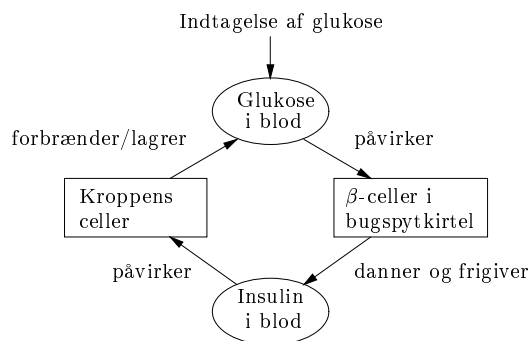
Dette kapitel er opdelt i to afsnit, som tilsammen skal give en oversigt over forskellige aspekter af sygdommen diabetes, herunder samspillet mellem glukose og insulin, samt datasættet, som behandles. Afsnit 2.1 omhandler diabetes og er fortrinsvist baseret på Skanning & Voldum (1995) samt Christiansen et al. (1995). Afsnit 2.2 giver en introduktion til det datasæt, der behandles gennem dette speciale.

2.1 Diabetes og glukosestofskifte

Forekomsten af *diabetes mellitus type II*, populært kaldet gammelmands-sukkersyge, er stigende. I Danmark er der diagnosticeret 110.000 tilfælde af sygdommen, og hvert år diagnosticeres mellem 5.000 og 10.000 nye tilfælde, jævnfør Christensen (2002). Hertil skal lægges et skønnet antal på cirka det dobbelte af ikke-diagnosticerede tilfælde af sygdommen. Hidtil har type II diabetes stort set kun optrådt efter 40-års alderen, men i de seneste år er sygdommen observeret hos stadig yngre patienter, hvilket tilskrives nedsat fysisk aktivitet og medfølgende overvægt. Sygdommen er en livsstilskomplikation, der skyldes et defekt glukosestofskifte.

Organismen har brug for *glukose*, som musklerne forbrænder og derved omdanner til energi. Efter indtagelse af et kulhydratholdigt måltid bliver kulhydraterne omdannet til glukose, der via fordøjelseskanalen føres gennem *tarmvæggen* ud i blodbanen og herfra ud til de forskellige dele af organismen. Glukose og visse andre stoffer, der føres rundt i organismen med blodbanen, forefindes i blodets plasma. Når der således tales om blodsukker, er det underforstået glukosekoncentration i plasma.

Organismen kan få tilført for meget glukose, hvorved glukosekoncentrationen i plasma tilsvarende bliver for høj. Dette tilfælde har organismen sit eget forsvar mod. Hvis glukosekoncentrationen er for høj, vil β -cellerne i bugspytkirtlen reagere ved at danne et peptidhormon, som kaldes *insulin*. Insulin er det hormon, der skal sørge for at nedbringe glukosekoncentrationen, men kun biologisk aktivt insulin har denne effekt. Det biologisk aktive insulin dannes ved, at et peptidfragment, som kaldes C-peptid, spaltes fra det insulin, der er blevet dannet i β -cellerne. Denne spaltning sker umiddelbart før, insulinet sekreseres fra β -cellerne ud i blodbanen, således at hvert biologisk aktivt insulinmolekyle, der sekreseres, følges ad med et biologisk inaktivt C-peptidmolekyle. Det aktive insulin er det hormon, som virker på de enzymer, der omsætter glukose. Hvis glukosekoncentrationen ligger over en vis *tærskel*, påvirkes β -cellerne til at danne og frigive en vis mængde insulin til blodbanen. Dette forløb er illustreret i figur 2.1. Insulinet sørger for, at koncentrationen af glukose i blodet mindskes enten gennem en umiddelbar anvendelse af glukosen ved at påvirke musklerne til at forbrænde glukosen eller ved at stimulere cellerne i lever og fedtvæv til at lagre glukosen. Ved denne lagring omdanner leveren glukosen til stoffet *glykogen*, mens fedtvævet omdanner glukosen til fedt. Gennem denne indsats falder glukosekoncentrationen, hvorefter også mængden af insulin i blodet nedsættes.



Figur 2.1: Ved indtagelse af glukose absorberes glukosen i blodet. Diagrammet illustrerer processen for glukosestofskiftet i organismen.

I tilfælde af, at eksempelvis musklerne forbrænder en meget stor mængde glukose, kan glukosekoncentrationen bevæge sig under tærsklen. Hvis dette sker, frigiver α -cellerne i bugspytkirtlen hormonet *glukagon*, der har den omvendte virkning af insulin. Glukagonet stimulerer leveren til igen at omdanne glykogenet til glukose og derefter føre dette ud i blodet, hvilket medfører,

at glukosekoncentrationen igen stiger. Denne stigning i koncentrationen af glukose i plasma medfører herefter, at mængden af glukagon i blodet igen falder.

Denne fine balance mellem insulin og glukagon er med til hos raske mennesker at holde glukosekoncentrationen på et næsten konstant niveau på mellem 4-7 mmol/l.

Sekretionen af insulin fra β -cellerne sker ikke på samme måde ved oral indtagelse af glukose som ved injektion direkte i blodet. Ved oral indtagelse bevirker tarmabsorptionen, at glukosekoncentrationen stiger moderat. Dette medfører ligeledes en moderat stigning i insulinkoncentrationen. Ved injektion sekreterer β -cellerne, som direkte respons på den kraftige øgning af glukose i blodet, umiddelbart al det insulin, der er lagret i β -cellerne, hvorved der opnås en kraftig øgning i insulinkoncentrationen i blodet. Denne umiddelbare respons benævnes *fase et*. Herefter begynder β -cellerne at producere og frigive insulin. Denne efterfølgende respons kaldes *fase to*, jævnfør Nesher & Cerasi (2002).

Patienter med diabetes mellitus type II kan kendetegnes ved at have en meget høj glukosekoncentration i plasma. Den høje koncentration skyldes en kombination af, at organismen ikke reagerer optimalt på insulinet samt en lav produktion af funktionsdygtigt insulin. Organismens celler er ikke følsomme overfor insulinet, hvilket medfører, at organismen ikke i tilstrækkelig grad forbrænder og lagrer glukosen, hvorved patienterne siges at være *insulinresistente* eller tilsvarende, at de har en lav *insulinfølsomhed*. Den lave produktion af insulin skyldes, at der sker en fejl ved β -cellernes frigivelse af insulinet, der dermed ikke er funktionsdygtigt. Der sker således en insulinproduktion hos type II diabetikere. Problemet er, at der ikke er tilstrækkeligt insulin, og at det ikke fungerer tilfredsstillende.

Den forhøjede glukosekoncentration i plasma kan have alvorlige konsekvenser. Hvis koncentrationen stiger til over 10-15 mmol/l udskilles der glukose i urinen. Dette trækker vand og salte med sig, hvilket medfører, at organismen kan blive udtørret. Hvis glukosekoncentrationen er for høj over længere tid, er der risiko for senkomplikationer i form af sygdom i øjne, nyrer og nerver, (Christiansen et al., 1995, side 31).

Sygdommen diagnosticeres ved en måling af glukosekoncentrationen i blodet på fastende hjerte. Hvis koncentrationen ligger over 6,7 mmol/l i kapillært blod ved to særskilte målinger, har patienten diabetes, jævnfør Christiansen et al. (1995).

Der findes en overgangsform mellem normale forhold og diabetes, som kaldes *nedsat glukosetolerance* (eng: impaired glucose tolerance, IGT), modsat *normal glukosetolerance* (NGT). Det, at en person har nedsat glukosetolerance, vil sige, at personen har nedsat evne til at reagere på pludselige forandringer

af glukosekoncentrationen i plasma. Diagnosen IGT stilles i tilfælde, hvor en person to timer efter oral indtagelse af 75 g opløst glukose har en glukosekoncentration i plasma på mellem 7.8 og 11.1 mmol/l, (Christiansen et al., 1995, side 16).

Den beslægtede sygdom diabetes mellitus type I skyldes, til forskel fra type II diabetes, nedsat insulinproduktion og kædes ikke sammen med eksempelvis overvægt.

I følgende tabel gives et overblik over definitionen af at have diabetes, nedsat glukosetolerance samt normal glukosetolerance klassificeret ved målinger af glukosekoncentrationen i blodet på fastende hjerte 120 minutter efter oral indtagelse af 75 g opløst glukose.

	Diabetes	IGT	NGT
Fastende hjerte Glukose konc. (mmol/l)	mere end 6.7	mellem 4.4 og 6.7	mindre end 4.4
120 min. efter oral Glukose konc. (mmol/l)	mere end 11.1	mellem 7.8 og 11.1	mindre end 7.8

Tabel 2.1: Oversigt over diagnostik af diabetes, nedsat og normal glukosetolerance.

2.2 Præsentation af data

Datasættet, som er inspirationskilde for dette speciale, er indsamlet ved Steno Diabetes Center i 1996-97. Der har i et forsøg deltaget 370 personer, hvoraf 80 har fået diagnosticeret diabetes mellitus type II, 27 har nedsat glukosetolerance, mens 263 har normal glukosetolerance.

Alle forsøgspersoner er danskere af den kaukaside race. Racetilhørsforholdet er relevant i denne sammenhæng, da udbredelsen af diabetes har vist sig at være påvirket af demografiske forhold, (Christiansen et al., 1995, s. 26-29).

Alle forsøgspersoner har ved forsøget deltaget i en *oral glukosetolerance test* (OGTT), hvor hvert individ har drukket 75 g opløst glukose, for efterfølgende at få målt glukose- og insulinkoncentration til fastsatte tidspunkter. Koncentrationen af glukose og insulin er desuden målt 30 og 10 minutter før glukoseindtagelsen.

Foruden at deltage i en OGTT har de personer, der ikke har fået konstateret diabetes type II, deltaget i en *intravenøs glukosetolerance test* (IVGTT). Disse forsøgspersoner har i en periode af et minuts varighed fået injiceret en opløsning af 50% glukose intravenøst i en mængde svarende til 0.3 g/kg kropsvægt, for dernæst til faste tidspunkter at få målt glukose- og in-

sulinkoncentrationer i plasma. Tilsvarende den OGTT er koncentrationerne også målt inden injektionen. Efter 20 minutter er der injiceret 3 mg/kg kropsvægt *tolbutamid* over en periode på 5 sekunder. Tolbutamid er et β -cellestimulerende middel, der påvirker β -cellerne til en monofasisk respons. Det vil sige, at lagrene i β -cellerne tømmes for insulin umiddelbart efter en tolbutamidinjektion. En forudsætning for, at en tolbutamidinjektion har effekt, er, at patienten har funktionsdygtige β -celler, hvilket eksempelvis ikke er tilfældet for type II diabetikere, jævnfør Christiansen (2002) samt Nesher & Cerasi (2002).

Diabetespatienterne har ikke gennemgået den intravenøse glukosetolerance test, da det har vist sig ved andre forsøg, at type II diabetikere reagerer langsommere på den kraftige vækst i glukosekoncentration i blodet, som en intravenøs test medfører. Desuden reagerer de næsten ikke på en tolbutamidinjektion af den pågældende mængde, og de når ikke deres basale glukoseniveau indenfor tidsrammen af de tre timer, jævnfør Kjems et al. (2001).

Begge tests er foretaget efter, at forsøgspersonerne har fastet i 12 timer.

Formålet med dataindsamlingen har været at udvikle en effektiv algoritme til estimation af blandt andet parametrene *insulinfølsomhed*, S_I , og den *insulinuafhængige glukoseelimination*, P_1 . Insulinfølsomheden angiver et mål for den insulinafhængige glukoseelimination, mens P_1 angiver et mål for optagelsen af glukose i lever og væv uden påvirkning af insulin. Det har desuden været hensigten at undersøge, om det er muligt at bestemme disse parametre ud fra en oral glukosetolerance test samt at sammenligne stabiliteten af den orale test i forhold til den intravenøse. Den orale testprocedure er mindre omstændig og omkostningsfuld end den intravenøse test, hvilket gør det ønskeligt, at den orale test kan benyttes i stedet i forbindelse med store epidemiologiske studier, jævnfør Hansen et al. (2000).

Det pågældende datasæt indeholder således målinger af glukose- og insulin-koncentrationer i plasma hos forsøgspersonerne til faste tidspunkter.

Ved den OGTT er 18 ikke ækvidistante tidspunkter fastsat fra 30 minutter før, personen har drukket en glukoseopløsning, til 240 minutter efter. Ved den IVGTT er 33 tidspunkter tilsvarende fastsat fra 10 minutter før til 180 minutter efter injektion af glukose.

Til hvert tidspunkt, hvor der er foretaget en måling af glukose- og insulin-koncentrationen, er koncentrationen af C-peptid ligeledes målt. Endvidere er data om køn, alder, vægt, talje- og hoftemål, Body Mass Index ($BMI = \text{vægt}/\text{højde}^2$), fedtprocent, fedtmasse og familiestatus angivet. Familiestatus er angivet, da datasættet er indsamlet fra tests på 80 personer med diabetes mellitus type II samt deres børn og ægtefæller i 229 henholdsvis 29 tilfælde, alle uden diabetes.

Desuden er de enkeltes diabetesstatus angivet efter: personer med diagno-

sticeret diabetes, personer med diagnosticeret nedsat glukosetolerance og personer med normal glukosetolerance.

2.2.1 Indledende dataanalyse

Hensigten med dette afsnit er at skabe et overblik over strukturen i datasættet. Der vil således blive præsenteret tabeller, som viser middelværdier og 95% konfidensintervaller for udvalgte målinger samt plots af udviklingen af insulin- og glukosekoncentrationer under de to tests. Datasættet er som udgangspunkt delt op i tre grupper:

Diabetes-gruppen: Personer med diagnosticeret diabetes mellitus type II.

IGT-gruppen: Personer med diagnosticeret nedsat glukosetolerance.

NGT-gruppen: Personer med normal glukosetolerance.

Tabel 2.2 indeholder udvalgte data, som er beskrivende for forsøgspersonerne. Da der i datasættet mangler nogle få informationer, vil det samlede antal af mænd og kvinder ikke være lig antallet af forsøgspersoner.

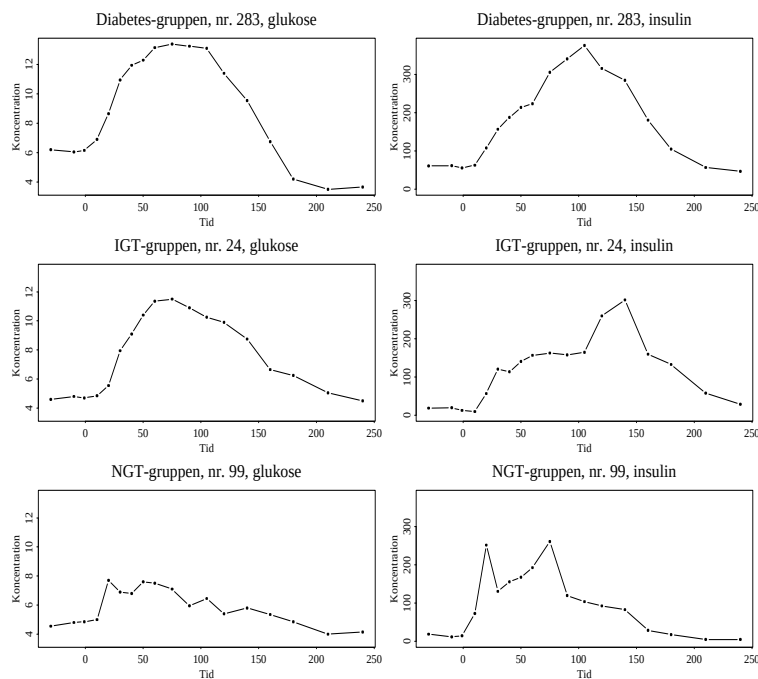
	Diabetes-gruppen	IGT-gruppen	NGT-gruppen
Mænd/Kvinder	38/32	10/17	112/149
BMI	30.26 (20.16; 40.36)	30.04 (19.38; 40.70)	26.01 (16.97; 35.02)
Fedtmasse	29.7 (5.7; 53.7)	34.5 (8.5; 60.5)	25.2 (4.6; 45.8)
Fedtprocent	34.6 (14.2; 55.0)	39.3 (18.5; 60.1)	32.3 (12.5; 52.1)
$\frac{\text{Talje}}{\text{Hofte}}$ mænd:	1.00 (0.86; 1.14)	0.94 (0.76; 1.12)	0.93 (0.77; 1.09)
kvinder:	0.89 (0.73; 1.05)	0.83 (0.65; 1.01)	0.81 (0.67; 0.95)

Tabel 2.2: Oversigt over beskrivende data for forsøgspersonerne angivet ved middelværdi og 95% konfidensinterval i parentes.

Det ses af tabel 2.2, at NGT-gruppen er bedre repræsenteret end Diabetes- og IGT-gruppen. Desuden ses det, at de personer, der ikke har normal glukosetolerance, har et markant højere BMI end personer med normal glukosetolerance. Denne sammenhæng illustrerer, at vægt er positivt korreleret med diabetesdiagnosticering, samt at diabetes mellitus type II kan betragtes som en livsstilssygdom, jævnfør afsnit 2.1.

I den anledning er talje-hofteratioer beregnet for forsøgspersonerne, da dette

siges at være et vigtigt kendetegn for diabetespatienter. Mænd med talje-hofteratio over 0.9 har øget risiko for diabetes, mens det tilsvarende mål for kvinder er 0.8. De beregnede talje-hofteratioer bekræfter denne teori. Det ses i tabel 2.2, at forsøgspersoner med diabetes gennemsnitligt har en højere ratio end personerne med normal glukosetolerance. Gennemsnittet af talje-hofteratioerne for NGT-gruppen ligger ganske vist over risikogrænsen for både mænd og kvinder, men konfidensintervallerne indikerer, at der er et vist antal, der ligger under denne værdi. Det ses desuden, at personerne med nedsat glukosetolerance har en ratio, der placerer sig imellem de to øvrige gruppers ratio dog nærmere NGT-gruppen end Diabetes-gruppen.

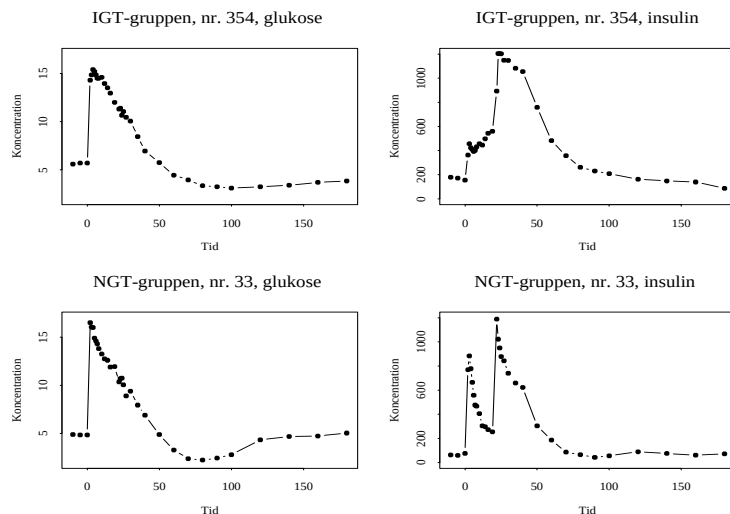


Figur 2.2: Glukose- og insulinkoncentrationskurver fra den OGTT for en forsøgsperson fra hver af de tre grupper.

I figur 2.2 er der vist glukose- og insulinkoncentrationer fra den orale glukosetolerance test målt i henholdsvis mmol/l og pmol/l for tilfældigt udvalgte personer fra de tre grupper. Det ses, at der er niveauforskelle i den basale glukosekoncentration for de tre personer. Person nr. 283 fra Diabetes-gruppen har et basalniveau på cirka 6 mmol/l, mens person nr. 24 og 99

fra henholdsvis IGT-gruppen og NGT-gruppen begge har et basalniveau på cirka 4.5 mmol/l. Person nr. 283 har således et basalniveau, der bekræfter, at han har diabetes, jævnfør tabel 2.1. Selvom person nr. 24 har et glukosekoncentrationsforløb, der indledes med at ligge på niveau med glukosekoncentrationsforløbet for person nr. 99, ses det, at glukosekoncentrationen for person nr. 24 stiger til cirka 12 mmol/l, der er omtrent lige så højt som den maksimale glukosekoncentration for person nr. 283. Desuden har person nr. 24 efter 120 minutter en glukosekoncentration på cirka 10 mmol/l, hvilket bekræfter, at denne person har nedsat glukosetolerance, jævnfør tabel 2.1. Insulinkoncentrationsforløbet for de to første personer er desuden forskellige fra insulinkoncentrationsforløbet for person nr. 99. For person nr. 99 sekreseres der efter 20 minutter meget insulin fra β -cellerne, hvilket bevirker et tilsvarende fald i glukosekoncentrationen. Det ses desuden, at de to personer fra henholdsvis Diabetes- og IGT-gruppen producerer mere insulin end NGT-personen. Dette bekræfter teorien om, at det ikke nødvendigvis er koncentrationen af insulin i plasma, der er for lav for patienter med diabetes mellitus type II eller nedsat glukosetolerance, men at der ikke er tilstrækkeligt biologisk aktivt insulin.

På figur 2.3 er henholdsvis glukose- og insulinkoncentrationer fra IVGTT-forløbet vist for to tilfældigt udvalgte personer i IGT- og NGT-gruppen.



Figur 2.3: Glukose- og insulinkoncentrationskurver fra den IVGTT for to personer med nedsat henholdsvis normal glukosetolerance.

Det ses, at forløbene for glukosekoncentrationen for de to personer er nogenlunde ens, i modsætning til forløbene for insulinkoncentrationen. Kurven for insulinkoncentrationen for person nr. 33 fra NGT-gruppen topper to gange. Første gang kan tolkes som organismens fase et respons på glukoseinjektionen, mens anden top skyldes tolbutamidinjektionen. Til forskel fra dette ses, at person nr. 354 fra IGT-gruppen ikke udviser en tilsvarende fase et respons over for glukoseinjektionen. Først ved tolbutamidinjektionen stiger insulinkoncentrationen kraftigt. Denne forsinkede øgning af insulinkoncentrationen kan skyldes, at person nr. 354 har nedsat glukosetolerance. På trods af forskellen i insulinforløbene er der ikke en væsentlig forskel i glukoseforløbene for de to personer.

Data fra den OGTT og den IVGTT indeholder værdier, der må anses som outliers formentlig forårsaget af fejlindtastning af data. Disse værdier er i den efterfølgende dataanalyse erstattet med en indikation af, at der ikke er foretaget observation til dette tidspunkt. Det drejer sig om henholdsvis 6 og 33 glukosemålinger fra den OGTT og den IVGTT, der har angivet en glukosekoncentration på 50.0 mmol/l og 16 IVGTT-insulinmålinger, der tilsvarende har angivet en insulinkoncentration på 9999 pmol/l.

I data findes der desuden forsøgspersoner, for hvilke det gælder, at et større antal af IVGTT-målingerne mangler. I IGT- og NGT-gruppen drejer det sig om tre personer, hvor alle glukosemålinger mangler, seks personer hvor alle insulinmålinger mangler, otte personer hvor alle IVGTT-data mangler og desuden 13 personer, hvor al data mangler på nær observationer af køn, alder og des lige. Derudover er der en person, hvor alle glukosemålinger fra den OGTT mangler, samt en person, hvor alle insulinmålinger fra den OGTT mangler. I Diabetes-gruppen er der et meget stort frafald af forsøgspersoner. Der mangler således data fra ialt 54 personer fra denne gruppe. I dataanalysen ses der bort fra disse personer.

Glukose- og insulinkoncentrationerne i plasma hos alle forsøgspersonerne er i tabel 2.3 og 2.4 vist for enkelte udvalgte tidspunkter ved middelværdi og 95% konfidensintervaller. Udviklingen i koncentrationerne er vist for både den intravenøse og den orale glukosetolerance test.

OGTT	Diabetes-gruppen	IGT-gruppen	NGT-gruppen
Glukosekonc. mmol/l			
t = 0 min	8.2 (3.9; 17.5)	5.5 (4.4; 6.9)	5.1 (4.0; 6.6)
t = 10 min	8.4 (4.1; 16.9)	6.7 (2.9; 15.6)	5.9 (4.5; 7.6)
t = 50 min	13.5 (7.5; 24.6)	10.2 (7.4; 14.1)	8.0 (4.5; 14.3)
t = 120 min	13.5 (6.0; 30.2)	8.7 (7.1; 10.9)	5.6 (3.5; 9.0)
t = 240 min	6.4 (1.8; 22.8)	4.3 (2.9; 6.3)	4.2 (3.3; 5.4)
Insulinkonc. pmol/l			
t = 0 min	55 (18; 167)	51 (12; 224)	34 (10; 112)
t = 10 min	79 (24; 262)	104 (21; 517)	98 (26; 363)
t = 50 min	194 (44; 852)	355 (97; 1297)	320 (108; 949)
t = 120 min	212 (39; 1144)	433 (115; 1621)	165 (38; 727)
t = 240 min	47 (13; 166)	50 (9; 274)	21 (4; 96)

Tabel 2.3: Udvikling i glukose- og insulinkoncentrationer i plasma for udvalgte tidspunkter ved den OGTT. Målingerne til $t = 0$ er baseret på et gennemsnit af tre målinger fra hver person inden indtagelse af glukose. De angivne 95% konfidensintervaller er baseret på en antagelse om, at de logaritmetransformerede data er normalfordelte.

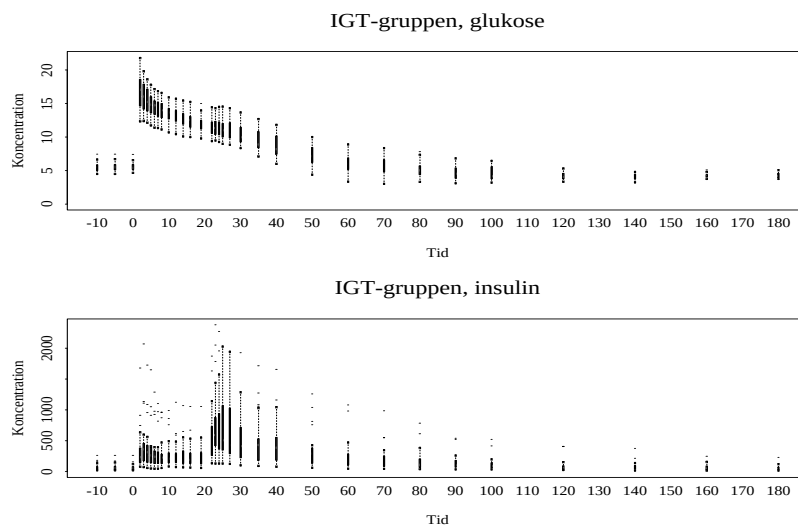
Middelværdien for glukosekoncentrationen til det 120. minut for IGT-gruppen bekræfter, at personerne i denne gruppe lider af nedsat glukosetolerance, da værdien til dette tidspunkt er højere end 7.8 mmol/l, jævnfør tabel 2.1. Tilsvarende bekræftes klassificeringen af de to øvrige grupper.

IVGTT	IGT-gruppen	NGT-gruppen
Glukosekonc. mmol/l		
t = 0 min	5.5 (4.4; 6.9)	5.2 (4.2; 6.4)
t = 2 min	16.6 (12.1; 22.9)	14.9 (10.4; 21.4)
t = 10 min	13.5 (11.0; 16.5)	12.6 (9.7; 16.3)
t = 25 min	11.0 (8.6; 14.0)	9.4 (6.6; 13.3)
t = 180 min	4.2 (3.5; 5.2)	4.7 (2.4; 9.3)
Insulinkonc. pmol/l		
t = 0 min	56 (13; 242)	36 (11; 124)
t = 2 min	261 (54; 1261)	234 (53; 1030)
t = 10 min	220 (52; 926)	185 (49; 692)
t = 25 min	546 (122; 2456)	460 (129; 1647)
t = 180 min	40 (7; 225)	25 (6; 101)

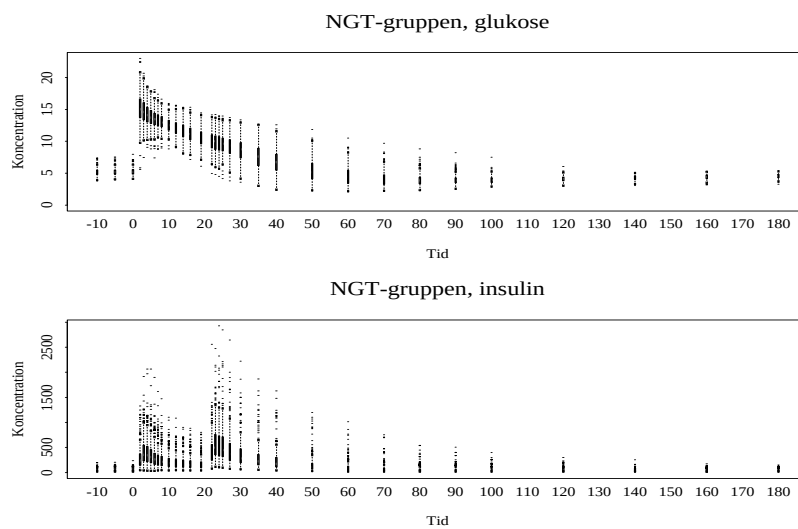
Tabel 2.4: Udvikling i glukose- og insulinkoncentrationer i plasma for udvalgte tidspunkter for den IVGTT. Målingerne til $t = 0$ er baseret på et gennemsnit af tre målinger fra hver person inden injektion af glukose. De angivne 95% konfidensintervaller er baseret på en antagelse om, at de logaritmetransformerede data er normalfordelte.

Af tabel 2.4 ses det, at IGT-gruppen har glukose- og insulinniveauer, der er en anelse højere end NGT-gruppen. Det fremgår af begge tabeller, hvorledes koncentrationsværdierne for henholdsvis glukose og insulin umiddelbart efter optagelse af glukose stiger, for derefter at aftage og gå mod begyndelsesniveauet.

De i tabel 2.4 opstillede middelværdier og 95% konfidensintervaller, er anskueliggjort i figur 2.4 og 2.5, der illustrerer medianerne og standardafvigelserne herfra for glukose- og insulinkoncentrationerne fra den IVGTT for IGT- og NGT-gruppen. En sammenligning af insulinkoncentrationerne i figur 2.4 og 2.5 viser, at personer med nedsat glukosetolerance først reagerer med en kraftig insulinsekretion ved tolbutamidinjektionen. Hermed kan det formodes, at personerne i IGT-gruppen har en lavere fase et respons på glukoseinjektionen end personerne i NGT-gruppen. Således viser disse boxplots samme tendens, som figur 2.3.



Figur 2.4: Boxplots for henholdsvis glukose- og insulinkoncentrationer for IGT-gruppen ved den IVGTT.



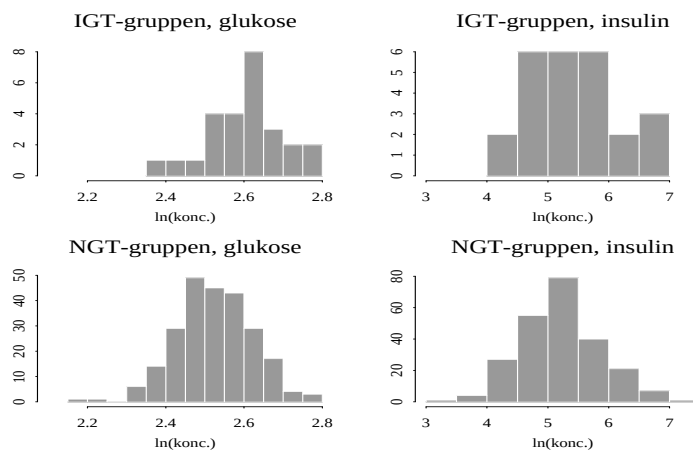
Figur 2.5: Boxplots for henholdsvis glukose- og insulinkoncentrationer for NGT-gruppen ved den IVGTT.

2.2.2 Fordeling af data

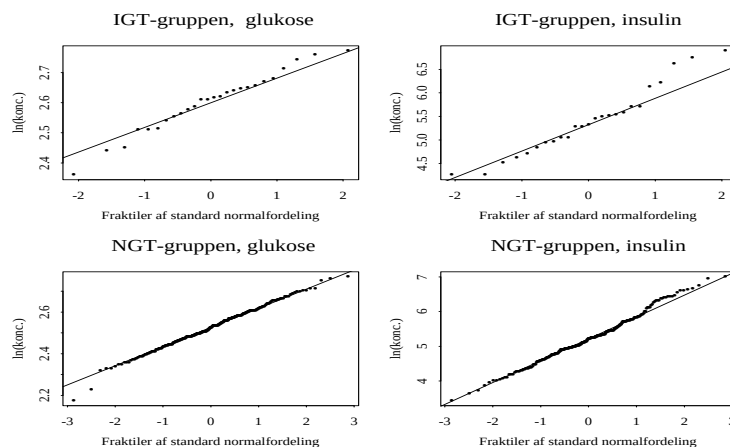
Til senere analyse skal det undersøges, hvilken fordeling data fra den IVGTT kan antages at følge, det vil sige fordelingen for stikprøvepopulationen.

Efter en undersøgelse af histogrammer over data fra den IVGTT har det vist sig, at glukose- og især insulinkoncentrationerne ikke kan antages at være normalfordelte, derfor logaritmetransformeres glukose- og insulinkoncentrationerne. I figur 2.6 er der vist histogrammer over de logaritmetransformerede glukose- og insulinkoncentrationer ti minutter efter glukoseinjektionen for IGT- og NGT-gruppen. Som det fremgår af histogrammerne, kan de logaritmetransformerede data fra NGT-gruppen antages at være normalfordelte, mens data for IGT-gruppen kræver nærmere undersøgelse.

IGT-gruppen undersøges for normalitet ved at plotte koncentrationerne op mod fraktilerne fra en standard normalfordeling i figur 2.7. Det fremgår af disse plots, at de forholdsvis få observationer fra IGT-gruppen ligger tæt op ad den rette linie, og det kan derfor antages, at også logaritmetransformerede data fra IGT-gruppen er normalfordelte.



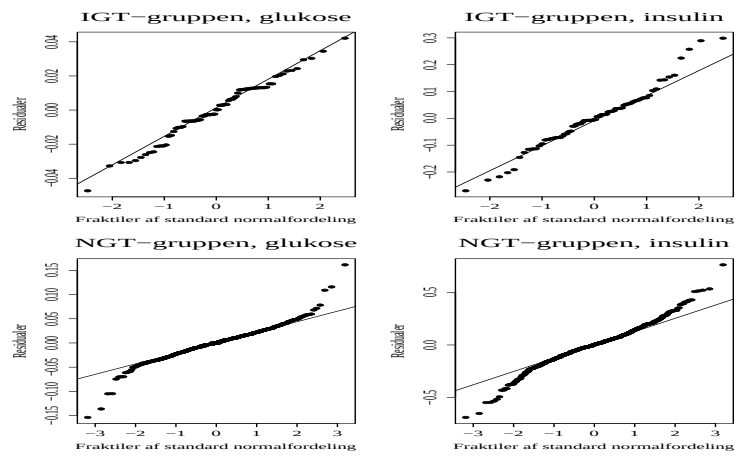
Figur 2.6: Histogrammer over logaritmen af glukose- og insulinkoncentrationer fra den IVGTT for de to grupper med nedsat henholdsvis normal glukosetolerance ti minutter efter glukoseinjektionen.



Figur 2.7: Illustration af fordelingerne af glukose- og insulinkoncentrationerne fra den IVGTT for grupperne med henholdsvis nedsat og normal glukosetolerance plottet mod fraktiler af standard normalfordelingen.

2.2.3 Observationsstøj

Fordelingen af observationsstøjen skal kendes, hvis datasættet skal modeleres ved en dynamisk lineær model. Idet der i observationsrækken for den intravenøse glukosetolerance test er foretaget tre målinger forud for glukoseinjektionen, er det muligt at benytte disse observationer til en vurdering af observationsstøjen. Derfor er der i figur 2.8 plottet råresidualer af logaritmetransformerede data op mod fraktilerne i en standard normalfordeling for de tre første målinger for IGT- og NGT-gruppen for henholdsvis glukose og insulin. De fire plots indikerer, at råresidualerne er normalfordelte, og det kan derfor antages, at observationsstøjen af de logaritmetransformerede data er normalfordelte.



Figur 2.8: Råresidualer plottet op mod fraktiler af standard normalfordelingen for den IVGTT.

Kapitel 3

Farmakokinetik og -dynamik

Dette kapitel omhandler *farmakokinetik* og *farmakodynamik*, som er to begreber til beskrivelse af lægemidlers optræden og virken i organismen. Mere præcist omhandler farmakokinetik bevægelsen af forskellige lægemidler i organismen, mens farmakodynamik omhandler disse lægemidlers påvirkning på organismens organer og celler.

Kapitlet er delt op i to afsnit. I afsnit 3.1 indføres en modeltype, der kaldes *kompartment modeller*, disse benyttes til en grafisk og matematisk beskrivelse af farmakokinetikken og -dynamikken. Afsnit 3.1 er baseret på Rasmussen (1985) samt Gabrielsson & Weiner (2000). Det efterfølgende afsnit udvider kompartmentmodellen, som præsenteres i afsnit 3.1, til at indeholde flere kompartments, og afsnittet er primært baseret på Gabrielsson & Weiner (2000).

3.1 En-kompartment modeller

Det centrale i farmakokinetik og farmakodynamik er absorptionen af et lægemiddel samt distributionen og eliminationen af dette i organismen. Disse processer beskrives ved matematiske modeller.

Først betragtes en *en-kompartment model*, der grafisk er illustreret i figur 3.1. Med begrebet kompartment menes et “fordelingsrum” i organismen, hvori lægemidlet er fordelt. Det antages, at dette fordelingsrum er velomrørt. Det vil sige, at når et lægemiddel er kommet ind i kompartmentet, vil der straks være den samme koncentration af lægemidlet i hele kompartmentet.

Menneskets blodbane er et kompartment, der ofte anvendes indenfor farmakokinetikken. Absorption ind i blodbanen af et lægemiddel, der indtages

oralt, foregår ved, at lægemidlet absorberes ud i blodet via tarmvæggen.

For opstilling af en model over et kompartment, eksempelvis blodbanen, betragtes følgende størrelser:

D : Den indgivne dosis af lægemiddel.

X_B : Mængden af lægemidlet i kompartmentet.

V : Det tilsyneladende fordelingsvolumen.

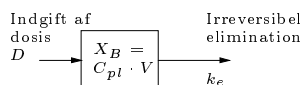
C_{pl} : Koncentration i plasma.

C_0 : Initiel koncentration i plasma.

k_e : Eliminationshastighedskonstant, som relateres til den mængde lægemiddel, der elimineres fra kompartmentet per tidsenhed, hvorved denne konstant ligger mellem nul og en.

Cl : Volumen af plasma i kompartmentet, der er totalt renses for lægemiddel per tidsenhed. Betegnelsen clearance anvendes om denne størrelse, og den bestemmes ved $Cl = k_e V$.

Det tilsyneladende fordelingsvolumen kan bestemmes ved $V = X_B/C_{pl}$. Hvis kompartmentet er blodbanen, kan det tilsyneladende fordelingsvolumen bestemmes ved at måle koncentrationen C_{pl} af et indgivet lægemiddel X_B , som ikke er i organismen i forvejen.



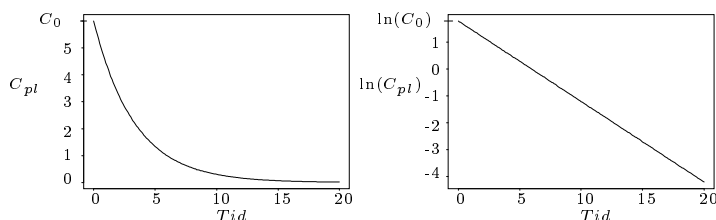
Figur 3.1: Illustration af en en-kompartiment model.

Hastigheden for eliminationen af et lægemiddel fra et kompartment, som det, der er illustreret i figur 3.1, afhænger lineært af henholdsvis mængde eller koncentration i plasma og kan skrives som:

$$\frac{dX_B}{dt} = -k_e X_B \quad \text{eller} \quad \frac{dC_{pl}}{dt} = -k_e C_{pl}. \quad (3.1)$$

Det vil sige, når mængden og koncentrationen af lægemiddel aftager med tiden vil eliminationshastigheden også aftage med tiden, mens k_e er konstant. Af ligning (3.1) kan ligningen for koncentrationen udledes til:

$$C_{pl} = C_0 \exp(-k_e t), \quad (3.2)$$



Figur 3.2: Illustration af hvordan koncentrationen af et lægemiddel elimineres eksponentielt fra et kompartment og logaritmen af denne koncentration, der er lineært aftagende.

hvor C_0 er den initiale koncentration. I figur 3.2 vises grafer, der illustrerer, hvorledes koncentrationen af en indgivet dosis aftager eksponentielt. Eliminationshastighedskonstanten k_e bestemmes ved udledning af hældningen af $\ln(C_{pl})$.

Af andre relevante begreber i forbindelse med disse modeller er

AUC: Arealet under kurven for C_{pl} , også kaldet det nulte moment.

AUMC: Arealet under kurven for tC_{pl} , også kaldet det første moment.

MRT: Den forventede tid et molekyle af det indgivne lægemiddel vil være i organismen.

De ovennævnte størrelser beregnes på følgende vis:

$$\begin{aligned} AUC_0^\infty &= \int_0^\infty C_0 \exp(-k_e t) dt = \frac{C_0}{k_e} \\ AUMC_0^\infty &= \int_0^\infty t C_0 \exp(-k_e t) dt = \frac{C_0}{k_e^2} \\ MRT &= \frac{AUMC}{AUC}, \end{aligned}$$

hvor MRT for hele perioden er:

$$MRT_0^\infty = \frac{C_0}{k_e} / \frac{C_0}{k_e^2} = k_e.$$

Arealet AUC kan fortolkes som den akkumulerede koncentration af lægemidlet i plasma, mens den forventede tid, et molekyle bliver i organismen, MRT , kan tolkes som middelværdien for tæthedsfunktionen:

$$f(t) = \frac{C_{pl}(t)}{AUC}.$$

Denne tæthedsfunktion beskriver fordelingen af det tidsrum et molekyle opholder sig i organismen. Herved fås MRT ved

$$\mathbb{E}[f(t)] = \int_0^\infty tf(t)dt = \frac{AUMC}{AUC}.$$

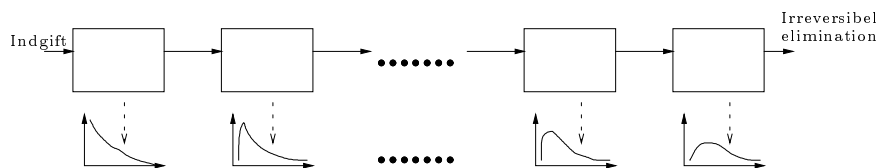
De centrale begreber til beskrivelse af en en-kompartiment model er udledt, og i det følgende afsnit udvides flere af disse til beskrivelse af en flerkompartiment model.

3.2 Fler-kompartiment modeller

Der er tilfælde, hvor flere faktorer spiller ind på lægemidlers bevægelse i organismen. Et lægemiddel kan for eksempel optages eller frigives af flere af organismens organer og væv, eksempelvis fedt og muskler. Koncentrationen af lægemidlet måles ofte i blodets plasma, der derfor oftest anses som det centrale fordelingsrum, og herved får forekomsten af lægemidlet i organer og væv en perifer rolle. For at opnå en mere beskrivende model må disse faktorer inkorporeres i modellen.

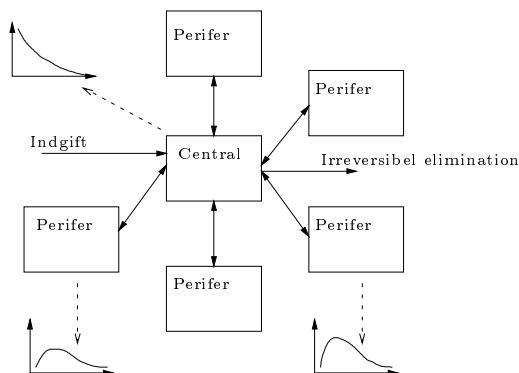
Der skelnes her mellem to typer af flerkompartiment modeller: *kædemodellen* og *brystkirtelmodellen*. Benævnelsen af sidstnævnte stammer fra brystvorte-kirtlen, som antager samme struktur som denne model, (Gabrielsson & Weiner, 2000, side 78).

Kædemodellen er kendetegnet ved, at flere kompartments benyttes i modellen, og disse er forbundet i en kæde, hvor interaktioner mellem nabo-kompartments enten kan være en- eller tovejs. Den makroskopiske kinetik af et lægemiddel i en kædemodel foregår sekventielt via et antal på hinanden følgende kompartments. I figur 3.3 er en kædemodel samt koncentrationskurven for lægemidlet i de respektive kompartments illustreret. Som det er illustreret i figuren, er der en tidsforsinkelse på koncentrationen af lægemidlet i de forskellige kompartments gennem kæden. Arealet under koncentrationskurven, AUC, er dog den samme for alle kompartments ved en envejs-interaktion, da lægemidlet over tid vil bevæge sig gennem alle kompartments. Der kan ikke skelnes mellem centrale og perifere kompartments i denne type model.



Figur 3.3: En fler-kompartment kædemodel, hvor indgiften af et lægemiddel foregår i det kompartment, der er illustreret yderst til venstre, mens irreversibel elimination af lægemidlet sker yderst til højre. Nederst er koncentrationskurven af lægemidlet for hvert kompartment afbilledet.

Den anden type af fler-kompartment modeller er brystkirtelmodellen, en sådan er illustreret i figur 3.4. Denne er kendetegnet ved, at et antal perifere kompartments indvirker på et enkelt centralt kompartment, som eksempelvis kan være blodplasma, mens indgift og irreversibel tab af lægemiddel kan antages udelukkende at ske i forbindelse med det centrale kompartment. Koncentrationen af lægemidlet i det centrale kompartment aftager ved en proces, der afhænger af irreversibel elimination af lægemidlet og interaktion af lægemidlet med perifere kompartments. Koncentrationen af et lægemiddel i perifere kompartments starter i nul og afhænger i øvrigt af de perifere kompartments interaktion med det centrale kompartment.

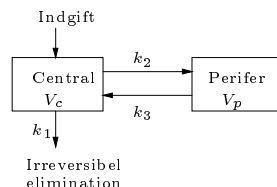


Figur 3.4: En fler-kompartment brystkirtelmodel, hvor indgiften og eliminationen af lægemiddel foregår fra det centrale kompartment. Koncentrationskurver for nogle kompartments er afbilledet.

En fler-kompartment model kan således opstilles som en kædemodel eller en

brystkirtelmodel. I det følgende behandles en brystkirtelmodel med blot to kompartments i flere detaljer.

En to-kompartiment brystkirtelmodel kan beskrives på flere måder. Modellen kan beskrives ud fra de associerede *mikrokonstanter*, det vil sige de parametre, der indgår i beskrivelse af interaktionen mellem det centrale og det perifere kompartment. Desuden kan modellen beskrives ud fra de associerede *makrokonstanter*, det vil sige de parametre, der indgår i ligningen for koncentrationen af lægemidlet i det centrale kompartment.



Figur 3.5: En to-kompartiment model, hvor venstre kompartment er det centrale kompartment og højre det perifere kompartment.

I figur 3.5 er en to-kompartiment model illustreret, hvor mikrokonstanterne V_c og V_p er det tilsyneladende fordelingsvolumen i det centrale kompartment henholdsvis det perifere kompartment. Mikrokonstanterne k_1 , k_2 og k_3 er eliminationshastighedskonstanter, med den forskel fra en-kompartiment modellen, at k_2 og k_3 skal opfattes som konstanter for den elimination, der sker fra det centrale til det perifere fordelingsrum og omvendt.

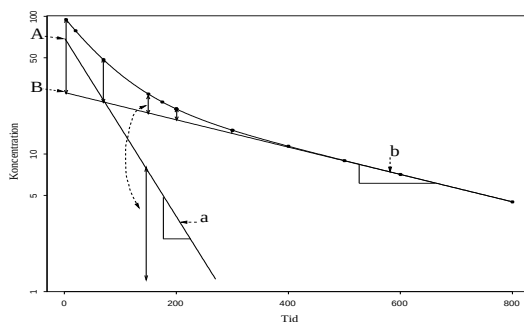
Clearance-raten Cl , som blev præsenteret i afsnit 3.1, imellem de to kompartments kan beskrives ud fra mikrokonstanterne ved henholdsvis $Cl_{cp} = k_2 V_c$ og $Cl_{pc} = k_3 V_p$. Tilsvarende sker der et irreversibelt tab af lægemidlet, som kan beskrives ved hjælp af clearance-raten for det centrale kompartment, denne er $Cl = k_1 V_c$. Herved bliver den totale clearance i det centrale kompartment

$$Cl_t = (k_1 + k_2)V_c - k_3 V_p.$$

Effekten af at tilføje et perifert kompartment til en en-kompartiment model er introduktion af et andet eksponentielt led til ligningen for koncentrationen af lægemiddel i det centrale kompartment, som blev præsenteret i ligning (3.2). Koncentrationen af et lægemiddel i det centrale kompartment i en to-kompartiment model, beskrevet ved de associerede makrokonstanter, haves ved

$$C_{pl} = A \exp(-at) + B \exp(-bt),$$

hvor A og a associeres til begyndelsesfasen, mens B og b associeres til slutfasen for koncentrationskurven af lægemidlet, (Gabrielsson & Weiner, 2000, side 80).



Figur 3.6: Semi-logaritmisk plot af en bi-eksponentiel ligning på formen $C_{pl} = A \exp(-at) + B \exp(-bt)$, som beskriver koncentrationen af et lægemiddel i det centrale kompartment i en to-kompartiment model.

Figur 3.6 illustrerer, hvorledes koncentrationen af et lægemiddel vil aftage, dersom lægemidlet associeres til en to-kompartiment model. I begyndelsesfasen kan koncentrationen af lægemidlet i det centrale kompartment forventes at aftage hurtigere end i slutfasen, idet der i begyndelsesfasen sker både en irreversibel elimination og en distribution af lægemidlet til det perifere kompartment. I slutfasen er interaktionen mellem det centrale og det perifere kompartment mere udlignet, hvorfor koncentrationen af lægemidlet kan forventes at aftage langsommere.

Figur 3.6 illustrerer ligeledes, hvorledes makrokonstanterne A , a , B og b kan bestemmes. Parameteren b er hældning på anden fase i koncentrationskurven, mens B bestemmes ved skæring mellem ordinataksen og den ekstrapolerede linie med hældning b . Parametrene A og a kan bestemmes ved at betragte differenserne mellem koncentrationskurven for C_{pl} og den ekstrapolerede kurve givet ved $C' = B \exp(-bt)$. Endelig haves det, at den initiale koncentration C_0 kan bestemmes ved $C_0 = A + B$.

En to-kompartiment model er nu beskrevet ud fra henholdsvis de associerede mikro- og makrokonstanter.

Jævnfør Gabrielsson & Weiner (2000) gælder det, at

$$A = \frac{D}{V_c} \cdot \frac{a - k_3}{a - b} \quad \text{og} \quad B = \frac{D}{V_c} \cdot \frac{b - k_3}{b - a},$$

$$a + b = k_2 + k_3 + k_1,$$

$$ab = k_3 k_1,$$

hvor D er den indgivne dosis af lægemiddel. Herved kan mikrokonstanterne udledes af de tidligere udledte makrokonstanter.

Kapitel 4

Bergmans minimalmodel

Bergmans minimalmodel, der er en sammensætning af to kompartmentmodeller, beskriver kinetikken og dynamikken af henholdsvis glukose og insulin i organismen. Modellen vil blive præsenteret i afsnit 4.1, som primært er baseret på Bergman et al. (1979) samt Bergman et al. (1981). Efter præsentation af Bergmans minimalmodel vil visse forbehold overfor gyldigheden af modellen blive fremført i afsnit 4.2. Dette afsnit er baseret på Arino & Gaetano (2000). Endelig vil der i afsnit 4.3 være en kort diskussion af betydningen af problemerne ved Bergmans minimalmodel, og hvorledes de kan afhjælpes. I dette afsnit vil den modificerede model, som benyttes i den senere analyse, ligeledes blive opstillet.

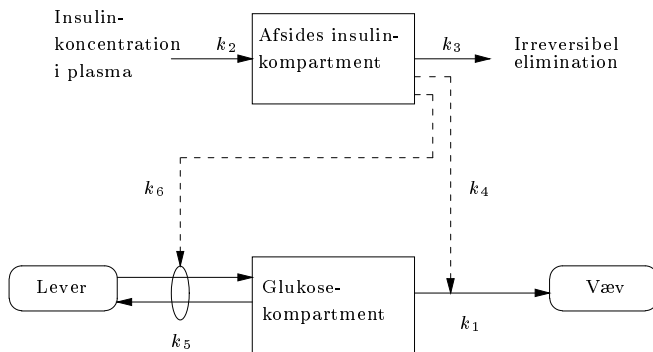
4.1 Bergmans minimalmodel

Som beskrevet i afsnit 2.1 er der en interaktion mellem glukose og insulin i organismen. Denne interaktion komplicerer modelopstillinger til beskrivelse af den indbyrdes dynamik mellem glukose og insulin.

Richard N. Bergman med flere udviklede i begyndelsen af 1980'erne en såkaldt *minimalmodel* til beskrivelse af glukose- og insulinkinetik og -dynamik i organismen, jævnfør Bergman et al. (1981). Denne minimalmodel var en ny tilgang til at kvantificere bugspytkirtlens respons på samt insulinfølsomheden for øget glukose i blodet. Minimalmodellen er opstillet med det formål at kunne benyttes til at analysere kinetikken og dynamikken for glukose og insulin ved en intravenøs glukosetolerance test, (Bergman et al., 1981, side 1457). Det bør bemærkes, at den IVGTT, som modellen er opstillet til at beskrive, ikke omfatter en tolbutamidinjektion. Modellen er stadig den

mest benyttede til fysiologisk forskning indenfor glukosestofskifte, (Arino & Gaetano, 2000, side 136).

Bergmans minimalmodel er delt op i to kompartment modeller. Den første model, der ses i figur 4.1, beskriver insulinets påvirkning på glukosekoncentrationen i plasma, mens den anden model, figur 4.2, beskriver glukosens påvirkning på insulinkoncentrationen i plasma.

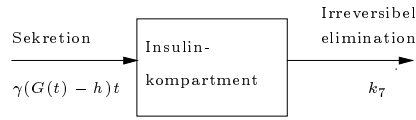


Figur 4.1: Minimalmodel for glukoseelimination

Det afsides kompartment for insulin i figur 4.1 kan fortolkes som det kompartment, der indeholder det biologisk aktive insulin i organismen. Som beskrevet i afsnit 2.1 er det ikke hele insulinmængden i plasma, der er aktivt. Det er ikke muligt at vide, hvor stor en del af insulinet, der anvendes, hvilket gør koncentrationen af insulin i dette kompartment, $I'(t)$, til en ikke-målbar størrelse. Insulinkoncentrationen i plasma benævnes $I(t)$, mens glukosekoncentrationen i plasma i glukosekompartimentet benævnes $G(t)$.

Mikrokonstanterne k_1 og k_3 er eliminationshastighedskonstanter fra de respektive kompartment. Konstanten k_2 er hastighedskonstant for det insulin, der indgives i det afsides insulinkompartiment, og k_5 er en samlet hastighedskonstant for elimination af glukose både til og fra leveren.

De to konstanter k_1 og k_5 inkluderer udelukkende den glukose, der optages af og elimineres fra glukosekompartimentet uden påvirkning af insulin. Påvirkningen fra insulinet på henholdsvis vævet og leveren til at optage glukose inkorporeres i modellen ved konstanterne k_4 og k_6 .



Figur 4.2: Minimalmodel for insulinkinetik

Insulinkoncentrationen i insulinkompartimentet, $I(t)$, i figur 4.2 er til forskel fra $I'(t)$ en størrelse, der er mulig at måle, da det her er koncentrationen i plasma, som måles.

Sekretionen, det vil sige β -cellernes frigivelse af insulin, begynder, når glukosekoncentrationen overstiger en *tærskelværdi* h . Da insulinsekretionen ikke kan være negativ, er udtrykket $\gamma(G(t) - h)t$ en sammensat funktion:

$$\gamma(G(t) - h)t = \begin{cases} 0 & \text{for } G(t) \leq h, \\ \gamma(G(t) - h)t & \text{for } G(t) > h. \end{cases} \quad (4.1)$$

Parameteren γ er en proportionalitetskonstant. Sekretionsmængden bestemmes ifølge den originale fremstilling desuden af det tidsrum, der er gået fra tidspunktet, hvor glukosen er indgivet, jævnfør Bergman et al. (1981). Eliminationen fra insulinkompartimentet er givet ved eliminationshastighedskonstanten k_7 .

På baggrund af de to modeller kan differentiaalligningerne for Bergmans minimalmodel opstilles. Ligningerne for modellen, der her betragtes, er i nogle henseender modificeret siden 1981, idet den *basale insulinkoncentration*, I_b , er introduceret i modellen. Parameteren I_b er bestemt ved den insulinkoncentration, der kan antages at være i plasma på fastende hjerte. Ligningerne er givet af Arino & Gaetano (2000) ved

$$\frac{dG(t)}{dt} = -(k_1 + k_5)(G(t) - G_b) - (k_4 + k_6)I'(t)G(t), \quad (4.2)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -k_3X(t) + k_2(k_4 + k_6)(I(t) - I_b), \quad (4.3)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma(G(t) - h)^+ t - k_7(I(t) - I_b),$$

hvor $X(t) = (k_4 + k_6)I'(t)$. Det vil sige, $X(t)$ er proportional med insulinkoncentrationen i det afsides insulinkompartiment. Funktionen $X(t)$ benævnes *aktiv insulin*.

Ligning (4.2) giver hastigheden for elimination af glukose fra plasma. Parameteren G_b er den *basale glukosekoncentration*, det vil sige, den koncentration af glukose, der kan antages at befinde sig i plasma på fastende hjerte.

Udtrykket $-(k_1 + k_5)(G(t) - G_b)$ beskriver det, der elimineres fra glukosekompartimentet uden påvirkning fra insulin.

Den glukose, der elimineres med påvirkning fra insulinet, beskrives ved udtrykket $-(k_4 + k_6)I'(t)$. Denne rate kan fortolkes som den del af det aktive insulin, der indvirker på glukosekoncentrationen.

Ligning (4.3) giver et udtryk for tilvæksten af $X(t)$. Indgiftshastigheden for $X(t)$ er givet ved den del $k_2(k_4 + k_6)$ af insulinkoncentrationen $I(t)$, der kan anvendes.

Ligningerne for Bergmans minimalmodel kan omformuleres til:

$$\begin{aligned}\frac{dG(t)}{dt} &= P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t), \\ \frac{dX(t)}{dt} &= P_2X(t) + P_3(I(t) - I_b), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \gamma(G(t) - h)^+ + P_4(I(t) - I_b),\end{aligned}\tag{4.4}$$

hvor $X(t) = (k_4 + k_6)I'(t)$, $P_1 = -(k_1 + k_5)$, $P_2 = -k_3$, $P_3 = k_2(k_4 + k_6)$ og $P_4 = -k_7$.

Følgende tre parametre er væsentlige for beskrivelsen af glukosestofskiftet.

Insulin-uafhængig ændring af glukose beskrives ved parameteren P_1 i ligningen for glukose $G(t)$, idet den angiver, i hvor høj grad lever og væv optager glukose uafhængigt af insulinet.

Insulin-afhængig ændring af glukose beskrives ved parameteren P_3 i ligningen for aktiv insulin $X(t)$. Parameteren udtrykker en rate for den del af den totale koncentration af insulin i plasma, der er biologisk aktiv ved elimination af glukose.

Insulinfølsomhed beskrives ved $S_I = -P_3/P_2$. Parameteren S_I giver et udtryk for raten af aktiv insulin, der medvirker til glukoseelimination, i forhold til den del af insulinet, der elimineres fra det afsides insulin-kompartiment.

4.2 Formel problematik vedrørende Bergmans minimalmodel

I minimalmodellen måles den basale glukosekoncentration G_b , når glukose- og insulinsamspillet er i en ligevægtstilstand. En sådan ligevægtstilstand indtræffer, når den glukose, der elimineres, og den glukose, som leveren frigiver, udligner hinanden. Idet dette sker, nærmer glukosekoncentrationen sig

tærskelværdien h , som angiver, hvornår bugspytkirtlen skal sekrere insulin. Der er mulighed for, at G_b er højere end h , det vil sige, at der uafbrudt sekreres insulin, hvilket netop er tilfældet i analyser foretaget af Bergman med flere, (Bergman et al., 1981, side 1458 og 1463). Det, at den basale glukosekoncentration kan være højere end tærskelværdien h , giver anledning til overvejelser omkring den formelle gyldighed af ligningerne i Bergmans minimalmodel.

Følgende lemma benyttes i de efterfølgende sætninger.

Lemma 4.1

Lad ligningerne for Bergmans minimalmodel være givet ved

$$\frac{dG(t)}{dt} = P_1 (G(t) - G_b) - X(t)G(t), \quad G(0) = G_0, \quad (4.5)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = P_2 X(t) + P_3 (I(t) - I_b), \quad X(0) = 0, \quad (4.6)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma (G(t) - h)^+ + P_4 (I(t) - I_b), \quad I(0) = I_0 + I_b, \quad (4.7)$$

hvor parametrene $P_1, P_2, P_3, P_4, \gamma$ og h er givet som i afsnit 4.1 med $P_1, P_2, P_4 \in]-1, 0[$. De to parametre G_0 og I_0 er givet ved henholdsvis den teoretiske glukosekoncentration og den teoretiske insulinconcentration over det basale insulinconcentrationsniveau til tid $t = 0$ efter en momentiel glukoseinjektion.

Da gælder det at,

- (i) $\liminf_{t \rightarrow \infty} I(t) \geq I_b$,
- (ii) $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) \geq 0$,
- (iii) $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) \leq G_b$.

◇

Beviset for lemma 4.1 kan føres ved standardargumenter for differentialuligheder, jævnfør Arino & Gaetano (2000).

Der gælder jævnfør afsnit 3.1, at $P_1, P_2, P_4 \in]-1, 0[$, da de alle er eliminationshastighedskonstanter.

Sætning 4.2 refererer til det tidligere omtalte tilfælde, hvor glukosekoncentrationen nærmer sig basalniveauet G_b efter en glukoseinjektion.

Sætning 4.2

Lad $G_b > h$ og $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) > h$, da gælder det, at

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} X(t) = \infty.$$

◇

Bevis:

Hvis $X \rightarrow \infty$, er sætningen trivielt opfyldt. Det antages derfor i stedet, at $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t)$ er endelig.

Differentialligningen (4.7) løses, hvorved det fås, at

$$\begin{aligned} I(t) - I_b &= \exp(P_4 t) \left(\int_0^t \exp(-P_4 s) \gamma(G(s) - h)^+ ds + C_1 \right) \\ &= \gamma \int_0^t \exp(P_4(t-s)) (G(s) - h)^+ s ds + \exp(P_4 t) C_1. \end{aligned}$$

Med begyndelsesbetingelsen $I(0) - I_b = I_0$ fås, at $C_1 = I_0$, hvormed ligningen for insulinkoncentrationen er

$$I(t) - I_b = I_0 \exp(P_4 t) + \gamma \int_0^t \exp(P_4(t-s)) (G(s) - h)^+ s ds. \quad (4.8)$$

Ligningen for den aktive insulin høves ved:

$$\begin{aligned} X(t) &= \exp(P_2 t) \left(\int_0^t \exp(-P_2 s) P_3 (I(s) - I_b) ds + C_2 \right) \\ &= P_3 \int_0^t \exp(P_2(t-u)) (I(u) - I_b) du, \end{aligned} \quad (4.9)$$

hvor $X(0) = 0$ indebærer, at $C_2 = 0$.

Ligning (4.8) indsættes nu i (4.9), hvilket giver, at

$$\begin{aligned} X(t) &= P_3 \int_0^t \exp(P_2(t-u)) \cdot \\ &\quad \left(I_0 \exp(P_4 u) + \gamma \int_0^u \exp(P_4(u-s)) (G(s) - h)^+ s ds \right) du \\ &= P_3 I_0 \exp(P_2 t) \int_0^t \exp((P_4 - P_2)u) du \\ &\quad + P_3 \gamma \int_0^t \exp(P_2(t-u)) \int_0^u \exp(P_4(u-s)) (G(s) - h)^+ s ds du. \end{aligned} \quad (4.10)$$

Det dobbelte integral i ligning (4.10) betragtes, og integrationsrækkefølgen ændres:

$$\begin{aligned} & \int_0^t \exp(P_2(t-u)) \int_0^u \exp(P_4(u-s)) (G(s)-h)^+ s \, ds \, du \\ &= \int_0^t \int_0^u \exp(P_2(t-s)) \exp((P_4-P_2)(u-s)) (G(s)-h)^+ s \, ds \, du \\ &= \int_0^t \exp(P_2(t-s)) \int_s^t \exp((P_4-P_2)(u-s)) \, du (G(s)-h)^+ s \, ds \end{aligned}$$

Der indføres nu en hjælpefunktion $z(t)$ defineret ved

$$z(t) = \int_0^t \exp((P_4-P_2)u) \, du = \begin{cases} t & \text{for } P_2 = P_4, \\ \frac{\exp((P_4-P_2)t)-1}{P_4-P_2} & \text{for } P_2 \neq P_4. \end{cases}$$

Jævnfør lemma 4.1 ligger eliminationshatighedskonstanterne $-P_2$ og $-P_4$ mellem nul og en, og det haves, at hjælpefunktionen $z(t) \geq 1$ for alle t . Hermed kan ligningen for den aktive insulin omskrives til

$$X(t) = P_3 I_0 \exp(P_2 t) z(t) + P_3 \gamma \int_0^t \exp(P_2(t-s)) z(t-s) (G(s)-h)^+ s \, ds. \quad (4.11)$$

Lad det gælde for følgen af reelle tal $\{t_n\}$, at $t_n \rightarrow \infty$ for $n \rightarrow \infty$. Da $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) > h$, eksisterer der to reelle tal $k > 0$ og $T > 0$, således at $G(s) \geq h+k$ for $t_n \leq s \leq t_n + T$ for alle $n \in \mathbb{N}$.

Af lemma 4.1(ii) haves det, at $\liminf_{t \rightarrow \infty} X(t) \geq 0$, og da $P_1 < 0$, haves det, at $X(t) - P_1 > 0$ for tilstrækkeligt store t . Ifølge lemma 4.1(iii) er $G(t)$ opadtil begrænset for tilstrækkeligt store t . Den afledte af $G(t)$ er derfor opadtil begrænset grundet udseendet af (4.5). Da $G(t)$ således ikke kan stige ubegrænset for $t \rightarrow \infty$, er også k opadtil begrænset.

For $t_n \leq s \leq t_n + T$ gælder det, at første led i (4.11) er positiv, idet P_3 og I_0 er positive, og en vurdering af ligningen giver, at

$$\begin{aligned} X(t_n + T) &\geq P_3 \gamma \int_0^{t_n+T} \exp(P_2(t_n+T-s)) z(t_n+T-s) (G(s)-h)^+ s \, ds \\ &\geq P_3 \gamma \int_0^{t_n+T} \exp(P_2(t_n+T-s)) k t_n \, ds \end{aligned} \quad (4.12)$$

$$\geq P_3 \gamma k t_n \int_{t_n}^{t_n+T} \exp(P_2(t_n+T-s)) \, ds \quad (4.13)$$

$$= P_3 \gamma k t_n \int_{-T}^0 \exp(-P_2 u) \, du, \quad (4.14)$$

$$= -\frac{P_3}{P_2} \gamma k t_n (1 - \exp(P_2 T)) \quad (4.15)$$

hvor det i (4.12) benyttes, at $G(s) - h \geq k$, $s \geq t_n$, og $z(t_n + T - s) \geq 1$. I (4.13) integreres der over et mindre område end i (4.12), og i (4.14) substitueres med $u = -t_n - T + s$.

Da $P_2 \in]-1, 0[$, er $0 < 1 - \exp(P_2 T) < 1$, derved høves for $t_n \rightarrow \infty$, at

$$X(t_n + T) \rightarrow \infty, \text{ når } n \rightarrow \infty. \quad (4.16)$$

□

Sætning 4.2 medfører således, at i det tilfælde, at de tre differentialligninger (4.5), (4.6) og (4.7) i Bergmans minimalmodel anvendes samtidigt, og antagelsen, om at $G_b > h$, og $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) > h$, er opfyldt, da går niveauet af aktivt insulin mod uendelig, når t går mod uendelig. Dette stemmer ikke overens med, at niveauet af det aktive insulin skulle mindskes, når glukosekoncentrationen mindskes.

Den følgende sætning tager højde for det tilfælde, hvor glukosekoncentrationen bliver lavere end tærskelværdien h .

Sætning 4.3

Lad $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) < h$, da er $G_b \leq h$.

◇

Bevis:

Der føres et modstridsbevis, hvorfor det antages, at $G_b > h$.

Da $\limsup_{t \rightarrow \infty} G(t) - h < 0$, er $G(t) - h = 0$ ifølge Bergmans minimalmodel. For $t \rightarrow \infty$ høves det derfor, at

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} &= P_4(I(t) - I_b) \\ \Downarrow \\ I(t) &= I_b + \exp(P_4 t) \\ \Downarrow \\ I(t) &\rightarrow I_b. \end{aligned}$$

Jævnfør ligning (4.9) høves det videre, at $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = 0$. Differentialligningen for tilvækst i glukosekoncentrationen løses for $t \rightarrow \infty$

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= P_1(G(t) - G_b) \\ \Downarrow \\ G(t) &= G_b + \exp(P_1 t) \\ \Downarrow \\ G(t) &\rightarrow G_b. \end{aligned}$$

Dette er i modstrid med antagelsen $G_b > h$, da $G(t)$ er begrænset opadtil af h . $\square$

Konsekvensen af sætning 4.3 er, at G_b er mindre end h , hvilket er i modstrid med det, der observeres. Dermed må konklusionen, der kan drages af sætning 4.2 og 4.3 være, at ligningerne i Bergmans minimalmodel indeholder nogle asymptotiske konsekvenser, der ikke svarer til virkeligheden.

4.3 Modifikation af Bergmans minimalmodel

I forrige afsnit blev det vist, at Bergmans minimalmodel formelt ikke er troværdig, dersom alle tre ligninger betragtes på samme tid. Problemet består i, at det ikke er muligt at opnå ligevægtstilstand. Dette skyldes, at niveauet af aktiv insulin i det afsides insulinkompartiment vil stige som funktion af tiden uden øvre grænse. Dette emne har gennem de senere år været genstand for forskellige diskussioner.

Der er ført argumenter for, at så længe forsøgsperioden er begrænset til eksempelvis tre timer, hvilket Bergmans minimalmodel netop er designet til at dække, så er det af sekundær betydning, at $X(t) \rightarrow \infty$ for $t \rightarrow \infty$, (Arino & Gaetano, 2000, side 149).

I praksis har flere valgt at reagere på kritikken af Bergmans minimalmodel ved at undlade brugen af den tredje differentiallyigning dI/dt . I stedet antages det, at målinger af insulinkoncentrationer er *eksakte* målinger af det insulin, der virker i organismen, (Arino & Gaetano, 2000, side 148). Dette giver igen en ufuldstændig model, idet glukose- og insulinsamspillet er et integreret fysiologisk system, og det vil være ønskeligt at kunne beskrive det som et hele. Desuden opnås ikke information om bugspytkirtlens respons på en øget glukosekoncentration i form af proportionalitetskonstanten γ i ligningen for insulintilvækst.

På baggrund af den kritik, der har været fremsat af Bergmans minimalmodel, har vi valgt at modificere den en anelse. Vi ønsker ikke at fjerne den tredje differentiallyigning, idet den er med til at præcisere det feedback, der er mellem glukose- og insulinkoncentrationerne. Desuden finder vi det ikke tilfredsstillende at ignorere målestøjen på $I(t)$, idet denne målestøj dækker over flere aspekter. Således påvirkes insulinsekretionen også af andre stoffer i organismen eksempelvis adrenalin og aminosyrer, (Bjålie et al., 1998, side 163). På den anden side ønsker vi ikke en model, der ikke vil opnå en ligevægtstilstand, og for hvilken det gælder, at det aktive insulinniveau ikke er opadtil begrænset. Som det fremgår af (4.15) og (4.16), er det tidsfaktoren t , der multipliceres på $\gamma(G(t) - h)$, som forårsager, at $X(t) \rightarrow \infty$ for $t \rightarrow \infty$.

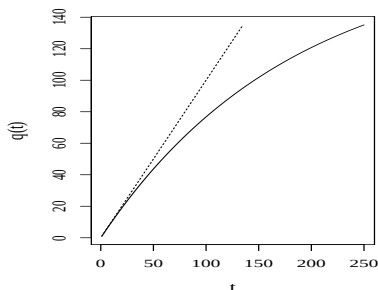
Derved er det muligt at modificere Bergmans minimalmodel ved enten at fjerne t fra den tredje differentialligning eller ved at erstatte den med en opadtil begrænset funktion. Herved opnås en model, som følger:

$$\begin{aligned}\frac{dG(t)}{dt} &= P_1 (G(t) - G_b) - X(t)G(t), \\ \frac{dX(t)}{dt} &= P_2 X(t) + P_3 (I(t) - I_b), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \gamma (G(t) - h)^+ q(t) + P_4 (I(t) - I_b),\end{aligned}\quad (4.17)$$

hvor

$$q(t) = 1 \quad \text{eller} \quad q(t) = N(1 - \exp(-t/N)). \quad (4.18)$$

For sidstnævnte gælder der, at $q'(0) = 1$, og $q(t) \rightarrow N$ for $t \rightarrow \infty$. Denne er grafisk repræsenteret i figur 4.3.



Figur 4.3: Grafisk repræsentation af $q(t) = N(1 - \exp(-t/N))$ for $N = 180$. Den punkterede linie angiver $q(t) = t$

Ved at benytte $q(t)$ som præsenteret i figur 4.3 vil ligningen for insulin (4.17) for små værdier af t svare til den oprindelige ligning i Bergmans minimalmodel.

Ligningen for tilvækst af insulinkoncentrationen med $q(t) = 1$ er ligeledes benyttet i modelleringer i forbindelse med den orale glukosetolerance test, (Breda et al., 2002, side 228).

Fordelen ved at benytte denne modificerede model er, at alle tre ligninger kan benyttes samtidigt. Ved endvidere at benytte en funktion $q(t)$, som den der er præsenteret til højre i (4.18), tages der højde for den forsinkelse,

der kan være i samspillet mellem en øget glukosekoncentration og sekretion af insulin. Dette er et aspekt, der siden 1960'erne i øvrigt er givet mange modelleringsforslag til, jævnfør Nesher & Cerasi (2002). Nogle har argumenteret for, at den oprindelige udgave af Bergmans minimalmodel netop tager højde for den forsinkelse, der er i sekretion af insulin i forhold til glukoseinjektionen, (Arino & Gaetano, 2000, side 150). Indførelsen af et afsides insulinkompartiment og multiplikationen af tidsfaktoren t på sekretionsligningen introducerer en hukommelse i ligningen, idet det angives, hvor længe siden øgningen af glukosekoncentrationen fandt sted.

Kapitel 5

Dynamiske lineære modeller

Dette kapitel omhandler vigtige redskaber til arbejdet med dynamiske lineære modeller. Kapitlet er baseret på West & Harrison (1997), kapitel 4.

Longitudinelle data refererer til datasæt, hvori observationerne er foretaget over tid. Et eksempel på dette kan være koncentrationen af glukose i blodet, der er observeret over en given periode til tidspunkterne $t_1, t_2, \dots, t_N$. Sådanne observationer ses ofte at være serielt korrelerede, da de ofte udvikler sig over tid. Den serielle korrelation mellem data kan håndteres med en metode, der baseres på en model, hvor observationerne antages betinget uafhængige givet en latent stokastisk proces. I forbindelse hermed må der påregnes en mulighed for, at der indgår observationsstøj i data, det vil sige, en observation kan repræsenteres ved dens underliggende værdi samt noget stokastisk målestøj.

5.1 Ideen bag dynamiske lineære modeller

Dynamiske modeller giver en metode til at behandle en bred skare af problemstillinger inden for tidsrækkeanalyse. Begrebet *dynamisk* relaterer til de ændringer i tidsrækken, som dels er forårsaget af udviklingen i tid. Den mest anvendte klasse af dynamiske modeller er den dynamiske lineære model (DLM). Ved dynamiske lineære modeller antages det, at udviklingen over tid af det system, der analyseres, er bestemt ved en latent proces, θ_t , der er en ikke observerbar tidsrække, hvortil der er associeret en række af observationer y_t . Notationen $y^T = (y_1^T, y_2^T, \dots, y_N^T)$ og $\theta^T = (\theta_1^T, \theta_2^T, \dots, \theta_N^T)$ vil blive benyttet om hele observationsrækken henholdsvis den latente proces. Relationen mellem den latente vektor og observationsvektoren er specificere-

ret i den dynamiske lineære model, hvor begrebet *lineær* henviser til den lineære relation mellem $\boldsymbol{\theta}$ og $\mathbf{y}$.

Formålet med analyse ved brug af dynamiske modeller er således at foretage inferens af den latente proces på baggrund af den viden, der opnås fra observationsrækken.

Til en given tid t er al relevant information samlet i mængden D_t , der er defineret rekursivt ved $D_t = \{D_{t-1} \cup \mathbf{y}_t\}$. Tilsvarende angiver D_0 al a priori information, som er tilgængelig til tiden $t = 0$.

I den følgende definition præsenteres en gaussisk DLM, det vil sige, det antages, at observationerne og den latente proces kan beskrives ved normalfordelinger.

Definition 5.1 (Gaussisk DLM)

Lad $\mathbf{y}_t$ være en r -dimensionel observationsvektor over r tidsrækker til tiden $t = 1, 2, \dots$

Da er den gaussiske DLM karakteriseret ved et sæt af fire elementer for hvert tidspunkt t :

$$\{\mathbf{F}, \mathbf{G}, \mathbf{V}, \mathbf{W}\}_t = \{\mathbf{F}_t, \mathbf{G}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{W}_t\},$$

hvor

- (i) $\mathbf{F}_t$ er en kendt $(n \times r)$ -regressionsmatrix.
- (ii) $\mathbf{G}_t$ er en kendt $(n \times n)$ -systemudviklingsmatrix.
- (iii) $\mathbf{V}_t$ er en kendt $(r \times r)$ -variansmatrix.
- (iv) $\mathbf{W}_t$ er en kendt $(n \times n)$ -variansmatrix.

Den DLM, der er relateret til $\mathbf{y}_t$, er for $\{\mathbf{F}_t, \mathbf{G}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{W}_t\}$ givet ved:

Observationsligning: $\mathbf{y}_t = \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t + \boldsymbol{\nu}_t$, hvor $\boldsymbol{\nu}_t \sim \mathcal{N}_r[\mathbf{0}, \mathbf{V}_t]$.

Systemligning: $\boldsymbol{\theta}_t = \mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1} + \boldsymbol{\omega}_t$, hvor $\boldsymbol{\omega}_t \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{0}, \mathbf{W}_t]$.

Begyndelsesinformation: $(\boldsymbol{\theta}_0 | D_0) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{m}_0, \mathbf{C}_0]$.

Der skal gælde, at $\boldsymbol{\nu}_t, \boldsymbol{\nu}_s, \boldsymbol{\omega}_t, \boldsymbol{\omega}_s$ er indbyrdes uafhængige for $s \neq t$. $\diamond$

Mængden $\{\mathbf{F}_t, \mathbf{G}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{W}_t\}$ i definition 5.1 definerer således den model, der til tiden t relaterer observationsvektoren $\mathbf{y}_t$ til systemvektoren $\boldsymbol{\theta}_t$. Denne relation finder sted i observationsligningen, hvor $\mathbf{F}_t$ er regressionsmatrix, og $(n \times 1)$ -vektoren $\boldsymbol{\theta}_t$ består af regressionsparametre. Observationsligningen giver desuden fordelingen af $\mathbf{y}_t$ givet $\boldsymbol{\theta}_t$ ved

$$(\mathbf{y}_t | \boldsymbol{\theta}_t) \sim \mathcal{N}_r[\mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t, \mathbf{V}_t].$$

Middelværdivektoren $\mu_t = \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t$ kaldes *niveauet* for observationsvektoren til tiden t . Ud over dette niveau er der til $\mathbf{y}_t$ også knyttet en stokastisk variabel $\boldsymbol{\nu}_t$ af normalfordelt observationsstøj.

Systemligningen giver fordelingen af $\boldsymbol{\theta}_t$ givet $\boldsymbol{\theta}_{t-1}$

$$(\boldsymbol{\theta}_t | \boldsymbol{\theta}_{t-1}) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1}, \mathbf{W}_t].$$

Det ses, at systemligningen er givet ved en førsteordens Markovkæde, det vil sige, at hvis $\boldsymbol{\theta}_{t-1}$ er givet, så er det muligt at bestemme fordelingen af $\boldsymbol{\theta}_t$ forudsat, at $\mathbf{G}_t$ og $\mathbf{W}_t$ er kendte. Tilsvarende observationsligningen haves også i systemligningen en normalfordelt stokastisk variabel $\boldsymbol{\omega}_t$, som inkorporerer systemstøjen i modellen til tiden t .

De to følger $\boldsymbol{\nu}_t$ og $\boldsymbol{\omega}_t$ inkorporerer to forskellige typer af støjfølger i modellen. Mens observationsstøjen $\boldsymbol{\nu}_t$ kompenserer for de fejl, der uundgåeligt sker i målingen af en observation $\mathbf{y}_t$, og kun har indflydelse til tiden t , har systemstøjen $\boldsymbol{\omega}_t$ indflydelse på den fremtidige udvikling i systemet. Denne langtidseffekt ses ved en udledning af systemligningen:

$$\boldsymbol{\theta}_t = \mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1} + \boldsymbol{\omega}_t = \mathbf{G}_t (\mathbf{G}_{t-1} \boldsymbol{\theta}_{t-2} + \boldsymbol{\omega}_{t-1}) + \boldsymbol{\omega}_t.$$

Denne udledning kan fortsættes, og som det fremgår af ovenstående, bliver al forudgående systemstøj ved med at påvirke systemet.

A priori informationen D_0 , der indgår i begyndelsesinformationen, kan på baggrund af modellen siges at indeholde $\{\mathbf{F}_t, \mathbf{G}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{W}_t\}$ for alle t , $\mathbf{m}_0$ og $\mathbf{C}_0$.

Desuden kan eksterne oplysninger, om at der til tiden t kan forventes en ændring i systemet, implementeres undervejs gennem D_t . En model, der er åben overfor eksterne oplysninger benævnes en åben model.

5.1.1 Afhængighedsstruktur i model

Et essentielt strukturelt aspekt i en DLM er afhængighedsforholdet imellem de to processer $\mathbf{y}^T$ og $\boldsymbol{\theta}^T$. Dette forhold illustreres bedst ved brug af grafiske modeller, hvor der benyttes notation i henhold til Lauritzen (1998). Til hver knude i en graf G knyttes en stokastisk variabel, og kanterne angiver forbindelsen mellem de stokastiske variable. Da gælder det, at to variable A og B i G er betinget uafhængige givet en variabel S i G , hvis S indgår i enhver sti mellem A og B .

Den grafiske model for observationsrækken og den latente proces er illustreret i figur 5.1.

Af figur 5.1 ses det, at til tiden t er fortiden og fremtiden indbyrdes uafhængige givet $\boldsymbol{\theta}_t$, da enhver sti mellem fortiden og fremtiden har $\boldsymbol{\theta}_t$ som mellemliggende variabel. Desuden er $\mathbf{y}_t$ betinget uafhængig af fortid og fremtid



Figur 5.1: Illustration af afhængighedsstrukturen i forholdet mellem y_t og θ_t i en DLM.

givet θ_t . En konsekvens af dette er, at dersom D_t er givet, da vil fordelingen af $(\theta_t | D_t)$ indeholde al relevant information i forhold til prædiktion. Denne betingede uafhængighedsstruktur er essentiel for analyse i forbindelse med processerne.

I det følgende eksemplificeres sammenhængen mellem den latente proces og den observerede tidsrække for en univariat gaussisk DLM.

Eksempel 1

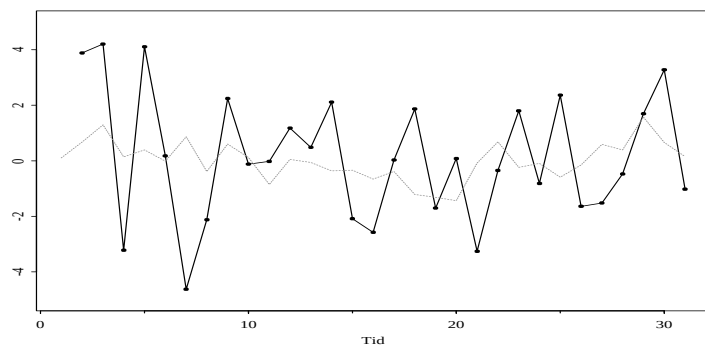
Modellen for den univariate gaussiske DLM er givet ved:

$$\text{Observationsligning:} \quad y_t = \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t + \nu_t, \quad \text{hvor } \nu_t \sim \mathcal{N}[0, V_t].$$

$$\text{Systemligning:} \quad \boldsymbol{\theta}_t = \mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1} + \boldsymbol{\omega}_t, \quad \text{hvor } \boldsymbol{\omega}_t \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{0}, \mathbf{W}_t].$$

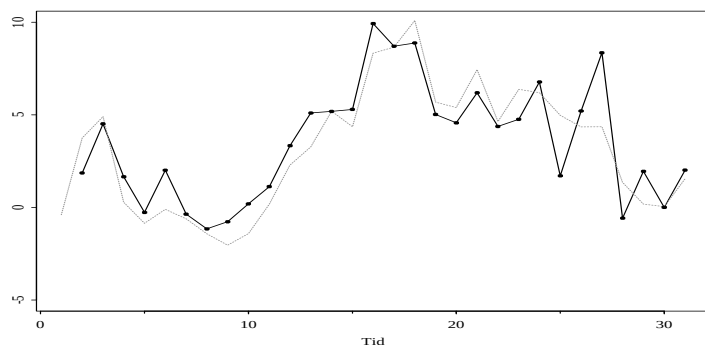
$$\text{Begyndelsesinformation:} \quad (\boldsymbol{\theta}_0 | D_0) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{m}_0, \mathbf{C}_0].$$

I figur 5.2 er der givet et eksempel på en univariat DLM med en univariat latent proces. Observationsrækken og den latente proces med signal-støj forholdet $W/V = 0.1$ og med $F_t = G_t = 1$ er simuleret. Det vil sige, observationsstøjen er relativ stor i forhold til systemstøjen. Dette medfører, at observationerne kan afvige meget i forhold til den latente proces, hvilket også ses af figur 5.2.



Figur 5.2: Illustration af en univariat DLM med $V = 5$ og $W = 0.5$. Punkterne på den fuldt optrukne linie illustrerer observationerne, der er simuleret ud fra den latente proces, som er illustreret ved den punkterede linie.

I figur 5.3 er der ligeledes givet et eksempel på en univariat DLM, men her er forholdet mellem observationerne og den latente proces anderledes. Den illustrerede DLM har en observationsstøj bestemt ved $\nu_t \sim \mathcal{N}[0, 2]$,



Figur 5.3: Illustration af en DLM med $V = 2$ og $W = 5$, hvor punkterne på den fuldt optrukne linie illustrerer observationerne, og den punkterede linie illustrerer den latente proces.

og en systemstøj bestemt ved $\omega_t \sim \mathcal{N}[0, 5]$. Det vil sige at, variansen på observationsstøjen er lille i forhold til variansen på systemstøjen, og signalstøj forholdet er $W/V = 2.5$. Dette forhold afspejles af, at observationerne i

dette tilfælde er lokaliseret tættere på den latente proces, hvilket ses af figur 5.3.

De to foregående eksempler er simulerede tidsrækker, hvormed den latente proces er kendt. Dette er ikke tilfældet ved observerede tidsrækker, og det ønskes derfor at filtrere observationsstøj fra data. I denne henseende er der ved analyse af longitudinelle data til tiden t særligt tre aspekter, der har interesse:

- (i) Filtrering: Inferens for $(\boldsymbol{\theta}_t|D_t)$.
- (ii) Prædiktion: Inferens for $(\boldsymbol{\theta}_{t+k}|D_t)$ og $(\mathbf{y}_{t+k}|D_t)$ for $k \geq 1$.
- (iii) Udglatning: Inferens for $(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|D_t)$ og $(\boldsymbol{\mu}_{t-k}|D_t)$ for $k \geq 1$.

I de følgende afsnit vil filtrering, prædiktion og udglatning for en multivariat DLM blive vist.

5.2 Kalmanfiltrering

Som omtalt i forrige afsnit har inferens for $(\boldsymbol{\theta}_t|D_t)$ særlig interesse ved analyse af longitudinelle data. Middelværdien og variansen for den latente proces givet data kan estimeres ved hjælp af den såkaldte *Kalmanfiltrering*. Filtreringen foregår ved en rekursiv opdateringsprocedure, hvori eksisterende viden om systemet, det vil sige a posteriorifordelingen af $\boldsymbol{\theta}_{t-1}$, bliver anvendt til bestemmelse af a posteriorifordelingen af $\boldsymbol{\theta}_t$. Sætning 5.2 giver denne procedure, der er en rekursiv tretrins algoritme. Trin (ii) i algoritmen giver inferens om $(\boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1})$, hvilket er et-trinsprædiktionen af den latente proces. Tilsvarende giver trin (iii) fordelingen af et-trinsprædiktionen for observationen $\mathbf{y}_t$, og heraf udledes i trin (iv) a posteriorifordelingen af $(\boldsymbol{\theta}_t|D_t)$.

Sætning 5.2

For den multivariate DLM defineret ved $\{\mathbf{F}_t, \mathbf{G}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{W}_t\}$ er opdateringsproceduren for $t = 1, 2, \dots$ givet ved

- (i) A posteriorifordelingen af $\boldsymbol{\theta}_{t-1}$:

$$(\boldsymbol{\theta}_{t-1}|D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{m}_{t-1}, \mathbf{C}_{t-1}].$$

- (ii) A priorifordelingen af $\boldsymbol{\theta}_t$:

$$(\boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{a}_t, \mathbf{R}_t],$$

hvor $\mathbf{a}_t = \mathbf{G}_t \mathbf{m}_{t-1}$ og $\mathbf{R}_t = \mathbf{G}_t \mathbf{C}_{t-1} \mathbf{G}_t^T + \mathbf{W}_t$.

(iii) Fordelingen af et-trinsprædiktions af $\mathbf{y}_t$:

$$(\mathbf{y}_t | D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_r[\mathbf{f}_t, \mathbf{Q}_t],$$

hvor $\mathbf{f}_t = \mathbf{F}_t^T \mathbf{a}_t$ og $\mathbf{Q}_t = \mathbf{F}_t^T \mathbf{R}_t \mathbf{F}_t + \mathbf{V}_t$.

(iv) A posteriorifordelingen af $\boldsymbol{\theta}_t$:

$$(\boldsymbol{\theta}_t | D_t) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{m}_t, \mathbf{C}_t],$$

hvor

$$\mathbf{m}_t = \mathbf{a}_t + \mathbf{A}_t \mathbf{e}_t = \mathbf{C}_t (\mathbf{R}_t^{-1} \mathbf{a}_t + \mathbf{F}_t \mathbf{V}_t^{-1} \mathbf{y}_t), \quad (5.1)$$

$$\mathbf{C}_t = \mathbf{R}_t - \mathbf{A}_t \mathbf{Q}_t \mathbf{A}_t^T = (\mathbf{R}_t^{-1} + \mathbf{F}_t \mathbf{V}_t^{-1} \mathbf{F}_t^T)^{-1}, \quad (5.2)$$

$$\mathbf{A}_t = \mathbf{R}_t \mathbf{F}_t \mathbf{Q}_t^{-1} \quad \text{og} \quad \mathbf{e}_t = \mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t.$$

◇

Bevis:

Sætningen bevises ved induktion.

Basistrinet er for $t=1$ givet ved $(\boldsymbol{\theta}_0 | D_0) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{m}_0, \mathbf{C}_0]$, som er begyndelsesinformationen i den multivariate DLM.

Antag, at $(\boldsymbol{\theta}_{t-1} | D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{m}_{t-1}, \mathbf{C}_{t-1}]$.

Til bevis for (ii) anvendes, at systemligningen er givet ved $\boldsymbol{\theta}_t = \mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1} + \boldsymbol{\omega}_t$. Da $(\boldsymbol{\theta}_{t-1} | D_{t-1})$ ifølge induktionsantagelsen er normalfordelt gælder det ifølge sætning D.3(i), at fordelingen af $(\mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1} | D_{t-1})$ er givet ved

$$(\mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1} | D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{G}_t \mathbf{m}_{t-1}, \mathbf{G}_t \mathbf{C}_{t-1} \mathbf{G}_t^T].$$

Da det desuden haves, at $\mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1}$ og $\boldsymbol{\omega}_t$ er indbyrdes uafhængige, fås det, at

$$(\boldsymbol{\theta}_t | D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{G}_t \mathbf{m}_{t-1}, \mathbf{G}_t \mathbf{C}_{t-1} \mathbf{G}_t^T + \mathbf{W}_t],$$

da $(\boldsymbol{\omega}_t | D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{0}, \mathbf{W}_t]$.

Til udledningen af fordelingen for et-trinsprædiktions af $\mathbf{y}_t$ anvendes observationsligningen $\mathbf{y}_t = \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t + \boldsymbol{\nu}_t$, og tilsvarende beviset for (ii) haves det, at $(\mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t | D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_r[\mathbf{F}_t^T \mathbf{a}_t, \mathbf{F}_t^T \mathbf{R}_t \mathbf{F}_t]$. Desuden er $(\boldsymbol{\nu}_t | D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_r[\mathbf{0}, \mathbf{V}_t]$, og det fås, da $\boldsymbol{\theta}_t$ og $\boldsymbol{\nu}_t$ er indbyrdes uafhængige, at

$$(\mathbf{y}_t | D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_r[\mathbf{F}_t^T \mathbf{a}_t, \mathbf{F}_t^T \mathbf{R}_t \mathbf{F}_t + \mathbf{V}_t].$$

Beviset for (iv) kan føres ved to forskellige metoder. Den ene (a) anvender normalfordelingsteori, mens den anden (b) er baseret på Bayes sætning. Til trods for at de to metoder giver samme resultat, refereres de begge, idet

formlerne for første og andet moment i a posteriorifordelingen af $\boldsymbol{\theta}_t$ givet D_t , baserer sig på to forskellige relationer. Da de to udtryk er ens, haves samtidig et bevis for visse matrixidentiteter.

Metode (a):

Da $f(\boldsymbol{\theta}_t|D_t) = f(\boldsymbol{\theta}_t|\mathbf{y}_t, D_{t-1})$, opstilles den simultane fordeling af $\mathbf{y}_t$ og $\boldsymbol{\theta}_t$ givet D_{t-1} , hvoraf det er muligt at bestemme fordelingen af $(\boldsymbol{\theta}_t|D_t)$.

Den betingede kovarians mellem $\mathbf{y}_t$ og $\boldsymbol{\theta}_t$ givet D_{t-1} bestemmes ved

$$\begin{aligned}\text{Cov}(\mathbf{y}_t, \boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1}) &= \text{Cov}(\mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t + \boldsymbol{\nu}_t, \boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1}) \\ &= \mathbf{F}_t^T \mathbb{V}\text{ar}(\boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1}) = \mathbf{F}_t^T \mathbf{R}_t \\ &= \mathbf{Q}_t \mathbf{A}_t^T.\end{aligned}$$

Af (ii) og (iii) haves middelværdier og varianser for $f(\mathbf{y}_t|D_{t-1})$ og $f(\boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1})$, hvorved den simultane fordeling er givet ved

$$\begin{pmatrix} \mathbf{y}_t \\ \boldsymbol{\theta}_t \end{pmatrix} \Big| D_{t-1} \sim \mathcal{N}_{r+n} \left[\begin{pmatrix} \mathbf{f}_t \\ \mathbf{a}_t \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \mathbf{Q}_t & \mathbf{Q}_t \mathbf{A}_t^T \\ \mathbf{A}_t \mathbf{Q}_t & \mathbf{R}_t \end{pmatrix} \right].$$

Ved at benytte sætning D.3(ii) kan den marginale fordeling for $(\boldsymbol{\theta}_t|\mathbf{y}_t, D_{t-1})$ nu bestemmes ved

$$(\boldsymbol{\theta}_t|D_t) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{a}_t + \mathbf{A}_t(\mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t), \mathbf{R}_t - \mathbf{A}_t \mathbf{Q}_t \mathbf{A}_t^T].$$

Metode (b):

Ved benyttelse af Bayes sætning A.1 fås det, at

$$f(\boldsymbol{\theta}_t|D_t) = \frac{f(\mathbf{y}_t|\boldsymbol{\theta}_t, D_{t-1})f(\boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1})}{f(\mathbf{y}_t|D_{t-1})} = \frac{f(\mathbf{y}_t|\boldsymbol{\theta}_t)f(\boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1})}{f(\mathbf{y}_t|D_{t-1})}, \quad (5.3)$$

hvor ligning (5.3) er udledt af det faktum, at $\mathbf{y}_t$ er betinget uafhængig af D_{t-1} givet $\boldsymbol{\theta}_t$, jævnfør afsnit 5.1.1. Det gælder desuden, at $f(\mathbf{y}_t|D_{t-1})$ er konstant i forhold til $f(\boldsymbol{\theta}_t|D_t)$, da D_t og dermed $\mathbf{y}_t$ er givet. Det gælder derfor, at

$$f(\boldsymbol{\theta}_t|D_t) \propto f(\mathbf{y}_t|\boldsymbol{\theta}_t)f(\boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1}). \quad (5.4)$$

Ved sætning D.2 fås, at de to udtryk på højre side af proportionalitetstegnet i (5.4) har tæthedsfunktioner, der er proportionale med henholdsvis

$$\begin{aligned}f(\mathbf{y}_t|\boldsymbol{\theta}_t) &\propto \exp\left(-\frac{1}{2}(\mathbf{y}_t - \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t)^T \mathbf{V}_t^{-1}(\mathbf{y}_t - \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t)\right) \text{ og} \\ f(\boldsymbol{\theta}_t|D_{t-1}) &\propto \exp\left(-\frac{1}{2}(\boldsymbol{\theta}_t - \mathbf{a}_t)^T \mathbf{R}_t^{-1}(\boldsymbol{\theta}_t - \mathbf{a}_t)\right).\end{aligned}$$

Disse to funktioner multipliceres, hvorved der opnås en funktion, der er proportional med tæthedsfunktionen for $f(\boldsymbol{\theta}_t|D_t)$. Tages logaritmen og multipliceres med -2 , fås det, at

$$\begin{aligned} -2 \ln(f(\boldsymbol{\theta}_t|D_t)) &= (\mathbf{y}_t - \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t)^T \mathbf{V}_t^{-1} (\mathbf{y}_t - \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t) + (\boldsymbol{\theta}_t - \mathbf{a}_t)^T \mathbf{R}_t^{-1} (\boldsymbol{\theta}_t - \mathbf{a}_t) + k_1 \\ &= \boldsymbol{\theta}_t^T (\mathbf{R}_t^{-1} + \mathbf{F}_t \mathbf{V}_t^{-1} \mathbf{F}_t^T) \boldsymbol{\theta}_t - 2 \boldsymbol{\theta}_t^T (\mathbf{R}_t^{-1} \mathbf{a}_t + \mathbf{F}_t \mathbf{V}_t^{-1} \mathbf{y}_t) + k_2. \end{aligned} \quad (5.5)$$

Sammenlignes ligning (5.5) med tæthedsfunktionen for en normalfordeling ses det, at udtrykket

$$(\mathbf{R}_t^{-1} + \mathbf{F}_t \mathbf{V}_t^{-1} \mathbf{F}_t^T) \mathbf{C}_t = \mathbf{I}_n.$$

Dispersionsmatricen $\mathbf{C}_t$ findes derfor ved inversion af $\mathbf{R}_t^{-1} + \mathbf{F}_t \mathbf{V}_t^{-1} \mathbf{F}_t^T$. Det haves ydeligere, at $\mathbf{R}_t^{-1} \mathbf{a}_t + \mathbf{F}_t \mathbf{V}_t^{-1} \mathbf{y}_t = \mathbf{C}_t^{-1} \mathbf{m}_t$. Derved findes middelværdivektoren ved

$$\mathbf{m}_t = \mathbf{C}_t (\mathbf{R}_t^{-1} \mathbf{a}_t + \mathbf{F}_t \mathbf{V}_t^{-1} \mathbf{y}_t).$$

Heraf følger det, at

$$\begin{aligned} -2 \ln(f(\boldsymbol{\theta}_t|D_t)) &= \boldsymbol{\theta}_t^T \mathbf{C}_t^{-1} \boldsymbol{\theta}_t - 2 \boldsymbol{\theta}_t^T \mathbf{C}_t^{-1} \mathbf{m}_t + k_2 \\ &= (\boldsymbol{\theta}_t - \mathbf{m}_t)^T \mathbf{C}_t^{-1} (\boldsymbol{\theta}_t - \mathbf{m}_t) + k_3, \end{aligned}$$

eller tilsvarende, at

$$f(\boldsymbol{\theta}_t|D_t) \propto \exp \left(-\frac{1}{2} (\boldsymbol{\theta}_t - \mathbf{m}_t)^T \mathbf{C}_t^{-1} (\boldsymbol{\theta}_t - \mathbf{m}_t) \right).$$

□

Korollar 5.3

Lad den multivariate DLM være givet som i sætning 5.2, men med $\mathbb{E}[\boldsymbol{\nu}_t] \neq \mathbf{0}$ og $\mathbb{E}[\boldsymbol{\omega}_t] \neq \mathbf{0}$.

Da er opdateringsproceduren givet som i sætning 5.2, dog er

$$\mathbf{a}_t = \mathbf{G}_t \mathbf{m}_{t-1} + \mathbb{E}[\boldsymbol{\omega}_t] \quad \text{og} \quad \mathbf{f}_t = \mathbf{F}_t^T \mathbf{a}_t + \mathbb{E}[\boldsymbol{\nu}_t].$$

◇

Punkt (iv) i sætning 5.2 giver opdateringen på a posteriorifordelingen af systemvektoren, hvor de opdaterede momenter i (5.1) og (5.2) kaldes for *Kalmanfilteret*. Den forventede værdi af systemvektoren til tiden t givet D_t er bestemt ved

$$\mathbf{m}_t = \mathbf{a}_t + \mathbf{A}_t \mathbf{e}_t.$$

Den forventede værdi af a posteriorifordelingen for systemvektoren er dermed lig den forventede værdi af a priorifordelingen for systemvektoren samt et korrektionsled, der dels er bestemt ved den observerede værdi, og som er vægtet med en opdateringsmatrix givet ved $\mathbf{A}_t$.

I følgende eksempel vises effekten af at Kalmanfiltrere observationerne.

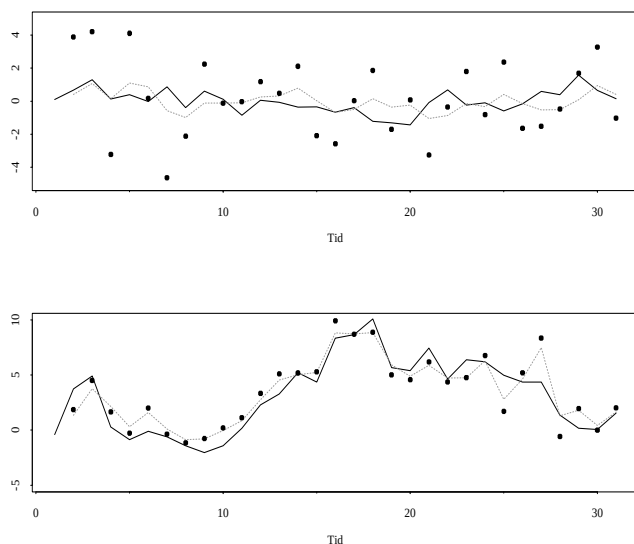
Eksempel 2

I praksis kendes den latente proces ikke, derfor estimeres den ved Kalmanfiltrering, jævnfør sætning 5.2. I en univariat DLM med $F_t = G_t = 1$ opdateres estimatet for den latente proces ved Kalmanfiltrering af observationerne ved

$$m_t = G_t m_{t-1} + A_t(y_t - F_t^T G_t m_{t-1}) = A_t y_t + (1 - A_t) m_{t-1}.$$

Filtreringen vægter således den pågældende observation y_t og det foregående estimat for den latente proces.

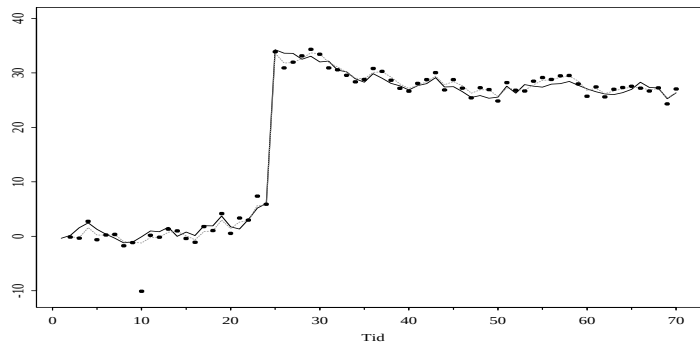
Eksemplerne fra figur 5.2 og 5.3 er gengivet i figur 5.4, hvor de latente processer er estimeret ved Kalmanfiltrering.



Figur 5.4: Øverst ses en illustration af en univariat DLM med $V = 5$ og $W = 0.5$ og nederst ses en illustration af en univariat DLM med $V = 2$ og $W = 5$. Punkterne illustrerer observationerne, og den fuldt optrukne linie illustrerer den simulerede latente proces. Den estimerede latente proces er illustreret ved den punkterede linie.

I de to eksempler haves konstantmodeller, derfor vil opdateringsfaktoren A_t konvergere mod henholdsvis $A = 0.27$ og $A = 0.76$, (West & Harrison, 1997, side 44). Det vil sige, i det første eksempel, hvor signal-støj forholdet er lille, vægtes den foregående estimerede værdi af den latente proces relativt højere end observationen, hvilket fremgår af det øverste plot i figur 5.4. I det andet eksempel, hvor signal-støj forholdet er stort, vægtes observationerne relativt højt, hvilket ses af det nederste plot i figur 5.4. Særligt ses det, at til tidspunkterne $t = 25$ og $t = 27$ afviger den estimerede latente proces fra den simulerede, idet Kalmanfiltreringen vægter observationerne højere.

I figur 5.5 er der vist et plot af en tidsrække, som har modtaget ekstern information i form af øget observations- henholdsvis systemstøj til tiden $t = 10$ og $t = 40$.



Figur 5.5: Illustration af Kalmanfiltrering af en univariat DLM med $V_t = W_t = 1$ for $t = 1, \dots, 70$, pånær $V_{10} = W_{25} = 100$. Den punkterede linie illustrerer den estimerede latente proces, mens den fuldt optrukne linie illustrerer den simulerede latente proces.

Som det fremgår af figur 5.5, er effekten af ekstern information om øget observationsstøj, at observationen til det givne tidspunkt vil kunne afvige relativt mere i forhold til den sande latente proces, uden at dette påvirker den estimerede latente proces. Den afvigende observation til tiden $t = 10$ påvirker ikke den estimerede latente proces, netop fordi informationen er givet. Hvis informationen ikke havde været givet, kunne det forventes, at den estimerede latente proces ville følge den afvigende observation i højere grad. Figur 5.5 viser desuden forskellen på korttidseffekt af observationsstøj og langtidseffekt af systemstøj, idet niveauet af den latente proces flyttes efter ekstern information til tid $t = 25$.

5.3 Prædiktionsfunktion

Opdateringsproceduren i sætning 5.2 giver en metode til at prædiktere et trin frem i tiden. I nogle tilfælde er der behov for at kunne prædiktere mere end et trin frem. Dette er muligt med k -trinsprædiktionsfunktion, der giver fordelingerne af systemvektoren og observationsvektoren k trin frem i tiden.

Definition 5.4 (Prædiktionsfunktion)

For en multivariat DLM er prædiktionsfunktionen $f_t(k)$ til tiden t defineret for alle $k \in \mathbb{Z}_+$ ved

$$f_t(k) = \mathbb{E} [\boldsymbol{\mu}_{t+k} | D_t] = \mathbb{E} [\mathbf{F}_{t+k}^T \boldsymbol{\theta}_{t+k} | D_t],$$

hvor $\boldsymbol{\mu}_{t+k} = \mathbf{F}_{t+k}^T \boldsymbol{\theta}_{t+k}$ er niveauvektoren. $\diamond$

Med prædiktionsfunktionen fås den forventede værdi af en fremtidig observation givet den nuværende information, det vil sige $f_t(k) = \mathbb{E} [\mathbf{y}_{t+k} | D_t]$ for $k \geq 1$. Prædiktionsfunktionen benyttes ved udledning af fordelingerne af prædiktionerne $\boldsymbol{\theta}_{t+k}$ og $\mathbf{y}_{t+k}$, som gives i følgende sætning.

Sætning 5.5

For alle t og for $k \in \mathbb{Z}_+$ er k -trinsprædiktionsfunktionerne $\boldsymbol{\theta}_{t+k}$ og $\mathbf{y}_{t+k}$ givet D_t i en multivariat DLM fordelt ved

- (i) $(\boldsymbol{\theta}_{t+k} | D_t) \sim \mathcal{N}_n[\tilde{\mathbf{m}}_t(k), \tilde{\mathbf{C}}_t(k)],$
- (ii) $(\mathbf{y}_{t+k} | D_t) \sim \mathcal{N}_r[f_t(k), \mathbf{Q}_t(k)],$
- (iii) $\text{Cov}(\boldsymbol{\theta}_{t+k}, \boldsymbol{\theta}_{t+j} | D_t) = \mathbf{C}_t(k, j),$
- (iv) $\text{Cov}(\mathbf{y}_{t+k}, \mathbf{y}_{t+j} | D_t) = \mathbf{F}_{t+k}^T \mathbf{C}_t(k, j) \mathbf{F}_{t+j},$
- (v) $\text{Cov}(\boldsymbol{\theta}_{t+k}, \mathbf{y}_{t+j} | D_t) = \mathbf{C}_t(k, j) \mathbf{F}_{t+j},$

hvor

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{m}}_t(k) &= \mathbf{G}_{t+k} \tilde{\mathbf{m}}_t(k-1) & \text{og} & & \tilde{\mathbf{C}}_t(k) &= \mathbf{G}_{t+k} \tilde{\mathbf{C}}_t(k-1) \mathbf{G}_{t+k}^T + \mathbf{W}_{t+k}, \\ f_t(k) &= \mathbf{F}_{t+k}^T \tilde{\mathbf{m}}_t(k) & \text{og} & & \mathbf{Q}_t(k) &= \mathbf{F}_{t+k}^T \tilde{\mathbf{C}}_t(k) \mathbf{F}_{t+k} + \mathbf{V}_{t+k} \\ \text{samt} \quad \mathbf{C}_t(k, j) &= \mathbf{G}_{t+k} \mathbf{C}_t(k-1, j) \end{aligned}$$

er defineret rekursivt for $k = j + 1, j + 2, \dots$ med startværdierne

$$\tilde{\mathbf{m}}_t(0) = \mathbf{m}_t, \quad \tilde{\mathbf{C}}_t(0) = \mathbf{C}_t \quad \text{og} \quad \mathbf{C}_t(j, j) = \tilde{\mathbf{C}}_t(j).$$

◇

Bevis:

For alle t og alle $r \in \mathbb{Z}_0$ med $r < t$ defineres $(n \times n)$ -matricerne

$$\tilde{\mathbf{G}}_t(r) = \prod_{i=0}^{r-1} \mathbf{G}_{t-i}, \quad \text{hvor} \quad \tilde{\mathbf{G}}_t(0) = \mathbf{I}_n.$$

Til tiden $t+k$ betragtes systemligningen med henblik på rekursivt at benytte denne for tiden $t+k-i$ for $i = 1, \dots, k$.

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\theta}_{t+k} &= \mathbf{G}_{t+k} \boldsymbol{\theta}_{t+k-1} + \boldsymbol{\omega}_{t+k} \\ &\vdots \\ &= \mathbf{G}_{t+k} \cdots \mathbf{G}_{t+1} \boldsymbol{\theta}_t + \mathbf{G}_{t+k} \cdots \mathbf{G}_{t+2} \boldsymbol{\omega}_{t+1} + \cdots + \mathbf{G}_{t+k} \boldsymbol{\omega}_{t+k-1} + \boldsymbol{\omega}_{t+k} \\ &= \tilde{\mathbf{G}}_{t+k}(k) \boldsymbol{\theta}_t + \sum_{i=1}^k \tilde{\mathbf{G}}_{t+k}(k-i) \boldsymbol{\omega}_{t+i}. \end{aligned}$$

Det haves fra sætning 5.2(iv), at $(\boldsymbol{\theta}_t | D_t) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{m}_t, \mathbf{C}_t]$ samt fra systemligningen, at $(\boldsymbol{\omega}_t | D_t) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{0}, \mathbf{W}_t]$. Det kan derfor udledes, at

$$(\boldsymbol{\theta}_{t+k} | D_t) \sim \mathcal{N}_n[\tilde{\mathbf{m}}_t(k), \tilde{\mathbf{C}}_t(k)],$$

hvor

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{m}}_t(k) &= \tilde{\mathbf{G}}_{t+k}(k) \mathbf{m}_t \\ &= \mathbf{G}_{t+k} \mathbf{G}_{t+k-1} \cdots \mathbf{G}_{t+1} \mathbf{m}_t \\ &= \mathbf{G}_{t+k} \tilde{\mathbf{m}}_t(k-1), \end{aligned} \tag{5.6}$$

og tilsvarende

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{C}}_t(k) &= \tilde{\mathbf{G}}_{t+k}(k) \mathbf{C}_t \tilde{\mathbf{G}}_{t+k}(k)^T + \sum_{i=1}^k \tilde{\mathbf{G}}_{t+k}(k-i) \mathbf{W}_{t+i} \tilde{\mathbf{G}}_{t+k}(k-i)^T \quad (5.7) \\ &= \mathbf{G}_{t+k} \tilde{\mathbf{C}}_t(k-1) \mathbf{G}_{t+k}^T + \mathbf{W}_{t+k}. \end{aligned}$$

Startværdierne $\tilde{\mathbf{m}}_t(0) = \mathbf{m}_t$ og $\tilde{\mathbf{C}}_t(0) = \mathbf{C}_t$ udledes direkte af ligningerne (5.6) henholdsvis (5.7), hvorved sætningens del (i) haves.

Del (ii) bevises ved anvendelse af, at observationsligningen til tiden $t+k$ har formen $\mathbf{y}_{t+k} = \mathbf{F}_{t+k}^T \boldsymbol{\theta}_{t+k} + \nu_{t+k}$. Fra del (i) haves fordelingen af $(\boldsymbol{\theta}_{t+k} | D_t)$, hvormed fordelingen af k -trinsprædiktionen er givet ved

$$(\mathbf{y}_{t+k} | D_t) \sim \mathcal{N}_r[\mathbf{F}_{t+k}^T \tilde{\mathbf{m}}_t(k), \mathbf{F}_{t+k}^T \tilde{\mathbf{C}}_t(k) \mathbf{F}_{t+k} + \mathbf{V}_{t+k}].$$

Til bevis af del (iii) betragtes for $k > j$

$$\begin{aligned} \mathbb{Cov}(\boldsymbol{\theta}_{t+k}, \boldsymbol{\theta}_{t+j} | D_t) &= \mathbb{Cov}(\mathbf{G}_{t+k} \boldsymbol{\theta}_{t+k-1} + \boldsymbol{\omega}_{t+k}, \boldsymbol{\theta}_{t+j} | D_t) \\ &= \mathbf{G}_{t+k} \mathbb{Cov}(\boldsymbol{\theta}_{t+k-1}, \boldsymbol{\theta}_{t+j} | D_t) \\ &= \mathbf{G}_{t+k} \mathbf{G}_{t+k-1} \cdots \mathbf{G}_{t+j+1} \tilde{\mathbf{C}}_t(j) \\ &= \mathbf{G}_{t+k} \mathbf{C}_t(k-1, j) \\ &= \mathbf{C}_t(k, j), \end{aligned}$$

hvormed (iii) er bevist. Bevis for del (iv) og (v) i sætningen er tilsvarende beviset for (iii). $\square$

For det tilfælde, hvor systemudviklingsmatricen $\mathbf{G}_t$ og regressionsmatricen $\mathbf{F}_t$ er konstante i forhold til tiden, det vil sige $\mathbf{G}_t = \mathbf{G}$ og $\mathbf{F}_t = \mathbf{F}$ gives følgende korollar.

Korollar 5.6

Lad $\mathbf{G}_t = \mathbf{G}$ for alle t , da gælder det for $k \geq 0$, at

$$\tilde{\mathbf{m}}_t(k) = \mathbf{G}^k \mathbf{m}_t \quad \text{og} \quad f_t(k) = \mathbf{F}_{t+k}^T \mathbf{G}^k \mathbf{m}_t.$$

Desuden gælder det, at

$$\tilde{\mathbf{C}}_t(k) = \mathbf{G}^k \mathbf{C}_t \mathbf{G}^k + \sum_{i=0}^{k-1} \mathbf{G}^i \mathbf{W}_{t+k-i} (\mathbf{G}^T)^i,$$

og $\mathbf{C}_t(k+v, k) = \mathbf{G}^v \tilde{\mathbf{C}}_t(k)$ for $v \in \mathbb{Z}_0$.

Lad desuden $\mathbf{F}_t = \mathbf{F}$ for alle t , da gælder det, at

$$f_t(k) = \mathbf{F}^T \mathbf{G}^k \mathbf{m}_t \quad \text{og} \quad \mathbf{Q}_t(k) = \mathbf{F}^T \tilde{\mathbf{C}}_t(k) \mathbf{F} + \mathbf{V}_{t+k},$$

$$\text{samt} \quad \mathbb{Cov}(\mathbf{y}_{t+k+v}, \mathbf{y}_{t+k}) = \mathbf{F}^T \mathbf{C}(k+v, k) \mathbf{F}.$$

$\diamond$

Tilsvarende Kalmanfiltrering er det muligt at prædiktere i det tilfælde, at middelværdien på systemstøjen eller observationsstøjen er forskellig fra nul.

Korollar 5.7

Lad $\mathbb{E}[\omega_t] \neq \mathbf{0}$ og $\mathbb{E}[\nu_t] \neq \mathbf{0}$, da er middelværdien for k -trinsprædiktionen af θ_{t+k} og y_{t+k} givet ved

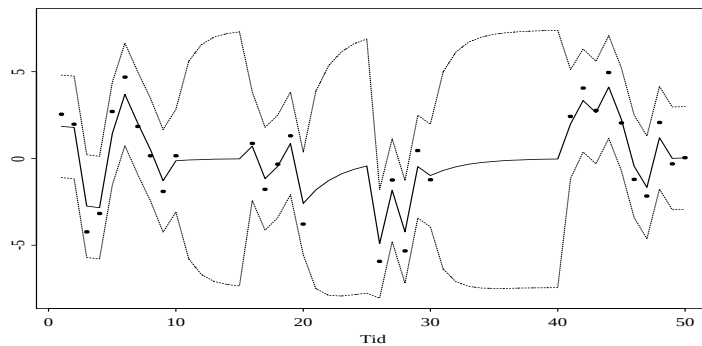
$$\tilde{m}_t(k) = G_{t+k} \tilde{m}_t(k-1) + \mathbb{E}[\omega_{t+k}] \quad \text{og} \quad f_t(k) = F_{t+k}^T \tilde{m}_t(k) + \mathbb{E}[\nu_{t+k}].$$

◇

Konsekvensen af korollar 5.7 er, at middelværdien for et-trinsprædiktionen af θ_t i det tilfælde, at $\mathbb{E}[\omega_t] \neq \mathbf{0}$, fås ved $\tilde{m}_t(1) = G_{t+1} m_t + \mathbb{E}[\omega_{t+1}]$, mens middelværdien ved to-trinsprædiktionen bliver $\tilde{m}_t(2) = G_{t+2}(G_{t+1} m_t + \mathbb{E}[\omega_{t+1}]) + \mathbb{E}[\omega_{t+2}]$. De efterfølgende prædiktioner for $k > 2$ vil således langtidspåvirkes af tidligere værdier af $\mathbb{E}[\omega_{t+i}]$ for $i = 1, \dots, k-1$. Middelværdien af observationsstøjen har korttidspåvirkning, idet $\mathbb{E}[\nu_{t+k}]$ kun har indflydelse på $f_t(k)$.

Eksempel 3

Figur 5.6 illustrerer, hvorledes det er muligt at anvende prædiktion i tilfælde af manglende observationer.



Figur 5.6: Illustration af Kalmanfiltrering og prædiktion af en univariat DLM, der har systemudviklingsmatrix $G = 0.7$, $V = 3$ og $W = 7$. Observationerne for tidspunkterne $t = 11, \dots, 15, 21, \dots, 25, 31, \dots, 40$ mangler, hvorfor der foretages prædiktion ved disse tidspunkter. Punkterne illustrerer de observerede værdier. Den fuldt optrukne linie er den estimerede latente proces, mens de punkterede linier udgør et 95% konfidensinterval.

Den latente proces er estimeret ved hjælp af Kalmanfiltrering til tidspunkter, hvor der er observationer. Når der ikke er observeret, er processen prædik-

teret ved hjælp af et-trinsprædiktions, hvor det sidst beregnede estimat for θ_t anvendes, hvilket svarer til k -trinsprædiktions for $k = 1, 2, \dots$. Denne procedure kaldes for subsampling. Det ses, at der prædikteres imod nul, hvilket sker idet $G_t = G = 0.7$. I en ikke simuleret model vil G_t ofte afhænge af tiden og vil derfor vise en anden tendens end denne, da G_t vil afspejle udviklingen af tidsrækken. Det ses desuden, at når den latente proces skal prædikteres, da bliver konfidensintervallet bredere end, når den latente proces estimeres ved Kalmanfiltrering.

5.4 Udglatning

I de tidligere afsnit i dette kapitel er metoder til at estimere den latente proces udledt. Metoderne anvendes, hvor det er muligt at estimere på baggrund af observationer, det vil sige ved Kalmanfiltrering og i de tilfælde, hvor det er nødvendigt at prædiktere et estimat.

I dette afsnit vil en metode til udglatning af den estimerede latente proces blive præsenteret. Det er en metode, der bygger på al kendt data samt den deraf, via Kalmanfiltrering og eventuelt prædiktions, estimerede latente proces. Ved udglatning betragtes således den estimerede latente proces, og denne udglattes i forhold til al den viden, der er opnået, indtil udglatning påbegyndes. Dette må give et bedre estimat for den latente proces, da mere viden benyttes, når den latente proces estimeres ved udglatning.

Følgende sætning giver fordelingen af den estimerede latente proces ved udglatning i en multivariat DLM og er i øvrigt essentiel for udglatning af niveauet i den pågældende DLM.

Sætning 5.8

For den multivariate DLM givet ved $\{\mathbf{F}_t, \mathbf{G}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{W}_t\}$ defineres for alle t

$$\mathbf{B}_t = \mathbf{C}_t \mathbf{G}_{t+1}^T \mathbf{R}_{t+1}^{-1}.$$

Da er den marginale fordeling for $1 \leq k \leq t$ givet ved

$$(\boldsymbol{\theta}_{t-k} | D_t) \sim \mathcal{N}_n[\tilde{\mathbf{m}}_t(-k), \tilde{\mathbf{C}}_t(-k)],$$

hvor

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{m}}_t(-k) &= \mathbf{m}_{t-k} + \mathbf{B}_{t-k} \left(\tilde{\mathbf{m}}_t(-k+1) - \mathbf{a}_{t-k+1} \right), \\ \tilde{\mathbf{C}}_t(-k) &= \mathbf{C}_{t-k} + \mathbf{B}_{t-k} \left(\tilde{\mathbf{C}}_t(-k+1) - \mathbf{R}_{t-k+1} \right) \mathbf{B}_{t-k}^T \end{aligned}$$

samt

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{m}}_t(0) &= \mathbf{m}_t & \text{og} & \quad \tilde{\mathbf{C}}_t(0) = \mathbf{C}_t, \\ \tilde{\mathbf{m}}_{t-k}(1) &= \mathbf{a}_{t-k+1} & \text{og} & \quad \tilde{\mathbf{C}}_{t-k}(1) = \mathbf{R}_{t-k+1}. \end{aligned}$$

◇

Det bemærkes, at $\tilde{\mathbf{m}}_t(-k)$ afhænger af størrelsen $\tilde{\mathbf{m}}_t(-k+1) - \mathbf{a}_{t-k+1}$, hvilket viser, at i en udglatningsprocedure inkluderes rekursivt den erfaring, der er opnået ved Kalmanfiltrering og udglatning af $\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, \dots, \boldsymbol{\theta}_t$ vægtet med en opdateringsmatrix givet ved $\mathbf{B}_{t-k}$. Tilsvarende inkluderes den opnåede erfaring i variansmatricen for den udglattede fordeling af $(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|D_t)$.

Bevis:

Strukturen i beviset er følgende:

- (i) Tæthedsfunktionen for $(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|D_t)$ kan bestemmes ved marginalisering:

$$f(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|D_t) = \int f(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_t) f(\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}|D_t) \partial \boldsymbol{\theta}_{t-k+1}. \quad (5.8)$$

Da andet integrantled i (5.8) ikke er kendt, opstilles et induktionsbevis med induktionsantagelse:

$$(\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}|D_t) \sim \mathcal{N}_n[\tilde{\mathbf{m}}_t(-k+1), \tilde{\mathbf{C}}_t(-k+1)].$$

- (ii) Bestemmelse af første integrantled i (5.8) ved anvendelse af Bayes sætning og uafhængighedsstrukturen i den DLM.
- (iii) Når fordelingen af $(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_t)$ kendes, kan fordelingen af $(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|D_t)$ udledes, og endelig kan basistrinet vises.

Ad. (ii):

Lad $\mathbf{y}^{(k)} = (\mathbf{y}_{t-k+1}, \dots, \mathbf{y}_{t-1}, \mathbf{y}_t)$, da er første integrantled i (5.8) givet ved

$$\begin{aligned} f(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|\mathbf{y}^{(k)}, \boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_{t-k}) &= \frac{f(\mathbf{y}^{(k)}|\boldsymbol{\theta}_{t-k}, \boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_{t-k}) f(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_{t-k})}{f(\mathbf{y}^{(k)}|\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_{t-k})} \\ &= f(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_{t-k}), \end{aligned} \quad (5.9)$$

hvor (5.9) følger af, at $\mathbf{y}^{(k)}$ er betinget uafhængig af $\boldsymbol{\theta}_{t-k}$ givet $\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}$. Ved at benytte Bayes sætning i forhold til (5.9) fås det, at

$$f(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_{t-k}) \propto f(\boldsymbol{\theta}_{t-k+1}|\boldsymbol{\theta}_{t-k}, D_{t-k}) f(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|D_{t-k}). \quad (5.10)$$

Tæthedsfunktionerne for de to funktioner på højresiden i ligning (5.10) kendes fra definition 5.1 og sætning 5.2, hvor

$$\begin{aligned}(\boldsymbol{\theta}_{t-k+1} | \boldsymbol{\theta}_{t-k}, D_{t-k}) &\sim \mathcal{N}_n[\mathbf{G}_{t-k+1} \boldsymbol{\theta}_{t-k}, \mathbf{W}_{t-k+1}] \quad \text{og} \\(\boldsymbol{\theta}_{t-k} | D_{t-k}) &\sim \mathcal{N}_n[\mathbf{m}_{t-k}, \mathbf{C}_{t-k}].\end{aligned}$$

Hermed kan produktet i (5.10) opstilles, hvilket giver, at

$$\begin{aligned}-2 \ln f(\boldsymbol{\theta}_{t-k} | \boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_{t-k}) &= (\boldsymbol{\theta}_{t-k+1} - \mathbf{G}_{t-k+1} \boldsymbol{\theta}_{t-k})^T \mathbf{W}_{t-k+1}^{-1} (\boldsymbol{\theta}_{t-k+1} - \mathbf{G}_{t-k+1} \boldsymbol{\theta}_{t-k}) \\&\quad + (\boldsymbol{\theta}_{t-k} - \mathbf{m}_{t-k})^T \mathbf{C}_{t-k}^{-1} (\boldsymbol{\theta}_{t-k} - \mathbf{m}_{t-k}) + k_1 \\&= \boldsymbol{\theta}_{t-k}^T (\mathbf{G}_{t-k+1}^T \mathbf{W}_{t-k+1}^{-1} \mathbf{G}_{t-k+1} + \mathbf{C}_{t-k}^{-1}) \boldsymbol{\theta}_{t-k} \\&\quad - 2 \boldsymbol{\theta}_{t-k}^T (\mathbf{G}_{t-k+1}^T \mathbf{W}_{t-k+1}^{-1} \boldsymbol{\theta}_{t-k+1} + \mathbf{C}_{t-k}^{-1} \mathbf{m}_{t-k}) + k_2. \quad (5.11)\end{aligned}$$

Sammenholdes (5.11) med tæthedsfunktionen for en normalfordeling, haves det, at

$$(\boldsymbol{\theta}_{t-k} | \boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_t) \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{h}_t(k), \mathbf{H}_t(k)],$$

hvor

$$\begin{aligned}\mathbf{H}_t^{-1}(k) &= \mathbf{G}_{t-k+1}^T \mathbf{W}_{t-k+1}^{-1} \mathbf{G}_{t-k+1} + \mathbf{C}_{t-k}^{-1} \quad \text{og} \\ \mathbf{H}_t^{-1}(k) \mathbf{h}_t(k) &= \mathbf{G}_{t-k+1}^T \mathbf{W}_{t-k+1}^{-1} \boldsymbol{\theta}_{t-k+1} + \mathbf{C}_{t-k}^{-1} \mathbf{m}_{t-k}.\end{aligned}$$

Af ovenstående kan $\mathbf{h}_t(k)$ og $\mathbf{H}_t(k)$, ved at sammenholde med matrixidentiteterne (5.1) og (5.2), udledes til

$$\mathbf{h}_t(k) = \mathbf{m}_{t-k} + \mathbf{B}_{t-k} (\boldsymbol{\theta}_{t-k+1} - \mathbf{a}_{t-k+1}) \quad \text{og} \quad (5.12)$$

$$\mathbf{H}_t(k) = \mathbf{C}_{t-k} - \mathbf{B}_{t-k} \mathbf{R}_{t-k+1} \mathbf{B}_{t-k}^T. \quad (5.13)$$

Ad. (iii):

Af (5.12) og (5.13) samt induktionsantagelsen kan de søgte momenter for $(\boldsymbol{\theta}_{t-k} | D_t)$ bestemmes, idet

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[\boldsymbol{\theta}_{t-k} | D_t] &= \mathbb{E}[\mathbb{E}[\boldsymbol{\theta}_{t-k} | \boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_t] | D_t] \\&= \mathbb{E}[\mathbf{h}_t(k) | D_t] \\&= \mathbf{m}_{t-k} + \mathbf{B}_{t-k} (\tilde{\mathbf{m}}_t(-k+1) - \mathbf{a}_{t-k+1}) = \tilde{\mathbf{m}}_t(-k),\end{aligned} \quad (5.14)$$

$$\begin{aligned}\text{Var}(\boldsymbol{\theta}_{t-k} | D_t) &= \mathbb{E}[\text{Var}(\boldsymbol{\theta}_{t-k} | \boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_t) | D_t] \\&\quad + \text{Var}(\mathbb{E}[\boldsymbol{\theta}_{t-k} | \boldsymbol{\theta}_{t-k+1}, D_t] | D_t) \\&= \mathbb{E}[\mathbf{H}_t(k) | D_t] + \text{Var}(\mathbf{h}_t(k) | D_t) \\&= \mathbf{C}_{t-k} + \mathbf{B}_{t-k} (\tilde{\mathbf{C}}_t(-k+1) - \mathbf{R}_{t-k+1}) \mathbf{B}_{t-k}^T = \tilde{\mathbf{C}}_t(-k),\end{aligned} \quad (5.15)$$

hvor (5.14) og (5.15) følger af sætning D.6.

Det er hermed vist, at $(\boldsymbol{\theta}_{t-k}|D_t) \sim \mathcal{N}_n[\tilde{\mathbf{m}}_t(-k), \tilde{\mathbf{C}}_t(-k)]$.

Basistrinet følger, idet der for $k = 1$ gælder, at

$$\tilde{\mathbf{m}}_t(-k+1) = \tilde{\mathbf{m}}_t(0) = \mathbf{m}_t \quad \text{og} \quad \tilde{\mathbf{C}}_t(-k+1) = \tilde{\mathbf{C}}_t(0) = \mathbf{C}_t,$$

det vil sige, at udglatning af den estimerede latente proces til det sidste tidspunkt er lig Kalmanfiltrering, jævnfør sætning 5.2. $\square$

Ved sætningerne om Kalmanfiltrering og prædiktion er der givet korollarer om konsekvensen af, at systemstøjen har en middelværdi forskellig fra nul, jævnfør korollar 5.3 og 5.7. Ved udglatning af den estimerede latente proces er denne middelværdi inkluderet i $\mathbf{a}_{t-k+1} = \mathbf{G}_{t-k+1}\mathbf{m}_{t-k} + \mathbb{E}[\boldsymbol{\omega}_{t-k+1}]$, og derved er der for selve udglatningsproceduren ingen forskel på, om $\mathbb{E}[\boldsymbol{\omega}_t] = \mathbf{0}$ eller $\mathbb{E}[\boldsymbol{\omega}_t] \neq \mathbf{0}$.

Af sætning 5.8 følger udglatning af niveauet i en DLM.

Korollar 5.9

For den multivariate DLM givet ved $\{\mathbf{F}_t, \mathbf{G}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{W}_t\}$ med niveau $\boldsymbol{\mu}_t = \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t$ er fordelingen af det udglattede niveau givet ved

$$(\boldsymbol{\mu}_{t-k}|D_t) \sim \mathcal{N}_r[\mathbf{F}_{t-k}^T \tilde{\mathbf{m}}_t(-k), \mathbf{F}_{t-k}^T \tilde{\mathbf{C}}_t(-k) \mathbf{F}_{t-k}].$$

$\diamond$

Udglatning af den estimerede latente proces, efter at alle observationerne er foretaget, er ofte nyttig. Haves der eksempelvis en model over et afsluttet eksperiment, da er $t = 1, 2, \dots, N$, og udglatningen af den estimerede latente proces fås ved at sætte $t = N$ i sætning 5.8.

I den følgende sætning bestemmes den simultane fordeling af hele den udglattede estimerede latente proces.

Sætning 5.10

For den multivariate DLM givet ved $\{\mathbf{F}_t, \mathbf{G}_t, \mathbf{V}_t, \mathbf{W}_t\}$ defineres for alle $t = 1, 2, \dots, N-1$

$$\mathbf{B}_t = \mathbf{C}_t \mathbf{G}_{t+1}^T \mathbf{R}_{t+1}^{-1}.$$

Da er den betingede simultane fordeling af den udglattede estimerede latente proces $\boldsymbol{\theta}^T = (\boldsymbol{\theta}_1^T, \boldsymbol{\theta}_2^T, \dots, \boldsymbol{\theta}_N^T)$ givet D_N defineret ved de marginale fordelinger og kovarianser

$$(\boldsymbol{\theta}_{N-k}|D_N) \sim \mathcal{N}_n[\tilde{\mathbf{m}}_N(-k), \tilde{\mathbf{C}}_N(-k)] \quad \text{for } 0 \leq k \leq N, \quad (5.16)$$

$$\text{Cov}(\boldsymbol{\theta}_{N-k-j}, \boldsymbol{\theta}_{N-k}|D_N) = \mathbf{A}_{N-k-j, N-k} \tilde{\mathbf{C}}_N(-k) \quad \text{for } 0 \leq j \leq k, \quad (5.17)$$

hvor det for $\boldsymbol{\theta}_{N-k-j} = \mathbf{A}_{N-k-j, N-k} \boldsymbol{\theta}_{N-k} + \varepsilon$, hvor $\varepsilon \sim \mathcal{N}_n[\mathbf{0}, \boldsymbol{\Sigma}_\varepsilon]$, gælder, at $\mathbf{A}_{N-k-j, N-k} = \prod_{i=0}^{j-1} \mathbf{B}_{N-k-j+i}$ givet D_N .

◇

Bevis:

Fordelingerne af $(\boldsymbol{\theta}_{N-k} | D_N)$ for $0 \leq k \leq N$ i (5.16) haves af sætning 5.8, hvor $t = N$.

For at beregne kovarianserne i (5.17) bestemmes først kovariansen mellem to på hinanden følgende systemvektorer.

$$\begin{aligned} \text{Cov}(\boldsymbol{\theta}_{N-k}, \boldsymbol{\theta}_{N-k+1} | D_{N-k}) &= \text{Cov}(\boldsymbol{\theta}_{N-k}, \mathbf{G}_{N-k+1} \boldsymbol{\theta}_{N-k} + \boldsymbol{\omega}_{N-k+1} | D_{N-k}) \\ &= \mathbf{C}_{N-k} \mathbf{G}_{N-k+1}^T \\ &= \mathbf{C}_{N-k} \mathbf{G}_{N-k+1}^T \mathbf{R}_{N-k+1}^{-1} \mathbf{R}_{N-k+1} \\ &= \mathbf{B}_{N-k} \mathbf{R}_{N-k+1}. \end{aligned} \quad (5.18)$$

Sammenholdes (5.18) med (D.3) i sætning D.4, ses det, at $\mathbf{A}_{N-k, N-k+1} = \mathbf{B}_{N-k}$, idet $\text{Var}(\boldsymbol{\theta}_{N-k+1} | D_{N-k}) = \mathbf{R}_{N-k+1}$.

Ved benyttelse af korollar D.5 fås det, at

$$\mathbf{A}_{N-k-j, N-k} = \prod_{i=0}^{j-1} \mathbf{A}_{N-k-j+i, N-k-j+i+1} = \prod_{i=0}^{j-1} \mathbf{B}_{N-k-j+i},$$

hvorom det gælder, at $\boldsymbol{\theta}_{N-k-j} = \mathbf{A}_{N-k-j, N-k} \boldsymbol{\theta}_{N-k} + \varepsilon$ givet D_N . Herved kan kovariansen for to ikke på hinanden følgende systemvektorer bestemmes. Idet $\text{Var}(\boldsymbol{\theta}_{N-k} | D_N) = \tilde{\mathbf{C}}_N(-k)$ kendes fra sætning 5.8, haves den søgte kovarians, og sætningen er vist. $\square$

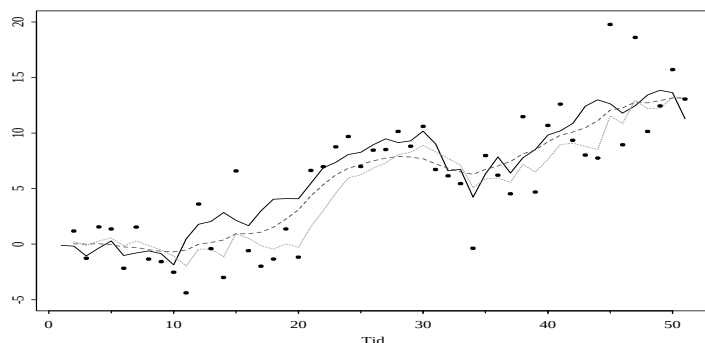
Den betingede simultane fordeling af det udglattede niveau givet D_N for en multivariat DLM følger umiddelbart af sætning 5.10, idet

$$\mathcal{L}(\boldsymbol{\mu}_1, \dots, \boldsymbol{\mu}_N | D_N) = \mathcal{L}(\mathbf{F}_1^T \boldsymbol{\theta}_1, \dots, \mathbf{F}_N^T \boldsymbol{\theta}_N | D_N).$$

I det følgende eksempel illustreres effekten af at udglatte den estimerede latente proces i forhold til Kalmanfiltrering af samme proces.

Eksempel 4

Som det ses af figur 5.7, giver estimation af den latente proces ved udglatning en mere glat struktur i forhold til den estimerede latente proces ved Kalmanfiltrering. Derved er det lettere at betragte langtidstendenser og perioder på den latente proces ud fra den udglattede proces.



Figur 5.7: Illustration af en univariat DLM med $V = 10$ og $W = 1$. Punkterne illustrerer observationerne, den fuldt optrukne linie illustrerer den simulerede latente proces, den punkterede linie illustrerer den Kalmanfiltrerede latente proces og den stiplede er den udglattede latente proces.

5.5 Opsummering

Som nævnt indledningsvist i dette kapitel er der i forbindelse med analyse af dynamiske lineære modeller tre essentielle redskaber til inferens af den latente proces, nemlig Kalmanfiltrering, prædiktions og udglatning. Kalmanfiltrering er gennemgået i afsnit 5.2, for den multivariate DLM, ligeledes er prædiktions af både den latente proces og af observationer gennemgået i afsnit 5.3, og endelig er udglatning af den latente proces præsenteret i afsnit 5.4. Alle tre afsnit er afsluttet med eksempler, der illustrerer effekten af henholdsvis Kalmanfiltrering, prædiktions og udglatning.

I tabel 5.1 gives en oversigt over de estimerede momenter for den latente proces ved henholdsvis Kalmanfiltrering, prædiktions og udglatning.

Kalman-filtrering	$\mathbb{E}[\boldsymbol{\theta}_t D_t] = \mathbf{m}_t$ $= \mathbf{a}_t + \mathbf{A}_t \mathbf{e}_t$ $\mathbb{V}\text{ar}(\boldsymbol{\theta}_t D_t) = \mathbf{C}_t$ $= \mathbf{R}_t - \mathbf{A}_t \mathbf{Q}_t \mathbf{A}_t^T$
Prædiktion	$\mathbb{E}[\boldsymbol{\theta}_{t+k} D_t] = \tilde{\mathbf{m}}_t(k)$ $= \mathbf{G}_{t+k} \tilde{\mathbf{m}}_t(k-1)$ $\mathbb{V}\text{ar}(\boldsymbol{\theta}_{t+k} D_t) = \tilde{\mathbf{C}}_t(k)$ $= \mathbf{G}_{t+k} \tilde{\mathbf{C}}_t(k-1) \mathbf{G}_{t+k}^T + \mathbf{W}_{t+k},$ hvor $\tilde{\mathbf{m}}_t(0) = \mathbf{m}_t$ og $\tilde{\mathbf{C}}_t(0) = \mathbf{C}_t$
Udglatning	$\mathbb{E}[\boldsymbol{\theta}_{t-k} D_t] = \tilde{\mathbf{m}}_t(-k)$ $= \mathbf{m}_{t-k} + \mathbf{B}_{t-k} (\tilde{\mathbf{m}}_t(-k+1) - \mathbf{a}_{t-k+1})$ $\mathbb{V}\text{ar}(\boldsymbol{\theta}_{t-k} D_t) = \tilde{\mathbf{C}}_t(-k)$ $= \mathbf{C}_{t-k} + \mathbf{B}_{t-k} (\tilde{\mathbf{C}}_t(-k+1) - \mathbf{R}_{t-k+1}) \mathbf{B}_{t-k}^T,$ hvor $\tilde{\mathbf{m}}_t(0) = \mathbf{m}_t$ og $\tilde{\mathbf{C}}_t(0) = \mathbf{C}_t$

Tabel 5.1: Oversigt over første og andet moment i den estimerede latente proces.

Kapitel 6

Opstilling af model

Parametrene i Bergmans minimalmodel er traditionelt blevet estimeret ved hjælp af ikke-lineær regression, jævnfør Hansen et al. (2000). I dette kapitel vil en anden metode til estimation af parametrene blive introduceret.

Data fra den intravenøse glukosetolerance test består af målinger af glukose- og insulinkoncentrationer i plasma observeret over et tidsrum, og der er grund til at antage, at en observation $\mathbf{y}_t$ er korreleret med foregående observationer $\mathbf{y}_{t-j}$, for $j = 1, \dots, t-1$. Denne afhængighed af foregående observationer kan dog antages at aftage, hvis j øges. Som beskrevet i afsnit 5.1.1 er en sådan afhængighedsstruktur mellem de stokastiske variable indbygget i dynamiske lineære modeller. Estimeres parametrene i Bergmans minimalmodel ved anvendelse af en dynamisk lineær model, bliver en stokastisk variation i form af stokastisk systemstøj inkorporeret. Dette sker til forskel fra estimation ved hjælp af ikke-lineær regression, der udelukkende tager højde for en systematisk variation.

Hensigten med dette kapitel er at opstille en dynamisk lineær model med udgangspunkt i den modificerede version af Bergmans minimalmodel, som blev præsenteret i afsnit 4.3.

6.1 Opstilling af model: kendte parametre

Da minimalmodellen er udarbejdet til at beskrive organismens glukose- og insulinkinetik og -dynamik i forbindelse med den intravenøse glukosetolerance test, er det denne test, den efterfølgende model vil blive opstillet med henblik på. En tilsvarende modellering af glukose- og insulinkinetikken og -dynamikken for den orale glukosetolerance test udføres ikke i dette speci-

ale af tidsmæssige årsager samt af det faktum, at en kompartment-model i forbindelse med den orale testprocedure ikke er fuldt udviklet. Eksempelvis er der formuleret en model, der udelukkende betragter insulinsekretionen og derfor ikke giver en modellering af glukosekinetikken, jævnfør Breda et al. (2002).

I afsnit 4.3 blev de tre differentialligninger knyttet til Bergmans minimal-model præsenteret. I det følgende vil notationen for tilvæksten af de tidsafhængige variable være $\dot{G} = dG/dt$, $\dot{I} = dI/dt$ samt $\dot{X} = dX/dt$, hvorved ligningerne er givet ved

$$\begin{aligned}\dot{G} &= P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \\ \dot{I} &= \gamma(G(t) - h)^+ + P_4(I(t) - I_b) \\ \dot{X} &= P_2X(t) + P_3(I(t) - I_b) = P_2X(t) - S_I P_2(I(t) - I_b),\end{aligned}\tag{6.1}$$

hvor $S_I = -P_3/P_2$ er insulinfølsomheden. En sammenligning af ligning (6.1) med ligning (4.17) i afsnit 4.3 viser, at vi her har valgt at benytte modellen med $q(t) = 1$.

Parametrene $\psi^T = (P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma, G_b, I_b)$ antages som udgangspunkt at være kendte parametre.

De ovenstående differentialligninger kan omskrives til logaritmisk form, hvilket er fordelagtigt, idet der skal foretages en logaritmetransformation af glukose- og insulinkoncentrationerne, før data kan antages at være normalfordelt, jævnfør afsnit 2.2. Da størrelserne G og I er koncentrationsmålinger og dermed positive, kan logaritmetransformationen foretages, og den logaritmiske form opnås ved følgende omskrivning:

$$\frac{dG(t)}{dt} = P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad \Rightarrow \quad \frac{d \ln G(t)}{dt} = P_1 - X(t) - \frac{P_1 G_b}{G(t)}.$$

Ved tilsvarende omskrivning af $\dot{I}$ og $\dot{X}$ fås

$$\begin{aligned}\dot{g} = f_g(g, i, x) &= P_1 - X(t) - \frac{P_1 G_b}{G(t)} \\ &= P_1 - \exp(x(t)) - P_1 G_b \exp(-g(t))\end{aligned}\tag{6.2}$$

$$\begin{aligned}\dot{i} = f_i(g, i, x) &= \frac{\gamma(G(t) - h)^+ - P_4 I_b}{I(t)} + P_4 \\ &= (\gamma(\exp(g(t)) - h)^+ - P_4 I_b) \exp(-i(t)) + P_4\end{aligned}\tag{6.3}$$

$$\begin{aligned}\dot{x} = f_x(g, i, x) &= P_2 - S_I P_2 \frac{I(t) - I_b}{X(t)} \\ &= P_2 - (S_I P_2 \exp(i(t)) - I_b) \exp(-x(t)),\end{aligned}\tag{6.4}$$

hvor $g = \ln G$, $i = \ln I$ og $x = \ln X$.

For at kunne benytte de ovenstående ligninger i en dynamisk lineær model skal de enkelte ligninger diskretiseres, idet den observerede tidsrække og den latente proces er diskret. Ved diskretiseringen skal der vælges et tidsinterval Δt , der bestemmes ud fra to kriterier.

- (i) Diskretiseringsfejlen må ikke blive for stor.
- (ii) Alle observationstidspunkter skal kunne skrives som et multiplum af Δt .

For det nærværende datasæt kan tidsintervallet fastsættes til ét minut, da dette er det korteste tidsinterval mellem to observationer i den intravenøse glukosetolerance test. Ved valg af dette tidsinterval er kriterie (ii) opfyldt, da alle observationer er foretaget ved heltallig minutangivelse. Vi har således valgt at benytte $\Delta t = 1$ gennem de følgende udledninger.

Tidsintervallet kunne ligeledes vælges til for eksempel et halvt minut.

Idet $\Delta t = 1$, fås følgende omskrivning af differenskvotienten for g , hvor $g_t = g(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{g_t - g_{t-\Delta t}}{\Delta t} &\cong f_g(g_{t-\Delta t}, i_{t-\Delta t}, x_{t-\Delta t}) \\ \Downarrow \\ g_t - g_{t-1} &\cong f_g(g_{t-1}, i_{t-1}, x_{t-1}) \end{aligned}$$

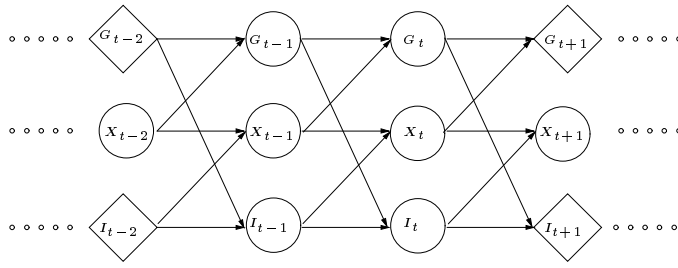
På tilsvarende vis kan differentialligningerne for i og x diskretiseres, hvilket resulterer i følgende koblede differensligninger:

$$g_t - g_{t-1} \cong f_g(g_{t-1}, i_{t-1}, x_{t-1}) \quad (6.5)$$

$$i_t - i_{t-1} \cong f_i(g_{t-1}, i_{t-1}, x_{t-1}) \quad (6.6)$$

$$x_t - x_{t-1} \cong f_x(g_{t-1}, i_{t-1}, x_{t-1}). \quad (6.7)$$

Diskretiseringen leder til en ny afhængighedsstruktur imellem de tre ligninger. Denne struktur er illustreret i figur 6.1.



Figur 6.1: Grafisk illustration af afhængigheden mellem de tre differensligninger. Cirklerne illustrerer ikke-observeret data, mens romberne illustrerer observeret data. Til tidspunkterne $t-1$ og t er der ikke foretaget observationer.

Umiddelbart kan ligningerne (6.5), (6.6) og (6.7) ikke formuleres som en DLM, da de ikke er lineære. Ligningerne skal derfor lineariseres, hvilket gøres ved at benytte en førsteordens Taylorudvikling af $(f_g, f_i, f_x) = \mathbf{f}^T$ i $(g_{t-1}, i_{t-1}, x_{t-1}) = \mathbf{z}^T$ omkring $(\hat{g}_{t-1}, \hat{i}_{t-1}, \hat{x}_{t-1}) = \hat{\mathbf{z}}^T$ på følgende vis

$$\mathbf{f}(\mathbf{z}) \cong \mathbf{f}(\hat{\mathbf{z}}) + D\mathbf{f}(\hat{\mathbf{z}})(\mathbf{z} - \hat{\mathbf{z}})$$

⇓

$$\begin{pmatrix} g_t \\ i_t \\ x_t \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} g_{t-1} \\ i_{t-1} \\ x_{t-1} \end{pmatrix} \cong \begin{pmatrix} f_g(\hat{\mathbf{z}}) \\ f_i(\hat{\mathbf{z}}) \\ f_x(\hat{\mathbf{z}}) \end{pmatrix} + D\mathbf{f}(\hat{\mathbf{z}}) \cdot \left[\begin{pmatrix} g_{t-1} \\ i_{t-1} \\ x_{t-1} \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \hat{g}_{t-1} \\ \hat{i}_{t-1} \\ \hat{x}_{t-1} \end{pmatrix} \right], \quad (6.8)$$

hvor

$$D\mathbf{f}(\hat{\mathbf{z}}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_g}{\partial g} & \frac{\partial f_g}{\partial i} & \frac{\partial f_g}{\partial x} \\ \frac{\partial f_i}{\partial g} & \frac{\partial f_i}{\partial i} & \frac{\partial f_i}{\partial x} \\ \frac{\partial f_x}{\partial g} & \frac{\partial f_x}{\partial i} & \frac{\partial f_x}{\partial x} \end{bmatrix} \bigg|_{\begin{pmatrix} \hat{g}_{t-1} \\ \hat{i}_{t-1} \\ \hat{x}_{t-1} \end{pmatrix}}.$$

Omskrives Taylorudviklingen i ligning (6.8) fås følgende:

$$\begin{pmatrix} g_t \\ i_t \\ x_t \end{pmatrix} \cong \mathbf{b}_t + \mathbf{G}_t \cdot \begin{pmatrix} g_{t-1} \\ i_{t-1} \\ x_{t-1} \end{pmatrix}, \quad (6.9)$$

hvor

$$\mathbf{b}_t = \mathbf{f}(\hat{\mathbf{z}}) - D\mathbf{f}(\hat{\mathbf{z}}) \cdot \hat{\mathbf{z}} \quad \text{og} \quad \mathbf{G}_t = \mathbf{I}_3 + D\mathbf{f}(\hat{\mathbf{z}}).$$

I det foregående er der udledt et approksimativt udtryk for systemligningen, jævnfør ligning (6.9), og i forhold til den dynamiske lineære model haves at:

$$\mathbf{y}_t = \begin{pmatrix} g_t \\ i_t \end{pmatrix} \quad \text{og} \quad \boldsymbol{\theta}_t = \begin{pmatrix} g_t \\ i_t \\ x_t \end{pmatrix}.$$

Det bør bemærkes, at de observerede værdier til tiden t ikke er (g_t, i_t) , men $(\exp(g_t), \exp(i_t))$.

6.2 Opstilling af model: ukendte parametre

Parametrene $\boldsymbol{\psi}^T = (P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma, G_b, I_b)$ er undervejs i udledningen i afsnit 6.1 blevet betragtet som kendte. I praksis skal disse parametre estimeres på baggrund af datasættet. Den basale glukose- og insulinkoncentration henholdsvis G_b og I_b kan estimeres for hver forsøgsperson ved et gennemsnit af de tre målinger forud for glukoseinjektion. Herefter indgår disse estimerede værdier i ligningerne som faste værdier til alle tidspunkter. De øvrige parametre kan estimeres ved at lade parametrene i $\boldsymbol{\varphi}^T = (P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma)$ indgå i systemligningen som en del af den latente proces $\boldsymbol{\theta}$. Ved Kalmanfiltrering og udglatning estimeres de således ved den betingede middelværdi givet data, det vil sige henholdsvis $\hat{\boldsymbol{\varphi}} = \mathbb{E}[\boldsymbol{\varphi}|D_t]$ og $\hat{\boldsymbol{\varphi}} = \mathbb{E}[\boldsymbol{\varphi}|D_N]$.

Denne estimeringsmetode af parametre vil blive gennemgået i flere detaljer i det følgende.

For at inkorporere parametrene i systemvektoren, opstilles denne ved:

$$\boldsymbol{\theta}_t = \left. \begin{pmatrix} g_t \\ i_t \\ x_t \\ \boldsymbol{\varphi} \end{pmatrix} \right\} \begin{array}{l} \text{variable, der er observerbare.} \\ \text{variable, der ikke er observerbare.} \\ \text{tidsuafhængige parametre.} \end{array}$$

Analogt til den gennemgåede modelopstilling i afsnit 6.1 opstilles differentialligningerne for systemligningen.

$$\dot{\boldsymbol{\theta}}(t) = \begin{pmatrix} \dot{g}(t) \\ \dot{i}(t) \\ \dot{x}(t) \\ \dot{\boldsymbol{\varphi}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_g(g, i, x, \boldsymbol{\varphi}^T) \\ f_i(g, i, x, \boldsymbol{\varphi}^T) \\ f_x(g, i, x, \boldsymbol{\varphi}^T) \\ \mathbf{0} \end{pmatrix}, \quad (6.10)$$

hvor f_g, f_i og f_x kendes fra ligning (6.2), (6.3) og (6.4). Desuden gælder det, at $\dot{\boldsymbol{\varphi}} = \mathbf{0}$, da parametrene er tidsuafhængige.

Strategien er at diskretisere og dernæst linearisere (6.10). Dette gøres som tidligere ved at opstille differenskvotienten og sætte $\Delta t = 1$, derved fås de

koblede differensligninger ved

$$\boldsymbol{\theta}_t - \boldsymbol{\theta}_{t-1} \cong \begin{pmatrix} \dot{g}(t-1) \\ \dot{i}(t-1) \\ \dot{x}(t-1) \\ \dot{\varphi} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_g(g_{t-1}, i_{t-1}, x_{t-1}, \varphi^T) \\ f_i(g_{t-1}, i_{t-1}, x_{t-1}, \varphi^T) \\ f_x(g_{t-1}, i_{t-1}, x_{t-1}, \varphi^T) \\ \mathbf{0} \end{pmatrix},$$

hvor $\boldsymbol{\theta}_t = \boldsymbol{\theta}(t)$.

Idet $\boldsymbol{\theta}_t$ er udvidet til også at inkludere parametrene, lineariseres der ved en førsteordens Taylorudvikling af differensen $\boldsymbol{\theta}(t) - \boldsymbol{\theta}(t-1) = \boldsymbol{\theta}_t - \boldsymbol{\theta}_{t-1}$ omkring en fast værdi $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}^T = (\hat{g}_{t-1}, \hat{i}_{t-1}, \hat{x}_{t-1}, \hat{\varphi}^T)$, hvorved det fås, at

$$\boldsymbol{\theta}_t - \boldsymbol{\theta}_{t-1} \cong \mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) + D\mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) (\boldsymbol{\theta}_{t-1} - \hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}), \quad (6.11)$$

hvor

$$D\mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) = \begin{bmatrix} \nabla f_g(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) \\ \nabla f_i(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) \\ \nabla f_x(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) \\ \nabla f_\varphi(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \nabla f_g(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) \\ \nabla f_i(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) \\ \nabla f_x(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) \\ \mathbf{0} \end{bmatrix}.$$

I gradienten af de respektive funktioner er der differentieret med hensyn til både g, i, x og parametrene i φ .

Ved omorganisering af (6.11) fås et udtryk for *systemligningen*, som nu inkluderer parametrene:

$$\boldsymbol{\theta}_t \cong (\mathbf{I}_9 + D\mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1})) \boldsymbol{\theta}_{t-1} + \mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) - D\mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) \cdot \hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}$$

$\Downarrow$

$$\boldsymbol{\theta}_t = \mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1} + \mathbf{b}_t + \tilde{\boldsymbol{\omega}}_t, \quad (6.12)$$

hvor $\mathbf{G}_t = \mathbf{I}_9 + D\mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1})$, og $\mathbf{b}_t = \mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) - D\mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}) \cdot \hat{\boldsymbol{\theta}}_{t-1}$. Støjleddet $\tilde{\boldsymbol{\omega}}_t$ inkluderer diskretiserings- og lineariseringsfejl samt stokastisk systemfejl. Det antages desuden, at støjfølgen givet ved $\tilde{\boldsymbol{\omega}}$ er multivariat normalfordelt ved $\tilde{\boldsymbol{\omega}}_t \sim \mathcal{N}_9[\mathbf{0}, \mathbf{W}_t]$.

Systemligningen for den udledte model givet i (6.12) adskiller sig fra den systemligning, der blev præsenteret i definition 5.1 af en DLM, idet der i ovenstående systemligning er adderet en vektor $\mathbf{b}_t$. Denne vektor kan inkluderes i støjleddet, således at systemligningen er givet ved

$$\boldsymbol{\theta}_t = \mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1} + \boldsymbol{\omega}_t, \text{ hvor } \boldsymbol{\omega}_t \sim \mathcal{N}_9[\mathbf{b}_t, \mathbf{W}_t].$$

Idet $\mathbb{E}[\boldsymbol{\omega}_t] \neq \mathbf{0}$ skal korollar 5.3 og 5.7 benyttes ved henholdsvis Kalmanfiltrering og prædiktions af den latente proces.

Observationsligningen, der associeres til den netop udledte systemligning, bliver herved:

$$\mathbf{y}_t = \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t + \boldsymbol{\nu}_t \quad \text{for } \mathbf{y}_t = \begin{pmatrix} g_t \\ i_t \end{pmatrix}$$

hvor

$$\mathbf{F}_t^T = \begin{cases} \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \mathbf{0}^T \\ 0 & 1 & 0 & \mathbf{0}^T \end{bmatrix} & \text{for de tidspunkter } t, \text{ hvor } g_t \text{ og } i_t \text{ observeres,} \\ \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \mathbf{0}^T \\ 0 & 0 & 0 & \mathbf{0}^T \end{bmatrix} & \text{for de tidspunkter } t, \text{ hvor } g_t \text{ og } i_t \text{ ikke observeres.} \end{cases}$$

Første og anden kolonne i $\mathbf{F}_t^T$ relaterer således til g_t og i_t , tredje kolonne til x_t , og resten af $\mathbf{F}_t^T$ relaterer til de ikke observerbare parametre i $\boldsymbol{\varphi}$. Størrelsen $\boldsymbol{\nu}_t$ er observationsstøj og antages at være to-dimensionelt normalfordelt ved $\boldsymbol{\nu}_t \sim \mathcal{N}_2[\mathbf{0}, \mathbf{V}_t]$.

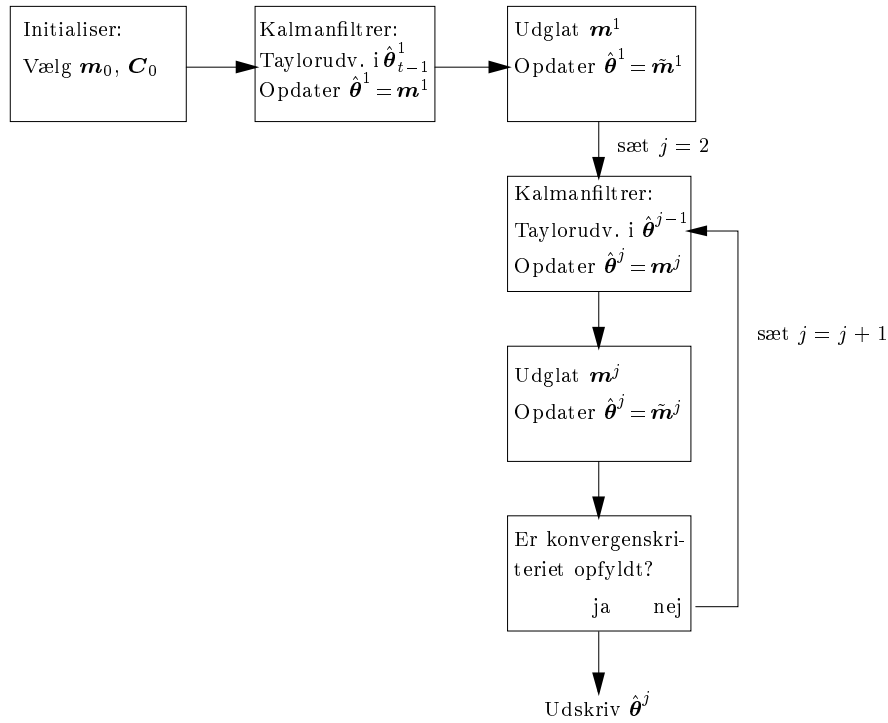
Endelig skal *begyndelsesinformationen* fastsættes, hvilket gøres ved at give et estimat af første og andet moment for $(\boldsymbol{\theta}_0|D_0)$. Bestemmelse af begyndelsesinformationen vil blive behandlet i afsnit 7.1.

Når variansmatricerne $\mathbf{V}_t$ og $\mathbf{W}_t$ kendes, kan algoritmen for opdatering af $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ udføres. Vurdering af variansmatricerne $\mathbf{V}_t$ og $\mathbf{W}_t$ vil blive behandlet yderligere i afsnit 6.2.1 og 7.1.

Estimation af den latente proces udføres herefter ved benyttelse af det såkaldte *udvidede Kalmanfilter*, hvor begrebet udvidede relaterer til, at de ikke-lineære ligninger lineariseres ved Taylorudviklinger. Herved opnås et estimat for den latente proces. Efter udglatning anvendes det udglattede estimat for den latente proces i endnu en Taylorudvikling, hvorved der formentlig fås en bedre approksimering, og endnu en Kalmanfiltrering og udglatning vil give et bedre estimat. Da der således Taylorudvikles gentagne gange i forbindelse med gentagne Kalmanfiltreringer og udglatninger, er algoritmen, der er vist i det efterfølgende diagram, kendt under betegnelsen *det itererede udvidede Kalmanfilter*.

Algoritme 6.1 (Opdatering af $\hat{\theta}$)

Opstil den approksimative DLM ved $\{F_t, G_t, V_t, W_t\}$.



Størrelsen m^j betegner tidsrækken af Kalmanfiltrerede estimer for θ fra den j 'te iteration af algoritmen, og $\tilde{m}^j$ betegner tidsrækken af udglattede estimer for θ fra den j 'te iteration.

Begyndelsesestimatet $\hat{\theta}^1$, der skal vælges til brug ved første gennemkørsel for $j = 1$ af algoritme 6.1, fastsættes ved rekursivt at bestemme $\hat{\theta}_t^1$ ved Taylorudvikling omkring $\hat{\theta}_{t-1}^1$, det vil sige $\hat{\theta}_t^1 = m_{t-1}^1$ fra første iteration. Herved fås et udtryk for systemligningen ved første iteration:

$$\theta_t \cong (I_9 + Df(m_{t-1}^1)) \theta_{t-1} + f(m_{t-1}^1) - Df(m_{t-1}^1) \cdot m_{t-1}^1.$$

Den første $\hat{\theta}$ opstilles derfor ikke forud for gennemkørsel $j = 1$ af algoritmen, men sideløbende hermed.

I de efterfølgende gennemkørsler for $j = 2, 3, \dots$ af algoritmen haves et

estimat for θ^j ved den $(j-1)$ 'te udglatning, hvorved systemligningen ved iterationerne $j = 2, 3, \dots$ kan udtrykkes ved

$$\begin{aligned}\theta_t &\cong \left(\mathbf{I}_9 + D\mathbf{f}(\tilde{\mathbf{m}}_N^{j-1}(-N+t)) \right) \theta_{t-1} \\ &\quad + \mathbf{f}(\tilde{\mathbf{m}}_N^{j-1}(-N+t)) - D\mathbf{f}(\tilde{\mathbf{m}}_N^{j-1}(-N+t)) \cdot \tilde{\mathbf{m}}_N^{j-1}(-N+t).\end{aligned}$$

Som beskrevet i afsnit 2.2 er der ikke foretaget observationer på glukose- og insulinkoncentrationer for hvert minut. Det vil sige, det er ikke muligt at udføre Kalmanfiltrering til de tidspunkter, hvor der ikke er foretaget observation. Kalmanfiltreringen udføres derfor ved at subsample, det vil sige, til de manglende observationstidspunkter prædikteres $\hat{\theta}_i$, jævnfør sætning 5.5 og korollar 5.7.

6.2.1 Vurdering af lineariseringsfejl

Systemstøjen indeholder de fejl, der kan antages at være fremkommet ved diskretisering og linearisering af de tre differentialligninger (6.2), (6.3) og (6.4) samt en stokastisk systemfejl. Den del af systemstøjen, der skyldes lineariseringsfejl, kan vurderes ud fra følgende overvejelser.

I systemligningen haves det for hver indgang k i θ , at

$$\begin{aligned}\theta_{tk} &= \theta_{t-1k} + f_k(\mathbf{m}_{t-1}) + \nabla f_k(\mathbf{m}_{t-1})(\theta_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1}) + \tilde{\omega}_{tk} \\ &\cong \theta_{t-1k} + f_k(\theta_{t-1}) + \frac{1}{2}(\theta_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1})^T \mathbf{H}_{tk}(\mathbf{m}_{t-1})(\theta_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1}),\end{aligned}\quad (6.13)$$

hvor det antages, at $\tilde{\omega}_t$ er den fejl, der fremkommer ved Taylorudviklingen, hvor $f_k(\theta_{t-1}) = f_k(\mathbf{m}_{t-1}) + \nabla f_k(\mathbf{m}_{t-1})(\theta_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1})$ og $\mathbf{H}_{tk} = \partial(\nabla f_k)/\partial \theta_t^T$.

Størrelsen af fejlen kan jævnfør ligning (6.13) vurderes ved

$$\mathbb{E} \left[\frac{1}{2}(\theta_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1})^T \mathbf{H}_{tk}(\mathbf{m}_{t-1})(\theta_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1}) \right].$$

Denne vurdering gøres ligeledes for den k 'te koordinat i θ_t , og således fås, at

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \mathbb{E} [\text{tr} ((\boldsymbol{\theta}_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1})^T \mathbf{H}_{tk}(\mathbf{m}_{t-1})(\boldsymbol{\theta}_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1}))] \\
&= \frac{1}{2} \mathbb{E} [\text{tr} (\mathbf{H}_{tk}(\mathbf{m}_{t-1})(\boldsymbol{\theta}_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1})^T (\boldsymbol{\theta}_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1}))] \\
&= \frac{1}{2} \text{tr} (\mathbb{E} [\mathbf{H}_{tk}(\mathbf{m}_{t-1})(\boldsymbol{\theta}_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1})^T (\boldsymbol{\theta}_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1})]) \\
&= \frac{1}{2} \text{tr} (\mathbf{H}_{tk}(\mathbf{m}_{t-1}) \mathbb{E} [(\boldsymbol{\theta}_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1})^T (\boldsymbol{\theta}_{t-1} - \mathbf{m}_{t-1})]) \\
&= \frac{1}{2} \text{tr} (\mathbf{H}_{tk}(\mathbf{m}_{t-1}) \mathbb{V}\text{ar} (\boldsymbol{\theta}_{t-1} | D_{t-1})) \tag{6.14} \\
&= \frac{1}{2} \text{tr} (\mathbf{H}_{tk}(\mathbf{m}_{t-1}) \mathbf{C}_{t-1}) \tag{6.15}
\end{aligned}$$

Ved den første gennemkørsel for $j = 1$ af det itererede udvidede Kalmanfilter kan den del af systemstøjen, der er fremkommet ved Taylorudviklingen, således bestemmes ved en diagonalmatrix, hvor vurderingen af lineariseringsfejlen, jævnfør ligning (6.15), er beregnet for hver indgang i $\boldsymbol{\theta}_t$.

Tilsvarende kan den del af systemstøjen, der er fremkommet ved Taylorudviklingen, for de efterfølgende gennemløb af Kalmanfiltrering, jævnfør algoritme 6.1, bestemmes ved en Taylorudvikling i den udglattede værdi af den latente proces fra den foregående iteration. Dette svarer til at erstatte $\mathbf{m}_{t-1}$ med $\tilde{\mathbf{m}}_t$ samt $\mathbb{V}\text{ar} (\boldsymbol{\theta}_{t-1} | D_{t-1})$ i ligning (6.14) med $\mathbb{V}\text{ar} (\boldsymbol{\theta}_t | D_N) = \tilde{\mathbf{C}}_N(-N + t)$.

Hermed haves en vurdering af den del af systemstøjen, der er fremkommet ved Taylorudvikling. Den mulige diskretiserings- og systemfejl bør også inkluderes, hvilket vil blive behandlet yderligere i afsnit 7.1.

Kapitel 7

Dataanalyse

I dette kapitel analyseres det datasæt, der blev præsenteret i afsnit 2.2. Kapitlet er delt op i flere afsnit. De første tre afsnit specificerer model og metode bag analysen. De næste afsnit er opdelt efter hver sit analytiske formål.

7.1 Specifikation af model

I afsnit 6.2 udledes en DLM formuleret på baggrund af den modificerede udgave af Bergmans minimalmodel. Observationsligningen og systemligningen for modellen blev her udledt til:

$$\begin{aligned} \mathbf{y}_t &= \mathbf{F}_t^T \boldsymbol{\theta}_t + \boldsymbol{\nu}_t, & \text{hvor det antages, at } \boldsymbol{\nu}_t &\sim \mathcal{N}_2[\mathbf{0}, \mathbf{V}_t], \\ \boldsymbol{\theta}_t &= \mathbf{G}_t \boldsymbol{\theta}_{t-1} + \boldsymbol{\omega}_t, & \text{hvor det antages, at } \boldsymbol{\omega}_t &\sim \mathcal{N}_9[\mathbf{b}_t, \mathbf{W}_t], \end{aligned}$$

og hvor observationsvektoren og systemvektoren er givet ved henholdsvis

$$\mathbf{y}_t^T = (g_t, i_t) \quad \text{og} \quad \boldsymbol{\theta}_t^T = (g_t, i_t, x_t, P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma).$$

Regressionsmatricen blev i samme afsnit fastsat ved

$$\mathbf{F}_t^T = \begin{cases} [\mathbf{I}_2 \mathbf{O}] & \text{for de tidspunkter } t, \text{ hvor } g_t \text{ og } i_t \text{ observeres,} \\ [\mathbf{O} \mathbf{O}] & \text{for de tidspunkter } t, \text{ hvor } g_t \text{ og } i_t \text{ ikke observeres.} \end{cases}$$

Systemudviklingsmatricen $\mathbf{G}_t$ og middelværdien $\mathbf{b}_t$ for systemstøjen blev bestemt ved henholdsvis

$$\mathbf{G}_t = \mathbf{I}_9 + D\mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}) \quad \text{og} \quad \mathbf{b}_t = \mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}) - D\mathbf{f}(\hat{\boldsymbol{\theta}}) \cdot \hat{\boldsymbol{\theta}},$$

hvor $\mathbf{f}^T = (f_g, f_i, f_x, P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma)$ og $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ er den estimerede værdi af $\boldsymbol{\theta}$ ved henholdsvis Kalmanfiltrering og udglatning.

Analysen påbegyndes to minutter efter glukoseinjektionen, idet dette er den første observation efter injektionen.

En videre beskrivelse af data ved modellen og efterfølgende anvendelse af algoritme 6.1 kræver fastsættelse af begyndelsesinformationen $\mathbf{m}_0$ og $\mathbf{C}_0$ samt variansmatricerne $\mathbf{V}_t$ og $\mathbf{W}_t$.

Begyndelsesinformation:

Første og anden indgang i $\mathbb{E}[\boldsymbol{\theta}_0|D_0]$ kan bestemmes ved gennemsnittet af observationen til det 2. minut for alle personer. Desuden kan det antages, at $X_0 = 0$ før injektion af glukose, jævnfør Bergman et al. (1981). Begyndelsesestimatet for P_1 , P_2 og S_I er fastsat efter konsultation med Aage Vølund, Novo Nordisk, mens begyndelsesestimerne for P_4 , h og γ er sat lig nul, da der ikke haves viden om disse. Således haves $\boldsymbol{\varphi}^T = (P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma) = (-0.02005, -0.02, 0, 0.36, 0, 0)$. Til fastsættelse af begyndelsesvariansen på glukose og insulin beregnes variansen af observationerne til det 2. minut for alle personer. Begyndelsesvariansen på X kan fastsættes ved en lille værdi, idet det teoretisk set vides, at denne begyndelsesværdi er lig nul for $t = 0$. Der er derimod stor usikkerhed forbundet med estimation af begyndelsesinformationens øvrige indgange, hvorfor disse tillægges stor varians.

Støjfølger:

Til fastsættelse af observations- og systemstøj er det ideelle at estimere disse støjled ved maksimum likelihood estimation. Teorien bag maksimum likelihood estimation er gennemgået i appendiks A.2, og maksimum likelihood estimation vil kunne implementeres i programmet for Kalmanfilteret. Dog vil der i estimationen af parametrene indgå en beregningstung løkke, der kræver mange iterationer, idet Kalmanfilteret skal gennemkøres for alle kombinationer af estimater for diagonalindgangene i variansmatricerne, som er henholdsvis to og ni dimensionelle. Af tidsmæssige årsager, og fordi vi har valgt at prioritere analyse af den formulerede model højere, anvender vi i dette speciale en mere pragmatisk tilgang til vurdering af variansmatricerne. Vurderingsmetoden af de to typer af støjfølger gennemgås i det følgende.

Observationsstøj:

Jævnfør afsnit 2.2.3 kan det antages, at observationsstøjen er normalfordelt. Variansmatricen for observationsstøjen $\boldsymbol{\nu}_t$ vil blive vurderet på baggrund af de observationer, der ligger forud for injektion af glukose. Da disse målinger er taget inden glukoseinjektion og efter 12 timers faste, ville det, hvis målestøj kunne undgås, kunne forventes, at disse målinger var ens. Målestøjen antages at være ens for alle forsøgspersoner. Den vil derfor kunne beregnes ved et populationsgennemsnit af den empiriske varians på de målinger, der er taget før injektion af glukose.

Det antages endvidere, at variansen på observationsstøjen er konstant gennem hele forsøgsperioden, det vil sige $\mathbf{V}_t = \mathbf{V}$.

Systemstøj:

Det antages, at systemstøjen er normalfordelt.

For fastsættelse af variansen på systemstøjen, er der, som beskrevet i afsnit 6.2.1, tre fejllid, der skal tages højde for, det vil sige lineariseringsfejl, diskretiseringsfejl samt stokastisk systemfejl. Vi har i bestemmelsen af systemstøjen taget en meget pragmatisk tilgangsvinkel, idet vi har vurderet lineariseringsfejlen, som beskrevet i afsnit 6.2.1 og i øvrigt på baggrund af data vurderet den resterende systemstøj.

Systemfejlen kan vurderes ved at betragte data og vurdere ændringerne heri fra tidspunkt t til det efterfølgende tidspunkt $t + 1$ for alle forsøgspersoner. Dette gøres ved at betragte de absolutte differenser mellem to på hinanden følgende observationer. Populationsgennemsnittet af disse sættes lig to standardafvigelser, hvorved der fås en vurdering af variansen på systemfejlen. Som systemfejl for parameteren X anvendes en værdi proportional med den beregnede værdi for systemfejl af insulinkoncentrationen, da der ikke vides andet om parameteren X . De tre vurderede varianser for systemfejlen adderes med de pågældende tre indgange i diagonalen af den varians, der er fremkommet ved vurdering af lineariseringsfejl.

Inkorporering af ekstern information:

Da der er viden om, at observationerne af insulinkoncentrationen stiger betydeligt ved tolbutamidinjektionen ved tidspunkt $t = 20$, inkorporeres denne viden i modellen, hvorved den gøres til en åben model. Anden indgang i a priori middelværdien for $(\boldsymbol{\theta}_{20}|D_{19})$ adderes således med gennemsnitstilvæksten i insulinkoncentrationen fra $t = 19$ til $t = 22$. Det vil sige $\omega_{20}(I) \sim \mathcal{N}[\tilde{b}_{20}(I), \tilde{W}_{20}(I)]$, hvor $\tilde{b}_{20}(I)$ vurderes ved den gennemsnitlige stigning af insulinkoncentrationen adderet til $b_{20}(I)$, og $\tilde{W}_{20}(I)$ vurderes ved variansen af denne stigning adderet til $W_{20}(I)$.

Justering af begyndelsesinformation:

Som beskrevet tidligere blev estimatet for begyndelsesinformationen $\mathbf{m}_0$ for de sidste seks parametre i $\boldsymbol{\theta}_t$ fastsat ved sammenligning med tidligere resultater. Denne information kan forbedres efter en udførsel af algoritme 6.1 på data. Parameterestimerne konvergerer efter et antal iterationer, jævnfør afsnit 7.4, og disse estimerede parametre anvendes som ny begyndelsesinformation i modellen. Algoritmen udføres herefter igen, hvormed det kan forventes, at parametrene konvergerer hurtigere end ved første gennemkørsel af algoritmen.

7.2 Anvendte analyseredskaber

Vi har ikke haft kendskab til software-pakker, hvori vi umiddelbart kunne formulere den opstillede model. Vi har derfor i dette speciale selv programmeret alt, der har været nødvendigt for at udføre algoritme 6.1. Fordelen ved selv at programmere er muligheden for umiddelbart at lave ændringer i programmerne, eksempelvis inkorporering af ekstern information. En ulempe er, udover et stort tidsforbrug, at muligheden for fejl i programmeringen er en kendsgerning.

Vi begyndte med at programmere i **S-plus**, men eftersom algoritmerne blev mere og mere omfangsrige, fandt vi, at S-plus udførte dem for langsomt. Derfor skiftede vi til software-pakken **R**. R er et frit tilgængeligt software, som kan findes på hjemmesiden www.sunsite.dk/R.

7.3 Udgangspunkt for dataanalysen

Målet for denne dataanalyse er dels en bedømmelse af anvendeligheden af algoritme 6.1 til estimation af de parametre, der indgår i Bergmans minimalmodel, dels at undersøge sammenspillet mellem glukose og insulin i menneskets organisme modelleret ved Bergmans minimalmodel formuleret som en gaussisk DLM. Analysen er derfor delt op i flere afsnit, som omhandler bedømmelse af algoritmen, samt den ønskede analyse af samspillet mellem glukose og insulin. Hvert punkt herunder svarer til et afsnit.

- (7.4) Der gives en vurdering af, om det itererede udvidede Kalmanfilter udglatte i forhold til observationerne, samt i hvor høj grad det itererede udvidede Kalmanfilter lader estimererne for de tidsafhængige parametre i Bergmans minimalmodel konvergere.
- (7.5) Idet stikprøvepopulationen er delt op i to grupper henholdsvis IGT- og NGT-gruppen, er det muligt at foretage en komparativ populationsbeskrivelse.
- (7.6) Der udføres modelkontrol, hvor residualer af et-trinsprædiktioner undersøges nærmere i forhold til de observerede værdier. Teorien bag dette er gennemgået i appendiks B.
- (7.7) Datasættet for den intravenøse glukosetolerance test er delt op i personer med normal glukosetolerance og personer med nedsat glukosetolerance. Der kan derfor udføres diskriminansanalyse på baggrund af de to grupper for at undersøge, hvor godt personerne kan allokeres udelukkende ud fra de estimerede parametre. Dette giver en indikation af,

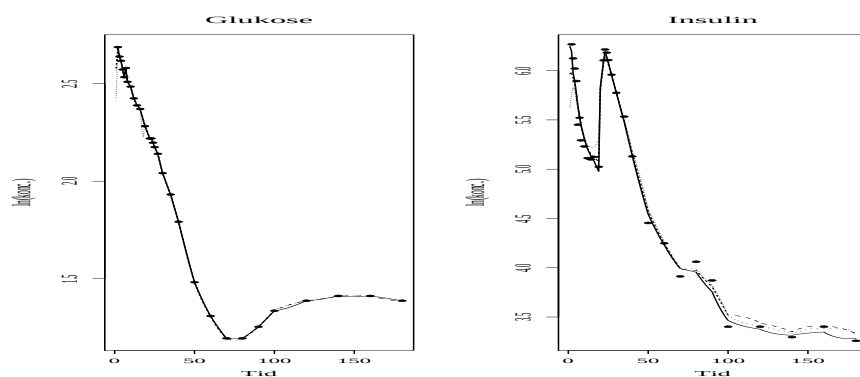
hvorvidt niveauet af de respektive parameterestimer er bestemt ud fra personernes gruppetilhørsforhold.

- (7.8) Som omtalt i afsnit 2.1 betragtes diabetes mellitus type II som en livsstilssygdom, hvor der er øget risici for sygdommen ved overvægt. Det undersøges derfor i dette afsnit, hvorvidt der er sammenhænge mellem BMI og det at have nedsat henholdsvis normal glukosetolerance.
- (7.9) I afsnit 4.2 blev det vist, at de tre differentiallyigninger i den oprindelige version af Bergmans minimalmodel ikke kan benyttes samtidig. I afsnit 4.3 blev to modificerede versioner præsenteret. Disse tager højde for kritikken. I afsnit 7.9 præsenteres resultaterne af gennemkørsler af algoritme 6.1 for hver af de to modeller. Dette gøres for at vise forskelle og konsekvenser af valget af modeltype.

7.4 Vurdering af algoritme

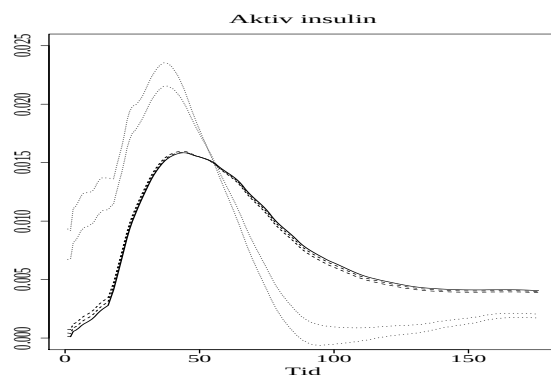
Da det forventes af det itererede udvidede Kalmanfilter, at estimationen af den latente proces konvergerer efter et vist antal iterationer, er det væsentligt at undersøge dette i forbindelse med en vurdering af algoritmen. Desuden er det en forudsætning for anvendeligheden af estimationsmetoden af parametrene, at estimererne for disse konvergerer efter et vist antal iterationer. Vi har i denne forbindelse programmeret en løkke i algoritmen, der afgør, hvorvidt algoritmen er konvergeret. Dette sker, når den relative ændring for hver indgang i estimatet for den latente proces mellem to på hinanden følgende iterationer er under 1%.

I figur 7.1 vises det estimerede niveau af glukose- og insulinkoncentrationer efter en, fem og 29 iterationer. Som det fremgår af figuren, er der for tidspunkter før $t = 80$, hvor der skal subsamples til forholdsvis få tidspunkter, ikke store afvigelser mellem første og 29. iteration. Efter $t = 80$ er der for insulinkoncentrationerne større afvigelser mellem de viste iterationer. Efter fem iterationer er estimatet for den latente proces tilsyneladende konvergeret for glukose. Figur 7.1 viser desuden, at den estimerede latente proces for glukoseforløbet ligger tæt op ad data. Derimod afviger den latente proces en anelse for insulinforløbet vedkommende efter, at algoritmen er konvergeret. Særligt ses det, at estimatet for den latente proces ikke når helt ned ved den første dal før tolbutamidinjektionen ved første iteration, men disse observationer tillægges større betydning ved 29. iteration.



Figur 7.1: Illustration af konvergens af glukose- og insulinkoncentrationen for person nr. 110, der har normal glukosetolerance. Den punkterede linie er udglatning ved første iteration, den stiplede linie er udglatning efter fem iterationer og den fuldt optrukne linie er udglatning efter konvergens ved 29 iterationer. Punkterne illustrerer observationerne.

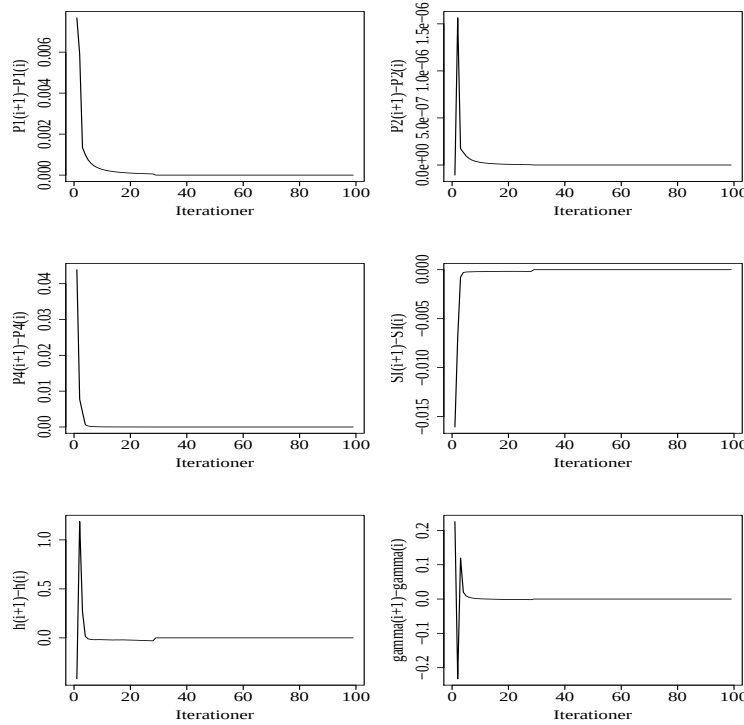
I figur 7.2 er det estimerede niveau af det aktive insulin vist for flere iterationer.



Figur 7.2: Illustration af konvergens af aktiv insulin for person nr. 110, der har normal glukosetolerance. De punkterede linier er udglatninger ved tidlige iterationer, de stiplede linier er udglatninger umiddelbart før konvergens og den fuldt optrukne linie er udglatning efter konvergens.

Det fremgår af figur 7.2, at estimationen af niveauet af det aktive insulin stabiliseres ved en senere iteration end det estimerede niveau af glukose og insulin. Dette kan skyldes, at det aktive insulin ikke er observerbart.

Et andet vigtigt vurderingsområde for den opstillede DLM er, hvorvidt estimationen af de tidsafhængige parametre, der indgår i den latente proces, konvergerer. I figur 7.3 er der givet seks plots, et for hver parameter i modellen. Algoritmen har gennemkørt 100 iterationer for person nr. 110, og differensen af resultaterne fra to på hinanden følgende iterationer er plottet op mod iterationsnummeret. Algoritmen for den viste person konvergerede efter 29 iterationer.



Figur 7.3: Plots, der illustrerer konvergens af parameterestimerterne for $P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma$ for person nr. 110, der har normal glukosetolerance. Algoritmen konvergerede efter 29 iterationer.

Det fremgår, at estimerterne for parametrene efter cirka fem iterationer har

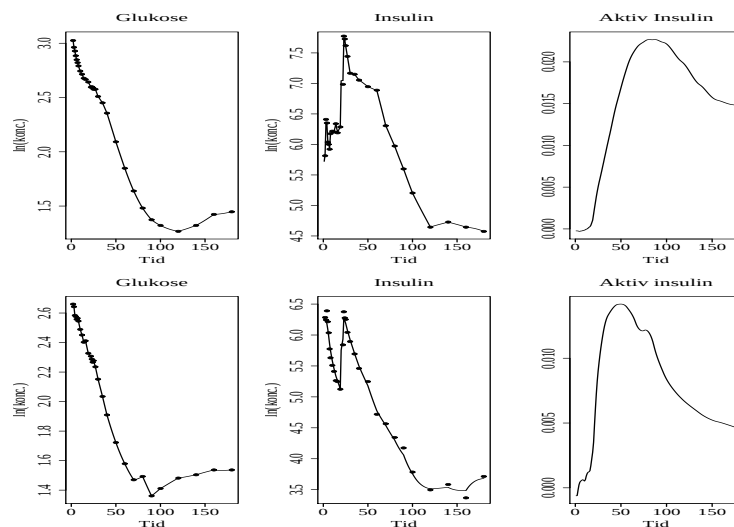
placeret sig i det niveau, de på sigt konvergerer imod. Som det ligeledes fremgår af de seks plots i figur 7.3, er der stor differens mellem estimerne fra de første iterationer. Dette indikerer, at begyndelsesinformationen afviger en del fra den pågældende persons parameterniveau, og det indikerer, at variansen på begyndelsesestimerne er tilstrækkelig høj til, at parameterestimerne hurtigt finder det rette niveau. Ligeså ses det af figur 7.3, at der for enkelte af parametrene sker et mindre niveauskifte i estimationen ved 29. iteration. Dette stemmer overens med, at algoritmen konvergerer med konvergenskriterie på 1% relativ ændring ved denne iteration, hvorfor estimatet for den latente proces til de resterende iterationer er identiske med estimatet for den latente proces ved den 29. iteration.

Parameterestimerne efter konvergens for person nr. 110 er estimeret til $\varphi^T = (P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma) = (-0.034, -5.045 \cdot 10^{-6}, -0.04, 0.27, 0.99, 0.24)$.

Af figur 7.3 og det niveau, som parameterestimerne ligger i, kan det vurderes, at metoden til estimation af parametrene, ved at lade dem indgå i den latente proces, er tilfredsstillende for den pågældende person. Flere tilfældigt udvalgte personer, både fra IGT- og NGT-gruppen er undersøgt, og der fås lignende resultater for disse.

Gennemkørsel af algoritme 6.1 for alle forsøgspersoner har vist, at det gennemsnitlige antal iterationer inden konvergens er cirka 35.

I figur 7.4 er der vist plots over glukose- og insulinforløbet samt aktiv insulin for en person med nedsat glukosetolerance og en person med normal glukosetolerance.



Figur 7.4: Kurver af glukose- og insulinkoncentrationer samt aktiv insulin for IGT-person nr. 280 øverst og nederst NGT-person nr. 23, konvergeret efter 40 henholdsvis 34 iterationer. Punkterne viser observationerne.

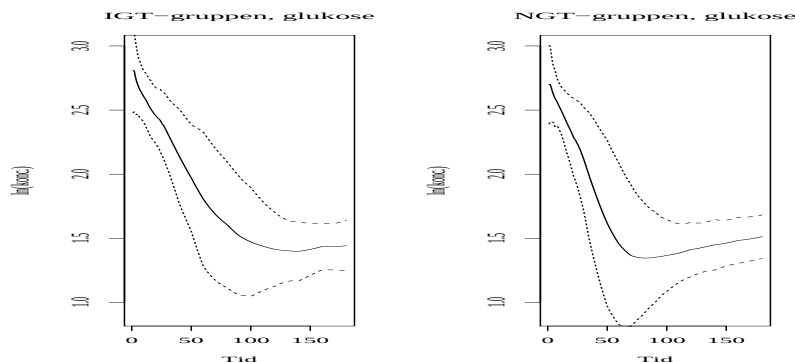
Det ses, at glukoseforløbet over tid er nogenlunde tilsvarende for de to personer. Derimod er insulinforløbet forskellig for de to personer, særligt i første fase efter glukoseinjektionen. Personen med nedsat glukosetolerance reagerer ikke i samme grad på glukoseinjektionen som personen med normal glukosetolerance. Som følge af tolbutamidinjektionen udviser begge insulin-kurver en kraftig monofasisk respons. Ligeledes ses en forskel mellem de to personer i strukturen for kurverne af det aktive insulin. For personen med normal glukosetolerance stiger niveauet umiddelbart efter glukoseinjektionen, for dernæst at blive udjævnet nogle få minutter. Som følge af tolbutamidinjektionen udviser kurven en kraftig og hurtig tilvækst. Efter at have nået topniveauet til $t \approx 50$ aftager niveauet igen relativt hurtigt. Samme overordnede forløb ses for personen med nedsat glukosetolerance. Dog udviser IGT-personen ikke nogen tilvækst i aktiv insulin de første minutter efter glukoseinjektionen, og personen når først topniveauet til tid $t \approx 80$, hvorefter niveauet aftager langsommere.

Efter at have betragtet beskrivende illustrationer kan det konkluderes, at algoritme 6.1 lader estimatet for den latente proces konvergere tilfredsstillende. Antallet af iterationer ligger ligeledes på et passende niveau.

7.5 Populationsbeskrivelse

Populationen, der analyseres, er som udgangspunkt delt op i to grupper. En gruppe, der består af personer med nedsat glukosetolerance og en gruppe, der består af dem med normal glukosetolerance. I figur 7.5 og 7.6 er glukose- og insulinforløbet for de to grupper illustreret.

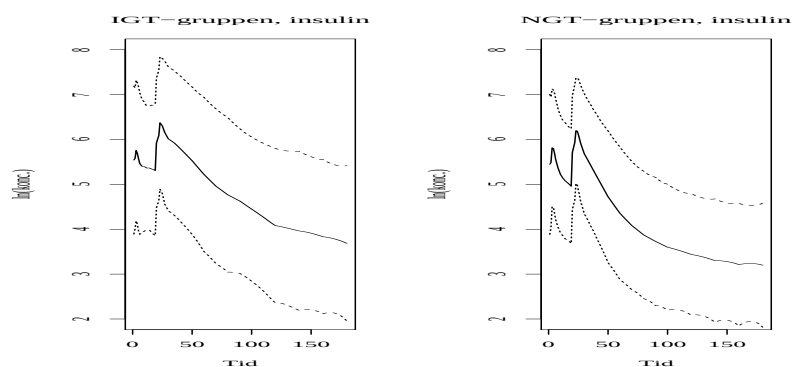
Det ses på figur 7.5, at forløbet for glukose adskiller sig ved flere aspekter de to grupper imellem.



Figur 7.5: Illustration af de gennemsnitlige glukoseforløb for henholdsvis IGT- og NGT-gruppen, efter at estimaterne for de enkelte personer er konvergeret. De stiplede linier angiver 95% konfidensinterval.

Glukosekoncentrationen aftager hurtigere for NGT-gruppen end for IGT-gruppen, og personerne fra NGT-gruppen når deres minimumniveau efter cirka 70 minutter mod 120 minutter for IGT-gruppen. Dette forhold kan forventes i henhold til, at populationen er opdelt efter nedsat og normal glukosetolerance, som netop diagnosticeres ud fra evne til at nå den basale glukosekoncentration.

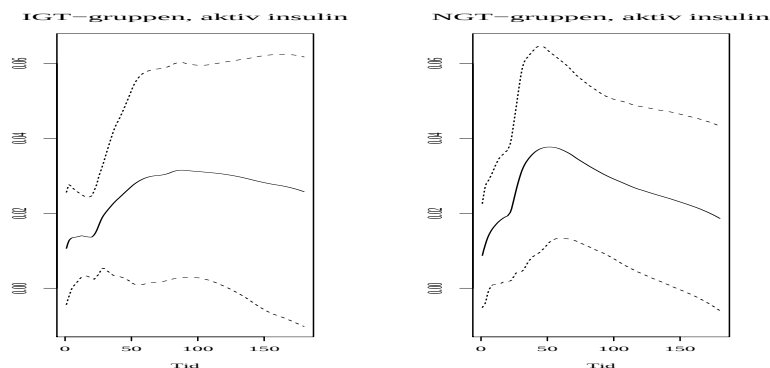
Af glukoseforløbene ses ligeledes en større tilvækst efter det 70. minut for NGT-gruppen end efter det 120. minut for IGT-gruppen. Dette indikerer, at personer med normal glukosetolerance danner så meget aktiv insulin, at der som respons på et for højt glukoseniveau elimineres mere glukose fra blodet end nødvendigt i forhold til personernes basale glukosekoncentration.



Figur 7.6: Illustration af de gennemsnitlige insulinforløb for henholdsvis IGT- og NGT-gruppen, efter at estimaterne for de enkelte personer er konvergeret. De stiplede linier angiver 95% konfidensinterval.

En umiddelbar forskel mellem de to kurver for insulinforløbet i figur 7.6 ses idet, der er en tendens til, at personerne i NGT-gruppen reagerer mere på selve glukoseinjektionen, og deres insulinkoncentration falder hurtigere i fasen inden personerne får injiceret tolbutamid. Desuden reagerer personerne fra NGT-gruppen numerisk set mere på tolbutamidinjektionen end personerne fra IGT-gruppen. Yderligere ses en tendens til, at personerne fra NGT-gruppen eliminerer insulinet fra blodet hurtigere end personerne fra IGT-gruppen.

I figur 7.7 er der vist et plot af kurven for aktiv insulin for både IGT- og NGT-gruppen.



Figur 7.7: Forløb af de udglattede estimater for aktiv insulin efter, at de enkelte estimater for den latente proces er konvergeret. De optrukne linier angiver gennemsnittet og de stiplede linier angiver 95% konfidensinterval.

Det ses, at NGT-gruppen producerer mere aktiv insulin i perioden før tolbutamidinjektionen end IGT-gruppen. Dette stemmer overens med, at IGT-gruppen har nedsat glukosetolerance, og derfor ikke har samme fase et respons efter en øgning af glukosekoncentrationen i plasma. Ligeledes ses det, at efter tolbutamidinjektionen når NGT-gruppen hurtigere sit topniveau for derefter at aftage mod udgangsniveauet. Denne proces gennemgås også for personer i IGT-gruppen, men den er forsinket i forhold til forløbet for NGT-gruppen. Desuden ses det, at efter det 50. minut er der en større populationsvariation i IGT-gruppen end i NGT-gruppen.

Som beskrevet i afsnit 2.1 har personer med nedsat glukosetolerance en nedsat evne til at reagere på forandringer i glukosekoncentrationen i plasma. Det må derfor formodes, at disse personer har en lavere insulinfølsomhed, S_I , eller en nedsat rate for insulinuafhængig glukoseelimination, P_1 , end personer med normal glukosetolerance.

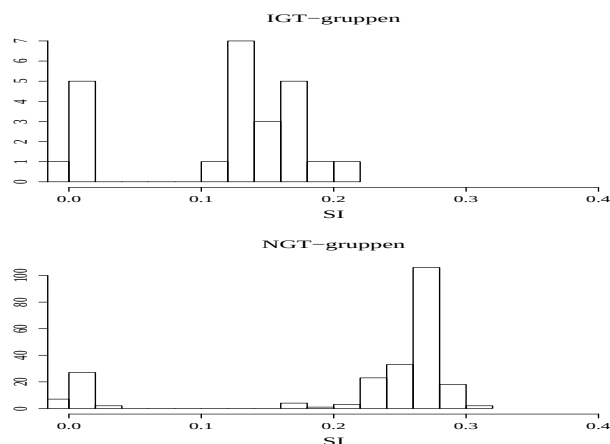
Estimaterne samt 95% konfidensintervaller for parametrene er for hver gruppe givet i følgende tabel.

	Måleenhed	IGT-gruppen	NGT-gruppen
$-P_1 \cdot 10^2$	min^{-1}	1.83 (-0.57; 4.63)	2.85 (-7.35; 13.05)
$-P_2 \cdot 10^3$	min^{-1}	7.9 (-26.1; 41.9)	$9.42 \cdot 10^{-6} (\pm 7.4 \cdot 10^{-2})$
$-P_4 \cdot 10^2$	min^{-1}	3.45 (-1.35; 8.25)	4.35 (-0.25; 8.95)
S_I	$\text{l}/\text{pmol} \cdot \text{min}^{-1}$	0.1343 (-0.17; 0.44)	0.2775 (0.12; 0.43)
h	mmol/l	1.1657 (-1.02; 3.35)	1.2098 (0.24; 2.18)
γ	$10^{-9} \cdot \text{min}^{-1}$	0.438 (-1.97; 2.84)	1.3976 (-2.75; 5.55)

Tabel 7.1: Estimer for parametre for IGT- og NGT-gruppen. 95% konfidensintervaller er angivet i parenteser.

Af tabel 7.1 ses det, at algoritme 6.1 i nogle tilfælde giver estimer for parametre, der er i strid med antagelserne for den pågældende parameter. Betragtes konfidensintervallerne eksempelvis for S_I , ses det, at der her gives negative estimer for en parameter, som er antaget positiv, jævnfør afsnit 4.1.

I figur 7.8 er de estimerede S_I -værdier vist for de to grupper.



Figur 7.8: Histogrammer over S_I for henholdsvis IGT-gruppen og NGT-gruppen.

Som det fremgår af histogrammerne, bekræftes formodningen om, at personer med normal glukosetolerance har højere insulinfølsomhed end personer med nedsat glukosetolerance. Som det ligeledes fremgår, er der nogle få personer, hvis S_I -niveau ikke estimeres på troværdig vis.

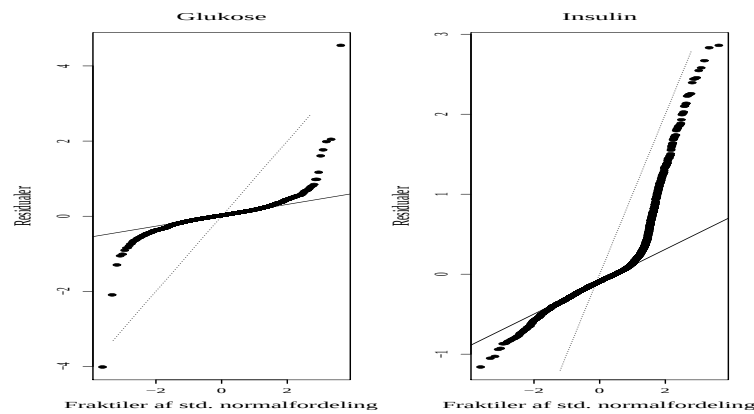
7.6 Modelkontrol

I dette afsnit vil den opstillede model blive kontrolleret i forhold til standardiserede residualer. Teorien bag diagnostisk kontrol er gennemgået i appendiks B.

Residualerne, som benyttes, fås fra Kalmanfiltrering, idet der i den rekursive algoritme udføres et-trinsprædiktions af $(\mathbf{y}_t | D_{t-1})$. Det bemærkes derfor, at den følgende modelkontrol blot udføres på et mindre område af det iterede udvidede Kalmanfilter. Det er desuden muligt at udføre kontrol af de udglattede estimater for den latente proces i forhold til observationsværdier. Dette er udeladt i denne dataanalyse. I modelkontrollen skal der tages hensyn til, at de analyserede tidsrækker ikke er ækvidistante. Der er således blot 30 observationer fordelt ujævnt over 179 minutter, ved nogle personer er der færre observationer. Derfor opnås højst 30 prædiktionsresidualer per person.

Modelkontrollen er udført for halvdelen af personerne fra NGT-gruppen, ialt 117 personer. Dette gøres ud fra en forventning om, at de grafiske plots viser tendenser, som vil være gældende for hele gruppen.

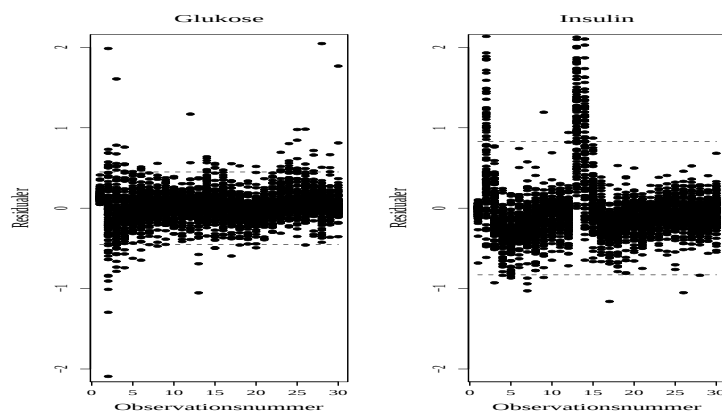
I figur 7.9 er der vist plots af de standardiserede residualer mod fraktilerne i en standard normalfordeling.



Figur 7.9: Fraktilplot af de standardiserede residualer mod fraktilerne i en standard normalfordeling for halvdelen af personerne fra NGT-gruppen. Den fuldt optrukne linie angiver den tilnærmede normalfordeling for residualerne. Den punkterede linie angiver den teoretiske standard normalfordeling.

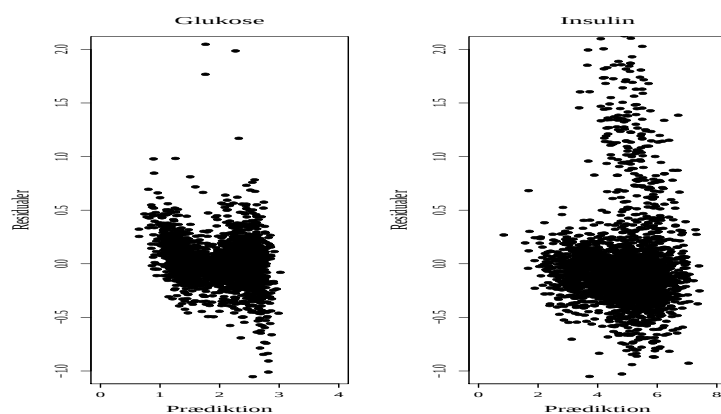
Som det fremgår af de to plots, kan hverken glukose- eller insulinresidualerne antages at være standard normalfordelte. Desuden er insulinresidualerne højreskæve, hvilket indikerer, at residualerne tenderer til at være for høje for et-trinsprædiktionerne for insulin. Denne formodning undersøges nærmere.

I figur 7.10 og 7.11 undersøges sammenhænge mellem residualer og prædiktionsniveauet for glukose og insulin.



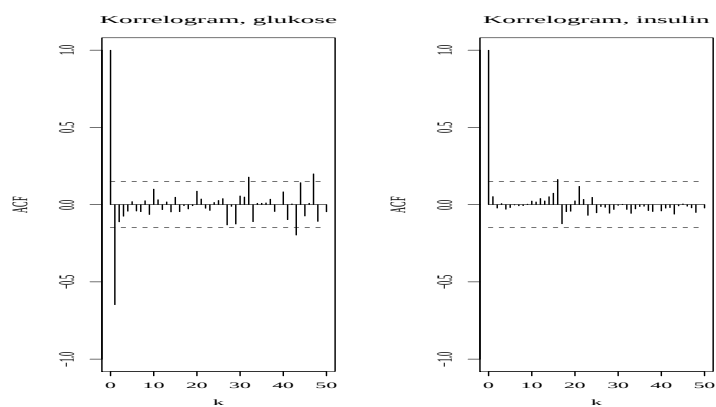
Figur 7.10: Plots af de standardiserede residualer mod observationsnummeret for halvdelen af NGT-gruppen. De stiplede linier angiver konfidensinterval ved 95%.

Af figur 7.10 fremgår det, at langt de fleste af residualerne ligger indenfor konfidensintervallet. Dog sker der noget markant for insulinresidualerne ved den anden, 13. og 14. observation, idet residualerne her er signifikant højere end ved andre observationer. Ved nærmere undersøgelse af disse observationer erfares det, at det netop er ved observationen til det tredje minut samt de første to observationer efter tolbutamidinjektionen, at residualerne er meget høje. Det vil sige, at der er underestimeret til disse tidspunkter. Figur 7.11 bekræfter, at residualerne er højere ved høje insulinkoncentrationer end ellers. Da de høje insulinkoncentrationer netop er følger af glukose- og tolbutamidinjektionen, kan den opadgående hale på insulinresidualplottet i figur 7.11 forklare. Desuden kan dette aspekt forklare, at fraktilplottet for insulin i figur 7.9 er højreskævt. Figur 7.11 viser, at der ikke er yderligere systematik i niveauet af residualer og niveauet af prædiktioner.



Figur 7.11: Plots af de standardiserede residualer mod prædiktioner for halvdelen af NGT-gruppen.

I figur 7.12 er vist et plot af et korrelogram for henholdsvis glukose og insulin. Korrelogrammet er lavet ved et gennemsnit af de personbaserede korrelogrammer.



Figur 7.12: Korrelogram for de standardiserede residualer for 117 personer fra NGT-gruppen.

Det bør bemærkes, at eftersom de behandlede tidsrækker ikke er ækvivalente, er der nogle lags, hvortil estimatet for autokorrelationsfunktionen

ikke er beregnet. Som det fremgår af figuren er der ikke tendenser til seriel afhængighed i residualerne. Dog ses en markant negativ korrelation for lag et for glukoseresidualerne.

På baggrund af den udførte modelkontrol er der flere aspekter, der viser sig signifikante for den opstillede model. Særligt fremgår det af figur 7.10 og 7.11, at den opstillede model ikke modellerer variationen omkring tolbutamidinjektionen tilfredsstillende. Det vil sige, til selve tidspunktet for tolbutamidinjektion haves ingen observationer, men for de to efterfølgende observationer prædikerer modellen for lave insulinkoncentrationer i forhold til det observerede. Dette kan være et udtryk for manglende hukommelse i den anvendte model, hvor $q(t) = 1$ er multipliceret på første led i differentilligningen for insulin (4.17) i afsnit 4.3. Endvidere ses det af figur 7.10, at residualerne er signifikant høje ved den anden observation. Dette kan igen være et udtryk for manglende hukommelse i modellen. Mange analytikere af den IVGTT begynder desuden først analysen otte minutter efter glukoseinjektionen, idet antagelsen om et velomrørt fordelingsrum i forhold til glukose og insulin derved er opfyldt. Vi har valgt at påbegynde analysen efter to minutter, men modelkontrollen indikerer dels, at analysen først burde påbegyndes lidt senere. Dels indikerer modelkontrollen, at modellen burde modificeres yderligere således, at variationen i forbindelse med tolbutamidinjektionen modelleres bedre.

Det fremgår desuden af figur 7.9, at de standardiserede residualer ikke kan antages at være standard normalfordelte. Dette må formodes at være konsekvensen af, at estimere variansmatricerne på pragmatisk vis. Denne form for vurdering af variansmatricer viser sig ikke tilfredsstillende. At fraktilplottet for insulin er højreskæv kan forklares ved, at hukommelsen ved glukose- og tolbutamidinjektionen ikke er tilstrækkelig.

7.7 Diskriminansanalyse

Hensigten med dette afsnit er at undersøge, hvorvidt det er muligt at allokere en person til enten IGT-gruppen eller NGT-gruppen udelukkende udfra estimerne på parametrene $\varphi^T = (P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma)$. Dette gøres for at undersøge, om parametrene adskiller sig signifikant for de to grupper. Teorien bag diskriminansanalyse er gennemgået i appendiks C.

Modellen, som her betragtes, er beskrevet i afsnit 7.1 med begyndelsesparametre $\varphi^T = (P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma) = (-0.02005, -0.02, 0, 0.36, 0, 0)$. De to basisgrupper, det vil sige dem, der udgør stikprøverne R_1 og R_2 , er givet ved halvdelen af hver af de to grupper i datasættet. Udfra disse personer er parametrene samt en varians på disse estimeret efter at have gennemført

det itererede udvidede Kalmanfilter med en øvre grænse på 50 iterationer. Den øvre grænse er valgt af programmeringsmæssige årsager, og er fastsat til 50, idet erfaringer har vist, at langt de fleste er konvergeret tidligere.

Ved at betragte dispersionsmatricerne for de respektive basisgrupper, ses det, at de ligger i omtrent samme niveau, med undtagelse af variansen af P_1 . Derfor afprøves både en kvadratisk og en lineær diskriminansfunktion ved diskriminering af personerne fra den anden halvdel af de to undersøgte grupper.

Det antages endvidere, at sandsynligheden for, at en given person tilhører IGT-gruppen, er $\pi_1 = 27/(261 + 27) \cong 0.094$ og tilsvarende for NGT-gruppen er $\pi_2 = 261/(261 + 27) \cong 0.906$. Disse stikprøvebaserede forhold benyttes, da fordelingen af populationen ikke kendes.

Resultatet af diskriminansanalysen er præsenteret i tabel 7.2.

	Ens dispersionsmatrix		Forskellig dispersionsmatrix	
Allokeret	Korrekt	Forkert	Korrekt	Forkert
IGT-gruppen	9.1%	90.1%	27.3%	73.7%
NGT-gruppen	96.5%	3.5%	93.0%	7.0%
I alt	88.3%	11.6%	86.8%	13.3%

Tabel 7.2: Resultat af diskriminansanalyse baseret på estimatet for $\varphi^T = (P_1, P_2, P_4, S_I, h, \gamma)$

Som det fremgår af tabel 7.2, er der særligt under antagelse af ens dispersionsmatricer en tendens til, at diskriminansfunktionen allokerer personer fra IGT-gruppen forkert. Den samme tendens gør sig i nogen grad gældende under antagelse af forskellige dispersionsmatricer for de to grupper. Der er således grund til at tro, at nogle af parametrene ikke er betinget af, hvilken gruppe personen tilhører, men måske i højere grad ud fra andre faktorer så som personens vægt eller andre anatomiske og fysiologiske faktorer. Derfor er der i tabel 7.3 vist resultatet af diskriminansanalyse foretaget på samme model som ovenstående men udelukkende ved brug af estimerne for P_1, S_I og γ .

	Ens dispertionsmatrix		Forskellig dispertionsmatrix	
Allokeret	Korrekt	Forkert	Korrekt	Forkert
IGT-gruppen	0.0%	100.0%	36.4%	63.6%
NGT-gruppen	98.3%	1.7%	88.7%	11.3%
I alt	89.9%	10.3%	83.8%	16.2%

Tabel 7.3: Resultat af diskriminansanalyse baseret på estimerne for P_1, S_I og γ .

Det ses af tabel 7.3, at NGT-gruppen allokeres rigtigt for 98.3% af personerne under antagelse af ens dispertionsmatrixer, mens ingen fra IGT-gruppen allokeres korrekt. Dette forhold kan skyldes, at variansen af P_1 netop er forskellig de to grupper imellem, og derfor bør der være en antagelse om forskellige dispertionsmatrixer. Denne tese bekræftes, idet 36.4% fra IGT-gruppen allokeres korrekt under antagelse af forskellige dispertionsmatrixer.

Resultatet af diskriminansanalyse med justerede begyndelsesparametre er vist i tabel 7.4 og 7.5. Begyndelsesparametrene er fastsat efter værdierne i tabel 7.1, og med en antagelse om, at der er større sikkerhed på disse, er variansen på parametrene nedjusteret tilsvarende.

	Ens dispertionsmatrix		Forskellig dispertionsmatrix	
Allokeret	Korrekt	Forkert	Korrekt	Forkert
IGT-gruppen	0.0%	100.0%	66.7%	33.3%
NGT-gruppen	100.0%	0.0%	37.3%	62.7%
I alt	90.6%	9.4%	40.1%	59.9%

Tabel 7.4: Resultat af diskriminansanalyse baseret på alle parametre efter justering af disse.

	Ens dispertionsmatrix		Forskellig dispertionsmatrix	
Allokeret	Korrekt	Forkert	Korrekt	Forkert
IGT-gruppen	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
NGT-gruppen	100.0%	0.0%	92.8%	7.2%
I alt	90.6%	9.4%	84.1%	15.9%

Tabel 7.5: Resultat af diskriminansanalyse baseret på P_1 , S_I og γ efter justering af begyndelsesestimater for parametrene.

Helhedsindtrykket af diskriminansanalysen for modellen med justerede parametre er, at personer fra IGT-gruppen oftest allokeres forkert. Der er en tendens til at allokere alle personer til NGT-gruppen.

Der er i det ovenstående udført diskriminansanalyse for to modeller: Den med begyndelseparametre lig nul, dersom ingen anden information haves, og den med de justerede begyndelseparametre i forhold til første model. Som det fremgår af tabellerne med de respektive resultater, er der en tendens til i den justerede model, at alle personer allokeres til NGT-gruppen, uanset deres gruppetilhørsforhold. Dette indikerer, at det må være bedre at benytte upræcise begyndelsesestimater med tilhørende stor varians, end mere præcise begyndelseparametre med mindre varians. Desuden viser diskriminansanalysen, at de tidsuafhængige parametre i Bergmans minimalmodel ikke kan antages udelukkende at være bestemt ud fra personernes gruppetilhørsforhold. Andre anatomiske eller fysiologiske faktorer kan formodes at påvirke niveauet af parametrene. Dette undersøges nærmere i næste afsnit, idet der udføres en komparativ analyse i forhold til vægtgrupperinger.

7.8 Analyse på baggrund af vægtgrupperinger

Sygdommen diabetes mellitus type II er som beskrevet i afsnit 2.1 en livsstilssygdom, der i mange tilfælde forbindes med overvægt. Det er derfor interessant at undersøge estimater for parametrene i Bergmans minimalmodel grupperet efter normalvægt og overvægt. Der skelnes mellem normalvægt og overvægt ved hjælp af Body Mass Index (BMI). Således anses en person med et BMI under 25 kg/m^2 for værende normalvægtig, mens en person med BMI over 25 kg/m^2 anses som overvægtig, jævnfør Svendsen (2002).

Data fra den intravenøse glukosetolerance test deles op i personer med BMI under og over 25 kg/m^2 . Desuden fastholdes opdelingen mellem personer med normal glukosetolerance og personer med nedsat glukosetolerance,

hvorved der opnås følgende grupperinger.

Gruppe 1: Normalvægtige med normal glukosetolerance.

Gruppe 2: Overvægtige med normal glukosetolerance.

Gruppe 3: Normalvægtige med nedsat glukosetolerance.

Gruppe 4: Overvægtige med nedsat glukosetolerance.

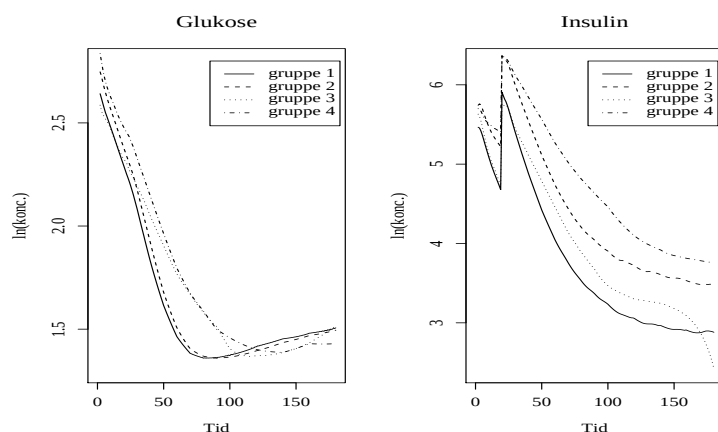
I tabel 7.6 gives en oversigt over gennemsnittet af BMI og den basale glukosekoncentration for de fire grupper.

		Normal vægt	Overvægt
NGT		117 personer	117 personer
	BMI	22.6 (16.9; 25.0)	29.2 (25.0; 40.1)
	G_b	5.05 (4.11; 5.99)	5.36 (4.16; 6.56)
IGT		2 personer	23 personer
	BMI	20.9 (17.9; 23.8)	30.7 (25.1; 40.8)
	G_b	5.15 (3; 7.3)	5.58 (4.18; 6.98)

Tabel 7.6: Gennemsnittet af henholdsvis Body Mass Index og den basale glukosekoncentration G_b samt i parentes 95% konfidensintervaller for G_b . Parenteserne ved BMI angiver minimum og maksimum for de fire grupper.

Det ses af tabel 7.6, at den basale glukosekoncentration gennemsnitligt er højere for overvægtige personer end for normalvægtige personer for både NGT-gruppen og IGT-gruppen.

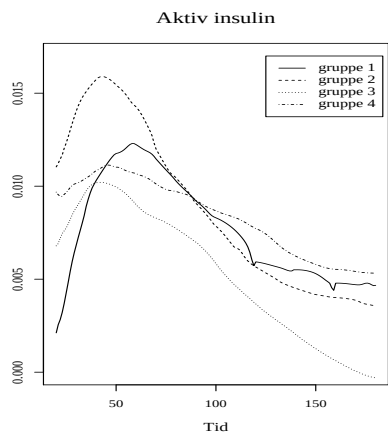
I fortolkningen af analysen af de fire vægtgrupperinger skal der tages højde for, at gruppe tre blot består af to forsøgspersoner. Resultaterne fra denne gruppe kan derfor ikke antages at give en tilfredsstillende beskrivelse af gruppen af normalvægtige med nedsat glukosetolerance, hvormed disse resultater ikke kan benyttes i en komparativ analyse. Desuden skal det bemærkes, at denne analyse er baseret på en version af Bergmans minimalmodel, hvor parameteren I_b ikke indgår. Dette har vist sig at have betydning for niveauet, men ikke strukturen, af aktiv insulin, hvilket også fremgår af denne analyse.



Figur 7.13: Gennemsnittet af de udglattede glukose og insulinkoncentrationer for hver af de fire grupper.

I figur 7.13 ses udglatningen af glukose- og insulinforløbene efter konvergens med øvre grænse ved 50 iterationer. For glukoseforløbet ses det, at gruppe et og gruppe to følges ad, mens gruppe fire har glukosen længere tid i blodet. Insulinforløbet afslører, at overvægtige med normal glukosetolerance, gruppe to, sekreter mere insulin end normalvægtige med normal glukosetolerance, gruppe et. Yderligere ses det af insulinforløbet for overvægtige med nedsat glukosetolerance, gruppe fire, at de har en højere insulinsekretion end de øvrige grupper. Det er bemærkelsesværdigt, at denne høje sekretion ikke fører til en lavere glukosekoncentration før efter 100 minutter efter glukoseinjektionen. Dette kan være et udtryk for, at gruppe fire netop er en IGT-gruppe og derfor ikke udnytter den sekreterede insulin i samme grad som NGT-personer.

Af insulinforløbet ses det, at der i særdeleshed er forskel på reaktionen på tolbutamidinjektionen, idet de overvægtige også her sekreter mere insulin end de normalvægtige. Dette forhold undersøges nærmere ved at betragte niveauet af det aktive insulin.



Figur 7.14: Gennemsnittet af det udglattede niveau af aktiv insulin taget for hver af de fire grupper efter tolbutamidinjektionen.

Det ses af figur 7.14, at niveauet af det aktive insulin for grupperne to og fire umiddelbart efter tolbutamidinjektionen er højere end niveauet af det aktive insulin for gruppe et. Efter det 75. minut placerer de tre kurver sig i samme niveau. Dette betyder, at selvom de overvægtige personer, gruppe to og fire, har en høj koncentration af insulin i forhold til de normalvægtige med normal glukosetolerance, gruppe et, har de ikke et højere niveau af aktiv insulin.

	$-P_1 \cdot 10^2$	S_I
Gruppe 1	3.9 (0.6; 7.8)	0.283 (-0.03; 0.60)
Gruppe 2	2.0 (-1.0; 5.0)	0.215 (-0.13; 0.56)
Gruppe 3	1.2 (-1.8; 4.2)	0.325 (0.30; 0.36)
Gruppe 4	1.5 (-0.9; 3.9)	0.168 (-0.13; 0.47)

Tabel 7.7: Middelværdier for de estimerede parametre P_1 og S_I for hver af de fire grupperinger. 95% konfidensintervaller kan aflæses i parenteserne.

I tabel 7.7 ses estimerede værdier af parametrene P_1 og S_I . På trods af forholdsvis brede konfidensintervaller, ses det af tabellen, at raten for den

insulinuafhængige glukoseelimination P_1 er numerisk lavere for overvægtige med normal glukosetolerance end normalvægtige, henholdsvis gruppe to og et. For overvægtige med nedsat glukosetolerance, gruppe fire, er parameteren P_1 ligeledes lavere end for normal- og overvægtige med normal glukosetolerance. Med andre ord ses en tydelig tendens til, at normalvægtige bedre formår at eliminere glukose fra blodet uafhængigt af insulin end overvægtige. Det følger heraf, at overvægtige med normal glukosetolerance må sekrere mere insulin for at opveje den nedsatte evne til glukoseelimination uafhængigt af insulin, hvilket bekræftes, idet gruppe to sekrerer mere insulin end gruppe et, jævnfør figur 7.13. Med hensyn til insulinfølsomheden S_I ses det af tabel 7.7, at overvægtige personer med normal glukosetolerance har et S_I -niveau midt imellem normalvægtige med normal glukosetolerance og overvægtige med nedsat glukosetolerance. Dette indikerer, at normalvægtige bedst formår at reagere på øgninger af glukosekoncentrationen i blodet.

Denne komparative analyse af Bergmans minimalmodel i forhold til vægtgrupperinger har vist, at vægt har betydning for niveauet af de tidsafhængige parametre.

7.9 Forskellige versioner af Bergmans minimalmodel

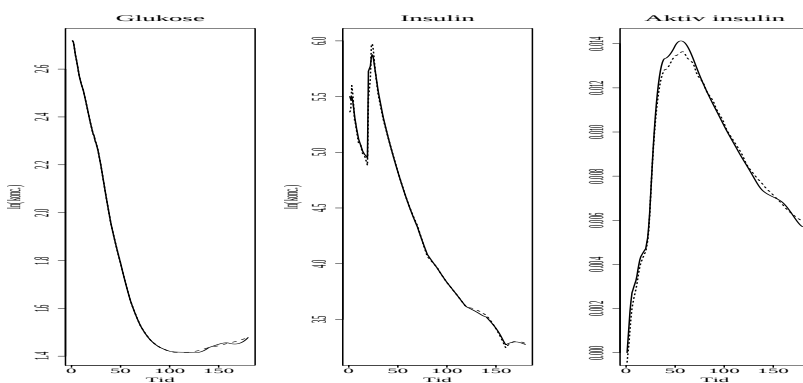
Jævnfør kapitel 4 multipliceres der oprindeligt et t på udtrykket $\gamma(G(t) - h)$ i ligningen for tilvækst i insulinkoncentrationen i Bergmans minimalmodel givet ved

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma(G(t) - h)^+ t + P_4(I(t) - I_b).$$

Diskussionen i afsnit 4.3 førte til, at dette t blev udskiftet med et $q(t)$. Den foregående analyse er udført med en model, hvor $q(t) = 1$. I dette afsnit præsenteres analyseresultater fra gennemkørsler af algoritme 6.1 på en model, hvor $q(t)$ er valgt ved

$$\tilde{q}(t) = 50(1 - \exp(-t/50)).$$

Denne analyse foretages for at undersøge, om den oprindelige multiplikation med t har en betydning for estimationen af parametrene. Undersøgelsen udføres ved at sammenligne resultater fra en model, hvor $q(t) = \tilde{q}(t)$ med resultater fra en model, hvor $q(t) = 1$. Resultaterne stammer fra gennemkørsler af algoritme 6.1 over IVGTT-resultaterne fra tyve personer med normal glukosetolerance.



Figur 7.15: Udglattede glukose- og insulinforløb samt niveauet af aktiv insulin efter maksimalt 50 iterationer for tyve personer med normal glukosetolerance. De fuldt optrukne linier er resultater fra modellen med $q(t) = \tilde{q}(t)$, mens de stiplede linier er fra modellen med $q(t) = 1$.

På figur 7.15 ses gennemsnittet af de udglattede glukose- og insulinforløb samt niveauet af aktiv insulin for tyve NGT-personer. På figuren ses det, at de to algoritmer har estimeret den latente proces med meget små afvigelser for de tre forløb. Det er forventeligt, at kurverne for glukose og insulin er estimeret næsten ens for de to modeller, da Kalmanfilteret for disse variables tilfælde har observationerne at estimere efter. Med hensyn til niveauet af aktiv insulin kan der forventes en større afvigelse mellem de to modeller. Det ses dog, at dette kun i nogen grad har fundet sted. Der kan derfor ses en indikation af, at observationerne har større grad af indflydelse på udseendet af kurven for aktiv insulin, end valget af $q(t)$ har.

I tabel 7.8 præsenteres de estimerede tidsafhængige parametre, der er givet som gennemsnittet over de tyve personer.

Parametre	Måleenheder	Model med $q(t) = \tilde{q}(t)$	Model med $q(t) = 1$
$-P_1 \cdot 10^2$	min^{-1}	2.69 (1.07; 4.31)	2.755 (1.50; 4.02)
$-P_2 \cdot 10^6$	min^{-1}	5.189 (-31.6; 42.0)	7.636 (-15.6; 30.9)
$-P_4 \cdot 10^2$	min^{-1}	3.71 (-2.09; 9.51)	3.50 (-1.3; 8.3)
S_I	$\text{l}/\text{pmol} \cdot \text{min}^{-1}$	0.250 (0.08; 0.42)	0.242 (0.07; 0.41)
h	mmol/l	0.905 (-0.96; 2.77)	1.410 (0.79; 2.03)
γ	$\tilde{q}(t) : 10^{-9} \cdot \text{min}^{-2}$ 1 : $10^{-9} \cdot \text{min}^{-1}$	0.055 (-0.59; 0.50)	0.509 (-0.67; 1.69)
Gnsn. antal iterationer		39.3 (17.5; 61.1)	34.2 (10.2; 61.1)

Tabel 7.8: De estimerede parametre for 20 personer fra NGT-gruppen for modellerne med henholdsvis $q(t) = \tilde{q}(t)$ og $q(t) = 1$. I parenteser angives 95% konfidensintervaller. Bemærk at måleenheden for parameteren γ ikke er den samme for de to modeller.

Da de tre ligninger i Bergmans minimalmodel er koblete, kan det forventes, at en ændring i en af ligningerne vil have indflydelse på de andre ligninger. I tabel 7.8 ses det dog, at algoritmen har estimeret parametrene fra ligningerne for tilvækst i glukosekoncentrationen og aktiv insulin, det vil sige P_1 , P_2 og S_I , i næsten samme niveau. Heraf kan det udledes, at betydningen af at sætte $q(t) = \tilde{q}(t)$ er begrænset i forhold til estimation af P_1 , P_2 og S_I . Med hensyn til estimation af parametrene P_4 og h , som indgår i insulinligningen, er der heller ikke væsentlig forskel mellem de to modeller. Parameteren γ har ikke samme måleenhed ved de to modeller, hvilket gør de to estimater vanskelige at sammenligne. Det er bemærkelsesværdigt, at konfidensintervallerne for estimaterne af alle parametre ved anvendelse af modellen med $q(t) = \tilde{q}(t)$ er bredere end ved anvendelse af $q(t) = 1$. Især er konfidensintervallet for estimatet af γ meget bredt for modellen med $q(t) = \tilde{q}(t)$. Ved anvendelse af denne model er der således en væsentlig større spredning vedrørende estimationen af parametrene end ved anvendelse af modellen, hvor $q(t) = 1$.

Kapitel 8

Opsummering

Udgangspunktet for dette speciale har været at formulere en farmakokinetisk og -dynamisk model som en dynamisk lineær model. Bergmans minimalmodel beskriver data fra den intravenøse glukosetolerance test og denne er formuleret ved en dynamisk lineær model. I den latente proces i den dynamiske lineære model indgår parametrene fra Bergmans minimalmodel. Disse parametre siger noget om organismens evne til at producere og anvende insulin, der er med til at holde glukoseniveauet i blodet i balance.

Bergmans minimalmodel er en farmakokinetisk model, der er udviklet til at beskrive sammenhængen mellem insulin og glukose i organismen i forbindelse med den intravenøse glukosetolerance test (IVGTT). Minimalmodellen, som blev udviklet i 1980'erne, er siden videreudviklet, og i en enkelt artikel er der påvist et formelt problem i relation til modellen. Problemet er, at niveauet af aktiv insulin i organismen i specielle tilfælde går imod uendelig, når tiden går mod uendelig. Da det netop er en multiplikation med t i insulinligningen, der forårsager dette, har vi for at tage højde for denne kritik valgt at benytte en variant af Bergmans minimalmodel, hvor t i insulinligningen er udbyttet med en opadtil begrænset funktion $q(t)$.

Efter diskretisering og linearisering af ligningerne i Bergmans minimalmodel er det muligt at opstille en gaussisk dynamisk lineær model, der inkluderer sammenhængen mellem glukose og insulin. De ukendte parametre i ligningerne antages konstante over tid. Ved at inkorporere parametrene i den latente proces, der yderligere består af de observerbare variable glukose- og insulinkoncentration samt den ikke observerbare variabel for aktiv insulin, gives der mulighed for at estimere parametrene i forbindelse med estimation af den latente proces. Ved opstillingen af modellen skal variansmatricerne for henholdsvis systemstøj og observationsstøj bestemmes. I dette speciale

bestemmes systemstøjen, der består af diskretiseringsfejl, lineariseringsfejl samt stokastisk systemfejl, ved en udledning af lineariseringsfejlen samt ved en pragmatisk fastsættelse bestemt ud fra data. Ligeledes er variansmatricen for observationsstøjen bestemt på pragmatisk vis.

Ved hjælp af det itererede udvidede Kalmanfilter er det muligt at filtrere og udglatte data. Hermed opnås estimer for den latente proces for henholdsvis glukose- og insulinkoncentrationer i blodet i de 180 minutter, testen varer, samt estimer for de parametre, der indgår i ligningerne i den modificerede version af Bergmans minimalmodel.

Data fra den IVGTT analyseres ved anvendelse af programmet til R, som vi har udviklet i forbindelse med dette speciale. Der har været fordele ved selv at udvikle programmet til gennemkørsel af det itererede udvidede Kalmanfilter. Vi har således haft mulighed for umiddelbart at foretage ændringer i programmet.

Analysen har påvist, at det itererede udvidede Kalmanfilter kan anvendes til beskrivelse af og estimation af parametrene i Bergmans minimalmodel. Efter et antal iterationer af algoritmen foretager Kalmanfiltreringen og udglatningen en tilfredsstillende estimation af den latente proces for glukose, insulin og aktiv insulin. Estimationen af den latente proces opfylder det valgte konvergenskriterie efter gennemsnitligt 35 iterationer.

Efter udførsel af algoritmen for alle forsøgspersoner i datasættet viser en populationsvurdering af analyseresultaterne, at personerne med normal glukosetolerance (NGT) får elimineret glukosen ud af blodets plasma ned til en basalkoncentration 30 til 40 minutter før personer med nedsat glukosetolerance (IGT). Yderligere viser det sig, at for personer med normal glukosetolerance falder insulinkoncentrationen hurtigere før injektionen med tolbutamid end for personer med nedsat glukosetolerance. Desuden haves samme tendens som ved glukosekoncentrationen, at insulinkoncentrationen aftager hurtigere for NGT-personer i forhold til IGT-personer. Med hensyn til det aktive insulin i organismen, har populationsanalysen vist, at NGT-personer på et tidligere tidspunkt end den anden gruppe frigiver et højere niveau af det aktive insulin. Yderligere er det påvist, at IGT-personerne har det højeste niveau af aktiv insulin fra det 70. minut, hvor det tilsvarende var ved det 50. minut for NGT-personerne. Dette stemmer overens med, at IGT-gruppen til dette minut endnu ikke har nået en basalkoncentration af glukose og derfor stadig har brug for insulin til at nå dertil.

De estimerede parametre P_1 og S_I bekræfter denne analyse. Således har gruppen af IGT-gruppen gennemsnitligt en absolut lavere rate for insulinafhængig glukoseelimination, P_1 , end NGT-gruppen. Insulinsensitiviteten for IGT-gruppen er også betydeligt lavere end for NGT-gruppen. Mens IGT-personerne har et estimeret gennemsnitligt S_I -niveau på 0.13, er det

for NGT-personerne estimeret til 0.28. De to estimater bekræfter således, at IGT-personer ikke er i stand til at eliminere glukosen fra blodets plasma i samme grad som NGT-personer. Ej heller responderer IGT-personerne i samme omfang som NGT-personerne i første fase af insulinsekretionen efter glukoseinjektionen.

En kontrol af modellen udført ved undersøgelser af de standardiserede prædiktionsresidualer viser, at der er betydelige vanskeligheder ved den opstillede model. Især viser det sig, at prædiktions i forbindelse med insulinforløbet til bestemte tidspunkter ikke er udført tilstrækkeligt acceptabelt. Dette kan være en indikation af, at modellen, hvor $q(t) = 1$, har vist sig ikke at have tilstrækkelig hukommelse, eller at antagelsen om et velomrørt fordelingsrum ikke er opfyldt. Modelkontrollen indikerer desuden, at den pragmatiske fastsættelse af variansmatricerne $\mathbf{V}_t$ og $\mathbf{W}_t$ ikke er fordelagtig. De bør i stedet estimeres ved maksimum likelihood estimation.

På baggrund af de estimerede parametre er der i specialet udført en diskriminansanalyse. Denne viser, at en diskriminering med antagelse om forskellig dispersionsmatrix giver det bedste resultat af allokeringer. Hvorvidt det er bedst at diskriminere på baggrund af alle de estimerede parametrene P_1 , P_2 , P_4 , S_I , h og γ eller blot på baggrund af P_1 , S_I og γ er en vurderingssag, da antallet af korrekte allokeringer er tilsvarende for de to metoder. Hvis formålet med diskrimineringen er at udpege de forsøgspersoner, der har nedsat glukosetolerance, kan det konkluderes, at metoden, hvor der vurderes udelukkende på baggrund af P_1 , S_I og γ , må være den mest fordelagtige, da 36.4% her bliver allokeret korrekt til forskel fra 27.3% ved den anden metode. Diskriminansanalysen viste endvidere, at der ikke er fordele ved at justere begyndelsesestimaterne for de tidsafhængige parametre, hvis varianserne for disse mindskes samtidig.

Gennemførsel af en analyse, hvor de to grupper er klassificeret yderligere efter Body Mass Indekset, viser, at i NGT-gruppen producerer personer med BMI over 25 mere insulin end gruppen af normalvægtige, mens det er samme relative mængde glukose, der elimineres fra blodet. Desuden har det vist sig, at overvægtige med normal glukosetolerance har en lavere rate for insulinafhængig glukoseelimination end normalvægtige med normal glukosetolerance.

Endelig sammenlignes de to modificerede versioner af Bergmans minimal-model. Denne analyse viser, at det estimerede niveau af aktiv insulin, insulinfølsomheden samt raten for den uafhængige glukoseelimination er tilsvarende for de to versioner af modellen. Derimod ses en betydelig effekt på estimationen af parameteren γ , hvilket skyldes, at parameteren ikke har samme måleenhed. Det vil sige, resultater fra de to modeller generelt ikke er sammenlignelige.

Kapitel 9

Diskussion

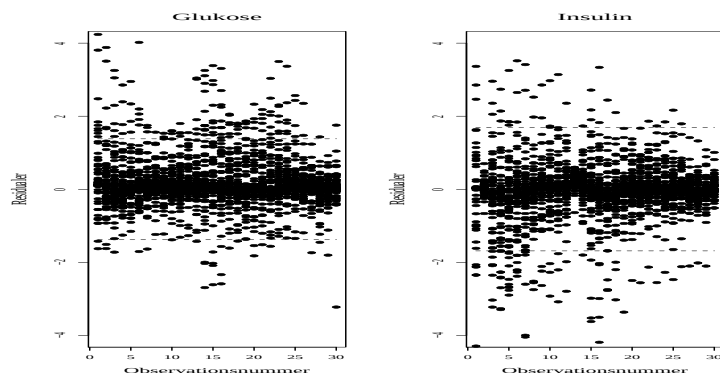
Dette kapitel er delt op i to afsnit, hvoraf det ene omhandler den anvendte model, mens det andet omhandler oplagte muligheder for fremtidige analyser.

9.1 Den anvendte model

Bergmans minimalmodel er designet til analyse af den intravenøse glukosetolerance test foretaget over en periode af 180 minutter. Den oprindelige udgave af modellen er designet til beskrivelse glukose- og insulinkinetikken ved et forsøg, hvor forsøgspersonerne ikke får injiceret tolbutamid efter tyve minutter. Det gør det muligt at bestemme første og anden fase af insulinsekretionen, som er en konsekvens af forøgelsen af glukosekoncentrationen. I det nærværende datasæt har hver person fået injiceret en dosis tolbutamid, der gør, at anden fase af insulinsekretionen forstyrres. Dette sker, idet en injektion af tolbutamid efterfølges af en monofasisk insulinsekretion. Det vil sige, at lagrene i β -cellerne tømmes for insulin som en direkte reaktion, (Nesher & Cerasi, 2002, side 56). Som konsekvens af dette er det ikke muligt at bestemme fase to, som det var tiltænkt i den oprindelige model med en beskrivelse af fase to ved produktet $\gamma \cdot 10^4$, (Bergman et al., 1981, side 1464).

For at indføre tolbutamidinjektionen i modellen har vi opdelt tidsrækken i tre perioder; før, ved og efter tolbutamidinjektion. Jævnfør afsnit 7.6 viste modelkontrollen, at der er et modelleringsproblem i forbindelse med minutterne umiddelbart efter glukose- og tolbutamidinjektionen. Som tidligere nævnt kan dette dels skyldes en manglende hukommelse ved glukose- og tolbutamidinjektionen. Det kan dels være en indikation af, at antagelsen om

et velomrørt fordelingsrum efter injektionerne ikke er opfyldt. Hvis det antages, at der vil gå tre minutter før denne antagelse er opfyldt, kan modellen justeres i forhold til dette. Denne justering udføres ved at øge systemstøjen i de tre minutter efter henholdsvis glukoseinjektionen og tolbutamidinjektionen. Diagnostisk kontrol af denne model viser, jævnfør figur 9.1, at der ikke er signifikant større prædiktionsresidualer umiddelbart efter injektion af glukose og tolbutamid end ved andre observationer. Vi har af tidsmæssige årsager ikke udført videre analyse på denne tilpassede model.



Figur 9.1: Plots af prædiktionsresidualer plottet mod observationsnummeret for halvdelen af NGT-gruppen. De stiplede linier angiver 95% konfidensintervaller.

Vi har udført to typer approksimationer på differentialligningerne i Bergmans minimalmodel for at formulere denne som en dynamisk lineær model. Ligningerne er diskretiseret, og her har vi valgt $\Delta t = 1$, idet dette er det korteste tidsinterval i de ikke-ækvidistante tidsrækker, der behandles her i specialet. Et valg af Δt ved eksempelvis $\Delta t = 1/2$ vil give en bedre approksimation, men en langsommere algoritme. Grundet tidsmæssige årsager er dette ikke afprøvet.

Efter diskretiseringen er ligningerne blevet lineariseret ved en førsteordens Taylorudvikling. En bedre approksimation ville være opnået ved at benytte en andenordens Taylorudvikling. Dette korrigeres der delvist for ved at bestemme lineariseringsfejlen i systemligningen ud fra differensen mellem en førsteordens og en andenordens Taylorudvikling af ligningerne og dernæst inkludere den i systemstøjen.

I afsnit 7.5 påpeges det faktum, at estimater for parametrene i Bergmans minimalmodel bliver estimeret positive, selvom de på forhånd antages at

være negative og omvendt. En ændring af programmet i denne henseende ved anvendelse af sikkerhedsgrænser for estimererne ville formentlig give mere en stabil model.

I selve programmet har vi benyttet en meget pragmatisk tilgang til bestemmelse af variansmatricerne $\mathbf{V}_t$ og $\mathbf{W}_t$. En væsentlig forbedring vil være at estimere disse ved maksimum likelihood estimation, hvilket modelkontrollen har bekræftet. Dette har vi valgt ikke at gøre primært af prioriterings- og tidsmæssige årsager.

9.2 Fremtidige analyser

Betragtes histogrammet i figur 7.8 i afsnit 7.5 ses det, at enkelte estimater for S_I for både IGT- og NGT-gruppen er estimeret i et niveau omkring 0.02, mens de øvrige er estimeret i et niveau omkring 0.2. Det kunne være interessant at foretage en analyse af, om de forsøgspersoner, der har givet anledning til disse lave estimater, på nogen måde adskiller sig fra de øvrige forsøgspersoner i de respektive grupper. Hvis der således er rimelig grund til at antage, at enkelte forsøgspersoner skiller sig ud fra populationen, kan der eventuelt ses bort fra disse, hvorved en diskriminansanalyse kan formodes at allokere mere tilfredsstillende end det er tilfældet i afsnit 7.7.

Bergmans minimalmodel har fået kritik for ikke at være troværdig, idet $X(t) \rightarrow \infty$ for $t \rightarrow \infty$, jævnfør Arino & Gaetano (2000). Denne problematik er behandlet i kapitel 4. Arino og Gaetano opstiller en alternativ model, som undlader introduktion af det afsides insulinkompartiment, og som introducerer en begrænset og individafhængig hukommelse i ligningen for insulin i stedet for tidsfaktoren t , der multipliceres på ligningen i Bergmans minimalmodel, (Arino & Gaetano, 2000, side 141). En komparativ analyse af denne model og den modificerede version af Bergmans minimalmodel kan benyttes til vurdering af gyldigheden af modellen i et andet perspektiv.

Datasættet, der behandles i dette speciale, indeholder observationer på C-peptid. I Breda et al. (2002) og Kjems et al. (2001) opstilles kompartmentmodeller med udgangspunkt i C-peptid i stedet for insulin til modellering af insulinsekretion for henholdsvis den OGTT og den IVGTT. Det kunne derfor være interessant at afprøve disse modeller på datasættet. Vi har dog ikke kendskab til en ligning for den OGTT til beskrivelse af glukoseabsorption fra tarmvæg til blodet. Et andet kritisk aspekt ved analyse af den OGTT er, at tidsrækkerne for den OGTT blot indeholder 15 observationer fordelt over 240 minutter efter oral indtagelse af glukose. Dette er relativt få observationer sammenlignet med antallet af parameter, der skal estimeres, hvilket vil medføre stor usikkerhed i forbindelse med parameterestimationen.

Appendiks

Appendiks A

Estimationsmetoder

I dette appendiks introduceres nogle grundlæggende koncepter inden for bayesiansk statistik, der er præsenteret i West & Harrison (1997). Desuden præsenteres maksimum likelihood estimation af ukendte variansparametre i den dynamiske lineære model. Dette afsnit er baseret på Durbin & Koopman (2001).

A.1 Bayesiansk inferens

Kalmanfilteret i afsnit 5.2 er udviklet ved anvendelse af argumenter fra teorien om bayesiansk inferens eller *bayesian learning*, som det også kaldes.

Fundamentet for estimation er observerede data $\mathbf{y}$, som følger en i forvejen kendt fordeling med ukendte parametre bestående af elementerne i $\boldsymbol{\theta}$.

Ved klassisk statistik estimeres de ukendte parametre oftest ved anvendelse af likelihoodfunktionen $f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})$, hvor elementerne i $\boldsymbol{\theta}$ anses som faste ukendte størrelser. Ved bayesiansk statistik anses de ukendte parametre til forskel herfra som stokastiske variable.

Inden anvendelse af observationer skal der ved bayesiansk inferens bestemmes en forventet fordeling af $\boldsymbol{\theta}$, det vil sige en a priorifordeling af $\boldsymbol{\theta}$. Denne fordeling repræsenterer statistikerens subjektive viden eller usikkerhed vedrørende parameteren. Denne viden kan eventuelt være opnået gennem tidligere analyser eller forsøg. Efter data er observeret, er det muligt at foretage inferens på fordelingen af $(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})$, hvorved a posteriorifordelingen af $\boldsymbol{\theta}$ opnås.

Ifølge Bayes sætning kan a posteriorifordelingen bestemmes ved en kombination af de oplysninger, som a priorifordelingen af $\boldsymbol{\theta}$ samt data kan give om $\boldsymbol{\theta}$. Bayes sætning er givet i følgende sætning.

Sætning A.1

Lad $\mathbf{y}$ og $\boldsymbol{\theta}$ være stokastiske variable, da gælder det, at

$$f(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}) = \frac{f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})f(\boldsymbol{\theta})}{f(\mathbf{y})}.$$

◇

Da tætheden $f(\mathbf{y})$ er konstant i forhold til $(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y})$ kan Bayes sætning også skrives på formen

$$f(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{y}) \propto f(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})f(\boldsymbol{\theta}),$$

hvilket vil sige, at

$$a \text{ posteriori} \propto \text{observeret likelihood} \cdot a \text{ priori}.$$

I det tilfælde, at data er en observeret tidsrække $\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_N$, er bayesiansk inferens nyttig ved estimering af ukendte parametre, da $\boldsymbol{\theta}_t$ kan estimeres sideløbende med, at observationerne $\mathbf{y}_t$ bliver kendte. Estimation af parameteren $\boldsymbol{\theta}_t$ forudsætter en bestemmelse af a priorifordelingen af $(\boldsymbol{\theta}_t|\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_{t-1})$ samt likelihoodfunktionen $f(\mathbf{y}_t|\boldsymbol{\theta}_t)$. A priorifordelingen til tid t udledes af a posteriorifordelingen af $\boldsymbol{\theta}_{t-1}$, og likelihoodfunktionen for $(\mathbf{y}_t|\boldsymbol{\theta}_t)$ kan bestemmes, så snart $\mathbf{y}_t$ er blevet observeret. Herved haves a posteriorifordelingen for $\boldsymbol{\theta}_t$ ved

$$f(\boldsymbol{\theta}_t|\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_t) \propto f(\mathbf{y}_t|\boldsymbol{\theta}_t)f(\boldsymbol{\theta}_t|\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_{t-1}).$$

Herefter benyttes denne til udledning af a posteriorifordelingen for $\boldsymbol{\theta}_{t+1}$, efter at der er foretaget observation af $\mathbf{y}_{t+1}$. Det bør bemærkes, at denne struktur ved bayesiansk learning i forbindelse med tidsrækker forudsætter en begyndelsesinformation, der angiver en fordeling af $\boldsymbol{\theta}_0$.

A.2 Estimation af variansparametre

I afsnit 6.2.1 blev variansmatricerne $\mathbf{V}_t$ og $\mathbf{W}_t$ vurderet dels med udgangspunkt i de observationer, der blev foretaget før injektion af glukose, dels ved vurdering af lineariseringsfejlen. I dette afsnit vil metoden til at estimere variansmatricerne ved maksimum likelihood estimation blive præsenteret. De søgte parametre, det vil sige indgangene i $\mathbf{V}_t$ og $\mathbf{W}_t$ sættes lig $\boldsymbol{\Psi}$.

Ved at benytte fundamentalsætningen kan den simultane tæthed opskrives ved:

$$f(\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_t) = f(\mathbf{y}_t|\mathbf{y}^{(t-1)})f(\mathbf{y}^{(t-1)}),$$

for $t = 2, \dots, N$, hvor $\mathbf{y}^{(t-1)} = \mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_{t-1}$. Bemærk at hver faktor i dette produkt kan afhænge af parametrene i Ψ . Ved at benytte ovenstående kan den simultane fordeling for hele observationsprocessen og likelihoodfordelingen bestemmes ved:

$$L(\Psi) = f(\mathbf{y}|\Psi) = \prod_{t=1}^N f(\mathbf{y}_t|\mathbf{y}^{(t-1)}, \Psi),$$

hvor $f(\mathbf{y}_1|\mathbf{y}_0) = f(\mathbf{y}_1)$. Dette giver følgende loglikelihoodfunktion

$$l(\Psi) = \ln(f(\mathbf{y}|\Psi)) = \sum_{t=1}^N \ln(f(\mathbf{y}_t|\mathbf{y}^{(t-1)}, \Psi)). \quad (\text{A.1})$$

Fra Kalmanfilteret vides det, at $(\mathbf{y}_t|\mathbf{y}^{(t-1)}) \sim \mathcal{N}_r[\mathbf{f}_t, \mathbf{Q}_t]$, og $\mathbf{e}_t = \mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t$, hvor det antages, at $\mathbf{f}_1$ og $\mathbf{Q}_1$ er kendte. Det vil sige for enhver værdi af Ψ kan $\mathbf{f}_1, \dots, \mathbf{f}_N$ og $\mathbf{Q}_1, \dots, \mathbf{Q}_N$ beregnes, idet følgende relation haves fra Kalmanfilteret:

$$\mathbf{Q}_t = \mathbf{F}_t^T \mathbf{R}_t \mathbf{F}_t + \mathbf{V}_t = \mathbf{F}_t^T \left(\mathbf{G}_t \mathbf{C}_{t-1} \mathbf{G}_t^T + \mathbf{W}_t \right) \mathbf{F}_t + \mathbf{V}_t.$$

Herved fremkommer funktionsværdien af $f(\mathbf{y}_t|\mathbf{y}^{(t-1)})$ som værdien af normalfordelingstætheden med parametre $\mathbf{f}_t$ og $\mathbf{Q}_t$. Indsættes dette i ligning (A.1) fås

$$\begin{aligned} l(\Psi) &= \sum_{t=1}^N \ln \left((2\pi)^{-r/2} |\mathbf{Q}_t|^{-1/2} \exp \left(-\frac{1}{2} (\mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t)^T \mathbf{Q}_t^{-1} (\mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t) \right) \right) \\ &= -\frac{r}{2} N \ln(2\pi) - \frac{1}{2} \sum_{t=1}^N \left(\ln(|\mathbf{Q}_t|) + \mathbf{e}_t^T \mathbf{Q}_t^{-1} \mathbf{e}_t \right). \end{aligned}$$

Da størrelserne $\mathbf{e}_t$ og $\mathbf{Q}_t$ beregnes løbende i Kalmanfilteret, kan $l(\Psi)$ umiddelbart bestemmes. Variansmatricerne $\mathbf{V}_t$ og $\mathbf{W}_t$ kan nu estimeres ved at maksimere $l(\Psi)$ med hensyn til $\mathbf{W}_t$ og $\mathbf{V}_t$.

Appendiks B

Diagnostisk kontrol

I dette afsnit indføres metoder til at udføre kontrol af den model, der benyttes ved Kalmanfiltrering og udglatning af data. Modelkontrol for dynamiske lineære modeller kan udføres ved at betragte forskellige typer af residualer, eksempelvis prædiktionsresidualer eller residualer mellem det udglattede niveau og observationer. I tilfælde af, at den dynamiske lineære model er modelleret på passende vis, er der en række egenskaber ved residualerne, det er muligt at foretage kontrol af. Residualerne kan i denne sammenhæng blandt andet benyttes til at undersøge, hvorvidt de anvendte variansmatricer for observationsstøj og systemstøj er valgt passende. Dette appendiks fokuserer på prædiktionsresidualer, og er baseret på Durbin & Koopman (2001) og Diggle (1990).

B.1 Residualer

Ved Kalmanfiltrering af to-dimensionelle data bestemmes en et-trinsprædiktions for $(\mathbf{y}_t | D_{t-1})$. Denne et-trinsprædiktions har fordelingen:

$$(\mathbf{y}_t | D_{t-1}) \sim \mathcal{N}_2[\mathbf{f}_t, \mathbf{Q}_t],$$

hvilket medfører, at prædiktionsresidualerne er fordelt ved

$$\mathbf{r}_t = (\mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t) \sim \mathcal{N}_2[\mathbf{0}, \mathbf{Q}_t].$$

Disse residualer relaterer til henholdsvis glukose og insulin, og en mulighed er at foretage modelkontrol af disse residualer.

Variansmatricen $\mathbf{Q}_t$ har formen

$$\mathbf{Q}_t = \begin{pmatrix} \text{Var}(r_t^1) & \text{Cov}(r_t^1, r_t^2) \\ \text{Cov}(r_t^2, r_t^1) & \text{Var}(r_t^2) \end{pmatrix} \quad \text{for } \mathbf{r}^T = (r_t^1, r_t^2),$$

hvormed det ikke umiddelbart kan antages, at de to residualer i $\mathbf{r}_t$ er ukorrelerede. En metode til at fjerne denne korrelation er at transformere dem ved:

$$\mathbf{r}_t^s = (\mathbf{U}_t^T)^{-1} \mathbf{r}_t, \quad \text{for } \mathbf{Q}_t = \mathbf{U}_t^T \mathbf{U}_t,$$

hvor $\mathbf{U}_t$ udledes ved Cholesky-dekomposition, jævnfør appendiks D.2. Her ved opnås en variant af de standardiserede residualer. Det følger af ovenstående, at de standardiserede residualer er fordelt ved

$$\mathbf{r}_t^s = (\mathbf{U}_t^T)^{-1} (\mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t) \sim \mathcal{N}_2[\mathbf{0}, \mathbf{I}_2], \quad (\text{B.1})$$

idet $(\mathbf{U}_t^T)^{-1} \mathbf{Q}_t \mathbf{U}_t^{-1} = (\mathbf{U}_t^T)^{-1} \mathbf{U}_t^T \mathbf{U}_t \mathbf{U}_t^{-1} = \mathbf{I}_2$.

Modelkontrollen udføres herefter på de standardiserede residualer $\mathbf{r}_t^s$.

B.2 Kontrol af variansmatricer

En metode til at kontrollere, om $\mathbf{f}_t$ og $\mathbf{Q}_t$ og dermed observationsstøjen $\mathbf{V}_t$ og variansen på systemfejlen $\mathbf{W}_t$ er estimeret tilfredsstillende, er ved at betragte $\mathbf{r}_t^s$.

Dersom den empiriske varians af residualerne for glukose og insulin er signifikant forskellig fra $\mathbf{I}_2$, må $\mathbf{Q}_t$ sandsynligvis være fejlestimeret. En for høj varians af de standardiserede residualer vil indikere, at $\mathbf{Q}_t$ er for lav og omvendt, hvis variansen er for lav, jævnfør ligning (B.1). Følgende relation haves fra Kalmanfilteret:

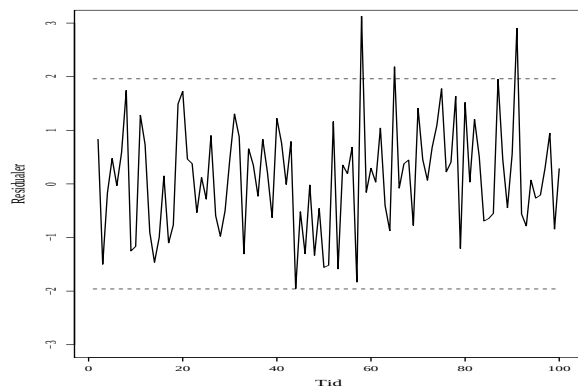
$$\mathbf{Q}_t = \mathbf{F}_t \mathbf{R}_t \mathbf{F}_t^T + \mathbf{V}_t = \mathbf{F}_t (\mathbf{G}_t \mathbf{C}_{t-1} \mathbf{G}_t^T + \mathbf{W}_t) \mathbf{F}_t^T + \mathbf{V}_t.$$

Da $\mathbf{V}_t$ og systemfejlen repræsenteret i $\mathbf{W}_t$ således udgør de bidrag til $\mathbf{Q}_t$, der er estimeret forud for filtrering, må en empirisk varians af residualerne for henholdsvis glukose eller insulin større end et indikere, at varianserne i forhold til glukose eller insulin, er underestimeret. Omvendt kan det forventes, at varianserne er overestimeret, hvis den empiriske varians af residualerne er under et.

Det kan desuden undersøges, om residualerne er standardnormalfordelte ved hjælp af et fraktilplot. Viser et sådant plot, at residualerne tilsyneladende er standardnormalfordelte, indikerer dette, at $\mathbf{V}_t$ og $\mathbf{W}_t$ er valgt passende.

B.3 Kontrol af prædiktion

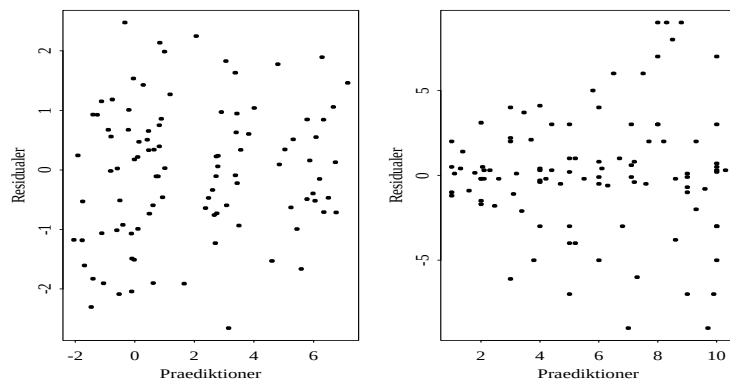
Det er muligt at kontrollere hvor præcist, der prædikteres, ved at plotte de standardiserede residualer som en funktion af tiden. Hvis et sådant plot viser, at residualerne ligger inden for et 95% konfidensinterval, indikerer dette, at prædiktionen er foretaget tilfredsstillende, hvilket er illustreret på figur B.1. Det ses af figuren, at enkelte residualer er placeret udenfor konfidensintervallet, hvilket må forventes ved et 95% konfidensinterval.



Figur B.1: Plot af standardiserede residualer fra Kalmanfiltrering udført på simuleret data fra en DLM. De punkterede linier udgør 95% konfidensinterval.

Et tilsvarende kontrolplot kan laves for hele stikprøvepopulationen ved et boxplot af de standardiserede residualer mod tiden.

Det er desuden nødvendigt at sikre sig, at de standardiserede residualers størrelse ikke er bestemt af de pågældende prædiktions niveau. En metode til at foretage kontrol af dette er at plotte de standardiserede residualer r_t^s mod et-trinsprædiktionsniveauet f_t . Viser et sådant plot en sky af punkter, som illustreret til venstre på figur B.2, kan der ikke siges at være korrelation mellem r_t^s og f_t . Hvis i stedet punkterne har form som en trompet, som det ses til højre på figur B.2, indikerer dette, at hvis der prædikteres i et højt niveau, prædikteres der tilsvarende mere forkert.



Figur B.2: Illustrationer af korrelation mellem de standardiserede residualer $\mathbf{r}_t^s$ og prædiktioner $\mathbf{f}_t$.

Trompetformen i figur B.2 kunne principielt vende anderledes og vise en tendens til, at lave prædiktionsniveauer kunne associeres med store prædiktionsfejl.

Den grafiske kontrol af korrelation mellem residualer og prædiktioner kan anvendes på hele stikprøvepopulationen, hvilket vil vise en tydeligere tendens end blot kontrol for et enkelt objekt fra stikprøven.

B.4 Kontrol af seriel uafhængighed

Dersom modellen for den observerede tidsrække er valgt tilfredsstillende inden Kalmanfiltrering, giver følgende sætning, at prædiktionsresidualerne $\mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t$ er indbyrdes uafhængige for alle t .

Sætning B.1

Lad $\mathbf{y}_t$ for $t = 1, \dots, N$ være en d -dimensionel tidsrække, der opfylder observationsligningen for en multivariat DLM. Lad desuden $\mathbf{f}_t$ være etrinsprædiktionen for $\mathbf{y}_t$ bestemt ved Kalmanfiltrering og lad det gælde for prædiktionsfejlen, at $\mathbf{r}_t = \mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t \sim \mathcal{N}_d[\mathbf{0}, \mathbf{Q}_t]$.

Da gælder det, at prædiktionsfejlene $\mathbf{r}_t$ for $t = 1, \dots, N$ er indbyrdes uafhængige.

◇

Bevis:

Det bevises først, at $\mathbf{r}_t \perp\!\!\!\perp \mathbf{y}^{(t-1)}$, hvor $\mathbf{y}^{(t-1)} = \mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_{t-1}$. Ifølge sætning D.3(ii) gælder det, at

$$\begin{aligned} \mathbf{f}_t &= \mathbb{E} [\mathbf{y}_t | \mathbf{y}^{(t-1)}] \\ &= \mathbb{E} [\mathbf{y}_t] + \text{Cov} (\mathbf{y}_t, \mathbf{y}^{(t-1)}) \mathbb{V}\text{ar} (\mathbf{y}^{(t-1)})^{-1} (\mathbf{y}^{(t-1)} - \mathbb{E} [\mathbf{y}^{(t-1)}]). \end{aligned}$$

Dette resultat anvendes til udledning af kovariansen mellem $\mathbf{r}_t$ og $\mathbf{y}^{t-1}$.

$$\begin{aligned} \text{Cov} (\mathbf{r}_t, \mathbf{y}^{(t-1)}) &= \text{Cov} (\mathbf{y}_t - \mathbf{f}_t, \mathbf{y}^{(t-1)}) \\ &= \mathbf{C} - \text{Cov} (\mathbb{E} [\mathbf{y}_t] + \mathbf{C}\mathbf{V}^{-1}(\mathbf{y}^{(t-1)} - \mathbb{E} [\mathbf{y}^{(t-1)}]), \mathbf{y}^{(t-1)}) \\ &= \mathbf{C} - \mathbf{C}\mathbf{V}^{-1} \text{Cov} (\mathbf{y}^{(t-1)} - \mathbb{E} [\mathbf{y}^{(t-1)}], \mathbf{y}^{(t-1)}) \\ &= \mathbf{0}, \end{aligned}$$

hvor $\mathbf{C} = \text{Cov} (\mathbf{y}_t, \mathbf{y}^{(t-1)})$, og $\mathbf{V} = \mathbb{V}\text{ar} (\mathbf{y}^{(t-1)})$.

Da nu $\mathbf{r}_t \perp\!\!\!\perp \mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_{t-1}$ for alle $t = 1, \dots, N$, og da et-trinsprædiktionen $\mathbf{f}_t$ er en linearkombination af $\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_{t-1}$ høves det, at

$$\mathbf{r}_t \perp\!\!\!\perp \mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_{t-1} \quad \text{for } t = 1, \dots, N.$$

Da $\mathbf{y}_t$ desuden er uafhængig af alle fremtidige observationer, er alle prædiktionsfejl indbyrdes uafhængige. $\square$

Af sætning B.1 følger det, at de standardiserede residualer givet i (B.1) også er indbyrdes uafhængige for alle tidspunkter.

En metode til at kontrollere, om de beregnede residualer efter Kalmanfiltrering er indbyrdes uafhængige, er anvendelse af et korrelogram beregnet ud fra residualerne. Et korrelogram er en grafisk repræsentation af estimatet for autokorrelationsfunktionen

$$\rho_y(k) = \frac{\text{Cov} (y_{t+k}, y_t)}{\mathbb{V}\text{ar} (y_t)} \quad \text{for alle } k \in \mathbb{Z}.$$

Autokorrelationsfunktionen angiver for enhver værdi af lag k et mål for den lineære afhængighed mellem et par af stokastiske variable y_t og y_{t+k} . Estimatet for $\rho_y(k)$ er givet ved

$$\hat{\rho}(k) = \frac{\hat{\gamma}(k)}{\hat{\gamma}(0)},$$

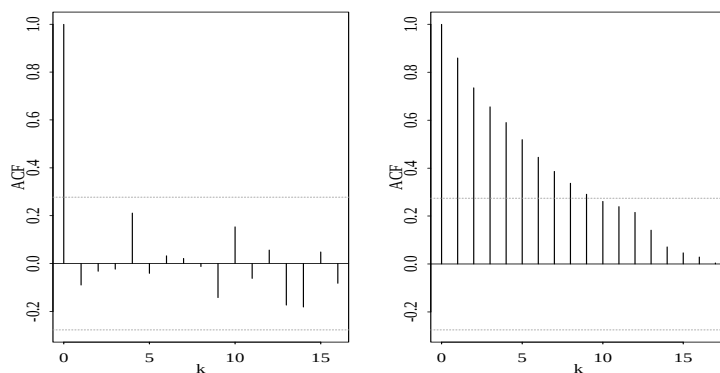
$$\text{hvor } \hat{\gamma}(k) = \frac{1}{N} \sum_{t=k+1}^N (y_t - \bar{y})(y_{t-k} - \bar{y}),$$

og hvor $\bar{y} = (\sum y_i)/N$.

Ifølge Diggle (1990) gælder det for en tidsrække af indbyrdes uafhængige stokastiske variable og for store N , at estimatet for autokorrelationen er approksimativt normalfordelt ved

$$\hat{\rho}(k) \sim \mathcal{N}[0, 1/N] \quad \text{for } h = 1, 2, \dots$$

Hvis $\hat{\rho}(k)$ er tæt på nul, er den serielle afhængighed mellem y_t og y_{t+k} lille for lag k . Dette gælder for tidsrækken, hvis korrelogram er givet til venstre i figur B.3. Den pågældende simulerede tidsrække har uafhængige variable, hvilket korrelogrammet viser, da alle lag større end nul har et estimat for autokorrelationsfunktionen, der ligger inden for konfidensintervallet $\pm 2/\sqrt{50}$. Hvis i stedet korrelogrammet viser, at $\hat{\rho}(k)$ er tæt på en eller minus en, er afhængigheden stor for lag k . Dette er illustreret i figur B.3, hvor det højre korrelogram er estimeret på baggrund af en simuleret random walk. Det ses, at for små k er afhængigheden mellem de stokastiske variable i tidsrækken meget stor, og at den aftager i takt med, at k bliver større. Dette bekræfter den serielle afhængighed i en random walk, hvis stokastiske variable y_t er uafhængige af de foregående variable $y_1, \dots, y_{t-2}$ givet y_{t-1} .



Figur B.3: Korrelogrammer af henholdsvis hvid støj og en random walk. De punkterede linier angiver konfidensintervallerne $\pm 2/\sqrt{50}$.

Med korrelogrammer haves således en grafisk metode til kontrol af, hvorvidt de beregnede prædiktionsresidualer er serielt korrelerede eller ej.

I det tilfælde, at observationstidspunkterne ikke er ækvidistante, kan et variogram anvendes til afsløring af seriel afhængighed mellem prædiktionsresidualerne.

For en stationær stokastisk proces $y(t)$ gælder det, at fordelingen af $y(t) - y(t - k)$ ikke afhænger af t , (Diggle, 1990, side 44). Variogrammet $V(k)$ er da defineret ved

$$V(k) = \frac{1}{2} \mathbb{E} [(y(t) - y(t - k))^2] = \gamma(0)(1 - \rho(k)),$$

hvor $\gamma(k)$ og $\rho(k)$ er henholdsvis autokovariansfunktionen og autokorrelationsfunktionen for $y(t)$. Da $V(k)$ kun er afhængig af tidsforskellen k , kan dette resultat anvendes ved estimation af $\rho(k)$.

Estimatet for $V(k)$ er bestemt ved

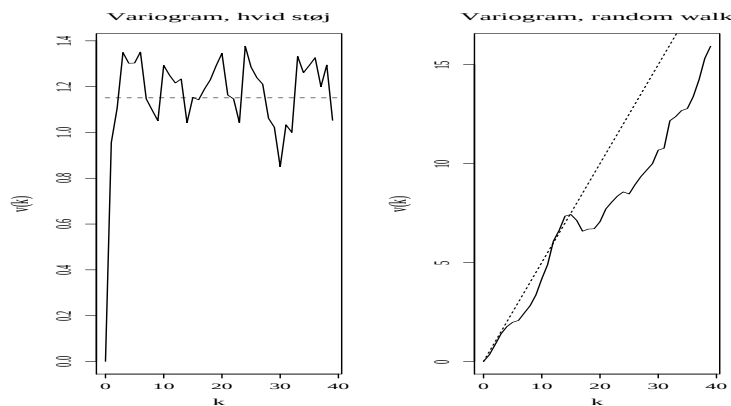
$$v_{ij} = \frac{1}{2} (y(t_i) - y(t_j))^2 \quad \text{for alle } \frac{1}{2}n(n-1) \text{ par af } k_{ij} = t_i - t_j. \quad (\text{B.2})$$

Oftest vil der være et antal k_{ij} 'er, der optræder mere end en gang, og estimatet for $V(k)$ bestemmes i dette tilfælde ved middelværdien $\bar{v}(k)$ af de pågældende v_{ij} 'er. Den grafiske repræsentation af variogrammet fås ved at plotte $\bar{v}(k)$ mod k , og det kaldes det empiriske variogram.

Hvis y_t er en stationær proces vil autokorrelationen for store k gå mod nul. Dette medfører, at $\bar{v}(k)$ vil svinge omkring en konstant værdi. Grænseværdien for $\bar{v}(k)$ er da bestemt af estimatet for variansen $v_\infty = \hat{\gamma}(0)$, hvorved et estimat af $\rho(k)$ er givet ved

$$\hat{\rho}(k) = 1 - \bar{v}(k)/v_\infty.$$

Hvis $\bar{v}(k)$ ikke placerer sig i et fast niveau inden for de mulige værdier af k , kan det være tegn på, at den underliggende proces ikke er stationær.



Figur B.4: Grafisk repræsentation af det empiriske variogram for henholdsvis simuleret hvid støj med varians lig med 1 og en random walk, begge observeret til ikke-ækvivalente tidspunkter. Den stiplede linie i det venstre variogram illustrerer den empiriske varians af de simulerede observationer, mens den stiplede linie i variogrammet til højre angiver linien $V(k) = k\sigma^2/2$.

I figur B.4 ses empiriske variogrammer for hvid støj og en random walk, der begge er observeret til ikke-ækvivalente tidspunkter. Det ses, at variogrammet for hvid støj placerer sig i et niveau omkring den empiriske varians, hvilket stemmer overens med, at observationerne i en hvid støj er indbyrdes uafhængige. Til forskel herfra ses, at variogrammet for en random walk ikke stabiliseres ved et konstant niveau for store k . Dette skyldes, at en random walk ikke er en stationær tidsrække. For $y_t = y_{t-1} + \varepsilon_t$, hvor $\varepsilon_t \sim \mathcal{N}[0, \sigma^2]$, og $\varepsilon_s, \varepsilon_t$ er indbyrdes uafhængige for $s \neq t$, fås det, at

$$\begin{aligned} V(k) &= \frac{1}{2} \mathbb{E} [(y_t - y_{t-k})^2] = \frac{1}{2} \mathbb{E} [(\varepsilon_t + \dots + \varepsilon_{t-k+1})^2] \\ &= \frac{1}{2} \text{Var} (\varepsilon_t + \dots + \varepsilon_{t-k+1}) = k\sigma^2/2. \end{aligned}$$

Da residualerne i tilfælde af en korrekt valgt model kan antages at være uafhængige, kan den underliggende proces for residualerne antages at være stationær. Med korrelogrammet og variogrammet haves derfor metoder til kontrol af uafhængige residualer.

Det er muligt at udvide variogrammet til flere personer. Dette gøres ved først at bestemme v_{ij} for de absolutte tidsforskelle i hver af de tidsrækker, der betragtes. Dernæst samles v_{ij} for alle tidsrækkerne, og estimatet for $V(k)$, som er givet i (B.2), beregnes.

Appendiks C

Diskriminansanalyse

I dataanalysen benyttes diskriminansanalyse ved flere tilfælde. Hensigten med dette afsnit er at gennemgå teorien bag diskriminansanalyse. Afsnittet er baseret på Seber (1984), kapitel 6.

Lad en population $\mathcal{P}$ være givet, da kan $\mathcal{P}$ betragtes som p grupper, der er hinanden udelukkende, det vil sige, at for grupper G_i , da er

$$\mathcal{P} = \cup_{i=1}^p G_i.$$

Antag, at et objekt o fra $\mathcal{P}$ kendes, uden at det vides, hvilken gruppe objektet o tilhører. Hensigten med diskriminansanalyse er på baggrund af d målte karakteristikker $\mathbf{x}$ associeret med objektet at kunne tildele objektet til en af de p grupper G_i .

Det ønskes at foretage diskrimineringen af objekter på en optimal måde, det vil sige, at minimere antal af fejlklassificeringer af objekter.

I det følgende vil en allokeringsregel for objekter blive udviklet i det tilfælde, hvor $\mathcal{P}$ kan antages at være opdelt i to grupper, og hvor fordelingen af $\mathbf{x}$ antages at være kendt.

Antag, at $\pi_1 = P(o_i \in G_1)$ og $\pi_2 = P(o_i \in G_2) = 1 - \pi_1$.

Lad $f_i(\mathbf{x})$ være tæthedsfunktionen af $\mathbf{x}$, dersom $\mathbf{x}$ er associeret til et objekt, der tilhører G_i , for $i \in \{1, 2\}$.

Betragt følgende allokeringsregel for et identificeret objekt fra $\mathcal{P}$ med karakteristik $\mathbf{x}$:

$$\textit{Tildel objekt } o \textit{ til } G_i, \textit{ hvis } \mathbf{x} \in R_i,$$

hvor der gælder om udfaldsrummene, at $R_1 \cap R_2 = \emptyset$, og $R_1 \cup R_2 = R$, som er lig hele stikprøven for $\mathcal{P}$.

To fejl kan nu begås ved tildeling af et objekt til en gruppe, disse er:

- (i) Objektet o tildeles G_2 , når o faktisk tilhører G_1 .
- (ii) Objektet o tildeles G_1 , når o faktisk tilhører G_2 .

Sandsynligheden for at begå en af disse fejl er henholdsvis

$$P(2|1) = \int_{R_2} f_1(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad \text{og} \quad P(1|2) = \int_{R_1} f_2(\mathbf{x}) d\mathbf{x}.$$

Derved bliver den samlede sandsynlighed for fejlklassificering af et objekt $o \in \mathcal{P}$:

$$\begin{aligned} P(\mathbf{R}, \mathbf{f}) &= P(\text{fejltildeling af } o) \\ &= \sum_{i=1}^2 P(\text{tildel } o \text{ til } G_i | o \in G_j) P(o \in G_j) \quad \text{for } j \in \{1, 2\}, j \neq i \\ &= P(1|2)\pi_2 + P(2|1)\pi_1, \end{aligned}$$

hvor $\mathbf{R}^T = (R_1, R_2)$ og $\mathbf{f}^T = (f_1, f_2)$.

Til senere anvendelse introduceres følgende lemma.

Lemma C.1

Integralet $\int_{R_1} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x}$ er minimeret med hensyn til R_1 , når $R_1 = R_{01}$, hvor $R_{01} = \{\mathbf{x} | g(\mathbf{x}) < 0\}$.

◇

Bevis:

Lad $R_{02} = \{\mathbf{x} | g(\mathbf{x}) \geq 0\}$ og bemærk, at R_1 kan skrives som $R_1 = (R_1 \cap R_{01}) \cup (R_1 \cap R_{02})$.

$$\begin{aligned} \int_{R_1} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} &= \int_{R_1 \cap R_{01}} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} + \int_{R_1 \setminus R_1 \cap R_{01}} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \\ &\geq \int_{R_1 \cap R_{01}} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \\ &= \int_{R_{01}} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} - \int_{R_{01} \setminus R_1 \cap R_{01}} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \\ &\geq \int_{R_{01}} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x}. \end{aligned}$$

Af ovenstående haves, at $\min \left(\int_{R_1} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \right) = \int_{R_{01}} g(\mathbf{x}) d\mathbf{x}$.

□

Den totale sandsynlighed for fejlklassificering $P(\mathbf{R}, \mathbf{f})$ skal nu minimeres.

$$\begin{aligned} P(\mathbf{R}, \mathbf{f}) &= P(2|1)\pi_1 + P(1|2)\pi_2 \\ &= \pi_1 \int_{R_2} f_1(\mathbf{x}) d\mathbf{x} + \pi_2 \int_{R_1} f_2(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \\ &= \pi_1 \left(\int_{\mathbf{R}} f_1(\mathbf{x}) d\mathbf{x} - \int_{R_1} f_1(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \right) + \pi_2 \int_{R_1} f_2(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (\text{C.1}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &= \pi_1 \left(1 - \int_{R_1} f_1(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \right) + \pi_2 \int_{R_1} f_2(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \\ &= \pi_1 + \int_{R_1} (\pi_2 f_2(\mathbf{x}) - \pi_1 f_1(\mathbf{x})) d\mathbf{x}. \quad (\text{C.2}) \end{aligned}$$

Af lemma C.1 er $P(\mathbf{R}, \mathbf{f})$ minimeret, når $R_1 = R_{01}$, det vil sige, for $g(\mathbf{x})$ lig integranten i ligning (C.2), fås det, at

$$\begin{aligned} R_{01} &= \{\mathbf{x} | \pi_2 f_2(\mathbf{x}) - \pi_1 f_1(\mathbf{x}) < 0\} \\ &= \left\{ \mathbf{x} \left| \frac{f_1(\mathbf{x})}{f_2(\mathbf{x})} > \frac{\pi_2}{\pi_1} \right. \right\}. \end{aligned}$$

Hermed haves allokeringsreglen:

$$\text{Tildel objekt } o \text{ til } G_1, \text{ hvis } \frac{f_1(\mathbf{x})}{f_2(\mathbf{x})} > \frac{\pi_2}{\pi_1},$$

hvor $\mathbf{x}$ er karakteristikvektoren associeret med o , ellers tildeles o til G_2 .

Eksempel 5

Lad $f_i(\mathbf{x})$ være tæthedsfunktion for $\mathbf{x}$, hvor $\mathbf{x} \sim \mathcal{N}_d[\boldsymbol{\mu}_i, \boldsymbol{\Sigma}_i]$ for $i \in \{1, 2\}$. Antag desuden, at $\boldsymbol{\Sigma}_1 = \boldsymbol{\Sigma}_2 = \boldsymbol{\Sigma}$, det vil sige, at

$$f_i(\mathbf{x}) = (2\pi)^{-d/2} |\boldsymbol{\Sigma}|^{-1/2} \exp \left(-\frac{1}{2} (\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_i)^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_i) \right).$$

Da kan den optimale klassificeringsregel baseret på $f_1(\mathbf{x})/f_2(\mathbf{x}) > \pi_2/\pi_1$ udledes.

$$\begin{aligned} \frac{f_1(\mathbf{x})}{f_2(\mathbf{x})} &= \exp \left(-\frac{1}{2} (\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_1)^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_1) + \frac{1}{2} (\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_2)^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_2) \right) \\ &= \exp \left((\boldsymbol{\mu}_1 - \boldsymbol{\mu}_2)^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{x} - \frac{1}{2} (\boldsymbol{\mu}_1 - \boldsymbol{\mu}_2)^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\boldsymbol{\mu}_1 + \boldsymbol{\mu}_2) \right) \\ &= \exp \left(\boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{x} - \frac{1}{2} \boldsymbol{\lambda}^T (\boldsymbol{\mu}_1 + \boldsymbol{\mu}_2) \right), \end{aligned}$$

hvor $\boldsymbol{\lambda} = \boldsymbol{\Sigma}^{-1}(\boldsymbol{\mu}_1 - \boldsymbol{\mu}_2)$.

Lad nu diskriminansfunktionen $D(\mathbf{x})$ være givet ved $D(\mathbf{x}) = \ln(f_1(\mathbf{x})/f_2(\mathbf{x}))$.

Da fås ved indsættelse i den ovenfor udledte allokeringsregel følgende allokeringsregel for to normalfordelte grupper med ens dispersionsmatrix:

Tildel o til G_1 , hvis

$$D(\mathbf{x}) = \ln \left(\frac{f_1(\mathbf{x})}{f_2(\mathbf{x})} \right) = \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{x} - \frac{1}{2} \boldsymbol{\lambda}^T (\boldsymbol{\mu}_1 + \boldsymbol{\mu}_2) > \ln \left(\frac{\pi_2}{\pi_1} \right).$$

Diskriminansfunktionen $D(\mathbf{x}) = \ln(\pi_2/\pi_1)$ definerer det hyperplan, der separerer de to grupper.

Der er i eksempel 5 udledt en diskriminansfunktion til diskriminering af objekter fra en population, der kan antages at være delt i to grupper, som kan antages at være normalfordelte med ens dispersionsmatrix. I det følgende eksempel vil to grupper ligeledes blive betragtet, men her betragtes det tilfælde, hvor dispersionsmatrixerne ikke kan antages at være ens.

Eksempel 6

Lad $f_i(\mathbf{x})$ være tæthedsfunktion for $\mathbf{x}$, hvor $\mathbf{x} \sim \mathcal{N}_d[\boldsymbol{\mu}_i, \boldsymbol{\Sigma}_i]$ for $i \in \{1, 2\}$, og hvor $\boldsymbol{\Sigma}_1 \neq \boldsymbol{\Sigma}_2$.

Lad diskriminansfunktionen $Q(\mathbf{x})$ være givet ved $Q(\mathbf{x}) = \ln(f_1(\mathbf{x})/f_2(\mathbf{x}))$, da haves

$$\begin{aligned} Q(\mathbf{x}) &= (\ln(f_1(\mathbf{x})/f_2(\mathbf{x}))) \\ &= \frac{1}{2} \ln(|\boldsymbol{\Sigma}_2|/|\boldsymbol{\Sigma}_1|) - \frac{1}{2}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_1)^T \boldsymbol{\Sigma}_1^{-1}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_1) + \frac{1}{2}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_2)^T \boldsymbol{\Sigma}_2^{-1}(\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}_2) \\ &= K - \frac{1}{2} \mathbf{x}^T (\boldsymbol{\Sigma}_1^{-1} - \boldsymbol{\Sigma}_2^{-1}) \mathbf{x} + \mathbf{x}^T (\boldsymbol{\Sigma}_1^{-1} \boldsymbol{\mu}_1 - \boldsymbol{\Sigma}_2^{-1} \boldsymbol{\mu}_2), \end{aligned}$$

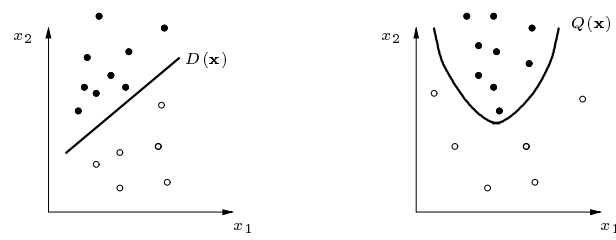
hvor

$$K = \frac{1}{2} (\ln(|\boldsymbol{\Sigma}_2|) - \ln(|\boldsymbol{\Sigma}_1|)) - \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_1^T \boldsymbol{\Sigma}_1^{-1} \boldsymbol{\mu}_1 + \frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}_2^T \boldsymbol{\Sigma}_2^{-1} \boldsymbol{\mu}_2.$$

Allokeringsreglen bliver herved:

Tildel o til G_1 , hvis $Q(\mathbf{x}) > \ln(\pi_2/\pi_1)$.

Af de to udledte diskriminansfunktioner ses det, at $D(\mathbf{x})$, der relaterer til $\boldsymbol{\Sigma}_1 = \boldsymbol{\Sigma}_2$, er lineær, mens $Q(\mathbf{x})$, der relaterer til $\boldsymbol{\Sigma}_1 \neq \boldsymbol{\Sigma}_2$, er kvadratisk. De to diskriminansfunktioner er eksemplificeret i figur C.1.



Figur C.1: Illustration af hvorledes den lineære henholdsvis den kvadratiske diskriminansfunktion adskiller to mængder af objekter tilhørende hver sin gruppe.

Appendiks D

Diverse

I dette appendiks præsenteres den multivariate normalfordeling samt nogle resultater i forbindelse med denne fordeling, som er anvendt i dette speciale. Denne del er baseret på Seber (1984) og West & Harrison (1997). Cholesky-dekomposition som metode til at invertere en matrix beskrives, idet denne metode blandt andet anvendes i programmeringen af algoritme 6.1, der benyttes ved dataanalysen i dette speciale. Beskrivelsen af Cholesky-dekomposition er baseret på Healy (1986). Endelig gives der enkelte diverse resultater.

D.1 Normalfordelingsteori

Definition D.1 (Den multivariate normalfordeling)

Lad $\mathbf{y}^T = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ være en n -dimensionel stokastisk vektor. Da siges $\mathbf{y}$ at være multivariat normalfordelt med middelværdivektor $\boldsymbol{\mu}$ og dispersionsmatrix $\boldsymbol{\Sigma}$, hvis $\mathbf{y}$'s tæthedsfunktion er givet ved

$$f(\mathbf{y}) = (2\pi)^{-n/2} |\boldsymbol{\Sigma}|^{-1/2} \exp \left(-\frac{1}{2} (\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu})^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}) \right),$$

hvor $\boldsymbol{\Sigma}$ forudsættes at være positiv definit.

Dersom $\mathbf{y}$ er multivariat normalfordelt, skrives dette $\mathbf{y} \sim \mathcal{N}_n[\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}]$. $\diamond$

Sætning D.2

Lad $\mathbf{y}$ være en n -dimensionel stokastisk vektor.

Da gælder, at $\mathbf{y} \sim \mathcal{N}_n[\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}]$, hvis og kun hvis $f(\mathbf{y})$ opfylder følgende

$$f(\mathbf{y}) \propto \exp \left(-\frac{1}{2} \mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{y} + \mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu} \right).$$

◇

Bevis:

Antag, at $\mathbf{y} \sim \mathcal{N}_n[\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}]$, da haves jævnfør definition D.1, at

$$\begin{aligned} f(\mathbf{y}) &= (2\pi)^{-n/2} |\boldsymbol{\Sigma}|^{-1/2} \exp \left(-\frac{1}{2} (\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu})^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} (\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}) \right) \\ &= k_1 \exp \left(-\frac{1}{2} (\mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{y} + \boldsymbol{\mu}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu} - \mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu} - \boldsymbol{\mu}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{y}) \right) \\ &= k_2 \exp \left(-\frac{1}{2} \mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{y} + \mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu} \right). \end{aligned}$$

Idet $k_2 = (2\pi)^{-n/2} |\boldsymbol{\Sigma}|^{-1/2} \exp \left(-\frac{1}{2} \boldsymbol{\mu}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu} \right)$, er den ene implikation vist.

Antag nu, at $f(\mathbf{y}) = k \exp \left(-\frac{1}{2} \mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{y} + \mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu} \right)$ er tæthedsfunktion for $\mathbf{y}$, hvor $\boldsymbol{\Sigma}$ er positiv definit.

Betragt $h(\mathbf{x})$, som antages at være tæthedsfunktion for $\mathbf{x}$, hvor $\mathbf{x} \sim \mathcal{N}_n[\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}]$, da haves $h(\mathbf{x}) = C \exp \left(-\frac{1}{2} \mathbf{x}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{x} + \mathbf{x}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu} \right)$. Endvidere haves det, at

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{\infty} f(\mathbf{y}) d\mathbf{y} &= k \int_{-\infty}^{\infty} \exp \left(-\frac{1}{2} \mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{y} + \mathbf{y}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \boldsymbol{\mu} \right) d\mathbf{y} \\ &= k \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{C} h(\mathbf{y}) d\mathbf{y} = \frac{k}{C}. \end{aligned} \quad (\text{D.1})$$

Af (D.1) haves det, at $\int_{-\infty}^{\infty} f(\mathbf{y}) d\mathbf{y} = 1$ for $k = C$, og dermed er $\mathbf{y} \sim \mathcal{N}_n[\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}]$. □

Sætning D.3

Antag, at $\mathbf{y} \sim \mathcal{N}_n[\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}]$ og lad

$$\mathbf{y} = \begin{pmatrix} \mathbf{y}^{(1)} \\ \mathbf{y}^{(2)} \end{pmatrix}, \quad \boldsymbol{\mu} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\mu}^{(1)} \\ \boldsymbol{\mu}^{(2)} \end{pmatrix} \quad \text{samt} \quad \boldsymbol{\Sigma} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{\Sigma}_{11} & \boldsymbol{\Sigma}_{12} \\ \boldsymbol{\Sigma}_{21} & \boldsymbol{\Sigma}_{22} \end{pmatrix},$$

hvor $\mathbf{y}^{(i)}$ og $\boldsymbol{\mu}^{(i)}$ er $(d_i \times 1)$ -vektorer, og $\boldsymbol{\Sigma}_{ij}$ er $(d_i \times d_j)$ -matricer for $i, j \in \{1, 2\}$ med $d_1 + d_2 = n$.

Da gælder følgende:

(i) Hvis C er en $(q \times n)$ -matrix med fuld rang, da er

$$Cy \sim \mathcal{N}_q[C\mu, C\Sigma C^T].$$

(ii) Den betingede fordeling af $y^{(2)}$ givet $y^{(1)}$ er givet ved

$$(y^{(2)} | y^{(1)}) \sim \mathcal{N}_{d_2}[\mu^{(2)} + \Sigma_{21}\Sigma_{11}^{-1}(y^{(1)} - \mu^{(1)}), \Sigma_{22 \cdot 1}],$$

hvor $\Sigma_{22 \cdot 1} = \Sigma_{22} - \Sigma_{21}\Sigma_{11}^{-1}\Sigma_{12}$.

◇

Sætning D.3 føres uden bevis, (Seber, 1984, side 18-19).

Sætning D.4

Antag at de tre stokastiske vektorer φ , ψ og θ er simultant normalfordelte. Lad $\psi \perp\!\!\!\perp \theta$ givet φ , og lad $A_{\psi\varphi}$, $A_{\varphi\theta}$ og $A_{\psi\theta}$ være givet ved henholdsvis $\psi = A_{\psi\varphi}\varphi + \varepsilon_1$, $\varphi = A_{\varphi\theta}\theta + \varepsilon_2$ og $\psi = A_{\psi\theta}\theta + \varepsilon_3$, hvor $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}[0, \Sigma_{\varepsilon_i}]$ for $i \in \{1, 2, 3\}$, og hvor $\varepsilon_1, \varepsilon_2$ og ε_3 er indbyrdes uafhængige. Da er

$$\begin{pmatrix} \varphi \\ \psi \\ \theta \end{pmatrix} \sim \mathcal{N} \left[\begin{pmatrix} \mu_\varphi \\ \mu_\psi \\ \mu_\theta \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \Sigma_\varphi & \Sigma_\varphi A_{\psi\varphi}^T & A_{\varphi\theta} \Sigma_\theta \\ A_{\psi\varphi} \Sigma_\varphi & \Sigma_\psi & A_{\psi\theta} \Sigma_\theta \\ \Sigma_\theta A_{\varphi\theta}^T & \Sigma_\theta A_{\psi\theta}^T & \Sigma_\theta \end{pmatrix} \right], \quad (D.2)$$

hvor

$$A_{\psi\theta} = A_{\psi\varphi} A_{\varphi\theta}.$$

◇

Bevis:

Da $\psi = A_{\psi\varphi}\varphi + \varepsilon_1$, gælder det, at ε_1 og φ er indbyrdes uafhængige, og det fås, at

$$\text{Cov}(\psi, \varphi) = \text{Cov}(A_{\psi\varphi}\varphi + \varepsilon_1, \varphi) = A_{\psi\varphi}\Sigma_\varphi. \quad (D.3)$$

De øvrige indgange i dispersionsmatricen i (D.2) udledes på tilsvarende vis. Lad $\tau^T = (\psi^T, \theta^T)$. Fra sætning D.3(ii) haves det, at

$$\begin{aligned} \mathcal{D}[\psi, \theta | \varphi] &= \mathcal{D}[\psi, \theta] - \text{Cov}(\tau, \varphi) \text{Var}(\varphi)^{-1} \text{Cov}(\varphi, \tau) \\ &= \begin{pmatrix} \Sigma_\psi & A_{\psi\theta} \Sigma_\theta \\ \Sigma_\theta A_{\psi\theta}^T & \Sigma_\theta \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} A_{\psi\varphi} \Sigma_\varphi A_{\psi\varphi}^T & A_{\psi\varphi} \Sigma_\varphi A_{\varphi\theta}^T \\ \Sigma_\theta A_{\varphi\theta}^T A_{\psi\varphi}^T & \Sigma_\theta A_{\varphi\theta}^T \Sigma_\varphi^{-1} A_{\varphi\theta} \Sigma_\theta \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Herved er $\text{Cov}(\psi, \theta | \varphi) = \mathbf{A}_{\psi\theta} \Sigma_\theta - \mathbf{A}_{\psi\varphi} \mathbf{A}_{\varphi\theta} \Sigma_\theta$. Da $\psi \perp \theta$ givet φ haves det, at

$$\mathbf{0} = (\mathbf{A}_{\psi\theta} - \mathbf{A}_{\psi\varphi} \mathbf{A}_{\varphi\theta}) \Sigma_\theta,$$

hvormed $\mathbf{A}_{\psi\theta} = \mathbf{A}_{\psi\varphi} \mathbf{A}_{\varphi\theta}$, da Σ_θ er positiv definit. $\square$

Korollar D.5

Antag, at θ_i for $i = 1, \dots, n$ er normalfordelte stokastiske vektorer, for hvilke det gælder, at θ_i er betinget uafhængig af θ_{i+k} givet θ_{i+j} for alle i og $1 < j < k < n$.

Lad det desuden gælde for $\mathbf{A}_{i,i+1}$, at $\theta_i = \mathbf{A}_{i,i+1} \theta_{i+1} + \varepsilon_i$. Da er

$$\mathbf{A}_{1,n} = \prod_{i=1}^{n-1} \mathbf{A}_{i,i+1}$$

for $\theta_1 = \mathbf{A}_{1,n} \theta_n + \varepsilon_1$.

$\diamond$

D.2 Cholesky-dekomposition

Cholesky-dekomposition giver en metode, som kan benyttes til at invertere en matrix.

Lad $\mathbf{A}$ være en $(n \times n)$ -matrix og lad $\mathbf{A}$ være positiv definit. Da kan en øvre triangulær matrix $\mathbf{U}$, hvorom det gælder, at

$$\mathbf{A} = \mathbf{U}^T \mathbf{U},$$

bestemmes på entydig vis.

Af ovenstående relation haves følgende sammenhæng:

$$(\text{søjle } i \text{ af } \mathbf{U}) \times (\text{søjle } j \text{ af } \mathbf{U}) = a_{ij}. \quad (\text{D.4})$$

Ved at benytte relation (D.4) kan indgangene i $\mathbf{U}$ bestemmes, idet

$$\begin{aligned} u_{11}^2 &= a_{11} \\ u_{11}u_{12} &= a_{12} \\ u_{11}u_{13} &= a_{13} \\ &\dots \\ u_{12}u_{11} &= a_{21} \\ u_{12}^2 + u_{22}^2 &= a_{22} \\ u_{12}u_{13} + u_{22}u_{23} &= a_{23} \\ &\dots \\ u_{13}^2 + u_{23}^2 + u_{33}^2 &= a_{33}, \end{aligned}$$

og så fremdeles. Som det fremgår af ovenstående udledning, tilføjes der blot en ubekendt til hver ligning i forhold til de netop udledte. Det vil sige, alle indgange i $\mathbf{U}$ kan bestemmes entydigt.

En statistisk anvendelse af kvadratrot-matricen $\mathbf{U}$ fremkommer, hvis $\mathbf{A}$ antages at være dispersionsmatricen for den stokastiske vektor $\mathbf{y}$. Udføres følgende transformation $\mathbf{x} = (\mathbf{U}^T)^{-1}\mathbf{y}$, da er dispersionsmatricen for $\mathbf{x}$ givet ved

$$\text{Var}(\mathbf{x}) = (\mathbf{U}^T)^{-1}\mathbf{U}^T\mathbf{U}\mathbf{U}^{-1} = \mathbf{I}, \quad \text{hvor } \mathbf{U}^T\mathbf{U} = \mathbf{A}.$$

Det vil sige, ved ovenstående transformation opnås en stokastisk vektor $\mathbf{x}$ med indbyrdes uafhængige indgange.

Endvidere er det således, at kvadratet af diagonalindgangene i $\mathbf{U}$ består af de betingede varianser. Det vil sige, at for $\mathbf{A} = \text{Var}(\mathbf{y})$, hvor $\mathbf{y}^T = (y_1, y_2, \dots, y_n)$, gælder der, at

$$u_{11}^2 = \text{Var}(y_1), \quad u_{22}^2 = \text{Var}(y_2|y_1), \dots, \quad u_{nn}^2 = \text{Var}(y_n|y_1, \dots, y_{n-1}).$$

Ovenstående relation ses, idet der ved benyttelse af sætning D.3(ii) fås, at

$$\begin{aligned} \text{Var}(y_2|y_1) &= \text{Var}(y_2) - \text{Cov}(y_2, y_1) \text{Var}(y_1)^{-1} \text{Cov}(y_1, y_2) \\ &= a_{22} - a_{12}^2/a_{11} = a_{22} - u_{12}^2 \\ &= u_{22}^2, \end{aligned}$$

hvor relationen $a_{12}^2/a_{11} = u_{12}^2$ haves fra udledningen af $\mathbf{U}$. På tilsvarende vis kan det udledes for $u_{nn}^2 = \text{Var}(y_n|y_1, \dots, y_{n-1})$.

Cholesky-dekomposition kan med fordel benyttes til at invertere dispersionsmatricer i computerprogrammer, da det er en numerisk præcis metode. Ved udledning af dispersionsmatricer som $\mathbf{Q}$ og $\mathbf{R}$ i Kalmanfiltret, kan der forekomme afrundingsfejl, der gør matricerne asymmetriske. Derfor kan en

metode til at invertere dem være først at sikre symmetri, hvilket kan gøres ved at sætte $\mathbf{R} = 1/2(\mathbf{R} + \mathbf{R}^T)$ og dernæst at bestemme den øvre triangulære matrix, der opfylder $\mathbf{R} = \mathbf{U}^T \mathbf{U}$. Herefter inverteres den øvre triangulære matrix, hvilket blot kræver et antal rækkeoperationer på $\mathbf{U}$ svarende til rangen af $\mathbf{U}$ minus en. Herved opnås $\mathbf{U}^{-1}(\mathbf{U}^T)^{-1} = (\mathbf{U}^T \mathbf{U})^{-1} = \mathbf{R}^{-1}$, og dispersionsmatricen er inverteret.

D.3 Diverse resultater

Af følgende sætning fremgår det, at middelværdi og varians af en stokastisk variabel er givet ved en betinget middelværdi og varians.

Sætning D.6

For to stokastiske variable x og y gælder følgende udsagn:

$$\begin{aligned}\mathbb{E}[x] &= \mathbb{E}[\mathbb{E}[x|y]] \\ \text{Var}(x) &= \mathbb{E}[\text{Var}(x|y)] + \text{Var}(\mathbb{E}[x|y]).\end{aligned}$$

◇

Sætning D.6 føres uden bevis, (Ross, 1998, side 338 og 348).

English Summary

This thesis is motivated by a set of data concerning diabetes, specific observations of glucose and insulin within two tests. The database is collected by Steno Diabetes Center, Copenhagen and 370 subjects with respectively Type II diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and normal glucose tolerance joined the studies. All the subjects underwent an oral glucose tolerance test (OGTT). When the subjects had consumed dissolved glucose, blood samples were collected at fixed minutes for analysis of plasma glucose and serum insulin. Likewise all the non-diabetic subjects underwent an intravenous glucose tolerance test (IVGTT). A portion of dissolved glucose were injected and again at fixed minutes blood samples were collected to analyse the plasma glucose and serum insulin.

In the beginning of the 1980's Dr. Richard N. Bergman and some co-workers developed a minimal model which describes the pharmacokinetic and pharmacodynamic of plasma glucose and serum insulin in the human body following an intravenous injection of glucose. That is, the model is designed for the IVGTT. The minimal model is known as Bergman's minimal model, and it is still used for analysis of e.g. insulinsensitivity. The model is actually a union of two separate compartment models: One model for description of glucose kinetics, which is composed by a two-compartment model, and a one-compartment model for description of insulin kinetics. The model has a mathematical representation by three differential equations. They have been subjects for some criticism. We modify the original model in reference to the criticism.

The database contributed time series consisting of glucose and insulin concentration in the blood samples. Time series in general consist of a time-ordered sequence of measurements on a phenomenon of interest. Observations in time series describe the development of the phenomenon. As a consequence the observations in time series are often correlated. This implies that classical models for independent data are often not suitable for modelling time series. Another type of models are state space models. These

models are developed to handle time series. State space models consist of two types of variables. The observations serve as one type and is modelled by the observation equation. The other type of variables is the latent state vector which is modelled by the system equation.

The most known state space model is the Gaussian dynamic linear model (DLM). For this model there are assumptions of both the observations and the latent state vector to be normally distributed.

This thesis has partly been motivated by the possibility to incorporate Bergman's minimal model in a dynamic linear model, and further to analyse the data set.

We first discretize the three differential equations related to the modified version of Bergman's minimal model to incorporate the modified model in a dynamic linear model and then we linearize them by a first order Taylor expansion. In this way the differential equations can be inserted in the latent state vector in the DLM.

Afterwards we develop a program written in *R* which is a free software package available from www.sunsite.dk/R. The program filters and smooths the latent state process according to the observations from the data set.

Using the program as the most important tool we analyse the algorithm behind the iterated extended Kalmanfilter for the formulated model according to its ability to converge and its reliability according to estimate the parameters in Bergman's minimal model. We find that under the assumption that it takes approximately three minutes, to get a well-distributed compartment, the model provides the best diagnostic tests.

Moreover we find that the function for discrimination best separates the subjects according to normal or impaired glucose tolerance, when it is provided with inexact initial estimates for the parameters associated with more uncertainty than exact initial estimates for the parameters associated with less uncertainty.

Furthermore we analyse the data set according to the Body Mass Index of the subjects. The results of this analysis indicate that the subjects with normal glucose tolerance and BMI over 25 are not capable to eliminate as much glucose from plasma independent on insulin which imply that they produce more insulin than those with BMI less than 25.

Finally we compare the two modified versions of Bergman's minimal model. We find that it has no importance whether we modify in one or the other way in the differential equation for insulin for the estimated level of active insulin, insulinsensitivity or the insulinindependent elimination rate of glucose, but it does effect the estimated level of the second phase of insulinsecretion. This implies that results provided by the two modified models are not in

general comparable.

We summerize what could be done differently and how we could improve the model and the program behind the algorithm for the iterated extended Kalmanfilter.

Litteratur

- Arino, O. & Gaetano, A. D. (2000). Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of Mathematical Biology*, Vol. 40:136–168. Springer-Verlag.
- Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., & Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *The American Journal of Physiology*, Vol. 236:E667–677.
- Bergman, R. N., Phillips, L. S., & Cobelli, C. (1981). Physiologic Evaluation of Factors Controlling Glucose Tolerance in Man. *The American Journal of Clinical Investigation*, 68:1456–1467.
- Bjålie, J. G., Sand, O., Haug, E., Øystein V. Sjaastad, & Toverud, K. C. (1998). *Menneskets anatomi og fysiologi*. Gads Forlag. 1. udgave.
- Breda, E., Toffolo, G., Polonsky, K. S., & Cobelli, C. (2002). Insulin Release in Impaired Glucose Tolerance - Oral Minimal Model Predicts Normal Sensitivity to Glucose but Defective Response Times. *Diabetes*, Vol. 51, supplement 1:S227–S233.
- Christensen, J. H. (2002). *Diabetes-type 2*. www.doktoronline.dk/pub/articles/diabetes/300051.html. d. 20. februar 2002.
- Christiansen, J. S. (2002). *Antidiabetika, & beta;-cellestimulerende midler*. Lægemiddelkataloget, www.lk-online.dk. d. 3. juni 2002.
- Christiansen, J. S., Lauritzen, T., & Lendal, U. (1995). *Diabetes Håndbog for insulinbehandlede diabetikere*. Diabetesforeningen.
- Diggle, P. J. (1990). *Time Series - A Biostatistical Introduction*. Oxford Statistical Science Series. Oxford University Press Inc.
- Durbin, J. & Koopman, S. A. (2001). *Time Series Analysis by State Space Methods*. Oxford Statistical Science Series. Oxford University Press Inc.

- Gabrielsson, J. & Weiner, D. (2000). *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts & Applications*. Kristianstads Boktryckeri AB, Sweden.
- Hansen, T., Drivsholm, T., Urhammer, S. A., Palacios, R. T., Vølund, A., Borch-Johnsen, K., & Pedersen, O. (2000). OGTT derived insulin sensitivity and beta-cell function.
- Healy, M. J. R. (1986). *Matrices for Statistics*. Oxford Science Publications. Oxford University Press.
- Kjems, L. L., Vølund, A., & Madsbad, S. (2001). Quantification of beta-cell function during IVGTT in Type II and non-diabetic subjects: assesment of insulin secretion by mathematical methods. *Diabetologia*, Vol. 44:1339–1348. Springer-Verlag.
- Lauritzen, S. L. (1998). *Graphical Models*. Oxford Statistical Science series. Oxford University Press Inc.
- Nesher, R. & Cerasi, E. (2002). Modeling phasic insulin release -immediate and time-dependent effects of glucose. *Diabetes*, Vol. 51, supplement 1:S53–S59.
- Rasmussen, S. (1985). *Noter i farmakomatematik*. Farmakologisk laboratorium, DfH. 2. udgave.
- Ross, S. (1998). *A First Course in Probability*. Prentice-Hall, Inc. 5. udgave.
- Seber, G. A. F. (1984). *Multivariate Observations*. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics. John Wiley & Sons, Inc.
- Skanning, P. & Voldum, L. (1995). *Anatomi og fysiologi, Bind II*. Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck. 1. udgave.
- Svendsen, O. L. (2002). *Overvægt og fedme*. www.doktoronline.dk/pub/articles/digesteve/300267.html. d. 12. april 2002.
- Vaaler, S. (2002). *Høyt blodsukker (hyperglykemi) ved diabetes*. www.doktoronline.dk/pub/articles/diabetes/300092.html. d. 20. februar 2002.
- West, M. & Harrison, J. (1997). *Bayesian Forecasting and Dynamic Models*. Springer Series in Statistics. Springer. 2. udgave.

- S-PLUS (2000). *S-PLUS 6, Guide to Statistics, vol.1-2 -for UNIX/Linux*. MathSoft, Inc.
- S-PLUS (2000). *S-PLUS 6, Programmer's Guide -for UNIX/Linux*. MathSoft, Inc.