

Optimálne navrhovanie experimentov v nelineárnych modeloch

Uvažujme experiment z oblasti testovania liekov, kde našou úlohou bude nájsť optimálnu dávku. Budeme predpokladať, že testovať liek môžeme dávkami od 0 do 150mg, teda $\mathcal{X} = [a, b] = [0, 150]$. Situáciu si ďalej zjednodušíme predpokladom, že liek nemá vedľajšie účinky, teda aj vysoké dávky sú bezpečné.

Závislosť účinku lieku od jeho dávky budeme modelovať Emax modelom:

$$f(x, \theta) = \theta_0 + \frac{\theta_1 x}{x + \theta_2}, \quad (1)$$

kde

- θ_0 označuje placebo efekt dávky $d = 0$
- θ_1 maximálny nárast účinku oproti placebo
- θ_2 je dávka, pri ktorej sa dosahuje polovica maximálneho účinku

Keďže model je nelineárny len v parametri θ_2 , môžeme ho zapísať

$$f(x, \theta) = \theta_0 + \theta_1 f^0(x, \theta_2).$$

V nelineárnych modeloch ale informačná matica závisí od neznámeho parametra $\theta \in \Theta$, konkrétne

$$M(\xi, \theta) = \sum_{\mathcal{X}} g(x, \theta) g^T(x, \theta) \xi(x),$$

kde

$$g(x, \theta) = \frac{\partial}{\partial \theta} f(x, \theta),$$

teda v našom prípade

$$g(x, \theta) = \left(1, \frac{x}{x + \theta_2}, -\frac{\theta_1 x}{(x + \theta_2)^2} \right)^T$$

Budeme teda predpokladať, že približne poznáme hodnotu parametra θ (ozn. $\bar{\theta}$). Ďalej vychádzame z linearizácie modelu v tomto bode. Položíme teda $M(\xi, \bar{\theta}) = M(\xi)$ a ďalej postupujeme ako v lineárnom modeli. Týmto postupom získame tzv. lokálne optimálny návrh. V prípade testovania tohto konkrétneho lieku vieme, že vhodné počiatkové voľby parametrov sú $(\theta_0^0, \theta_1^0, \theta_2^0) = (0, 0.467, 25)$.

Dá sa ukázať, že lokálny D-optimálny návrh má pre tento model tvar

$$\xi^* = \begin{pmatrix} 0 & \frac{150\theta_2}{150+2\theta_2} & 150 \\ 1/3 & 1/3 & 1/3 \end{pmatrix}$$

Príklad 1. V súčasnej farmaceutickej praxi sa používa štandardný návrh, ktorý rozdelí dávky 0, 10, 25, 50, 100 a 150mg rovnomerne 300 pacientom:

$$\xi_s = \begin{pmatrix} 0 & 10 & 25 & 50 & 100 & 150 \\ 1/6 & 1/6 & 1/6 & 1/6 & 1/6 & 1/6 \end{pmatrix}$$

Vypočítajte efícienciu tohto návrhu vzhľadom na lokálne D-optimálny návrh.