

变化将影响我们找到近似最优生成图。对于这些特殊的费用准则,我们也需要应用一种一般的方法例如模拟退火法来找到近似的最优生成图,如前所述,虚设站可以通过外部的退火过程或者穷举法来得到,尽管生成树的计算要花费太长时间,以至穷举法完全不可能,因此,我们不得不求助于一种启发式的方法或者退火过程来找到固定站的最优树,并且通过外部退火法来得到最好的结构。

可以通过修改我们定义的距离来处理不可通过的或者要花很高费用才能通过的障碍,围绕这些障碍,我们必须设定网络,也就是说,应围绕不可通过的障碍来定义距离函数,并把穿过障碍的费用加到距离的定义中去,如果做得合适的话,这样定义的距离仍给出一个距离函数。对于所有的可行的网络结构来说,我们需要推导出一个有界方体的情形,这点相当容易做,因为如果我们能够找到任意一个生成图的话,半径等于这个图的费用的方体就能构造出来。只要我们在诸如 Z^n 那样的离散空间中工作,就能用我们的方法来计算,尽管穷举法的效率可能很低。

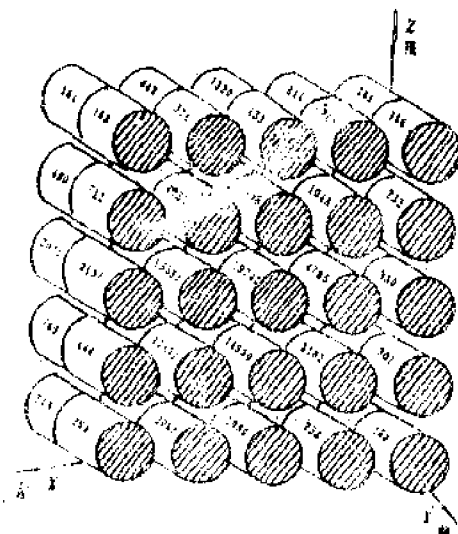
参 考 文 献

- [1] Chung, F. R. K., and F. K. Whang, The largest minimal rectilinear Steiner trees for a set of n points enclosed in a rectangle with given perimeter, Networks 9(1979), PP. 19—36
- [2] Minidka, Edward, Optimization Algorithms for Networks and Graphs, New York, Dekker, 1978
- [3] William H., et al. Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing, New York, Cambridge, 1988
- 曾文艺 编译自 UMAP, v. 12(1991), no. 3, PP. 265—278

MCM90 问题—A. 药物在脑中的分布

研究脑功能失调的人员要测试新的药物的效果,例如治疗帕金森症往脑部注射多巴胺(dopamine)的效果。为此,为了精确估计药物影响到的脑部区域,他们必须估计注射后药物在脑内空间分布区域的大小和形状。

研究数据包括 50 个圆柱体组织样本的每个样本的药物含量的测定值(见附表和附图),每个圆柱体样本的长为 0.76 毫米,直径为 0.66 毫米,这些互相平行的圆柱体样本的中心位于网格距为 1 毫米 \times 0.76 毫米 \times 1 毫米的格点上,所以圆柱体互相间在底面上接触,侧面互不接触(见附图所示)。注射是在最高计数的那个圆柱体的中心附近进行的。自然在圆柱体之间以及由圆柱体样本复盖的区域外也有药物。



后方垂直截面

164	442	1320	414	188
480	7022	14411	5158	352
2091	23027	28353	13138	681
789	21260	20921	11731	727
213	1303	3765	1715	453

前方垂直截面

163	324	432	248	166
712	4055	6098	1048	232
2137	15531	19742	4785	330
444	11431	14960	3182	301
294	2061	1035	258	188

试估计受到药物影响的区域中药物的分布。

一个单位表示一个闪烁微粒的计数,或多巴胺的 4.753×10^{-13} 克分子量。例如,附表指出位于后排当中那个圆柱体的含药量是 28353 个单位。

本题是由华盛顿州东华盛顿大学数学系的 Yves Nievergelt 提供的。他还写了一篇评论文章 Yves Nievergelt, The Outstanding Brain Drug Papers, The UMAP Journal, v. II (1990), no. 3, 227—229。

脑中多巴胺的分布

一、结果概述

为预测脑中多巴胺含量的分布我们构造了一个三维的非稳定态质量输运模型。该模型是建立在分子扩散、一阶衰减及瞬时点源输入三条原理的基础上的。我们给出了描述该模型的微分方程给出了解析解。

我们利用所给的受实验者在脑注射后在脑中多巴胺分布的数据来标定模型中的参数。我们采用二维曲线拟合和五维格点搜索的最优化程序,然后我们用数值积分来求模型中空间区域上的浓度使之能和给定数据进行直接比较。

本模型显示了预测和观察数据间良好的量级一致,但并不表明计算数值上的一致。在本模型中附加上一个随机分量并不能改进模型的预测能力。

我们做了模型对参数值变化的敏感性的初步分析。本模型对所有参数的扰动具有同样的响应,这表明本模型对参数的变化有相当程度的稳定性。

二、假设

多巴胺是在脑和神经系统中发现的具有拟交感神经作用的化合物儿茶酚胺(catecholamines)中的一种,它的作用就象神经传递质。在整个脑中多巴胺的含量是变化的,它或者被合成或者被代谢掉。例如,在鼠脑的某些区域,天然的多巴胺只占千万分之六到千万分之七十四或相当于大脑组织的 10 到 119 计数单位/立方毫米。基于这一事实,我们假定本样本中的基准数(background level)是可以忽略的。

按文献记述,多巴胺的示踪实验通常是对实验动物进行的。取很小的脑组织样本(就象本题给的数据那样)的方法都取自脑的深部的组织。典型实验对象的脑的体积从 0.2 立方厘米到 25 立方厘米。对于近似球形的脑,20 毫米代表了实验动物的很好的平均大脑直径。基于这两方面的考虑,从数据可作出假设:样本区域的大小比之于脑的其余部分是可以忽略的,样本不是从脑的边界处取的。

数学模型的研制还需要一些关于脑的生理生化特征及数据的附加假设。在研制模型的过程中我们要证实这些假设中的某些假设的合理性。例如,我们假定:可以粗略地认为大脑是均质的,扩散和衰减决定了脑中多巴胺的输运。我们还忽略了对流过程。此外,还假定了一次性注射,注射位置在 y 方向后排垂直柱体的中点。取样所需的确切时间不知道。由于注射到取样之间有足够的的时间,因而取样所需时间相比之下可以忽略。

决定多巴胺在大脑中的行为的过程可能极为复杂。通过假定分子扩散及组成元素衰减是脑中多巴胺输运的主要手段可得到合理的预测能力。所以我们假定该过程由一个二阶偏微分方程决定,这种形式的方程可应用于包括质量输运、流体动力学、热交换等多种问题。

三、模型的形成

建立预测脑中多巴胺含量的数学模型要考虑在三维空间及时间过程中的质量输运,只考

虑一阶衰减的非稳定态的质量的扩散输运方程是

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(E_x \frac{\partial C}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left(E_y \frac{\partial C}{\partial y} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(E_z \frac{\partial C}{\partial z} \right) - kC \quad (1)$$

其中 C 是多巴胺浓度(计数/立方毫米), x, y, z 是三维空间坐标(毫米), t 是时间, E_x, E_y, E_z 是 x, y, z 方向相应的扩散系数(平方毫米/单位时间), k 是衰减系数(1/单位时间)。

E_x, E_y, E_z 和 k 实际上都是时间和空间变量的函数。不幸地, 它们的值事先是不知道的。此外, 这类一般的变系数方程的求解要用数值解法, 常常是很费钱的。假定 E_x, E_y, E_z 和 k 对时、空的均匀性, 因而可以取作常数, (1) 可重写为

$$\frac{\partial C}{\partial t} = E_x \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + E_y \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + E_z \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} - kC$$

对于在 $t=0$ 时刻在 (x_0, y_0, z_0) 处的瞬时点源的情形(编译者注: 即考虑(1)的右端有非齐次项 δ -函数 $\delta(x-x_0)\delta(y-y_0)\delta(z-z_0)$ 非齐次方程), 上述方程有下面的解析解

$$C(x, y, z, t) = \frac{M}{(4\pi t)^{3/2} (E_x E_y E_z)^{1/2}} \cdot \exp \left\{ -\frac{(x-x_0)^2}{4tE_x} - \frac{(y-y_0)^2}{4tE_y} - \frac{(z-z_0)^2}{4tE_z} - kt \right\}, \quad (2)$$

(编译者注: 即基本解), 其中 M 是瞬时点源的质量(计数), 而 x_0, y_0, z_0 是点源的坐标(毫米)。这个解没有考虑多巴胺在边界界面处的相互作用。但是, 由于假定样本是从脑内很好地取出的, 所以不需要考虑边界条件。

我们假定注射所需时间及取样所需时间都可以忽略不计(即都是瞬时完成的), 所以认为数据是在某时刻取的。我们取变量的单位使得 1 个单位时间正好等于注射到取样之间的时间间隔。

四、数值求积方案

因为数据是用圆柱取样上的计数单位表示的, 又因为模型预测了多巴胺的浓度值, 有必要取应变量 C 在每个圆柱体上的积分值使之能和给定数据进行直接比较。不幸的是(2)对空间变量的积分没有解析表达式, 因而必须进行数值积分。

我们采用三维矩形积分公式。第 i 个柱体上的多巴胺克分子质量 m_i 算作

$$m_i = \iiint C(x, y, z) dV_i \approx \sum_j C_{ij} \Delta x \Delta y \Delta z,$$

其中 C_{ij} 是第 i 个圆柱体的第 j 个“微元”上多巴胺浓度的计算值。令样本柱体的直径为 D , 我们采用一致的空间步长 $\Delta x = \Delta y = \Delta z = D/6$, 这是一个能在计算精度和计算时间(经济方面)保持平衡的值。

五、参数估计

粗一看本模型有八个参数

我们令 $y_0 = \frac{L}{2}$ 就确定了瞬时点源的 y 坐标。即我们假定注射是在与样本的后排垂直截面的二分面上进行的。这样 C 的值关于该平面对称的。

和别的参数不一样, x_0 和 z_0 的值不是用模型和数据相比较而得到的。我们用统计软件包基于样本网格内的数据点做一个二元二次回归方程得到的, 回归方程是

$$C(x, z) = ax^2 + bz^2 + cx + dx + ez + f,$$

其中 C 表示在 x, z 处的多巴胺浓度的回归值, 而 a, b, c, d, e 和 f 都是常数值。我们求使 C 达最大值的 x, z 坐标为 x_0 和 z_0 , 即解 $\frac{\partial C}{\partial x} = 0, \frac{\partial C}{\partial z} = 0$ 。当然, 对所提供的前部和后部圆柱上的数据都可解出一组 (x_0, z_0) 。但由表2可见它们是很接近的(编译者注: 表1为本优秀论文中所用到的符号

及其意义的列表,我们把它略去了),所以我们取它们的平均值。

表2 x_i 和 z_i 的估计值

	x_i	z_i
后排垂直截面	3.271	2.686
前排垂直截面	3.265	2.766
平均值	3.628	2.726

我们采用格点优化搜索法确定其余的参数。我们简单地取数据和本模型的预测值的均方残值差的和取极小作为收敛判据,因此要极小化的目标函数是

$$\sum (m_i - \hat{m}_i)^2,$$

其中 m_i 是第 i 个圆柱体上多巴胺克分子质量的观察值,而 \hat{m}_i 是模型的预测值。

当然,实际上确切的注射量应该是已知的,而不应该是未知的参量。把 M 作为模型中的参数,由于它和衰减系数 k 的强烈正相关而变得更复杂了。所以我们利用最优化程序求得 M 的量值应有的范围,从而把 M 当作一个常数来处理。网络搜索始终如一地指出其范围应在 1×10^6 到 1.5×10^6 多巴胺计数。所以假定注射多巴胺的 M 值为 $10\mu g$ (约为 1.4×10^6 计数单位)。

最后,网格搜索指出 E_s 和 E_r 的值是高度相关的,看来这一事实证实了我们假定 E_s 和 E_r 相同是有道理的。由这个假定结合前面的论证就把模型的确定简化为一个三参数的最优化问题。模型中的最优参数见表3。

表3 最优参数值

E_s, E_r	0.375
E_i	0.275
k	0.140
Z	1.157×10^6

六、结果

表4表示柱体中多巴胺含量的观察值,而表5表示充分标定过后的模型的预测值。图4表示相应残差的绝对值。

表4 多巴胺观察值(计数)

后部垂直截面					前部垂直截面				
164	442	1320	414	188	163	324	432	243	166
480	7022	14411	5158	352	712	4055	6098	1048	232
2091	23027	28353	13138	681	2137	15531	19742	4785	330
789	21260	20921	11731	727	444	11431	14960	3182	301
213	1303	3765	1715	453	294	2061	1036	258	188

表5 多巴胺预测值(计数)

后部垂直截面					前部垂直截面				
153	753	1087	406	42	95	466	672	251	26
1518	7454	10808	4042	419	939	4609	6682	2499	259
4424	21796	31534	11764	1213	2735	13476	19497	7273	750
3312	16320	23593	8800	907	2048	10090	14587	5441	561
688	3394	4886	1821	187	426	2098	3021	1126	116

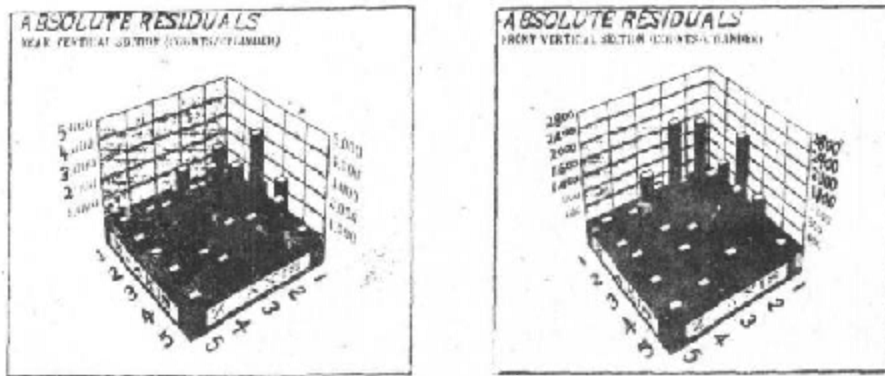


图1 后部和前部垂直截面上的绝对残差

虽然给定的数据只代表了某个时刻(可选作 $t=1$)的状态,本模型能预测任何时间任何空间位置多巴胺的含量。图2给出了 $t=1$ 和 $t=4$ 时刻后排垂直截面上的浓度

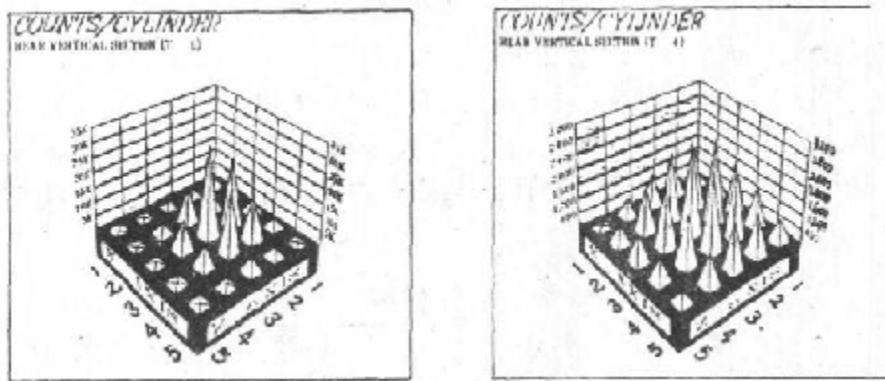


图2 $t=1$ 和 $t=4$ 时后排垂直截面上多巴胺的浓度

正如我们以前指出过的,脑中多巴胺的基准数大概是10计数/立方毫米,虽然本模型中假定基准数为零。我们对浓度大于等于该基准数的所有的点定义点源的影响球面。图3表示代表这个影响球面的常浓度三维等值面。结合图2,图3表明当浓度等值面扩张时,在点源附近的浓度高峰变平。

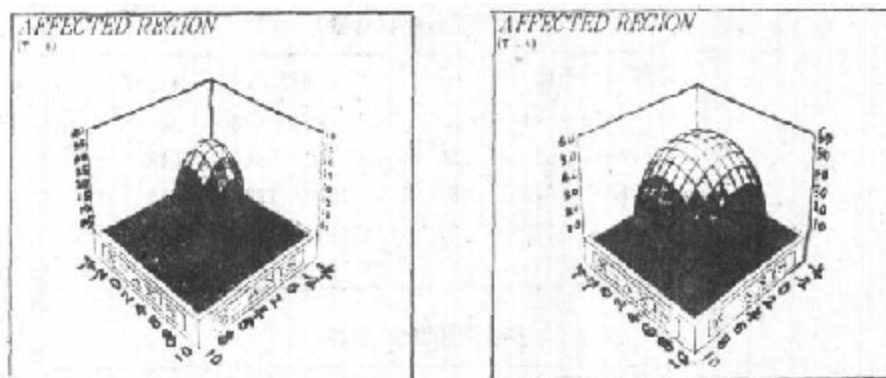


图3 $t=1$ 和 $t=4$ 时的影响区域(影响球面)

值得指出,尽管一开始基准浓度等值面向外扩张,但它在收缩到注射点位置之前达到一个最大的曲面。而且,这个极大曲面和脑的边界永不相交。这个结果和我们假定多巴胺在脑中输运时不用考虑边值条件的影响是一致的。

七、统计分析

为了评估数学模型的好坏,我们在这里做了关于观测数据以及预测值的残差的统计分析。我们还考察了残差的分布,并且研究了与残差有关的相关和统计依赖性,并且对模型做了随机分析。

对于能准确预测给定数据值的模型的理想情形其残差关于零应是正态分布的。我们考察两种残差形式来看看它们是否符合正态分布,它们是观测数据和预测结果的简单的算术残差以及对数残差,不幸的是,即使显著性水平低于1%。算术残差也不是正态分布的。另一方面,在1%显著性水平上观察值和预测值的对数的残差表现为正态分布。这表明:关于观测数据来说对数残差模型提供了比算术残差模型更好的量级一致。

在考虑了残差和观测数据的相关系数后就会进一步理解这个结论。算术残差显示了关于观测数据的相当强的正相关($\rho=0.586$),这表明大的残差值相应于多巴胺的浓度。按正规性检验的结果,这种相关表明在预测高浓度时模型的表现也不会好。然而,就估计量级一致性而言,观测值和预测值的对数的残差显示了关于浓度的很低的正相关($\rho=0.212$),从而支持了这种模型对一切多巴胺浓度都能保持好的量级一致这一结论。

因为脑中多巴胺的生化合成和新陈代谢会展现随机行为是可能的。我们对本模型做了随机分析。我们在决定性模型中引入一个随机分量,从而模拟了自然的可变性。正如早已说过的,定义为

$$R_i = \ln(\hat{m}_i) - \ln(m_i)$$

的观测值和预测值的对数残差展示某种正态性。我们拟合残差的形为

$$R_i' \sim N(\mu, \sigma^2)$$

的正态分布,其中 R_i' 是一个正态分布的随机变量而 μ 和 σ 是给定分布的平均和标准差。我们利用一个随机数发生器来模拟这个分布。在(3)中(编译者注:原文中没有带序号(3)的式子,可能是指四、数值求积方案一节中 m_i 的表达式)再引进正交分布的残差值 R_i' ,就产生受到随机影响的预测值 \tilde{m}

$$\tilde{m}_i = m_i + \exp R_i'$$

这样,基于在决定性模型中加入随机生成的残差项我们就能计算应变量的受到随机影响的值。

在把这种随机分量融合进模型后,对大多数观测值来说,本模型显示了相当接近的一致但也有几个极端的例外;由此看来随机输入带来了很大的不稳定性。此外,模型的表现中总的统计特征(平均、标准差等)显示减小。因此可以得出结论,在模型中引进随机分量并不能改善其预测能力。

八、敏感度分析

我们通过评估残差平方和关于参数的扰动的变化做了一个初步的敏感度分析,就本模型对个别参数值的变化提供敏感度的粗略想法,同时也提供了关于各参数的相对敏感度的一种看法。每个参数独立地变化10%。结果见表6。

表6 残差平方和的变化(%)

R_1 或 R_2	5.27
R_3	5.27
k	5.67

本模型对所有的参数值显示了类似的敏感度。而且,对每一情形残差平方和变化的百分比

都大约是参数变化的百分比的一半。

九、结论与建议

调整好的数学模型给出了与给定数据的很好的量级一致。这个模型容易使用、快速、有效,并且还很稳定。本模型预测大脑中任何时刻任何空间位置多巴胺含量的能力使本模型特别有用。

当然这些优点也为本模型的以下缺陷抵销。

1. 统计分析表明本模型没能给出,特别是,与数据的算术的量级的一致

2. 解析解的得到是基于以下的假设:脑是作为均匀介质(虽不是各向同性)来处理的,多巴胺的新陈代谢率关于时、空是常数,在大脑边界处不存在非正常的输运条件。不作这些假设就要用更多的数值技巧来解方程。

3. 关于参数均匀性的假设排除了多巴胺的行为对诸如温度、pH 或存在增效核素等生理和生化因素的任何可能的依赖。

4. 虽然在这里平流分量很容易加进对本模型,但这个模型还是假定了没有平流输运。然而解析解的利用也要求这样的系数为常数(编译者注:即方程(1)中可出现水平方向的偏导数的项,

$$b_1 \frac{\partial C}{\partial x} + b_2 \frac{\partial C}{\partial z}$$

但 b_1, b_2 均为常数),假定了这一点,又假定给定的数据集是某个时刻的数据,那么平流项对本模型不会增加什么实际效用。

5. 认为多巴胺的基准数为零不一定妥当。

增加数据的收集(考虑不同时刻和位置的数据),关于实验的特定条件的更好的信息,对各种实验室动种的可能的模型评估,更多地考虑脑中多巴胺行为的神经化学和生理学方面都会改进模型的能力。

参 考 文 献

- [1]Bennett, C. O., and J. E. Myers. 1982. Momentum, Heat and Mass Transfer. New York; McGraw-Hill.
- [2]Bird, R. B., W. E. Stewart, and E. N. Lightfoot. 1960. Transport Phenomena. New York; Wiley.
- [3]Blinkov, S. M., I. I. Glezer. 1968. The Human in Figures and Tables. New York; Basic Books.
- [4]Bradley, P. B., ed. 1975. Methods in Brain Research. New York; Wiley.
- [5]Carslaw, H. S., and J. C. Jaeger. 1959. Conduction of Heat in Solids. London; Oxford University Press.
- [6]Harleman, D. R. F. 1973. Transport Processes in Water Quality Control. Cambridge, MA; MIT Press.
- [7]Hines, W. W., and D. C. Montgomery. 1980. Probability and Statistics in Engineering and Management Science. New York; Wiley.
- [8]Lehninger, A. L. 1982. Principles of Biochemistry. New York; Worth.
- [9]Metzler, D. E. 1977. Biochemistry. New York; Academic Press.
- [10]Nolte, J. 1981. The Human Brain. St. Louis, MO; C. V. Mosby.
- [11]Walker, R. J. 1986. Biosynthesis, storage and release of dopamine. In The Neurobiology of Dopamine Systems. Manchester, UK; Manchester University Press.

叶其孝编译自 The UMAP Journal, v. 11(1990), no. 3, 211—223.

叶其孝 北京理工大学应用数学系 邮编100081