

Ein Approximationsproblem aus der Pharmakokinetik

H.-P. BLATT

Fakultät für Mathematik und Informatik, Universität Mannheim, A 5, 68 Mannheim, Germany

U. HERZFELD

Sandoz A.G., Deutschherrnstr. 15, 85 Nürnberg, Germany

AND

V. KLOTZ

*Fachbereich Mathematik, Gesamthochschule Siegen,
Hölderlinstr. 3, 59 Siegen, Germany*

Communicated by G. Meinardus

Received January 10, 1976

In der Pharmakokinetik ergibt sich die Blutspiegelkurve nach Eingabe einer Substanz durch Überlagerung eines Invasions- und eines Eliminationsvorganges. Dieser Blutspiegel wird durch eine spezielle Exponentialsumme beschrieben. In der Praxis wird diese Funktion an diskreten Stützpunkten gemessen und versucht, die analytische Darstellung aus diesen Meßwerten zu rekonstruieren. Wir formulieren dieses Problem als eine Tschebyscheff-Approximationsaufgabe bzgl. einer Klasse von Exponentialsummen. Es zeigt sich, daß die Existenz, die vollständige Charakterisierung und die Eindeutigkeit der Lösung unter einer Bedingung gesichert ist, die bei einer sinnvollen Meßreihe stets erfüllt ist. Außerdem geben wir ein global konvergentes Verfahren an, das fast immer quadratisch konvergiert.

1. PHARMAKOKINETISCHE PROBLEMSTELLUNG

Die orale Applikation von Pharmaka stellt an die biologische Verfügbarkeit einer Substanz nach Maßgabe des therapeutischen Anliegens spezifische Anforderungen. Gestützt auf eine ausreichende intestinale Resorption ist dabei die Aufrechterhaltung eines definierten Blutspiegels während eines bestimmten Zeitintervalls als Voraussetzung jeder medikamentösen Intervention anzusehen. Man denke nur an die Chemotherapie mit Antibiotika oder die Behandlung mit Herzglycosiden. Erst das exakte pharmakokine-

tische Modell eröffnet die Möglichkeit eines gezielten klinisch-therapeutischen Vorgehens. Daraus erwächst die Aufgabe, aus dem Verhalten der Serumkonzentrationen einer oral verabreichten Substanz entsprechende pharmakokinetische Bestimmungsgrößen zu entwickeln. Die erweist sich als ein Approximationsproblem.

Bei nicht intravenöser Verabfolgung einer Substanz wird die effektive Blutspiegelkurve durch die Überlagerung zweier gleichzeitig stattfindender Vorgänge, des Invasions- und des Eliminationsvorganges bestimmt. Hierbei ist die Invasionsgeschwindigkeit proportional zum unresorbierten Anteil des gegebenen Medikaments und wird beschrieben durch die Differentialgleichung

$$dy/dt = k_1 \cdot (\hat{a} - y)$$

mit

y = Blutspiegel zum Zeitpunkt t ,

\hat{a} = Blutspiegel bei gleichmäßiger Verteilung der verabreichten Dosis,

k_1 = Invasionskonstante.

Löst man diese Differentialgleichung unter Berücksichtigung der Anfangsbedingung $y(0) = 0$, so ergibt sich die Invasionsgeschwindigkeit zu

$$dy/dt = \hat{a} \cdot k_1 \cdot e^{-k_1 t}.$$

Die Eliminationsgeschwindigkeit ist dagegen proportional zu dem jeweils vorhandenen Blutspiegel. Somit wird die Änderungsgeschwindigkeit des Blutspiegels, da keine Koppelung zwischen Invasionsgeschwindigkeit und Eliminationsgeschwindigkeit besteht, beschrieben durch

$$dy/dt = \hat{a} \cdot k_1 \cdot e^{-k_1 t} - k_2 \cdot y.$$

Hierbei ist k_2 die Eliminationskonstante (Dost [5]). Lösung dieser Differentialgleichung, wiederum unter Berücksichtigung der Anfangsbedingung $y(0) = 0$, ergibt für

$$(i) \quad k_1 \neq k_2 : y(t) = \frac{\hat{a} \cdot k_1}{k_2 - k_1} \cdot (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}),$$

$$(ii) \quad k_1 = k_2 = k : y(t) = \hat{a} \cdot k \cdot t \cdot e^{-k t}.$$

Auf Grund der pharmakokinetischen Fragestellung muß

$$\hat{a} > 0 \quad \text{und} \quad 0 < k_1 < k_2 \quad \text{bzw.} \quad k > 0$$

sein. Die Funktion $y(t)$ wird in der Medizin "Bateman-Funktion" genannt.

Hieraus ergibt sich in der Praxis folgende Aufgabenstellung: Nach Eingabe eines Pharmakons zum Zeitpunkt $t_0 = 0$ wird zu gewissen Zeitpunkten t_i , $i = 1, 2, \dots, N$, der Blutspiegel $y(t_i)$ des Patienten gemessen. Gesucht wird eine Bateman-Funktion, welche die, natürlich mit Fehlern versehenen, Meßwerte möglichst gut approximiert. Dabei wird im folgenden angenommen, daß der Blutspiegel beim Zeitpunkt $t_0 = 0$ zu 0 normiert ist.

2. DAS APPROXIMATIONSPROBLEM

T sei eine kompakte Teilmenge von $\mathbb{R}^+ \cup \{0\}$ mit mindestens 5 Punkten und $0 \in T$, $f: T \rightarrow \mathbb{R}^+ \cup \{0\}$ eine stetige Funktion mit $f(0) = 0$. Wir setzen

$$V_1 := \{v(t) = a(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \mid a, k_1, k_2 \in \mathbb{R}\},$$

$$V_2 := \{v(t) = a \cdot t \cdot e^{-kt} \mid a, k \in \mathbb{R}\},$$

und

$$V := V_1 \cup V_2.$$

Dann lautet die Aufgabenstellung: Zu vorgegebenem f suchen wir eine Funktion $v_0 \in V$ mit

$$\|f - v_0\| \leq \|f - v\|$$

für alle $v \in V$. Hierbei wird als Norm die Tschebyscheff-Norm

$$\|f\| = \max_{t \in T} |f(t)|$$

über T gewählt. Bezeichnen wir mit

$$\rho_V(f) = \inf_{v \in V} \|f - v\|$$

die Minimalabweichung und sei weiter

$$\alpha := \inf_{t \in T \setminus \{0\}} t,$$

$$M := \max_{t \in T} f(t) = f(t') \quad \text{mit } t' \in T,$$

und

$$m := \min_{t \geq t'} f(t) \quad \text{für } t \in T,$$

so fordern wir im folgenden, was bei einer sinnvollen pharmakokinetischen Meßreihe der Fall ist,

$$\rho_V(f) < B(f) := \min \left(\frac{M - m}{2}, \frac{M - f(\alpha)}{2} \right). \quad (2.1)$$

SATZ 1. Ist (2.1) erfüllt, so existiert eine Minimallösung $v_0 \in \mathcal{V}$ zu f und v_0 besitzt die Form

$$v_0(t) = a \cdot t \cdot e^{-kt} \quad \text{mit } a > 0, k > 0$$

oder

$$v_0(t) = a(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \quad \text{mit } a > 0, 0 < k_1 < k_2.$$

Beweis. Sei $\{v_i\} \subset \mathcal{V}$ mit

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \|f - v_i\| = \rho_v(f)$$

und

$$\|f - v_i\| \leq \min\left(\frac{M - m}{2}, \frac{M - f(x)}{2}\right)$$

für alle i . Es genügt, folgende Fälle zu unterscheiden.

(α) $v_i \in \mathcal{V}_2$ für alle i : Sei

$$v_i(t) = a_i t e^{-k_i t},$$

dann ist wegen

$$\|f - v_i\| < ((M - m)/2)$$

für alle i

$$a_i > 0 \quad \text{und} \quad k_i > 0.$$

v_i besitzt bei

$$x_i = 1/k_i$$

ihr Maximum. Wegen

$$\|f - v_i\| < ((M - f(x))/2)$$

kann 0 kein Häufungspunkt von $\{x_i\}$ sein; d.h. die Folge $\{k_i\}$ ist beschränkt. Wir dürfen o.B.d.A. annehmen

$$\lim_{i \rightarrow \infty} k_i = k > 0 \quad \text{und auch} \quad \lim_{i \rightarrow \infty} a_i = a,$$

und wegen (2.1) ist $a > 0$ und $k > 0$. Dann ist $a t e^{-kt}$ Minimallösung zu f .

(β) $v_i \in \mathcal{V}_1$ für alle i : Sei

$$v_i(t) = a_i(e^{-k_1^i t} - e^{-k_2^i t})$$

und

$$k_1^i < k_2^i, \quad a_i > 0.$$

Wäre $k_1^i \leq 0$, dann wäre

$$e^{-k_1^i t} - e^{-k_2^i t}$$

für $t > 0$ monoton wachsend. Dies führt aber zu

$$\|f - v_i\| > ((M - m)/2),$$

also zu einem Widerspruch. Daher muß $k_1^i > 0$ sein für alle i . Die Funktion v_i nimmt ihr Maximum bei

$$t_i = \frac{1}{k_2^i - k_1^i} \cdot \ln \frac{k_2^i}{k_1^i}$$

an. Wegen

$$\|f - v_i\| < ((M - f(\alpha))/2)$$

darf 0 kein Häufungspunkt von $\{t_i\}$ sein. Wir wollen nun zeigen, daß $\{k_2^i\}$ nach oben beschränkt ist. Andernfalls betrachten wir die drei Fälle:

(a) $\lim_{i \rightarrow \infty} (k_2^i/k_1^i) = \infty$: Dann ist

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \ln(k_2^i/k_1^i)/(k_2^i - k_1^i) = 0$$

und damit

$$\lim_{i \rightarrow \infty} t_i = 0.$$

Wegen $t_i > \alpha$ ist dies ein Widerspruch.

(b) $\lim_{i \rightarrow \infty} (k_2^i/k_1^i) = 1$: Dann ist wieder $\lim_{i \rightarrow \infty} t_i = 0$, also ein Widerspruch.

(c) $\lim_{i \rightarrow \infty} (k_2^i/k_1^i) > 1$: Dann ist

$$\lim_{i \rightarrow \infty} k_2^i - k_1^i = \infty$$

und damit

$$\lim_{i \rightarrow \infty} t_i = 0,$$

wie vorher ein Widerspruch.

Insgesamt gilt also: Es gibt ein $\delta > 0$ mit

$$0 < k_1^i < k_2^i \leq \delta$$

für alle i . Somit dürfen wir von unserer Folge $\{v_i\}$ annehmen, daß

$$\lim_{i \rightarrow \infty} k_1^i = k_1 \in \mathbb{R} \quad \text{und} \quad \lim_{i \rightarrow \infty} k_2^i = k_2 \in \mathbb{R}$$

mit $0 \leq k_1 \leq k_2$ gilt.

Ist $k_1 < k_2$, dann muß eine Teilfolge von $\{a_i\}$ konvergieren, o.B.d.A.:

$$\lim_{i \rightarrow \infty} a_i = a > 0.$$

Dann ist

$$a(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

Minimallösung und wegen

$$\rho_V(f) < ((M - m)/2)$$

muß

$$a > 0 \quad \text{und} \quad k_1 > 0$$

sein.

Für $k_1 = k_2$ setzen wir

$$v_i(t) = \frac{\tilde{a}_i}{k_2^i - k_1^i} (e^{-k_1^i t} - e^{-k_2^i t})$$

mit $\tilde{a}_i = a_i(k_2^i - k_1^i)$. In diesem Fall gilt

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \frac{v_i(t)}{\tilde{a}_i} = t \cdot e^{-k_1 t}$$

gleichmäßig für alle $t \in T$. Also muß eine Teilfolge von $\{\tilde{a}_i\}$ konvergieren, o.B.d.A.

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \tilde{a}_i = a.$$

Dann ist $ate^{-k_1 t}$ Minimallösung und wegen (2.1) somit $a > 0$ und $k_1 > 0$.

Von praktischem Interesse ist eine Charakterisierung der Minimallösung. Bei der Exponentialapproximation tritt die Schwierigkeit auf, daß bei Vorliegen einer ausgearteten Minimallösung eine Lücke zwischen notwendiger und hinreichender Bedingung auftritt (Braess [3]). Dieses ist, wie der nächste Satz zeigt, bei dem vorgegebenen Problem nicht der Fall. Mit

$$\alpha = (a, k_1, k_2) \in \mathbb{R}^3$$

sei

$$v_1(\alpha; t) = a(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \in T_1.$$

Wir bezeichnen mit $W_1(a)$ den von

$$\begin{aligned} w_1(t) &= \frac{\partial v_1(a; t)}{\partial a} = e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}, \\ w_2(t) &= \frac{\partial v_1(a; t)}{\partial k_1} = -ate^{-k_1 t}, \\ w_3(t) &= \frac{\partial v_1(a; t)}{\partial k_2} = ate^{-k_2 t}, \end{aligned} \quad (2.2)$$

aufgespannten Unterraum von $C(T)$. Mit

$$\mathbf{x} = (a, k)$$

sei

$$v_2(\mathbf{x}; t) = ate^{-kt} \in V_2.$$

Für $a > 0$, $k > 0$, $u > 0$ und $t \in T$ betrachten wir ähnlich wie Braess [3]

$$w(a, k, u; t) = \frac{a}{2(u)^{1/2}} \cdot (e^{-(k-u^{1/2})t} - e^{-(k+u^{1/2})t})$$

Außerdem setzen wir

$$w(a, k, 0; \cdot) = v_2(\mathbf{x}; \cdot)$$

und

$$S := \{(a, k, u) \mid a > 0, k > 0, u \geq 0\}.$$

$w(a, k, u; \cdot)$ ist in S nach a und k partiell differenzierbar und diese Ableitungen sind in S stetig. Weiterhin existiert in S die rechtsseitige Ableitung von $w(a, k, u; \cdot)$ nach u und ist ebenfalls stetig in S . Man erhält

$$\begin{aligned} \tilde{w}_1(t) &= (\partial w / \partial a)(a, k, 0; t) = te^{-kt}, \\ \tilde{w}_2(t) &= (\partial w / \partial k)(a, k, 0; t) = -at^2 e^{-kt}, \\ \tilde{w}_3(t) &= (\partial w / \partial u_+)(a, k, 0; t) = (a/6) t^3 e^{-kt}, \end{aligned} \quad (2.3)$$

Wir setzen

$$\begin{aligned} U_1(\mathbf{x}) &= \text{span}(\tilde{w}_1, \tilde{w}_2), \\ U_2(\mathbf{x}) &= \text{span}(\tilde{w}_1, \tilde{w}_2, \tilde{w}_3), \end{aligned}$$

und

$$W_2(\mathbf{x}) = \left\{ \tilde{w} \in U_2(\mathbf{x}) \mid \tilde{w}(t) = \sum_{i=1}^3 \alpha_i \tilde{w}_i(t) \text{ mit } \alpha_3 \geq 0 \right\}.$$

Somit ist

$$U_1 \subset W_2 \subset U_2.$$

Dann gilt mit

$$M(v) := \{t \in T \mid |f(t) - v(t)| = |f - v|\}$$

und mit der Abkürzung

$$W_1 := W_1(\alpha) \quad \text{für } v := v_1(\alpha; \cdot)$$

und

$$W_2 := W_2(x) \quad \text{für } v := v_2(x; \cdot).$$

SATZ 2. *Ist für f (2.1) erfüllt, dann sind die folgenden Aussagen äquivalent.*

- (1) v ist Minimallösung zu f bzgl. V .
- (2) Ist $v \in V_i$ für $i = 1, 2$, und $v = v_2(x; \cdot)$ mit $x > 0$ für $i = 2$, so gilt

$$\min_{t \in M(v)} (f(t) - v(t)) \cdot w(t) \leq 0$$

für alle $w \in W_i$.

- (3) Ist $v \in V_1$, so existieren vier Punkte $t_i \in M(v)$, $t_1 < t_2 < t_3 < t_4$, mit

$$f(t_i) - v(t_i) = -(f(t_{i+1}) - v(t_{i+1}))$$

für $i = 1, 2, 3$. Ist

$$v(t) := ate^{-kt} \quad \text{mit } a > 0 \text{ und } k > 0$$

so existieren drei Punkte $t_i \in M(v)$, $t_1 < t_2 < t_3$, mit

$$f(t_i) - v(t_i) = (-1)^i |f - v|$$

für $i = 1, 2, 3$.

Beweis. (1) \Rightarrow (2). Ist $v \in V_1$, so ist die Bedingung von (2) das lokale Kolmogoroff-Kriterium, welches stets notwendig für eine Minimallösung ist (Meinardus [6]).

Für $v \in V_2$ sind die partiellen Ableitungen von $w(a, k, u; \cdot)$ nach a und k und die rechtsseitige nach u in S stetig. Daraus folgt analog zur klassischen Theorie, daß die Bedingung ebenfalls notwendig ist.

(2) \Rightarrow (3). Für $v := v_1(\alpha; \cdot)$ ist W_1 ein Haarscher Unterraum der Dimension 3 in $(0, \infty)$. Daraus folgt wegen (2) die Existenz einer Alternante der Länge 4. Für $v := v_2(x; \cdot)$ ist U_1 ein Haarscher Unterraum der Dimension 2 in $(0, \infty)$. Daher existieren 3 Alternantenpunkte $0 < t_1 < t_2 < t_3$.

Nehmen wir an, es sei

$$f(t_1) - v(t_1) > 0.$$

Dann existieren zwei Punkte a_1, a_2 mit

$$t_1 < a_1 < t_2 < a_2 < t_3$$

und

$$\begin{aligned} f(t) - v(t) &> -\rho_V(f) && \text{für } t \in [0, a_1] \cap T, \\ &< \rho_V(f) && \text{für } t \in [a_1, a_2] \cap T, \\ &> -\rho_V(f) && \text{für } t \in [a_2, \infty) \cap T. \end{aligned}$$

Wir bestimmen ein $\tilde{w} \in U_2$ mit

$$\tilde{w}(a_i) = 0$$

für $i = 1, 2$ und

$$\tilde{w}(t_1) = 1.$$

Dann ist $\tilde{w} \in W_2$ und es gilt

$$\min_{t \in M(v)} (f(t) - v(t)) \cdot \tilde{w}(t) > 0.$$

Das ist aber ein Widerspruch zu (2).

(3) \Rightarrow (1). Für $v \in V_1$ hat $\tilde{v} - v$ mit $\tilde{v} \in V$ höchstens 2 Nullstellen in $(0, \infty)$ (Braess [2]) Also ist wegen der Hinlänglichkeit des globalen Kolmogoroff-Kriteriums (Meinardus [6]) v Minimallösung. Sei nun

$$v(t) = ate^{-kt} \in V_2$$

mit $a > 0, k > 0$ und

$$\tilde{v}(t) = b(e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t}) \in V_1$$

mit $b > 0$ und $0 < k_1 < k_2$. Für $k_1 < k_2 \leq k$ oder $k \leq k_1 < k_2$ hat $\tilde{v} - v$ höchstens 2 Nullstellen, also höchstens 1 Nullstelle in $(0, \infty)$ Somit gilt für ein solches \tilde{v}

$$\min_{1 \leq i \leq 3} (f - v)(t_i) \cdot (\tilde{v} - v)(t_i) \leq 0. \quad (2.4)$$

Nehmen wir an, es gäbe ein $\tilde{v} \in V_1$ der obigen Form mit $k_1 < k < k_2$ und

$$(f - v)(t_i) \cdot (\tilde{v} - v)(t_i) > 0$$

für $i = 1, 2, 3$. Dann hätte $\hat{e} - v$ in $(0, t_3)$ mindestens 2 Nullstellen und es wäre $(\hat{e} - v)(t_3) < 0$. Wegen $(\hat{e} - v)(t) > 0$ für alle genügend große t hätte $\hat{e} - v$ unter Berücksichtigung der Nullstelle in 0 mindestens 4 reelle Nullstellen. Dies ist unmöglich. Außerdem gilt (2.4) für $\hat{e} \in V_2$. Somit folgt aus dem Existenzsatz und dem globalen Kolmogoroff-Kriterium, daß v Minimallösung ist.

Aus der Charakterisierung (3) der Minimallösung in Satz 2 folgt

SATZ 3. *Ist für f (2.1) erfüllt, so ist die Minimallösung zu f bzgl. V eindeutig.*

Um entscheiden zu können, wie gut eine Funktion $v \in V$ das gegebene f approximiert, sind untere Schranken für die Minimalabweichung $\rho_V(f)$ wichtig.

Analog der Schlußweise beim Beweis (3) \Rightarrow (1) in Satz 2 zeigt man

SATZ 4. *Ist $v \in V_1$ und existieren 4 Punkte $t_i \in T$ mit $t_1 < t_2 < t_3 < t_4$ und*

$$\text{sign}\{f(t_i) - v(t_i)\} = -\text{sign}\{f(t_{i-1}) - v(t_{i-1})\}$$

für $i = 1, 2, 3$, dann gilt

$$\rho_V(f) \leq \min_{1 \leq i \leq 4} |f(t_i) - v(t_i)|.$$

Ist $v(t) = ate^{-kt}$ mit $a > 0$ und $k > 0$ existieren 3 Punkte $t_i \in T$ mit $t_1 < t_2 < t_3$ und

$$\text{sign}\{f(t_i) - v(t_i)\} = (-1)^i,$$

dann gilt

$$\rho_V(f) \leq \min_{1 \leq i \leq 3} |f(t_i) - v(t_i)|.$$

3. NUMERISCHES VERFAHREN

Zur Beschreibung des Verfahrens benötigen wir die

DEFINITION. Für $\epsilon \geq 0$ und $\eta \in \{-1, 1\}$ heißt $v \in V_2$ ϵ -Minimallösung zu f bzgl. V_2 , wenn 3 Punkte $t_i \in T$, $i = 1, 2, 3$, existieren mit $t_1 < t_2 < t_3$ und mit

- (a) $\text{sign}\{f(t_i) - v(t_i)\} = (-1)^i \eta$,
- (b) $|f(t_i) - v(t_i)| = |f - v| \leq \epsilon$,

für $i = 1, 2, 3$. Ist $\eta = +1$, so heißt v ϵ -Minimallösung zu f bzgl. V . Mit den Bezeichnungen aus Abschnitt 2 sei v^1 eine Startfunktion mit

$$\|f - v^1\| < B(f).$$

Weiter sei $\epsilon^1 > 0$ und $\delta^1 > 0$. Dann verläuft der i te Schritt des Verfahrens folgendermaßen:

Wir unterscheiden zwei Fälle:

(1) $v^i = v_1(\mathbf{a}^i; \cdot)$: Mit dem Remez-Algorithmus ermitteln wir die Minimallösung

$$w(\mathbf{b}^i; t) = \sum_{j=1}^3 b_j^i w_j(t)$$

zu $f - v_1(\mathbf{a}^i; \cdot)$ auf T bzgl. $W_1(\mathbf{a}^i)$. Hierbei ist w_1, w_2, w_3 wie in (2.2) und $\mathbf{b}^i = (b_1^i, b_2^i, b_3^i)$. Wir wählen ein $h^i \geq 0$, so daß

$$\|f - v_1(\mathbf{a}^i + h^i \cdot \mathbf{b}^i; \cdot)\|$$

minimal ist und setzen

$$\mathbf{a}^{i+1} := \mathbf{a}^i + h^i \cdot \mathbf{b}^i.$$

Ist $v_1(\mathbf{a}^{i+1}; \cdot)$ Minimallösung zu f bzgl. V , dann ist das Verfahren beendet. Andernfalls unterscheiden wir

(α) $|k_1^{i+1} - k_2^{i+1}| \geq \delta^i$: Dann setzen wir

$$v^{i+1} := v_1(\mathbf{a}^{i+1}; \cdot), \quad \delta^{i+1} := \delta_1^i \epsilon^{i+1} := \epsilon^i.$$

(β) $|k_1^{i+1} - k_2^{i+1}| < \delta^i$: Wir setzen

$$a^{i+1} := (k_2^{i+1} - k_1^{i+1}) \cdot a^{i+1},$$

$$k^{i+1} := (k_1^{i+1} + k_2^{i+1})/2,$$

und

$$\mathbf{x}^{i+1} := (a^{i+1}, k^{i+1}).$$

Ist

$$\|f - v_2(\mathbf{x}^{i+1}; \cdot)\| < B(f),$$

dann definieren wir

$$v^{i+1} := v_2(\mathbf{x}^{i+1}; \cdot), \quad \delta^{i+1} := \frac{\delta^i}{2} \quad \text{und} \quad \epsilon^{i+1} := \epsilon^i,$$

andernfalls

$$v^{i+1} := v_1(\mathbf{a}^{i+1}; \cdot), \quad \delta^{i+1} := \delta^i \quad \text{und} \quad \epsilon^{i+1} := \epsilon^i.$$

(2) $v^i = v_2(x^i; \cdot)$: Mit dem Remez-Algorithmus ermitteln wir die Minimallösung

$$u_2(\eta^i; t) := y_1^i \tilde{w}_1(t) + y_2^i \tilde{w}_2(t)$$

zu $f - v_2(x^i; \cdot)$ auf T bzgl. $U_2(x^i)$. Hierbei ist \tilde{w}_1, \tilde{w}_2 wie in (2.3) und $\eta^i = (y_1^i, y_2^i)$. Sodann bestimmen wir ein $h^i \geq 0$, so daß

$$\|f - v_2(x^i + h^i \eta^i; \cdot)\|$$

minimal ist, und setzen

$$x^{i+1} := x^i + h^i \cdot \eta^i.$$

Ist $v_2(x^{i+1}; \cdot)$ Minimallösung zu f bzgl. V , dann ist das Verfahren beendet. Wir unterscheiden:

(α) $v_2(x^{i+1}; \cdot)$ ist ϵ^i -Minimallösung zu f bzgl. V_2 :

Wir setzen

$$\epsilon^{i+1} := \epsilon^i/2 \quad \text{und} \quad \delta^{i+1} := \delta^i.$$

Ist $v_2(x^{i+1}; \cdot)$ sogar ϵ^i -Minimallösung zu f bzgl. V , dann vereinbaren wir

$$v^{i+1} := v_2(x^{i+1}; \cdot)$$

Im anderen Fall ermitteln wir die Minimallösung $\tilde{w}(\beta^i; \cdot)$ zu $f - v_2(x^{i+1}; \cdot)$ auf T bzgl. $U_2(x^{i+1})$. Dabei ist

$$\tilde{w}(\beta^i; t) := \sum_{j=1}^3 z_j^i \tilde{w}_j(t)$$

mit $\tilde{w}_1, \tilde{w}_2, \tilde{w}_3$ wie in (2.3) und $\beta^i := (z_1^i, z_2^i, z_3^i)$. Ist die Koordinate $z_3^i \leq 0$, dann setzen wir

$$v^{i+1} := v_2(x^{i+1}; \cdot).$$

Wenn nicht, ermitteln wir ein $h^i > 0$ und ein

$$c(h^i) := (c_1(h^i), c_2(h^i), c_3(h^i))$$

mit

$$c_1(h^i) := \frac{a_{i+1} + h^i z_1^i}{2(h^i z_3^i)^{1/2}},$$

$$c_2(h^i) := k^{i+1} + h^i z_2^i - (h^i z_3^i)^{1/2},$$

$$c_3(h^i) := k^{i+1} - h^i z_2^i - (h^i z_3^i)^{1/2},$$

so daß

$$\|f - v_1(c(h^i); \cdot)\|$$

minimal wird und vereinbaren

$$v^{i+1} := v_1(c(h^i); \cdot).$$

(β) $v_2(x^{i+1}; \cdot)$ ist keine ϵ^i -Minimallösung zu f bzgl. V_2 :

Wir setzen

$$v^{i+1} := v_2(x^{i+1}; \cdot), \quad \epsilon^{i+1} := \epsilon^i \quad \text{und} \quad \delta^{i+1} := \delta^i.$$

Bemerkung. Es gilt

$$\|f - v^i\| < B(f) \quad \text{für } i = 1, 2, \dots \quad (3.1)$$

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \delta^i = 0 \Leftrightarrow 0 \text{ ist Häufungspunkt der Folge } \{|k_1^i - k_2^i|\}. \quad (3.2)$$

SATZ 5. Die Folge $\{v^i\}$ konvergiert gegen die Minimallösung zu f bzgl. V .

Zum Beweis benötigen wir den

HILFSSATZ. Tritt der Schritt (2) (bzw. der Schritt (1)) des Verfahrens nur endlich oft auf, so konvergiert $\{v^i\}$ gegen die Minimallösung zu f bzgl. V_1 (bzw. bzgl. V_2).

Beweis. Tritt der Schritt (2) nur endlich oft auf, so folgt aus Bemerkung (3.1) und (3.2) die Beschränktheit der Parameter α^i . Es existiert also eine Teilfolge $\{\alpha_{i_k}\}$ mit

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \alpha_{i_k} = \tilde{\alpha}$$

Dann konvergiert $\{w(b^{i_k}; \cdot)\}$ gegen die Minimallösung $w(\tilde{b}; \cdot)$ zu $f - v_1(\tilde{\alpha}; \cdot)$ bzgl. $W_1(\tilde{\alpha})$ und aus Stetigkeitsgründen ist $w(\tilde{b}; \cdot) = 0$. Somit ist $v_1(\tilde{\alpha}; \cdot)$ Minimallösung zu f bzgl. V_1 . Da diese Überlegung für jeden Häufungspunkt von $\{\alpha_i\}$ gilt, folgt aus der Eindeutigkeit der Minimallösung die Behauptung.

Tritt der Schritt (1) nur endlich oft auf, so folgt aus Bemerkung (3.1) die Beschränktheit der Parameter x^i . Analog wie oben schließt man auf die Konvergenz von $\{v^i\}$ gegen die Minimallösung zu f bzgl. V_2 .

Folgerung.

$$\lim_{i \rightarrow \infty} \epsilon^i = 0 \Leftrightarrow \text{Schritt (2) tritt unendlich oft auf.} \quad (3.3)$$

Beweis von Satz 5. Wir unterscheiden die beiden Fälle:

- (1) Die Minimallösung zu f liege in V_1 .

(α) Schritt (1) des Verfahrens trete unendlich oft auf: Kommt der Schritt (2) unendlich oft vor, so existieren zwei Teilfolgen $\{i_j\}, \{l_j\}$ mit

$$v^{i_j} \in V_1; v^{i_j+1}, \dots, v^{l_j} \in V_2; v^{l_j+1}, \dots, v^{l_j+1} \in V_1.$$

Für $v^{i_j} = v_2(x^{i_j}; \cdot)$ gilt wegen (3.3)

$$\lim_{j \rightarrow \infty} x^{i_j} = \tilde{x}$$

und $v_2(\tilde{x}; \cdot)$ ist Minimallösung zu f bzgl. V_2 . Aus Stetigkeitsgründen gilt

$$\lim_{j \rightarrow \infty} \tilde{z}^{i_j} = \tilde{z}$$

und $\tilde{w}(\tilde{z}; \cdot)$ ist Minimallösung an $f = v_2(\tilde{x}; \cdot)$ bzgl. $U_2(\tilde{x})$. Da die Minimallösung zu f bzgl. V in V_1 liegt, folgt auf Grund der Charakterisierung von $f = v_2(\tilde{x}; \cdot)$, daß in $\tilde{z} = (\tilde{z}_1, \tilde{z}_2, \tilde{z}_3)$ die Komponente $\tilde{z}_3 > 0$ ist und daher für ein geeignetes $\tilde{h} > 0$ und $c(\tilde{h}) = c(\tilde{h}; \tilde{x}, \tilde{z})$ gilt

$$\|f - v_1(c(\tilde{h}); \cdot)\| < \|f - v_2(\tilde{x}; \cdot)\|.$$

Dann folgt für alle $j \geq j_0$ und ein geeignetes $\gamma > 0$

$$\|f - v^{i_j+1}(\cdot)\| = \|f - v_2(\tilde{x}; \cdot)\| + \gamma.$$

Außerdem ist

$$\|f - v^{l_j+1}(\cdot)\| = \|f - v^{i_j+1}(\cdot)\|$$

und eine Teilfolge von $\{v^{l_j}\}$ konvergiert wegen $\|f - v^{l_j}\| < B(f)$ gegen ein $v \in V_2$. Somit wäre

$$\|f - v\| < \|f - v_2(\tilde{x}; \cdot)\|,$$

also ein Widerspruch.

Somit kann der Schritt (2) nur endlich oft auftreten. Aus dem Hilfssatz folgt dann die Behauptung.

(β) Schritt (1) des Verfahrens trete endlich oft auf:

Die Folge $\{v^i\}$ konvergiert gegen die Minimallösung $v = v_2(\tilde{x}; \cdot)$ zu f bzgl. V_2 . Ist $v^i \epsilon^i$ -Minimallösung bzgl. V für unendlich viele i , dann ist auf Grund des Charakterisierungssatzes v Minimallösung bzgl. V , was nicht möglich ist. Ist dagegen $v^i \epsilon^i$ -Minimallösung bzgl. V nur für endlich viele i , so konvergiert $\tilde{w}(z^i; \cdot)$ gegen ein $\tilde{w}(\tilde{z}; \cdot) \in U_2(\tilde{x})$ und $\tilde{w}(\tilde{z}; \cdot)$ ist Minimallösung an $f = v$

bzgl. $U_2(\tilde{x})$. Da $z_3^i \leq 0$ für $i \geq i_0$, folgt $\tilde{z}_3 \leq 0$, was einen Widerspruch dazu darstellt, daß die Minimallösung zu f in V_1 liegt.

(2) Die Minimallösung zu f liege in V_2 : Tritt der Schritt (2) unendlich oft auf, so folgt wegen (3.3) unter Berücksichtigung des Hilfssatzes: Es gibt eine Teilfolge $\{v^{i_k}\}$, so daß v^{i_k} ϵ^{i_k} -Minimallösung zu f bzgl. V_2 ist und somit gegen die Minimallösung $v_2(x; \cdot)$ bzgl. V_2 konvergiert ($x = (a, k)$). Um

$$\lim_{i \rightarrow \infty} v^i = v_2(x; \cdot)$$

zu erhalten, genügt es, für eine beliebige Teilfolge $\{i_j\}$ mit

$$v^{i_j} \in V_1, \quad v^{i_{j+1}} \in V_2$$

die Beziehung

$$\lim_{j \rightarrow \infty} v^{i_{j+1}} = v_2(x; \cdot)$$

nachzuweisen. Auf Grund des Verfahrens ist

$$\lim_{j \rightarrow \infty} \|f - v^{i_j}\| = \rho_V(f).$$

Für $v^{i_j} = v_1(a^{i_j}; \cdot)$ mit $a^{i_j} = (a^{i_j}, k_1^{i_j}, k_2^{i_j})$ gilt:

$$\lim_{j \rightarrow \infty} a^{i_j}(k_2^{i_j} - k_1^{i_j}) = a$$

und

$$\lim_{j \rightarrow \infty} k_1^{i_j} = \lim_{j \rightarrow \infty} k_2^{i_j} = k.$$

Somit konvergiert $\{v^{i_{j+1}}\}$ gleichmäßig gegen $v_2(x; \cdot)$.

Kommt der Schritt (2) nur endlich oft vor, so ergibt sich aus dem Hilfssatz ein Widerspruch.

Bemerkung. Aus dem Konvergenzbeweis folgt: Liegt die Minimallösung zu f bzgl. V in V_1 , so tritt der Schritt (2) des Verfahrens nur endlich oft auf. Wegen der starken Eindeutigkeit der Minimallösung (Barrar, und Loeb [1]) folgt dann analog zu Cromme [4] sogar die quadratische Konvergenz unseres Verfahrens, die sich dann auswirkt, wenn man genügend nahe an der Minimallösung ist.

Ebenso tritt der Schritt (1) nur endlich oft auf, wenn die Minimallösung zu f in V_2 liegt und es keine Alternante der Länge 4 gibt. Analog wie oben folgt in diesem Fall wieder quadratische Konvergenz.

4. BEISPIELE

Vorgelegt waren drei Meßreihen von Fluoridkonzentrationen im Serum (ppm). Bei den Proben I und II wurde 20 mg Natriumfluorid, bei der Probe III wurde eine Kombination von 333 mg Calcium und 20 mg Natriumfluorid oral verabreicht.

Zeit (min.)	I	II	III
15	0.038	0.065	0.040
25	0.085	0.127	0.077
35	0.100	0.179	0.100
45	0.103	0.216	0.111
55	0.093	0.198	0.119
65	0.095	0.192	0.113
75	0.088	---	0.105
85	0.080	0.169	0.091
105	0.073	0.154	0.058
185	0.050	0.097	0.052
245	0.038	0.083	0.047
305	0.028	0.068	---
365	0.020	0.065	---

BEISPIEL 1

Iteration	a	k_1	k	k_2	$\ f - v^k\ $
1	0.263168	0.0116396		0.0342704	0.0256163
2	0.230373	0.00834634		0.0281037	0.0141342
3	0.232888	0.00841177		0.0279308	0.0141231
4	0.235436	0.00847692		0.0277606	0.0141119
5	0.00408032		0.0154929		0.0169641
6	0.00408901		0.0151597		0.0158113
7	0.00409160		0.0151699		0.0157881
8	0.305447	0.0101335		0.0249425	0.0142634
9	0.316010	0.0101172		0.0241871	0.0137573
10	0.319835	0.0101287		0.0240093	0.0136602
11	0.319682	0.0101285		0.0240191	0.0136524

Die Startfunktion erhalten wir durch Lösen von Interpolationsaufgaben, wie sie von Dost [5], S. 283, in Hinblick auf äquidistante Meßpunkte vorgeschlagen wurde. In Erweiterung der dort angegebenen Methode werden hierbei auch durch Interpolation gewonnene Zwischenmeßwerte verwendet, um bei einer nichtäquidistanten Meßwertverteilung zu geeigneten Startlösungen zu gelangen.

BEISPIEL II

Iteration	a	k_1	k_2	$\ f - v^i\ $
1	0.509657	0.00940636	0.0275972	0.0485700
2	0.423194	0.00722065	0.0271932	0.0346881
3	0.446717	0.00722946	0.0256973	0.0338880
4	0.480460	0.00728562	0.0240577	0.0325824
5	0.480287	0.00729443	0.0242260	0.0315580
6	0.480332	0.00729468	0.0242243	0.0315569

BEISPIEL III

Iteration	a	k_1	k	k_2	$\ f - v^i\ $
1	0.348333	0.0121518		0.0294528	0.0263528
2	0.417062	0.0134209		0.0260836	0.0189938
3	0.420574	0.0134592		0.0260090	0.0189865
4	0.424073	0.0134967		0.0259361	0.0189793
5	0.427600	0.0135336		0.0258700	0.0189722
6	0.00510766		0.0186051		0.0180332
7	0.00511278		0.0186182		0.0180045

Bei der jeweils letzten angegebenen Iteration stimmt $\|f - v^i\|$ mit der Minimalabweichung auf den angegebenen Ziffern überein.

REFERENCES

1. R. B. BARRAR AND H. L. LOEB, On the continuity of the nonlinear Tschebyscheff operator, *Pacific J. Math.* **32** (1970), 593–601.
2. D. BRAESS, Über die Approximation mit Exponentialsummen, *Computing* **2** (1967), 309–321.
3. D. BRAESS, Chebyshev-approximation by γ -polynomials, *J. Approximation Theory* **9** (1973), 20–43.

4. L. CROMME, "Eine Klasse von Verfahren zur Ermittlung bester nichtlinearer Tschebyscheff-Approximationen," Preprint No. 62 (1975), Sonderforschungsbereich 72: Approximation und Optimierung, Universität Bonn.
5. F. H. DOST, "Grundlagen der Pharmakokinetik," Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
6. G. MEINARDUS, "Approximation of Functions: Theory and Numerical Methods," Springer-Verlag, Berlin, 1967.
7. M. R. OSBORNE AND G. A. WATSON, An algorithm for minimax approximation in the nonlinear case, *Comput. J.* **12** (1969), 63-68.