Modelska analiza I
1999/2000
10. naloga - Razdelčni modeli (kompartmenti)

Andrej Studen, MA-FI

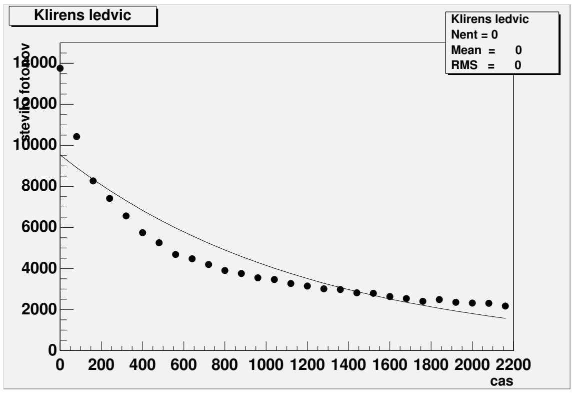
15. december 1999

1 Modeli klirensa ledvic

To je uvod v ti. razdelčne modele. Z njimi spremljamo snov, ki se pretaka med stanji, ki so med seboj dovolj tuja, da lahko v vsakem trenutku predpostavimo, da je snov le v enem od možnih stanj in ni v mešanici. Na tak način lahko gledamo kroženje joda po telesu. Jod se lahko samo v ščitnici veže v organsko spojino, ki jo nato ne razgradi noben encim v telesu. Tako lahko obravnavamo kroženje joda in te spojine povsem ločeno, pretakanje pa opišemo z nekim parametrom η, parametrom ščitnice. Enako je tudi z življenjskim krogom fosforja, ki preide iz pralnih praškov, kjer je v anorganski obliki, v živa bitja, ki ga vežejo. Tako je fosfor *živ* ali *mrtev*, mešanje pa popišemo s količnikom odjemanja fosforja živih bitij. Enako je tudi z ledvicami. Ledvice namreč iz naše krvi čistijo tujke, spojine, ki jih telo ne rabi. Spojina je torej v krvi ali zunaj nje (živa/mrtva, vezana/prosta), prehodi pa so možni le v ledvicah:

$$\dot{c} = -\lambda c,$$

kjer je c koncentracija tuje snovi in λ nek parameter, ki govori o tem, kakšen je volumen krvi, kakšen je tok skozi ledvice in s kakšno učinkovitostjo so ledvice iz krvi sposobne čistiti določeno snov.Tako je očitno, da moramo definirati čistilnost ali po domače kar klirens za vsako snov posebej.



Slika 1: Slabo prileganje modelirane krivulje izmerjenim podatkom. Seveda sta vedno dve možnosti, a ko izključimo slabosti meritve, ostane le še slab model. To pač ni eksponentna krivulja in pika.

Zgoraj smo opisali delovanje ledvic z enim bazenom, iz katerega teče tok skozi ledvice, v katerih se čisti snov. Vendar pa kri ni samostojen bazen, zvezana je tudi z ogromnim bazenom medcelične tekočine. Med njima je spet polprepustna membrana, zapisali bi lahko:

$$\dot{c} = -\lambda c - k_1(c - c_1);$$

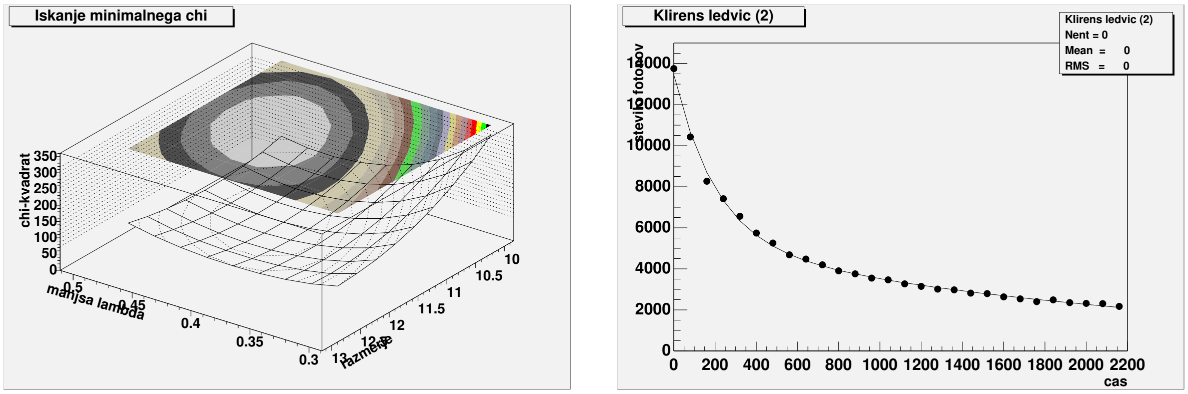
$$\dot{c_1} = -k_2(c_1 - c).$$

Zdi se protislovna, da sta lahko konstanti različni, a kaj moremo. Zaradi različnih volumnov lahko ohranitev mase velja kljub njuni različnosti. Vendar lahko brez škode privzamemo enakost, s tem pa za koncentracijo c novo rešitev. “ce je bila rešitev eno-bazenskega modela eksponentna funkcija:

$$c = c_0 e^{-\lambda t},$$

je rešitev 2-kompartmentskega modela le odtenek bolj zaguljena, namreč:

$$c = c_0 e^{-\lambda t} + c_1 e^{-\mu t}.$$

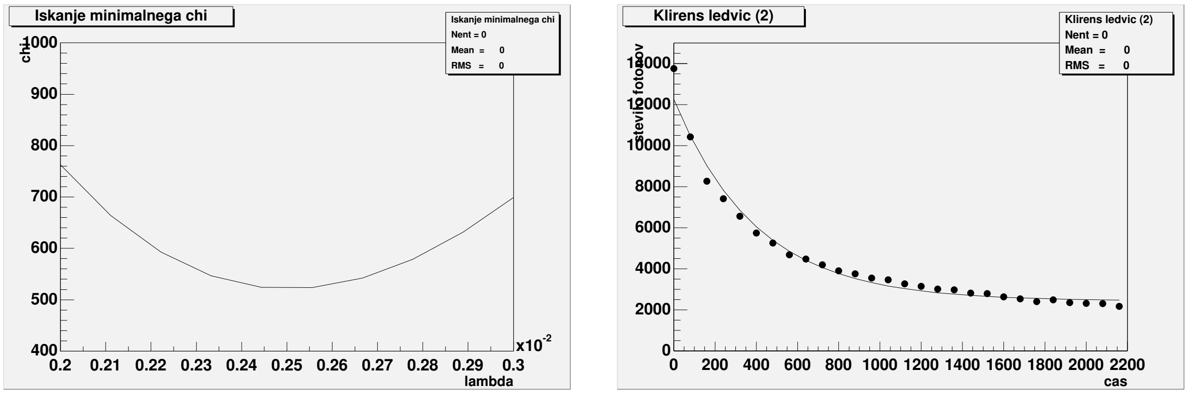


Slika 2: Iskanje minimuma in prileganje pravi funkciji za dvo-kompartmentski model. Vidimo, da lahko χ^2 z uvedbo še ene eksponentne funkcije močno zmanjšamo. Idelano razmerje je večje od 10, kar nakazuje, da gre za dva ločena pojava, ce je v tem kaj fizikalnega smisla.

Danes lahko merimo koncentracijo snovi v telesu kar s pomočjo fotonskih kamer. Na markirno snov pripnemo še radioaktiven element, katerega sevanje pomeni tudi količino snovi v telesu. Merski rezultati so število fotonov. Torej lahko pri rezultatih poleg znanega $\sigma^2 = \sqrt{N}$ šuma vidimo tudi konstantno ozadje drugih sevalcev in je smisleno obema modeloma dodati še konstatno, torej:

$$c = c_0 e^{-\lambda t} + f_0,$$

$$c = c_0 e^{-\lambda t} + c_1 e^{-\mu t} + f_0.$$



Slika 3: Modeliranje za 1-kompartmentski model z ozadjem. Ne moremo več izračunati eksponenta, pač pa ga variiramo in poiščemo minimum. Tak, kot ga najdemo na desni sliki.

Seveda, rezultat meritve so diskretne točke. Kako naj potrdimo katero od hipotez, ki so zgoraj navedene. Seveda, z modeliranjem. Na naših N točk moramo prilepiti m parametrov modela. Edini smiselni kriterij je

χ^2:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{N} \frac{\left(x_i - \sum_{j=1}^{M} a_j \phi_j(t_i)\right)^2}{\sigma_i^2},$$

za $\phi_j(t)$ modelske funkcije. Vzeli smo, da je t neodvisni časovni parameter, medtem ko vrednosti ne pišemo s c, ampak bolj splošno kot $x(t)$, seveda je $x_i = x(t_i)$. Vidimo, da smo predpostavili linearno zvezo. Takrat gremo namreč lahko dlje. Minimiziramo χ^2, torej bo odvod po prostih paramterih (tj. a_j) enak 0:

$$\frac{d\chi^2}{d\, a_j} = 0,$$

kar pa nam da (zaradi linearnosti) matrično enačbo za vektor koeficientov $\vec{a}$:

$$\mathrm{A}\vec{a} = \vec{b},$$

kjer so elementi matirke A vsote:

$$\mathrm{A}_{j,l} = \sum_{i=1}^{N} \frac{\phi_l(t_i)\phi_j(t_i)}{\sigma_i^2},$$

vektor $\vec{b}$ pa zapišemo kot:

$$b_l = \sum_{i=1}^{N} \frac{x_i \phi_l(t_i)}{\sigma_i^2}.$$

Matrika A je simetrična in pozitivno definitna, zato nam za večje število modelskih funkcij prav pride razcep Choleskya. Vendar je to za nas, razen mogoče zadnjega primera, to čisto preveč. Imamo namreč le dve poskusni funkciji, zato lahko enačbe rešimo tudi na roko. Za prvi primer moramo sistem šele prevesti na linearno obliko; to storimo z logaritmiranjem:

$$\ln c = \ln c_0 - \lambda t, \quad \phi_1 = 1 \quad \text{in} \quad \phi_2 = t$$

Prevesti moramo še napako σ:

$$\sigma_{\ln x} = |\ln(x + \sigma_x) - \ln(x - \sigma x)| = \ln\left(\frac{x + \sigma_x}{x - \sigma_x}\right),$$

in že lahko zapišemo:

$$\mathrm{A}_{j,l} = \sum_{i=1}^{N} \frac{(t_i)^{j+l-2}}{\sigma_{\ln x_i}^2},$$

$$b_l = \sum_{i=1}^{N} \frac{\ln x_i (t_i)^{l-1}}{\sigma_{\ln x_i}^2}.$$

Za ostale modele pa iščemo le koeficiente pred eksponentnimi funkcijami in ne eksponentov samih. Ti so nam razpolago za variacijo, kar kažejo slike. Če vzamemo dve funkciji, pač vedno v števcu matričnih elementov dobimo produkt dveh eksponentov, v imenovalcu pa kar vrednost v tej točki, saj je σ_{x_i} po Poisoonu enaka kar $\sqrt{x_i}$, kvadrat pa nam odbije še koren. Konstantno ozadje pri eno-razdelčnem modelu ni nič drugega kot dvorazdelčni model, ki ima drugo λ enako 0, za dvo-razdelčni mehanizem s konstatno pa moramo modelirati tri funkcije:

$$\phi_1 = e^{-\lambda_1 t},$$

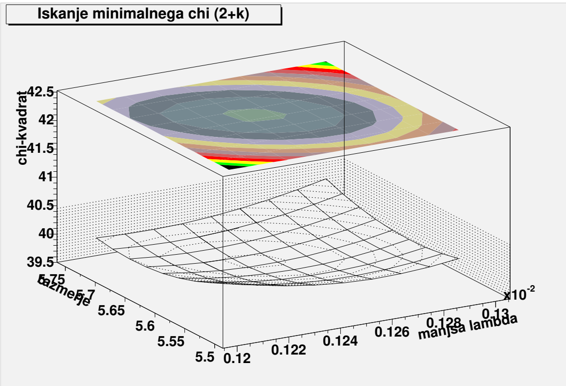
$$\phi_2 = e^{-\lambda_2 t},$$

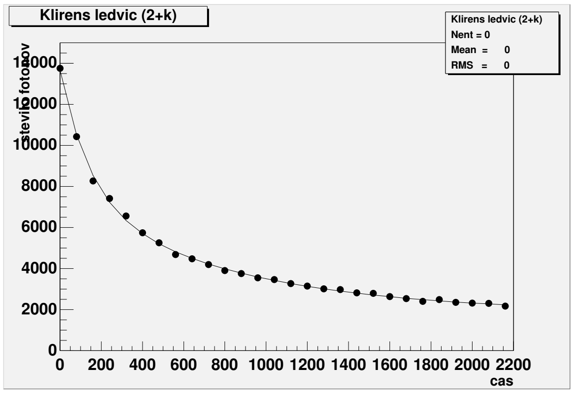
$$\phi_3 = 1.$$

Tridimenzionalni problem pa nam reši Cholesky. Minimum lahko določimo za poljubna λ_1, λ_2, kar pomeni, da ju lahko tudi variiramo. Seveda je od tega odvisen tudi minimum. Za pametno izbrane paramtere lahko dobimo čudovito ujemanje.

Tabela 1: Primerjava konstant in razpadnih parametrov različnih modelov in različnih funkcij. "se najbli'žje medicinskim rezultatom je kar model dveh eksponentov, medtem ko daje ozadje presenetljivo dobra prileganja (grafi).

model	a_1	λ_1	a_2	λ_2	a_K	χ^2
1	9532.259997	-0.000832				4416.865045
2	5263.337130	-0.000420	8184.932985	-0.00483		72.914960
1K	9822.571843	-0.002500			2436.440410	521.301777
2K	5728.299361	-0.001244	6078.258205	-0.00698022	1847.850782	39.943186
diff.	8868.307560	-0.000806				4058.980558





Slika 4: Modeliranje za 2-kompartmentski model z ozadjem. Spet moramo iskati minimum v 2D, saj imamo dva neodvisna parametra. Seveda nam nič ne garantira, da smo našli globalni minimum, pač pa le lokalnega, niti ni nujno, da je funkcija zvezna, saj so lahko med točkami še globoki minimumi in maksimumi. Prileganje pa je očitno izvrstno.

2 Farmakologija

Ko preučujemo odziv tkiva na reagente, se sicer ne igramo več s kompartmentskimi modeli, pač pa z modeliranjem. Imamo model in merske podatke. Kako naj prilagodimo parametre, da bo napaka naše funkcije glede na meritve najmanjša? Spet iščemo minimum χ^2. Naš model prdpostavlja funkcijo:

$$y = \frac{y_0 x}{a + x},$$

torej dvoparametrično enačbo. Lahko jo lineariziramo:

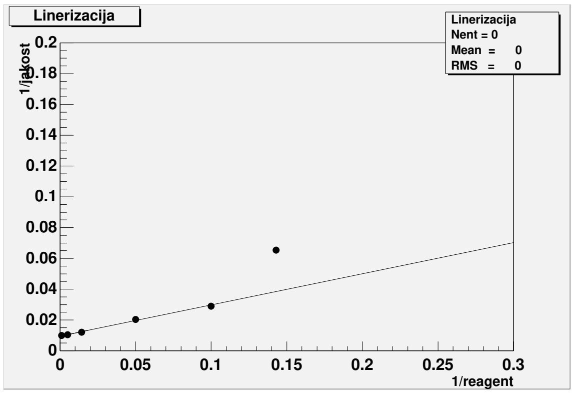
$$\frac{1}{y} = \frac{1}{y_0} + \frac{a}{y_0}\,\frac{1}{x},$$

torej v spremenljivkah $(1/x)$, $(1/y)$ je razmerje linearno.

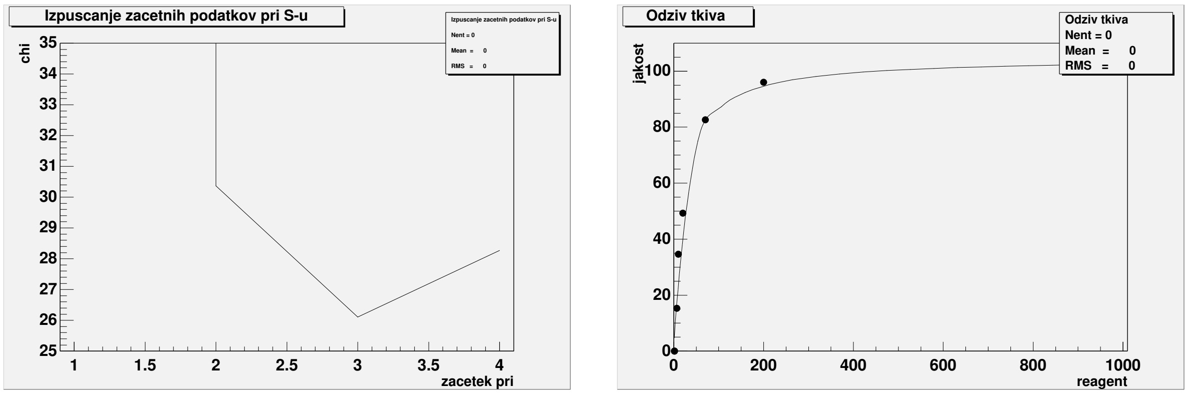
Transformiramo napako:

$$\sigma_{1/y} = \frac{1}{y - \sigma_y} - \frac{1}{y + \sigma_y} = \frac{2\sigma_y}{y^2 - \sigma_y^2}.$$

Najbolje je, da vzamemo kar absolutno vrednost zgornjega, da nas ne bi motilo, da je lahko kdaj y tudi manjši od σ_y. Sestavimo matriko, rešimo enačbo za koeficiente. Izkaže se, da so meritve precej daelč od kakršnega koli ujemanja s tem modelom. Motita predvsem prvi točki, saj sta zares daleč od premice in kljub začetnim velikim napakam transformirane funkcije štrlita iz σ. Zato ju je smiselno tudi opustiti. Že ce računam parametre brez prve točke, dobim velikokrat boljše ujemanje, če spustim še drugo, je še bolje. Seveda ne moremo takoj eksperimentalca proglasiti za osla, a nekaj v vsej stvari smrdi. Nekaj je gnilega v deželi Danski. Mogoče pa imamo slab model. No vsekakor, ujemanje je najboljše, če vržem ven prvo točko.



Slika 5: Grob vpogled v linearizacijo fita. Skali sta recipročni v obeh smereh. Vidimo, da najmanjše točke na tem grafu (torej največje na prejšnjem) res ležijo na premici, medtem ko najmanjše ležijo daleč od nje. Slabe meritve ali slab model.



Slika 6: Najbolj presenetljivo je, da lahko zmanjšamo χ^2, če izpustimo nekatere točke. Še vedno računamo χ^2 na vseh točkah, a modeliramo le da zadnjih nekaj točkah. Za naš primer na 6 točkah, začenši s tretjo. In ujemanje v realni skali je kar dobro. Še posebej pri velikh koncentracijah.

3 Diference

V tem primeru rešujemo enačbo kar v diferncialni obliki, le odvode nadomestimo z diferencami:

$$dc = -\lambda c\, dt \quad \rightarrow \quad \frac{\Delta c}{\Delta t} = -\lambda c.$$

Vprašanje je le, kaj vzeti za diferenco in kaj za vrednost koncentracije na levi strani. Vzemimo dva, za N_2 oddaljena izmerka in iz njune razlike izračunajmo odvod. Desno stran pa izračunajmo iz povprečja vrednosti okrog srednje točke med obema odvodoma. Če je N_2 sod, sredina med obema odvodma sovpada z neko točko, če je lih, je ravno na sredi med parom. Poleg srednje točke (oziroma para točk) vzemimo še N_1 točk na vsaki strani in določimo povprečje. S spreminjanjem parametrov N_1 in N_2 bom prečesal diferenčno shemo in poskušal dobiti kar najmanjši (kakopak) χ^2. Enačba:

$$\frac{c_{(i+N_2)} - c_i}{t_{(i+N_2)} - t_i} = -\frac{\lambda}{2N_1 + (N_2+1)/2 - N_2/2} \sum_{j=i+N_2/2-N_1}^{i+(N_2+1)/2+N_1} c_j.$$

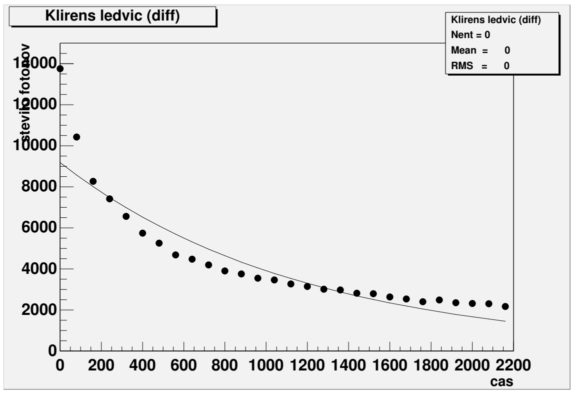
Nato s povprečenjem po različnih vrednostih λ določimo srednjo vrednost, ki jo proglasimo za najboljši približek, na koncu pa edino še prosto konstanto določimo z minimizacijo χ^2:

$$\frac{d\chi^2}{d\, c_0} = 0 \rightarrow c_0 = \frac{\sum_{i=1}^{N} e^{-\lambda t_i}}{\sum_{i=1}^{N} \frac{e^{-2\lambda t_i}}{x_i}}.$$

Rezultati so presenetljivo podobni prvemu modelu z enim razdelkom, minimum pa dosežem, ko postavim N_1 na 1 in N_2 na 2.

Tabela 2: Iskanje minimuma za diferenčne enačbe. N1 pomeni širino povprečenja vrednosti, medtem ko je N2 širina zajemanja odvodov. Vidimo, da dosežemo minimum pri majhnih širinah, a ne pri najmanjših. KOnkurirata sistema, kjer za odvod vzamemo simetričen približek preko vmesne točke, vrednost pa vzamemo v srednji točki ali pa povprečimo preko treh točk. Vseeno ostajajo χ^2 dovolj veliki. Mogoče je tudi 1-razdelčni model slab.

N_1	N_2	χ^2	λ
0	1	4111	-0.000852
1	1	4209	-0.000740
2	1	4649	-0.000672
3	1	4812	-0.000655
0	2	4060	-0.000817
1	2	4059	-0.000806
2	2	4355	-0.000712
3	2	4707	-0.000666
0	3	4072	-0.000789
1	3	4094	-0.000775
2	3	4432	-0.000700
3	3	4858	-0.000650



Slika 7: Še modeliranje na 1-razdelčnem modelu klirensa ledvic s pomočjo diferenčnih relacij. Tudi tu se ogromnim napakam ne moremo izogniti. Model in realnost ne gresta ravno z roko v roki.