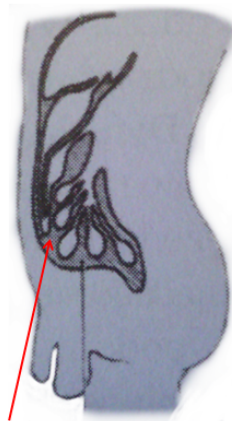


Modelowanie matematyczne w zastosowaniach biomedycznych

Wykład 5: Modele rozłożone transportu wody i substancji w tkance

Dr Jan Poleszczuk
29/03/2017 IBIB PAN

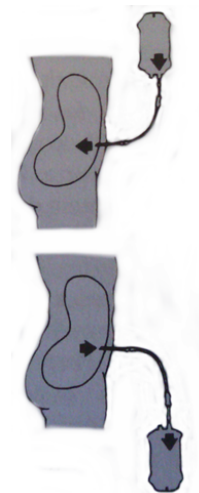
- Błona wyścielająca jamę otrzewnową i pokrywająca ściany jamy brzusznej, przewód pokarmowy oraz inne narządy wewnętrzne (np. wątrobę, czy żołądek)
- Uważa się, że pole powierzchni otrzewnej równa się w przybliżeniu polu powierzchni ciała człowieka (w typowym przypadku 1-2 m²).



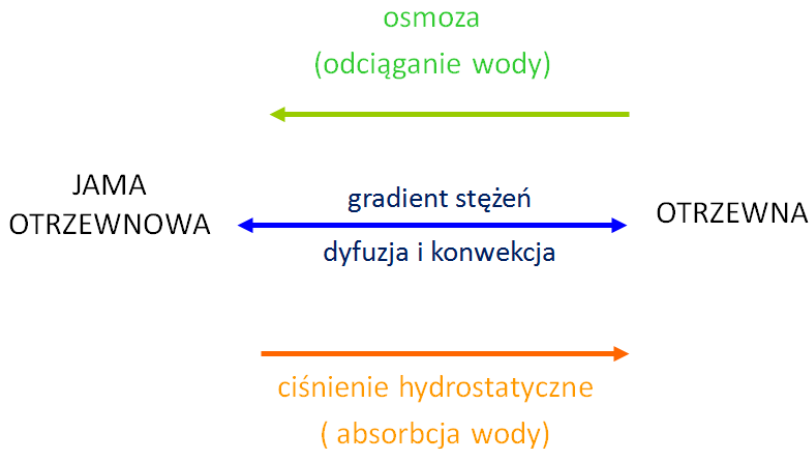
Jama otrzewnowa

Dializa otrzewnowa

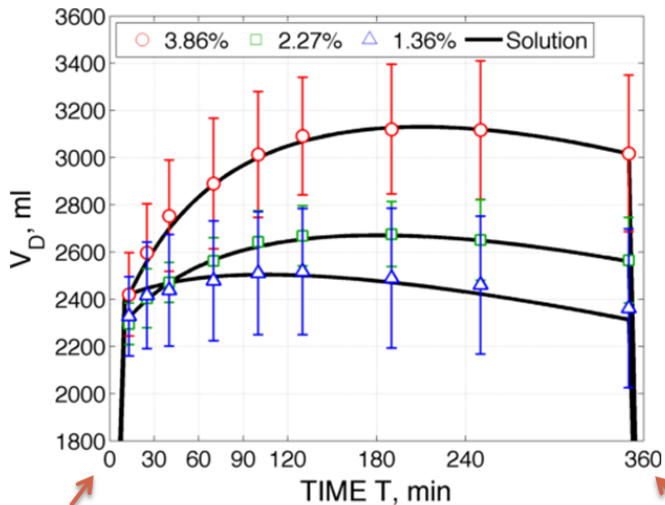
- Metoda terapii nerkozastępczej wykorzystywana w leczeniu w przybliżeniu 100 tys. pacjentów na całym świecie.
- Metoda wykorzystująca błonę otrzewnową jako naturalny „dializator” - szkodliwe substancje i woda odciągane są do płynu dializacyjnego wlanego do jamy otrzewnowej, który zostaje następnie usunięty.
- Dwukierunkowy przepływ substancji oraz wody wymusza się wlewając do jamy otrzewnowej roztwór hipertoniczny. Najczęściej jest to płyn o wysokim stężeniu glukozy lub jej polimerów.



Składowe transportu przez otrzewną



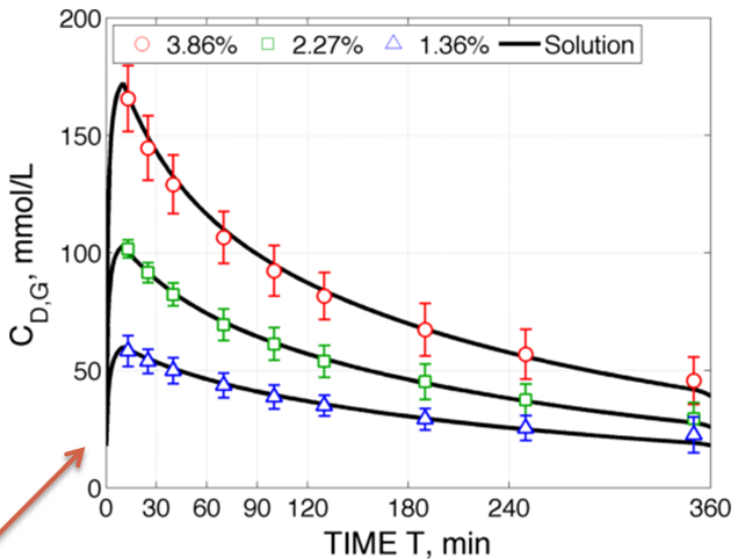
Objętość dializatu w jamie otrzewnowej



10 minut wlewu dializatu

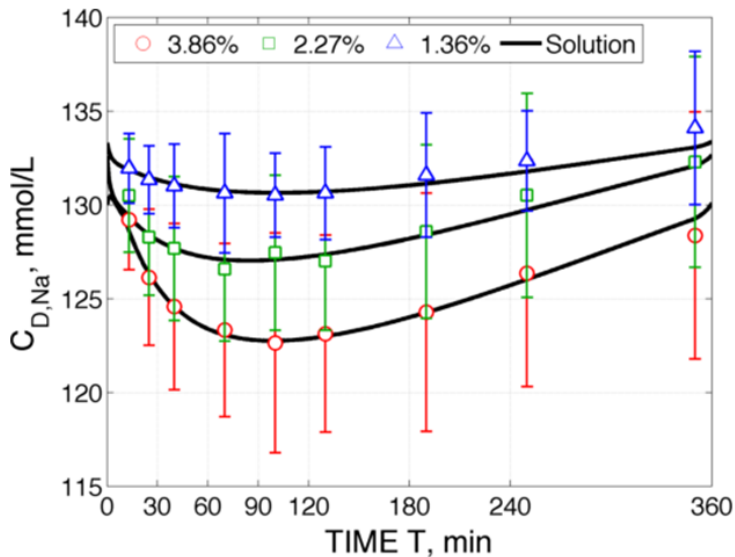
10 minut wylewu dializatu

Stężenie glukozy w dializacie

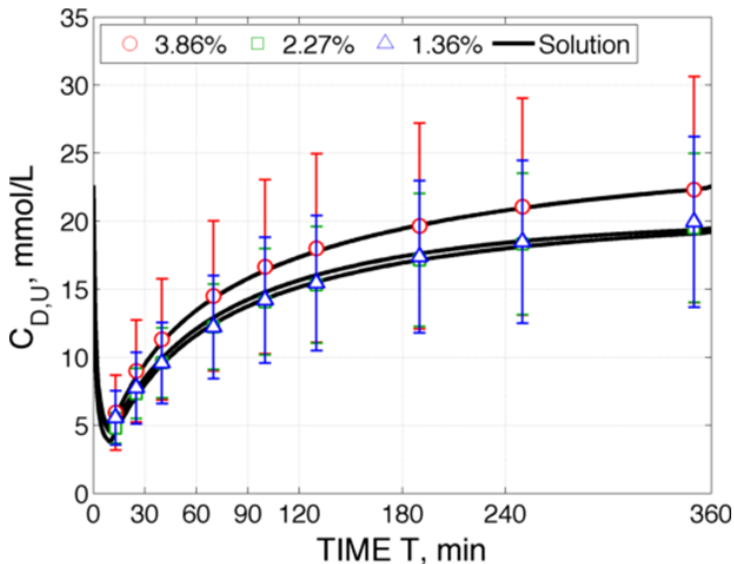


Początkowe stężenie takie jak we krwi.

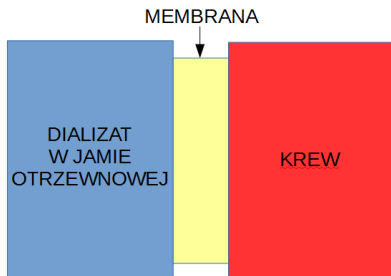
Stężenie sodu w dializacie



Stężenie mocznika w dializacie



Proste modele membranowe



Przepływ wody:

$$J_V = L_{PA}(\Delta P - \sum_i \sigma_i RT \Delta C_i) - Q_A$$

oraz zmiana objętości dializatu:

$$\frac{dV_D}{dt} = -J_V$$

Model Pyle'a

Pyle i in. zaproponowali prostą fenomenologiczną zależność opisującą przepływ wody:

$$J_V(t) = -A_P e^{-k_p(t-t_0)} + b_P,$$

gdzie t_0 to moment od zakończenia wlewu dializatu do jamy otrzewnowej.

Rozwiązując równanie opisujące zmianę objętości dializatu w czasie

$$\frac{dV_D}{dt} = -J_V$$

otrzymujemy następującą funkcję opisującą objętość dializatu w czasie dializy

$$V_D(t) = V_D(t_0) + \frac{A_P}{k_p} \left(1 - e^{-k_p(t-t_0)} \right) - b_p(t - t_0)$$

Zadanie: Wyrysujmy kilka przykładowych rozwiązań modelu Pyle'a i zobaczmy czy odpowiada ono danym z kliniki.

Funkcja zwracająca rozwiązanie modelu Pyle'a

Zacznijmy od zaimplementowania funkcji zwracającej rozwiązanie modelu Pyle'a:

```
function VD = modelPyle(params,Vt0,t0, t)

    VD = Vt0+params.Ap/params.kp*(1-exp(-params.kp*t-t0)) ...
        -params.bp*(t-t0);

end
```

Wykorzystując powyższą funkcję możemy wyrysować przebiegi modelu Pyle'a dla różnych wartości parametrów.

Skrypt obliczający i rysujący rozwiązanie modelu Pyle'a

```
%definiowanie parametrów
params.Ap = 10; %ml/min
params.kp = 0.01; %1/min
params.bp = 1; %ml/min

%definiowanie warunku początkowego
t0 = 0; %min
Vt0 = 2200; %ml

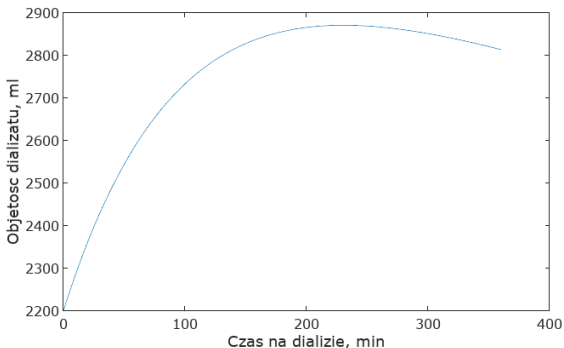
%definiowanie punktów czasowych dla rozwiązania
tmesh = linspace(t0, t0+360, 200);

%rozwiązywanie modelu Pyle'a
V = modelPyle(params,Vt0,t0, tmesh);

%rysowanie
set(0,'DefaultAxesFontSize',16)
figure(1)
clf %czyszczenie rysunku
plot(tmesh, V)
ylabel('Objetosc dializatu, ml')
xlabel('Czas na dializie, min')
```

Przykładowe rozwiązanie modelu Pyle'a

Dla parametrów $A_p = 10$ ml/min, $k_p = 0.01$ 1/min oraz $b_p = 1$ ml/min rozwiązanie modelu Pyle'a ma następujący przebieg. Widzimy, że przebieg modelu jakościowo odpowiada danym klinicznym.



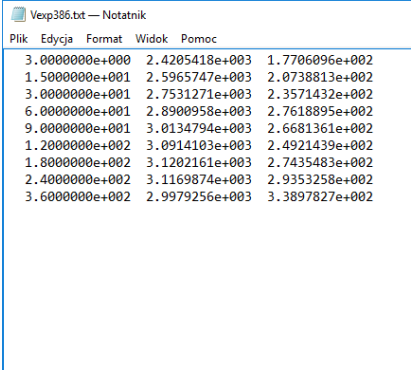
Pytanie: Czy model opisze też dane ilościowo?

Objętość dializatu w jamie - dane kliniczne

Pliki z danymi do pobrania z mojej strony internetowej.

W pliku "Vexp386.txt" mamy pomiary objętości dializatu w jamie otrzewnowej.

- W pierwszej kolumnie mamy momenty pomiaru (od zakończenia wlewu).
- W drugiej kolumnie mamy średnią zmierzoną objętość.
- W trzeciej kolumnie mamy odchylenie standardowe objętości.



3.000000e+000	2.4205418e+003	1.7706096e+002
1.5000000e+001	2.5965747e+003	2.0738813e+002
3.0000000e+001	2.7531271e+003	2.3571432e+002
6.0000000e+001	2.8900958e+003	2.7618895e+002
9.0000000e+001	3.0134794e+003	2.6681361e+002
1.2000000e+002	3.0914103e+003	2.4921439e+002
1.8000000e+002	3.1202161e+003	2.7435483e+002
2.4000000e+002	3.1169874e+003	2.9353258e+002
3.6000000e+002	2.9979256e+003	3.3897827e+002

Zaimplementujemy zatem funkcję wczytującą dane do Octave.

Funkcja wczytująca dane

Funkcja wczytująca dane do pliku może mieć następującą postać:

```
function dane = wczytajDane(nazwaPliku)

    tmp = dlmread(nazwaPliku);

    dane.momentyPomiaru = tmp(:,1);
    dane.srednie = tmp(:,2);
    dane.odchylenia = tmp(:,3);

end
```

Estymacja parametrów modelu

Naszym zadaniem jest znalezienie takich wartości parametrów $V(t_0)$, A_p , k_p oraz b_p , które dawałyby największą "zgodność" modelu z danymi (zakładamy, że $t_0 = 0$).

Należy zdefiniować miarę zgodności modelu z danymi, aby móc ją minimalizować.

Wykorzystamy metodę najmniejszych kwadratów, w której szuka się minimum błędu zdefiniowanego jako

$$Err = \sum_{t_i} (\text{dane}(t_i) - \text{model}(t_i))^2,$$

gdzie t_i określają momenty dokonania pomiarów

Zadanie: Zaimplementujmy zatem funkcję dopasowującą model do danych.

Funkcja dopasowująca do danych

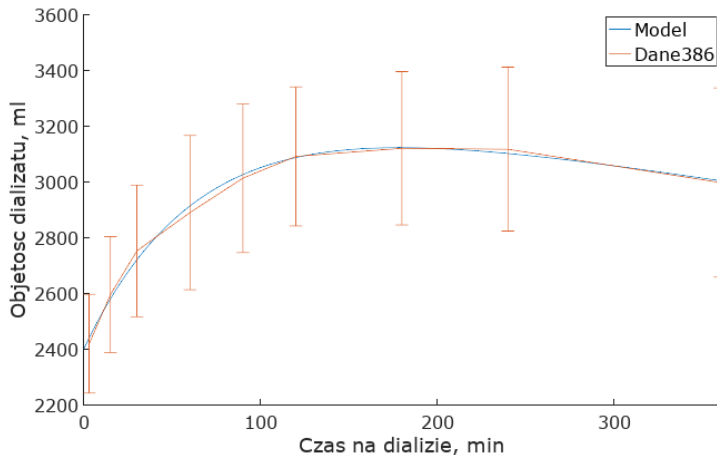
```
function [params, Vt0, err] = dopasujModelPylea(daneIn)
    global dane;
    dane = daneIn;
    [x0pt, err] = fminunc(@F,[10, 0.01, 1, 2200]);
    params.Ap = x0pt(1);
    params.kp = x0pt(2);
    params.bp = x0pt(3);
    Vt0 = x0pt(4);
end
```

```
function err = F(x)
    global dane;
    params.Ap = x(1); %ml/min
        params.kp = x(2); %1/min
    params.bp = x(3); %ml/min
    %definiowanie warunku początkowego
    t0 = 0; %min
    Vt0 = x(4); %ml

    %rozwiązywanie modelu
    V = modelPyle(params,Vt0,t0, dane.momentyPomiaru');
    err = sum((V-dane.srednie').^2);
end
```

Dopasowane do danych rozwiązanie modelu Pyle'a

Dla parametrów $A_p = 14.402$ ml/min, $k_p = 0.014919$ 1/min, $b_p = 0.99813$ ml/min oraz $V(t_0) = 2402.8$ rozwiązanie modelu Pyle'a dobrze przybliża dane kliniczne.



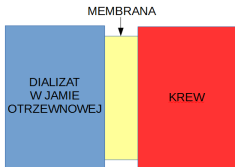
Skrypt dopasujący rozwiązanie do danych

```
%wczytywanie danych
dane = wczytajDane('Dane386/Vexp386.txt');
%dopasowywanie modelu
[params, Vt0, err] = dopasujModelPylea(dane);

%definiowanie warunku początkowego
t0 = 0; %min
%definiowanie punktów czasowych dla rozwiązania
tmesh = linspace(t0, t0+360, 200);
%rozwiązywanie modelu Pyle'a
V = modelPyle(params,Vt0,t0, tmesh);

%rysowanie
set(0,'DefaultAxesFontSize',16)
figure(1)
clf
hold on
plot(tmesh, V)
xlim(tmesh([1 end]))
errorbar(dane.momentyPomiaru, dane.srednie, dane.odchylenia);
hold off
ylabel('Objetosc dializatu, ml')
xlabel('Czas na dializie, min')
legend({'Model', 'Dane386'})
```

Podejście membranowe do transportu substancji



Przepływ substancji

$$J_S = k_{BD}(C_D - C_B) + SJ_V[(1 - F)C_D + FC_B], \quad F = \frac{1}{Pe} - \frac{1}{\exp(Pe) - 1},$$

$$Pe = SJ_V/k_{BD}$$

Zmiana masy w czasie

$$\frac{d(V_D C_D)}{dt} = -J_S.$$

Zadanie: Sprawdźmy, czy przy określeniu J_V przy pomocy modelu Pyle'a jesteśmy w stanie powyższym modelem opisać obserwowaną zmianę stężenia mocznika w dializacie. Zaimplementujmy funkcję rozwiązującą model.

Funkcja rozwiązująca model

```
function sol = modelSubstancja(paramsIn,CD0, Vt0In,t0In, t)
    %deklarowanie zmiennych globalnych
    global params Vt0 t0;
    params = paramsIn;
    Vt0 = Vt0In;
    t0 = t0In;

    %rozwiazywanie modelu
    sol = ode45(@rhs, [t0, t], CD0);
end
```

```
function dxdt = rhs(t,x)
    global params Vt0 t0;
    %obliczanie objetosci dializatu i dVdt = Jv
    Vd = modelPyle(params,Vt0,t0,t);
    dVdt = (modelPyle(params,Vt0,t0,t+0.1)-Vd)/0.1;

    Pe = params.S*dVdt/params.kbd;
    F = 1/Pe - 1/(exp(Pe)-1);
    Js = params.kbd*(x(1)-params.CB)+params.S*dVdt*((1-F)*x(1) + F*params.CB);

    dxdt = (-Js-dVdt*x(1))/Vd;
end
```

Skrypt rysujący przykładowe rozwiązanie modelu

```
clear all;
%definiowanie parametrow
params.Ap = 14.402; %ml/min
params.kp = 0.01419; %1/min
params.bp = 0.99813; %ml/min
params.S = 0.5;
params.kbd = 20;

Vt0 = 2402.8; %ml
t0 = 0;

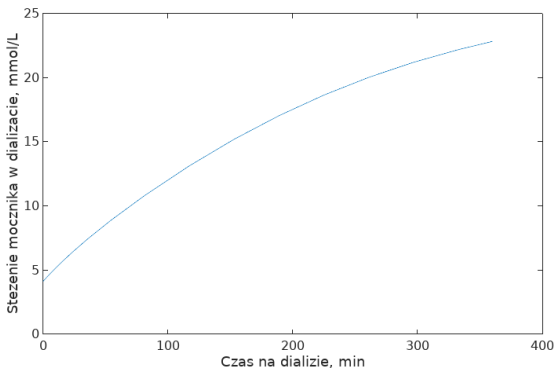
params.CB = 24.56452352; %mmol/L
Cd0 = 402.8*params.CB/Vt0;

sol = modelSubstancja(params,Cd0, Vt0,t0, t0+360);

set(0,'DefaultAxesFontSize',16)
figure(1)
clf
plot(sol.x, sol.y)
ylabel('Stężenie mocznika w dializacie, mmol/L')
xlabel('Czas na dializie, min')
```

Przykładowe rozwiązanie

Dla parametrów $A_p = 14.401$ ml/min, $k_p = 0.01419$ 1/min, $b_p = 0.99813$ ml/min, $V(t_0) = 2402.8$, $S = 0.5$ oraz $k_{BD} = 20$ ml/min rozwiązanie modelu ma następujący przebieg. Widzimy, że przebieg jakościowo odpowiada danym klinicznym.



Pytanie: Czy model może opisać dane kliniczne również ilościowo?

Estymacja parametrów modelu

Parametry opisujące przepływ wody wyznaczyliśmy już wcześniej.

Zagadnienie upraszczamy zakładając, że stężenie we krwi nie zmienia się w trakcie dializy.

Pozostaje wyznaczyć parametry S oraz k_{BD} .

Znowu wykorzystamy metodę najmniejszych kwadratów, w której szuka się minimum błędu zdefiniowanego jako

$$Err = \sum_{t_i} (\text{dane}(t_i) - \text{model}(t_i))^2,$$

gdzie t_i określają momenty dokonania pomiarów

Zadanie: Zaimplementujmy zatem funkcję dopasowującą model do danych.

Funkcja dopasująca do danych

```
function [params, err] = dopasujModelSubstancja(daneIn)
    global dane;
    dane = daneIn;
    [xOpt, err] = fminunc(@F,[0.5, 20]);
    params.S = min(max(xOpt(1),1e-6),1); %ml/min
    params.kbd = xOpt(2);
end
```

```
function err = F(x)
    global dane;
    params.S = min(max(x(1),1e-6),1); %ml/min
    params.kbd = x(2); %1/min
    params.Ap = 14.402; %ml/min
    params.kp = 0.01419; %1/min
    params.bp = 0.99813; %ml/min
    t0 = 0; %min
    Vt0 = 2402.8; %ml

    params.CB = 24.56452352; %mmol/L
    Cd0 = 402.8*params.CB/Vt0;

    sol = modelSubstancja(params,Cd0, Vt0,t0, t0+360);
    err = sum((interp1(sol.x,sol.y,dane.momentyPomiaru')-dane.srednie').^2);
end
```

Skrypt dopasujący do danych

```
dane = wczytajDane('Dane386/CdUrea386.txt');

[params, err] = dopasujModelSubstancja(dane);

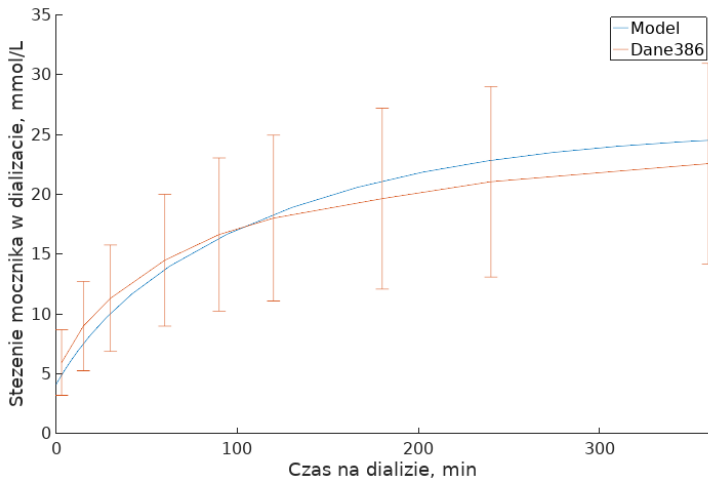
params.Ap = 14.402; %ml/min
params.kp = 0.01419; %1/min
params.bp = 0.99813; %ml/min
t0 = 0; %min
Vt0 = 2402.8; %ml
params.CB = 24.56452352; %mmol/L
Cd0 = 402.8*params.CB/Vt0;

sol = modelSubstancja(params,Cd0, Vt0,t0, t0+360);

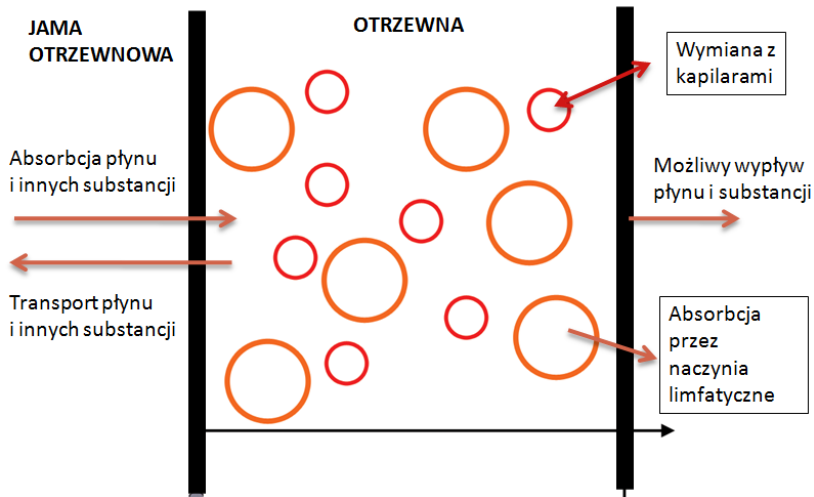
figure(1)
clf
hold on
plot(sol.x, sol.y)
errorbar(dane.momentyPomiaru, dane.srednie, dane.odchylenia);
hold off
ylabel('Stężenie mocznika w dializacie, mmol/L')
xlabel('Czas na dializie, min')
legend({'Model', 'Dane386'})
```

Dopasowane rozwiązanie

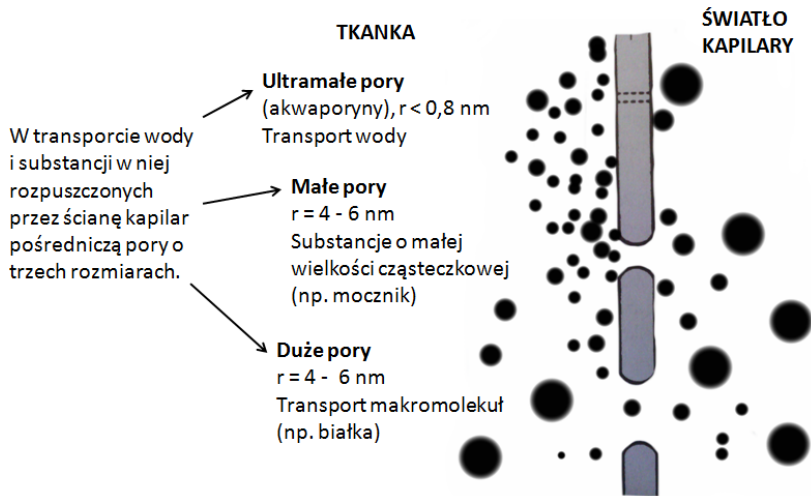
Dla parametrów $A_p = 14.401$ ml/min, $k_p = 0.01419$ 1/min, $b_p = 0.99813$ ml/min, $V(t_0) = 2402.8$, $S = 1e - 6$ oraz $k_{BD} = 33.915$ ml/min rozwiązanie modelu ma następujący przebieg, który dość dobrze odpowiada danym klinicznym.



Składowe transportu przez otrzewną



Model trójporowy ściany kapilary



OTRZEWNA:

$P(x, t)$ – śródmiaższowe ciśnienie hydrostatyczne

$C_G(x, t)$ – stężenie glukozy

$C_S(x, t)$ – stężenie metabolitu (np. mocznika, kreatyniny, sodu)

DIALIZAT:

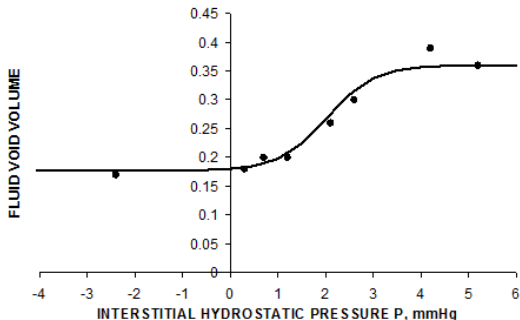
$V_D(t)$ – objętość dializatu (wody)

$C_{DG}(t)$ – stężenie glukozy w dializacie

$C_{DS}(t)$ – stężenie metabolitu w dializacie (np. mocznika, kreatyniny, sodu)

Ciśnienie hydrostatyczne, a nawodnienie tkanki

Dane
Eksperymentalne
(Zakaria et al., AJP 1999)



$$\theta(P) = \theta_{\min} + \frac{\theta_{\max} - \theta_{\min}}{1 + \left(\frac{\theta_{\max} - \theta_{\min}}{\theta_0 - \theta_{\min}} - 1 \right) e^{-\beta(P-P_0)}}$$

Nawodnienie tkanki

Model rozłożony - Równania

Jama otrzewnowa (dializat)

K_E ↑
Bezpośrednia absorpcja przez
naczynia limfatyczne

$$\frac{dV_D}{dt} = -A \cdot j_{VIN}(t, 0) - K_E$$

J_{VIN} ←

Z danych eksperymentalnych:

$$P_D(t) = \frac{1}{490} \cdot V_D(t)$$

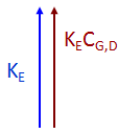
$$A(t) = 260 \cdot V_D(t)^{0.4}$$

Otrzewna

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = -\frac{\partial j_V}{\partial x} + q_V$$

Model rozłożony - Równania

Jama otrzewnowa (dializat)



$$\frac{dV_D}{dt} = -A \cdot j_{VIN}(t,0) - K_E$$

$$\frac{dV_D C_{GD}}{dt} = -A \cdot j_{GIN}(t,0) - K_E C_{GD}$$

J_{VIN}

J_{GIN}

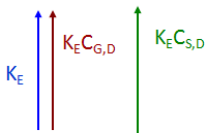
Otrzewna

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = -\frac{\partial j_V}{\partial x} + q_V$$

$$\frac{\partial (\theta \cdot C_G)}{\partial t} = -\frac{\partial j_G}{\partial x} + q_G$$

Model rozłożony - Równania

Jama otrzewnowa (dializat)



$$\frac{dV_D}{dt} = -A \cdot j_{V IN}(t,0) - K_E$$

$$\frac{dV_D C_{GD}}{dt} = -A \cdot j_{G IN}(t,0) - K_E C_{GD}$$

$$\frac{dV_D C_{SD}}{dt} = -A \cdot j_{S IN}(t,0) - K_E C_{SD}$$

Otrzewna

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = -\frac{\partial j_V}{\partial x} + q_V$$

$$\frac{\partial (\theta \cdot C_G)}{\partial t} = -\frac{\partial j_G}{\partial x} + q_G$$

$$\frac{\partial (\theta \cdot C_S)}{\partial t} = -\frac{\partial j_S}{\partial x} + q_S$$

Model rozłożony - Równania

Transport wody jest wymuszony przez gradient ciśnienia osmotycznego i ciśnienia hydrostatycznego

$$j_V = K_{eff} \left(-\frac{\partial P}{\partial x} + \sum_{s=G,Na,U,Cr} \sigma_{T,s} RT \frac{\partial C_s}{\partial x} \right)$$

↑
Współczynnik filtracji
proporcjonalny do nawodnienia tkanki

↑
Współczynnik odbicia
dla poszczególnych substancji

Model rozłożony - Równania

Transport wody jest wymuszony przez gradient ciśnienia osmotycznego i ciśnienia hydrostatycznego

$$j_V = K_{eff} \left(-\frac{\partial P}{\partial x} + \sum_{s=G,Na,U,Cr} \sigma_{T,s} RT \frac{\partial C_s}{\partial x} \right)$$

Transport wody przez ściany kapilar bierze pod uwagę wazodylatację, strukturę ściany kapilary, oraz osmozę

$$q_{V,i} = -RT \sum_{s=G,U,Cr,Na} \left(L_p a^V \sigma_{C,s} \right)_i (C_{B,s} - C_s)$$

$$q_L = q_{L0} 0.6(P - P_0)$$

Absorbpcja przez
naczynia limfatyczne

$$q_V = q_{V,UP} + q_{V,SP} + q_{V,LP} - q_L$$

Model rozłożony - Równania

Transport substancji składa się z dyfuzji i konwekcji przez porowatą ścianę kapilar i poprzez tkankę

$$j_S = -D_S^{eff} \frac{\partial C_S}{\partial x} + (1 - \sigma_S^T) j_V C_S$$

↑
Współczynnik dyfuzji
proporcjonalny do nawodnienia tkanki

↑
Współczynnik odbicia
dla poszczególnych substancji

Model rozłożony - Równania

Transport substancji składa się z dyfuzji i konwekcji przez porowatą ścianę kapilar i poprzez tkankę

$$j_S = -D_S^{eff} \frac{\partial C_S}{\partial x} + (1 - \sigma_S^T) j_V C_S$$

Transport wody przez ściany kapilar bierze pod uwagę dyfuzję oraz konwekcję

$$q_{s,i} = p_s a_i^V (C_{B,s} - C_s) + (1 - \sigma_{C,s,i}) q_{V,i} \left[(1 - F_{s,i}) C_{B,s} + C_s F_{s,i} \right]$$

$$q_L = q_{L0} 0.6(P - P_0) \quad \leftarrow \text{Absorbacja przez naczynia limfatyczne}$$

$$q_s = q_{s,SP} + q_{s,LP} - q_L C_s$$

Możliwość sprawdzenia co dzieje się w tkance

