Modelowanie matematyczne w zastosowaniach biomedycznych

Wykład 1: Modele kompartmentowe i ich zastosowania w hemodializie

Dr Jan Poleszczuk
1/03/2017 IBIB PAN

Plan wykładu

Podstawowe definicje

Definicja

Kompartment = dobrze wymieszana (bezgradientowa) przestrzeń.

Własność dobrego wymieszania

- Bardzo silna (z reguły dyskusyjna) własność mówiąca o tym, że gęstość składników/cząstek analizowanej substancji/osobników w układzie ekologicznym nie zależy od położenia w przestrzeni.
- Innymi słowy pobrana próbka będzie miała te same własności niezależnie od miejsca pobrania (np. zakładamy, że krew pobrana w dowolnie wybranym miejscu będzie miała ten sam hematokryt).
- Założenie o dobrym wymieszaniu jest uproszczeniem rzeczywistości.

Przykłady typowych kompartmentów

- osocze krwi, płyn wewnątrz/zewnątrzkomórkowy

Definiowanie kompartmentów

Tworzenie matematycznego opisu danego zjawiska rozpoczynamy od dokładnego zdefiniowania każdego z N rozważanych kompartmentów.

Dla każdego z nich definiujemy:

- Objętość V_i (lub powierzchnie np. w zagadnieniach ekologicznych), która może być stała lub zmienna w czasie
- Początkowe masy (m_i) lub zagęszczenia (c_i) rozważanych cząstek (osobników).

Przykład 1

Rozważmy zbiornik o objętości $V_1 = 4$ L całkowicie wypełniony roztworem, w którym znajduje się roztwór mocznika o stężeniu $c_1 = 2$ mmol/L.

Dynamika w modelach kompartmentowych

Przepływy

- Pomiędzy wyróżnionymi kompartmentami oraz otoczeniem występuje transport masy opisywany przez **przepływy**.
- Przepływ opisuje tzw. szybkość przepływu, która jest wyrażona w jednostkach masy na jednostkę czasu.

Przykład 1

Do zbiornika podłączony jest dializator, który przepompowuje roztwór usuwając z niego daną substancję oraz zmniejszając całkowitą objętość roztworu poprzez filtrację.

Dynamika w modelach kompartmentowych

Równania bilansu masy

Do opisu zmian mas w poszczególnych kompartmentach stosuje się równania różniczkowe zwyczajne, które opisują tempo zmiany danej wielkości w czasie

$$\frac{dm_i}{dt} = \sum_{j=1, j\neq i}^{N} f_{ij} - \sum_{j=1, j\neq i}^{N} f_{ji} + g_i - f_i \qquad i = 1, \ldots, N$$

gdzie:

- f_{ij} opisuje przepływ substancji z kompartmentu j do kompartmentu i;
- g_i opisuje przepływ substancji do kompartmentu i z otoczenia (można też mówić o wytwarzaniu/generacji danej substancji w kompartmencie i);
- f_i opisuje przepływ substancji z kompartmentu i do otoczenia (można też mówić o degradacji wewnątrz kompartmentu).

Przypadek przepływów zależnych liniowo od stężeń

Równania bilansu masy

W przypadku przepływów liniowo zależnych od stężeń, równania bilansu masy można zapisać następująco

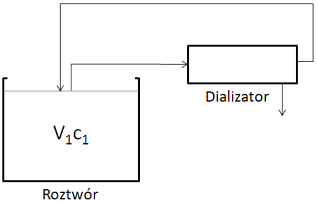
$$\frac{dV_i c_i}{dt} = \sum_{j=1, j\neq i}^{N} k_{ij} c_j - \sum_{j=1, j\neq i}^{N} k_{ji} c_i + g_i - k_i c_i \quad i = 1, ..., N$$

gdzie

- c_i jest stężeniem badanej substancji w kompartmencie i o objętości V_i;
- k_{ij} to współczynnik szybkości przepływu miedzy kompartmentami;
- g_i oraz k_i opisują odpowiednio napływ i wypływ substancji z kompartmentu do otoczenia.

Plan wykładu

Przykład liniowego modelu kompartmentowego (nieautonomicznego)



Równanie opisujące zmianę masy substancji w roztworze

$$\frac{dV_1(t)c_1(t)}{dt} = -k_1 c_1(t)$$

Równanie opisujące zmianę objętości roztworu

$$V_1(t) = V_1(t_0) - Q_F t\,, \quad t > t_0$$

gdzie Q_F jest szybkością filtracji.

Przykłady modeli nieliniowych

Modele wzrostu

Rozważmy opis wzrostu populacji opisanej zagęszczeniem N w zadanym środowisku o ustalonej wielkości K.

Modele kompartmentowe opisujące wzrost populacji są zwykle zadane pojedynczym równaniem

$$\frac{dN}{dt} = f(N)\,,$$

gdzie $f(\cdot)$ jest pewną zadaną funkcją.

Dwie najsłynniejsze postaci tej funkcji to:

- $f(N) = \alpha N$ — model Malthusa;
- $f(N) = \alpha N(1 - \frac{N}{K})$ — model Verhulsta (równanie logistyczne).

Zbadajmy własności tych modeli.

Kilka uwag o równaniach różniczkowych zwyczajnych

Niejednoznaczność rozwiązań

Należy zachować ostrożność przy formułowaniu równań różniczkowych zwyczajnych, bo nawet proste funkcje mogą prowadzić do **niejednoznacznych rozwiązań**.

Przyklad

Rozważmy autonomiczne równanie jednej zmiennej

$$\frac{dx}{dt} = \sqrt[3]{x}$$

Ma ono dwa rozwiązania startujące z punktu 0:
$x \equiv 0$ oraz $x(t) = (2/3t)^{3/2}$

Twierdzenie Picarda-Lindelofa

Kilka uwag o równaniach różniczkowych zwyczajnych

Ucieczka do nieskończoności w skończonym czasie

Należy zachować ostrożność przy formułowaniu równań różniczkowych zwyczajnych, bo nawet proste funkcje mogą prowadzić do rozwiązań, które **dążą do nieskończoności w skończonym czasie (wybuchają)**.

Przykład

Rozważmy autonomiczne równanie jednej zmiennej

$$\frac{dx}{dt} = x^2$$

z warunkiem początkowym $x(0) = 1$.
Rozwiązaniem powyższego *zagadnienia Cauchy'ego* jest $x(t) = 1/(1-t)$.
Widzimy, ze $\lim_{t \to 1} x(t) = +\infty$!

Przykład nieliniowego modelu dwukompartmentowego

Model Lotki-Volterry

Rozważmy populacje drapieżników i ofiar o liczebnościach odpowiednio N_1 i N_2.

Do opisu zmian liczebności w czasie zaproponowany został następujący model

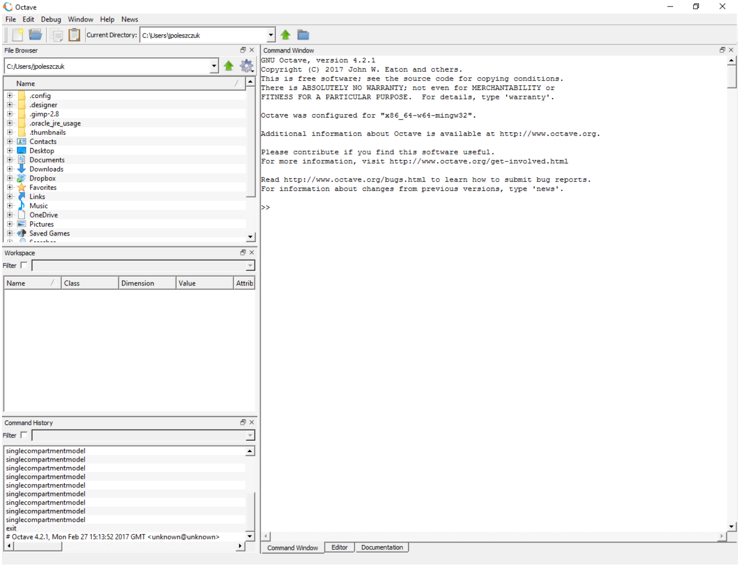
$$\frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 - aN_1 N_2$$

$$\frac{dN_2}{dt} = -r_2 N_2 + bN_1 N_2$$

Okazuje się, że ten dość prosty model dobrze opisuje populację ryb w oceanach i ma bardzo ciekawe rozwiązania.

Plan wykładu

Program do obliczeń numerycznych Octave



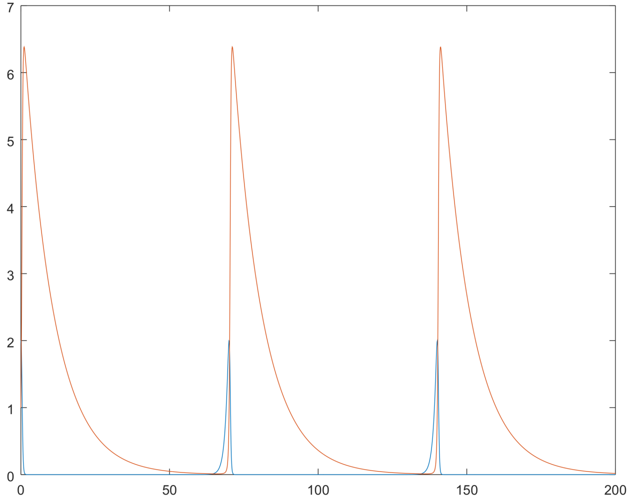
Funkcja zwracająca rozwiązania modelu Lotki-Volterry

```
function sol = solveLV(parametry, Tmax, warPocz)
    vopt = odeset("MaxStep",0.1,"InitialStep",0.1);
    sol = ode45(@rhs,[0 Tmax],warPocz,vopt,parametry);
end

function dydt = rhs(t,x,parametry)
    dydt = zeros(2,1);
    dydt(1) = parametry.r1*x(1)-parametry.a*x(1)*x(2);
    dydt(2) = -parametry.r2*x(2)+parametry.b*x(1)*x(2);
end
```

Skrypt główny

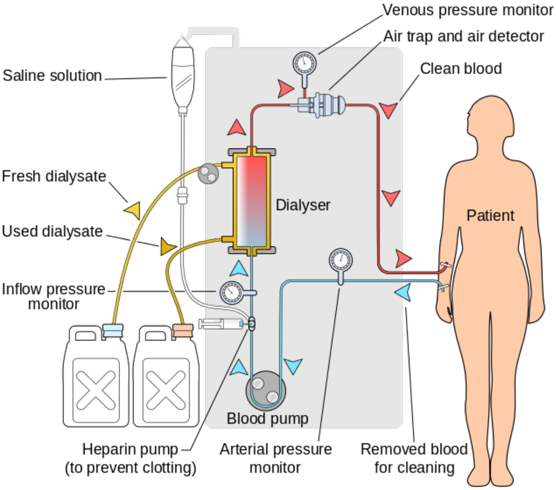
```
%definiowanie parametrow
parametry.r1 = 1; parametry.r2 = 0.1;
parametry.a  = 1; parametry.b = 2;

%definiowanie warunkow poczatkowych
warPocz = [2; 1];

%definiowanie siatki czasowej dla rozwiazania
Tmax = 200;

%rozwiazywanie
sol = solveLV(parametry, Tmax, warPocz);

%rysowanie
plot(sol.x, sol.y);
```

Przykładowe rozwiązania modelu LV



Plan wykładu

Hemodializa



Rysunek pobrany z wikipedia.org

Jedno-kompartmentowy model hemodializy

Zmiana objętości wody

Zakładamy, że objętość wody zmienia się liniowo w czasie

$$V(t) = V(0) + (G_w - UFR)\, t\,,$$

gdzie:

- UFR to tempo ultrafiltracji;
- G_w to tempo w jakim dostarczana jest do organizmu woda (pacjent pije).

Jedno-kompartmentowy model hemodializy

Zmiana stężenia usuwanej substancji

Zakładamy przepływy proporcjonalne do stężenia substancji ($c(t)$)

$$\frac{dV(t)c(t)}{dt} = -K_d c(t) + G - K_r c(t)\,,$$

gdzie

- K_d to tzw. klirens dializatora;
- G określa generację substancji;
- K_r to tempo usuwania substancji przez nerki;

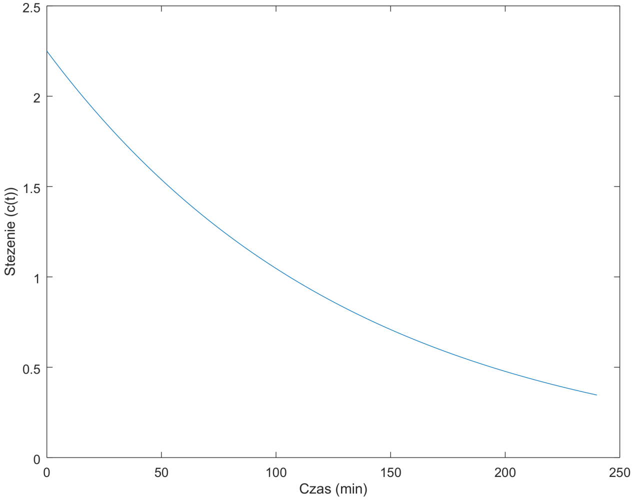
Funkcja zwracająca rozwiązanie modelu

```
function sol = solveOneCompartmentModel(par, Tmax, warPocz)
   vopt = odeset("MaxStep",0.1,"InitialStep",0.1);
   sol = ode45(@rhs,[0 Tmax],warPocz,vopt,par);
end

function dcdt = rhs(t,c, par)
   %wyliczamy obecną objętość
   V = par.V0 + (par.Gw - par.UFR)*t;
   %obliczamy pochodna stezenia w danej chwili
   dcdt = (-par.Kd*c+par.G-par.Kr*c - (par.Gw-par.UFR)*c)/V;
end
```

Skrypt główny

```
czasDializy = 240; %min

par.V0 = 32; %L
par.Gw = 0;
par.UFR = 2/czasDializy; %L/min
par.Kd = 0.25; %L/min
par.G = 0;
par.Kr = 0;

warPocz = 2.25; %mmol/L

%definiowanie parametrów
sol = solveOneCompartmentModel(par, czasDializy, warPocz);

plot(sol.x, sol.y)
xlabel('Czas (min)')
ylabel('Stezenie (c(t))')
```

Wykres przykładowego rozwiązania



Rozwiązanie przy założeniu stałej objętości

Jeśli założymy stałą objętość wody w organizmie ($UFR = G_r = 0$) możemy znaleźć analityczne rozwiązanie modelu jedno-kompartmentowego:

$$c(t) = \frac{1}{K_d + K_r}\left(G + \exp\left(-\frac{K_d + K_r}{V}t\right)(c(0)(K_d + K_r) - G)\right)$$

Zakładając, że chcemy na koniec dializy osiągnąć stężenie zadane c_{end} możemy posługując się powyższym wzorem wyznaczyć jak długo musi trwać dializa

$$T = \frac{V}{K_d + K_r}\ln\left(\frac{G - c(0)(K_d + K_r)}{G - c_{end}(K_d + K_r)}\right).$$

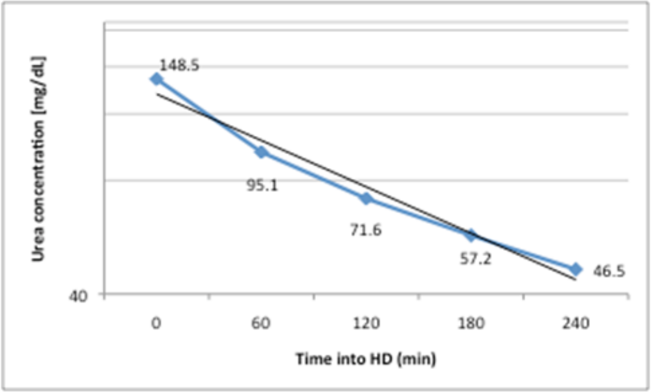
KT/V

Zakładając dalej, że klirens nerek i tempo generacji substancji są zaniedbywalne uzyskujemy następujący prosty wzór na czas trwania dializy

$$T = \frac{V}{K_d} \ln \left(\frac{c(0)}{c_{end}} \right)$$

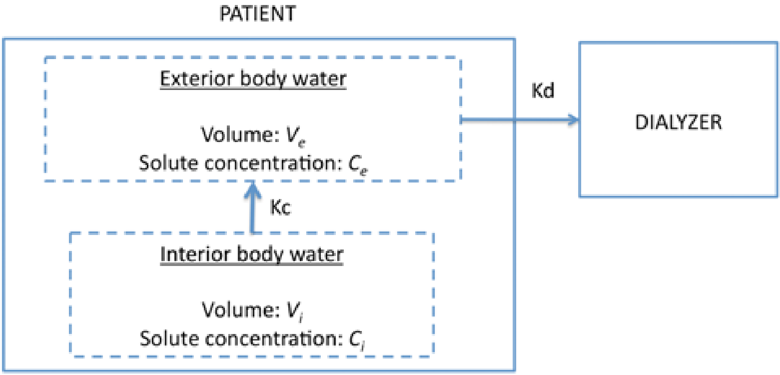
Powyższy wzór jest obecnie szeroko stosowany w klinice.

Problem



Model jedno-kompartmentowy nie do końca zgadza się z danymi.

Model dwu-kompartmentowy



Model dwu-kompartmentowy

Zmiana objętości wody w czasie

Podobnie jak poprzednio zakładamy, że objętość wody zmienia się liniowo w czasie

$$V(t) = V(0) + (G_w - UFR)\, t\,,$$

gdzie:

- UFR to tempo ultrafiltracji;
- G_w to tempo w jakim dostarczana jest do organizmu woda (pacjent pije).

Dodatkowe założenia

Całkowita objętość $V = V_e + V_i$ oraz $V_e = \alpha V_i$

Model dwu-kompartmentowy

Zmiana stężeń usuwanej substancji

Równania bilansu masy w obu kompartmentach ($c_i(t)$ oraz $c_e(t)$)

$$\frac{dV_e(t)c_e(t)}{dt} = K_c(c_i(t) - c_e(t)) - K_d c(t) + G - K_r c(t)\,,$$

$$\frac{dV_i(t)c_i(t)}{dt} = -K_c(c_i(t) - c_e(t))\,,$$

gdzie

- K_d to tzw. klirens dializatora;
- G określa generację substancji (może być uwzględnione w drugim kompartmencie);
- K_r to tempo usuwania substancji przez nerki;
- K_c określa tempo przepływu między kompartmentami.

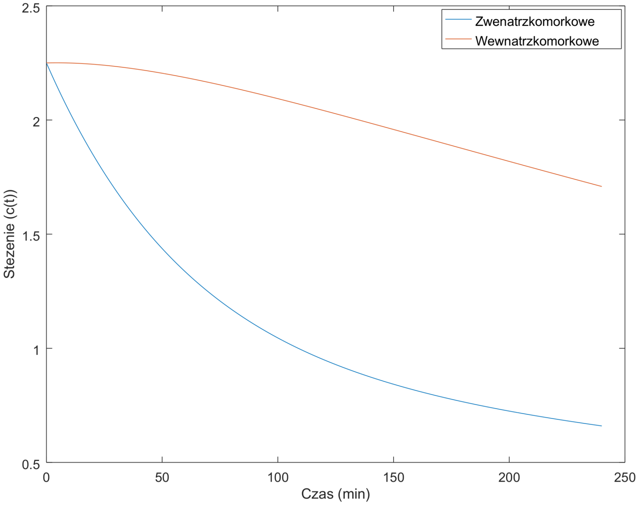
Funkcja zwracająca rozwiązanie modelu

```
function sol = solveTwoCompartmentModel(par, Tmax, warPocz)
   vopt = odeset("MaxStep",0.1,"InitialStep",0.1);
   sol = ode45(@rhs,[0 Tmax],warPocz,vopt,par);
end

function dcdt = rhs(t,c, par)
   V = par.V0 + (par.Gw - par.UFR)*t;
   dVdt = (par.Gw - par.UFR);
   Vi = (1+par.alpha)*V; %objętość zewnątrzkomórkowa
   Ve = par.alpha*Vi;%objętość wewnątrzkomórkowa

   dcdt = zeros(2,1);
   dcdt(1) = (par.Kc*(c(2)-c(1))-par.Kd*c(1)+par.G-par.Kr*c(1) -
             dVdt*c(1)*par.alpha/(1+par.alpha))/Ve;
   dcdt(2) = (-par.Kc*(c(2)-c(1))  - dVdt*c(2)/(1+par.alpha))/Vi
end
```

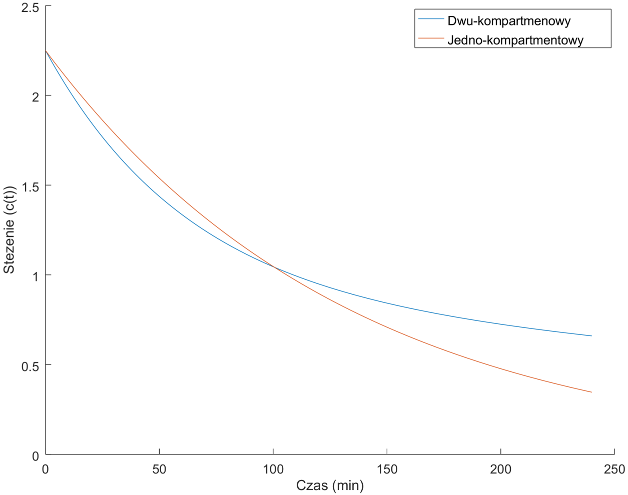
Skrypt główny

```
czasDializy = 240; %min

par.V0 = 32; par.Gw = 0;
par.UFR = 2/czasDializy; %L/min
par.Kd = 0.25; par.G = 0;
par.Kr = 0; par.alpha = 0.5;
par.Kc = 0.125;

warPocz = 2.25; %mmol/L

%definiowanie parametrów
sol = solveTwoCompartmentModel(par, czasDializy, [warPocz; warPo

plot(sol.x, sol.y)
xlabel('Czas (min)')
ylabel('Stezenie (c(t))')
legend({'Zewnatrzkomorkowe','Wewnatrzkomorkowe'})
```

Wykres przykładowego rozwiązania



Porównanie z modelem jedno-kompartmentowym



Rozwiązanie analityczne

Założenie stałej objętości

Przy założeniu stałej objętości ($UFR = G_w = 0$), tego samego początkowego stężenia substancji w obu kompartmentach ($c_e(0) = c_i(0)$) oraz równego podziału wody pomiędzy kompartmentami ($\alpha = 0.5$) możemy (tak jak poprzednio) wypisać wzór na zmianę stężenia w czasie

$$c_e(t) = \frac{c_e(0)}{2\omega} \exp\left(-\frac{\omega + 2K_c + K_d}{V} t\right) \left(\omega + 2\left(\exp\left(\frac{\omega}{V_e} t\right) - 1\right) K_c + \exp\left(\frac{\omega}{V_e} t\right) \left(\omega - K_d\right) + K_d\right) ,$$

gdzie $\omega = \sqrt{rK_c^2 + k_d^2}$.

Nie możemy jednak wyprowadzić wzoru $K_d T / V$ tak jak poprzednio.

Podsumowanie

- Modele kompartmentowe w stosunkowo prosty sposób pozwalają opisywać zmiany gęstości populacji w czasie.
- Należy jednak pamiętać, że modele kompartmentowe są dużym uproszczeniem rzeczywistości.
- Modele kompartmentowe znajdują szerokie zastosowanie w biomedycynie (np. w hemodializie) poprzez umożliwienie jakościowego oraz ilościowego opisu badanego procesu.
- Ważne jest znalezienie równowagi pomiędzy złożonością i stosowalnością modelu.