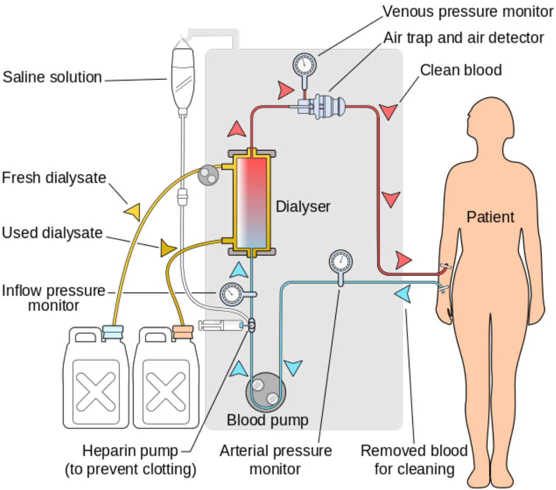
# Modelowanie matematyczne w zastosowaniach biomedycznych

## Wykład 4: Modele transportu w dializatorach do oczyszczania krwii

Dr Jan Poleszczuk
22/03/2017 IBIB PAN

# Zagadnienie hemodializy raz jeszcze




Rysunek pobrany z wikipedia.org

# Jedno-kompartmentowy model hemodializy

### Zmiana objętości wody

Zakładamy, że objętość wody w ciele pacjenta 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

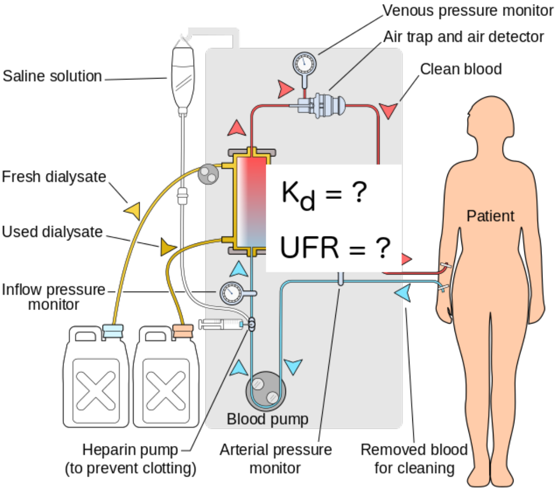
Zakładamy przepływy proporcjonalne do stężenia substancji ($c(t)$)

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

gdzie

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

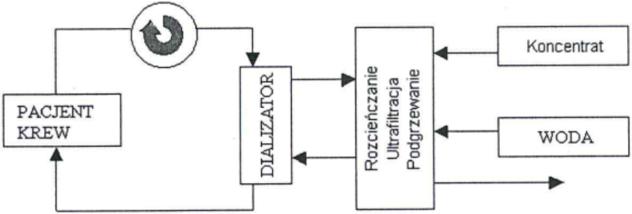
# Problem: Jak wyznaczyć klirens dializatora ($K_d$) i tempo ultrafiltracji ($UFR$)?



# Podstawy budowy sztucznej nerki

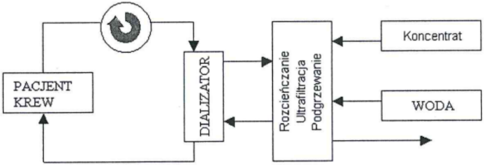
Klasyczny układ do hemodializy składa się z dwóch obiegów:

1. obiegu krwi;
2. obiegu płynu dializacyjnego.




Krew i płyn dializacyjny kontaktują się ze sobą poprzez błonę półprzepuszczalną w dializatorze.

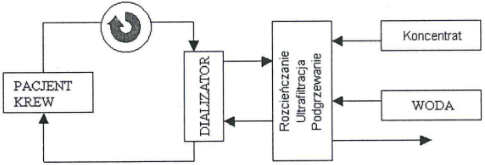
# Obiegi w sztucznej nerce




## Obieg krwi

- Pompa wymusza przepływ krwi z szybkością 200-300 ml/min.
- Obieg krwi wyposażony jest czujnik ciśnienia po stronie poboru krwi oraz na drodze odpływu krwi - w przypadku wykrycia istotnych zaburzeń włączany jest alarm.
- System cały czas jest monitorowany pod względem nieszczelności.

# Obiegi w sztucznej nerce




## Obieg płynu dializacyjnego

- Pompa wymusza przepływ dializatu z szybkością około 500 ml/min.
- Na obieg płynu dializacyjnego składają się również moduły:
  - odpowiedzialne za przygotowanie płynu o odpowiednim składzie;
  - pompa podciśnieniowa;
  - podgrzewacz z termostatem.
- Co najważniejsze pracę pompy podciśnieniowej można łatwo regulować. Wiele współczesnych maszyn pozwala na dobór parametrów ultrafiltracji dla poszczególnych pacjentów.

# Podstawy budowy dializatora

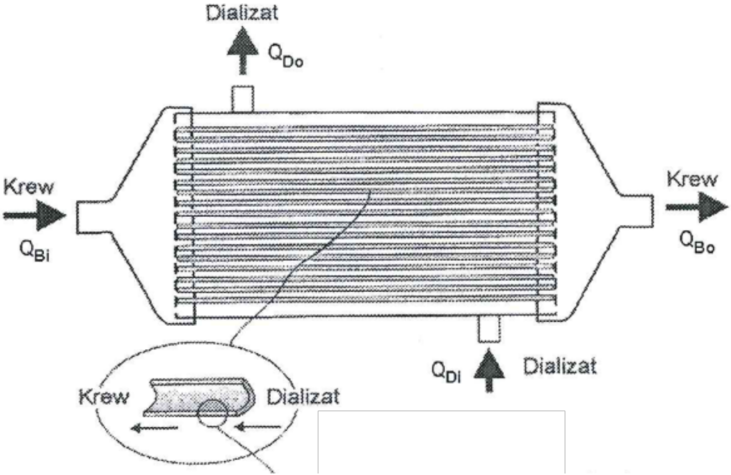
W konstrukcji dializatora dąży się do uzyskania jak najkorzystniejszego stosunku powierzchni wymiany do objętości krwi potrzebnej do jego wypełnienia.

**Ciekawostka:** W pierwszych dializatorach potrzeba było od 2 do 2,5 litrów krwi do ich wypełnienia.

Obecnie najczęściej stosowane są dializatory kapilarne, w których uzyskuje się powierzchnię wymiany rzędu 0,8-1,8 $m^2$, przy objętości 50-140 ml (!).

Innym ważnym elementem konstrukcyjnym jest maksymalne ciśnienie przezbłonowe, które dializator może wytrzymać (dla większości dializatorów około 500 mmHg).

# Hemodializator kapilarny

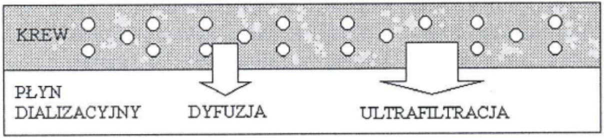


# Transport wewnątrz dializatora

Modelowanie transportu w dowolnym urządzeniu membranowym obejmuje dwa kroki:

1. opis transportu przez membranę selektywnie przepuszczalną

   Jak wiemy z poprzednich wykładów transport substancji pomiędzy krwią i dializatem zachodzi na drodze dyfuzji oraz ultrafiltracji (wymuszonej poprze ciśnienie hydrostatyczne lub osmotyczne).

   Transport ten zależy od parametrów transportowych membrany (np. $\sigma$ Stavermana). Teoretyczny opis był na poprzednich wykładach.

2. transport wewnątrz kanałów krwi i dializatu.

# Teoria jednowymiarowa

W ogólnym przypadku (bez żadnych uproszczeń) matematyczny opis transportu wewnątrz dializatora powinien oprzeć się na trójwymiarowym równaniu różniczkowym cząstkowym.

Okazuje się jednak, że w zastosowaniach praktycznych można zaniedbać składową transportu prostopadłą do ściany membrany.

Przy tym uproszczeniu do opisu wykorzystujemy jednowymiarowe równania opisujące transport w kanałach wzdłuż membrany.

# Definicja klirensu

## Klirens (K)

Szybkość usuwania substancji z krwi znormalizowana do jednostkowego stężenia substancji w krwi na wejściu tego urządzenia membranowego, przy założeniu, że danej substancji brak w dializacie wpływającym do urządzenia.

Powyższą definicję można wyrazić równaniem

$$K = \frac{Q_{Bi} C_{Bi} - Q_{Bo} C_{Bo}}{C_{Bi}}$$

gdzie $Q_{Bi}$ i $C_{Bi}$ są odpowiednio przepływem krwi i stężeniem na wejściu do urządzenia, a $Q_{Bo}$ i $C_{Bo}$ na wyjściu z urządzenia.

W literaturze możemy znaleźć, że typowy klirens dla mocznika przy hemodializie to 250-260 ml/min.

# Jednowymiarowy transport w stanie ustalonym

Zakładając, że średnie stężenie substancji w każdym z przekrojów poprzecznych kanału, $C_B$ oraz $C_D$, jest równe stężeniu substancji na powierzchni membrany możemy napisać korzystając z prawa bilansu masy, że

$$\frac{d(Q_B C_B)}{dx} = -J_S A$$

$$\frac{d(Q_D C_D)}{dx} = -J_S A$$

gdzie parametr $A$ jest całkowitą powierzchnią membrany, $x$ oznacza odległość od wejścia do dializatora, a $J_S$ jest gęstością przepływu.

Z poprzednich wykładów dotyczących transportu przez błony półprzepuszczalne wiemy, że

$$J_S = k_0(C_B - C_D) + \bar{C}(1-\sigma)J_V.$$

# Przepuszczalność dyfuzyjna

Z poprzednich wykładów dotyczących transportu przez błony półprzepuszczalne wiemy, że

$$J_S = k_0(C_B - C_D) + \bar{C}(1-\sigma)J_V.$$

W zastosowaniach przyjmuje się, że parametr $k_0$ zależy od

- przepuszczalności dyfuzyjnej samej membrany $P$;
- przepuszczalności dyfuzyjnych warstw stagnacyjnych po obu stronach membrany, tzn. po stronie krwi $k_B$, i po stronie dializatu, $k_D$;

w następujący sposób

$$\frac{1}{k_0} = \frac{1}{P} + \frac{1}{k_B} + \frac{1}{k_D}.$$

# Klirens dializatora bez ultrafiltracji

W przypadku zaniedbywalnie małej ultrafiltracji ($J_V = 0$) przepływy $Q_B$ i $Q_D$ są stałe (nie zależą od $x$) i równanie opisujące przepływ substancji w kanale krwi upraszcza się do

$$Q_B \frac{dC_B}{dx} = -k_0(C_B - C_D) \tag{1}$$

Przy założeniu, że substancja nie odkłada się na membranie, możemy zastosować prawo zachowania masy

$$Q_B(C_{Bi} - C_B) = Q_D(C_{Do} - C_D)$$

Z powyższego równania możemy wyznaczyć $C_D$ i wstawić do równania (1) otrzymując

$$Q_B \frac{dC_B}{dx} = k_0 A \left( C_B \left( 1 - \frac{Q_B}{Q_D} \right) - C_{Do} + \frac{Q_B}{Q_D} C_{Bi} \right)$$

# Klirens dializatora bez ultrafiltracji

Poprzednie równanie różniczkowe na $C_B$ można rozwiązać i na wyjściu dializatora można wypisać następującą zależność

$$\frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi}} = \frac{\mathrm{e}^{\gamma-1}}{\mathrm{e}^{\gamma} - \frac{Q_B}{Q_D}} \, ,$$

gdzie

$$\gamma = \frac{k_0 A}{Q_B} \left( 1 - \frac{Q_B}{Q_D} \right) \, .$$

oraz $Q_B \neq Q_D$.

Ostatecznie wyrażenie na klirens dializatora przy braku ultrafiltracji i osadzania substancji na membranie oraz przy założeniu stałej prędkości przepływu krwi jest następujące

$$K_{D0} = Q_B \frac{\mathrm{e}^{\gamma} - 1}{\mathrm{e}^{\gamma} - \frac{Q_B}{Q_D}} \, .$$

# Klirens dializatora z ultrafiltracją

W przypadku $J_V > 0$ rozważane równania można rozwiązać jedynie w specjalnych przypadkach, a całe zagadnienie wyznaczania klirensu z modelu daleko wykracza poza ten wykład.

Klirens dializatora można jednak wyrazić jako

$$K_D = K_{D0} + TrQ_u \,,$$

gdzie $Tr$ jest współczynnikiem przenoszenia (*ang. transmittance*), który można wyznaczyć korzystając ze wzoru

$$Tr = S\left(1 - \frac{K_{D0}}{Q_{Bi}}\right) \,,$$

gdzie $S$ jest tzw. współczynnikiem przesiewania, który można wyznaczyć na drodze eksperymentu izolowanej ultrafiltracji.

# Zadanie

**Korzystając z modelu jedno-kompartmentowego i zebranych danych klinicznych wyznacz klirens dializatora dla mocznika.**

**Przypomnienie:** W literaturze możemy znaleźć, że typowy klirens dla mocznika przy hemodializie to 250-260 ml/min.

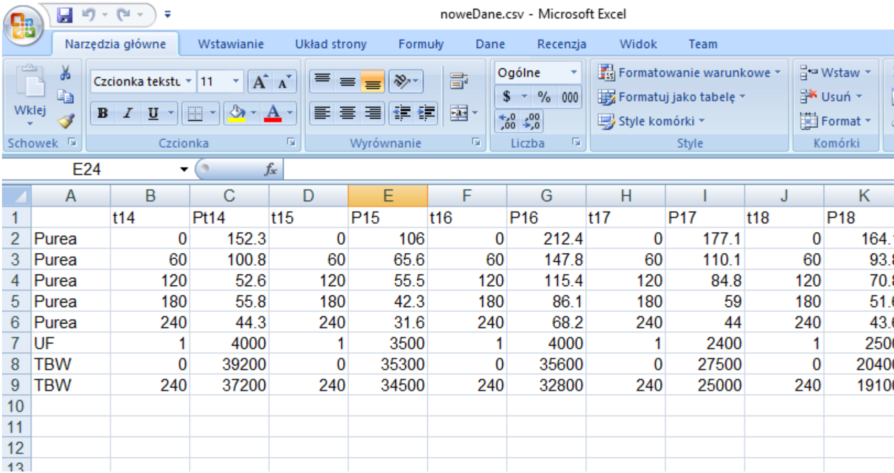
# Funkcja zwracająca rozwiązanie modelu jednokompartmenowego

```
function sol = solveOneCompartmentModel(par, Tmax, warPocz)
   vopt = odeset();
   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
```

# Dane kliniczne

Plik z danymi do pobrania z mojej strony internetowej.




| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J | K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | t14 | Pt14 | t15 | P15 | t16 | P16 | t17 | P17 | t18 | P18 |
| 2 | Purea | 0 | 152.3 | 0 | 106 | 0 | 212.4 | 0 | 177.1 | 0 | 164. |
| 3 | Purea | 60 | 100.8 | 60 | 65.6 | 60 | 147.8 | 60 | 110.1 | 60 | 93. |
| 4 | Purea | 120 | 52.6 | 120 | 55.5 | 120 | 115.4 | 120 | 84.8 | 120 | 70. |
| 5 | Purea | 180 | 55.8 | 180 | 42.3 | 180 | 86.1 | 180 | 59 | 180 | 51. |
| 6 | Purea | 240 | 44.3 | 240 | 31.6 | 240 | 68.2 | 240 | 44 | 240 | 43. |
| 7 | UF | 1 | 4000 | 1 | 3500 | 1 | 4000 | 1 | 2400 | 1 | 250 |
| 8 | TBW | 0 | 39200 | 0 | 35300 | 0 | 35600 | 0 | 27500 | 0 | 2040 |
| 9 | TBW | 240 | 37200 | 240 | 34500 | 240 | 32800 | 240 | 25000 | 240 | 1910 |
| 10 | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | |

# Wczytywanie danych do Octave

Funkcja służąca do wczytania danych do programu Octave może wyglądać następująco:

```
function dane = wczytajDane(plik)

  aux = dlmread(plik,",");
  aux = aux(2:end, 2:end);

      for i = 1:size(aux,2)/2
         pat = ['Pacjent' int2str(i)];
         dane.(pat).cU = aux(1:5, (i-1)*2+2)/100; %mmol/L
         dane.(pat).tcU = aux(1:5, (i-1)*2+1);
         dane.(pat).UF = aux(6,(i-1)*2+2)/1000; %L
         dane.(pat).TBW = aux(7,(i-1)*2+2)/1000; %L
      end

 end
```

# Estymacja parametrów

### Założenia

- Zakładamy stałe tempo ultrafiltracji, które wyliczane jest bezpośrednio z danych

$$UFR = UF/240$$

- Pomijamy generację mocznika ($G = 0$).
- Zakładamy, że nie ma rezydualnej funkcji nerek ($K_r = 0$).
- Pacjent nie pił wody bezpośrednio przed i w trakcie dializy ($G_w = 0$).

Początkowe stężenia oraz objętość wody również mamy w danych.

Jedyny parametr, którego nie znamy to klirens dializatora.

# Funkcja zwracająca parametry i wartości początkowe modelu dla danego pacjenta

```
function [par, warPocz] = parametryDlaPacjenta(dane, numerPacjenta)
    %parametry wyliczne z danych
    par.V0 = dane.(['Pacjent' int2str(numerPacjenta)]).TBW; %L
    par.UFR = dane.(['Pacjent' int2str(numerPacjenta)]).UF/240; %L/min
    par.Gw = 0;
    par.G = 0;
    par.Kr = 0;

    %parametry nieznane,dla których zgadujemy wartość
    par.Kd = 0.25; %L/min

    warPocz = dane.(['Pacjent' int2str(numerPacjenta)]).cU(1); %mmol/L
end
```

# Estymacja klirensu dializatora

Naszym zadaniem jest znalezienie dla każdego pacjenta takiej wartości klirensu dializatora która dawałaby największą "zgodność" modelu z danymi.

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

Najczęściej stosowana metoda to tzw. "metoda najmniejszych kwadratów", w której szuka się minimum błędu zdefiniowanego jako

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

gdzie $t_i$ określają momenty dokonania pomiarów

# Funkcja zwracająca błąd dopasowania

```
function err = F(Kd, par, warPocz, dane)

    par.Kd = Kd;
    sol = solveOneCompartmentModel(par, 240, warPocz);

    ymod = interp1(sol.x, sol.y, dane.tcU);

    err = sum((dane.cU - ymod).^2);

end
```

Przy pomocy powyższej funkcji możemy policzyć błąd dopasowania dla różnych wartości klirensu i wyrysować odpowiadający im błąd.

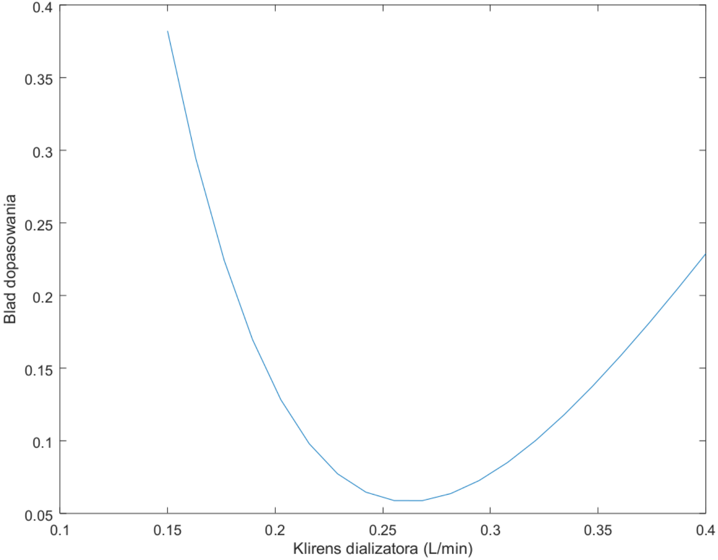
# Estymacja klirensu dializatora

```
%wczytywanie danych
dane = wczytajDane('noweDane.csv');
%ustawianie parametrow dla pacjenta 1
[par, warPocz] = parametryDlaPacjenta(dane,1);

%wylicznie bledow dla roznych klirensow
Kdmesh = linspace(0.15, 0.4, 20);
err = zeros(size(Kdmesh));
for i = 1:length(err)
   err(i) = F(Kdmesh(i), par, warPocz, ...
           dane.(['Pacjent' int2str(1)]));
end

plot(Kdmesh, err)
xlabel('Klirens dializatora (L/min)')
ylabel('Blad dopasowania')
```

# Zależność błędu dopasowania od klirensu



# Dokładniejsza estymacja błędu

Na poprzednim wykresie widać "mniej więcej" jaki jest estymowany klirens dializatora dla mocznika.

My chcemy jednak znać wartość klirensu dużo dokładniej.

Istnieje wiele procedur do poszukiwania minimum funkcji, które można podzielić z grubsza na deterministyczne (lokalne) i heurystyczne (globalne).

Możemy skorzystać z wbudowanej w Octave funkcji fminsearch:

```
fcn = @(K)F(K, par, warPocz, dane.(['Pacjent' int2str(1)]));
[Kopt, fval] = fminsearch(fcn,0.1)
```

która po wykonaniu zwróci $Kopt = 0.2618$.

# Na koniec wyrysujmy najlepiej dopasowane rozwiązanie