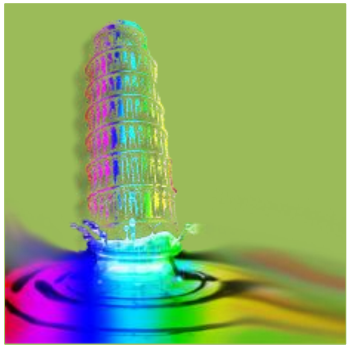


Modelli compartimentali e farmacocinetica

carmelo.demaria@centropiaggio.unipi.it

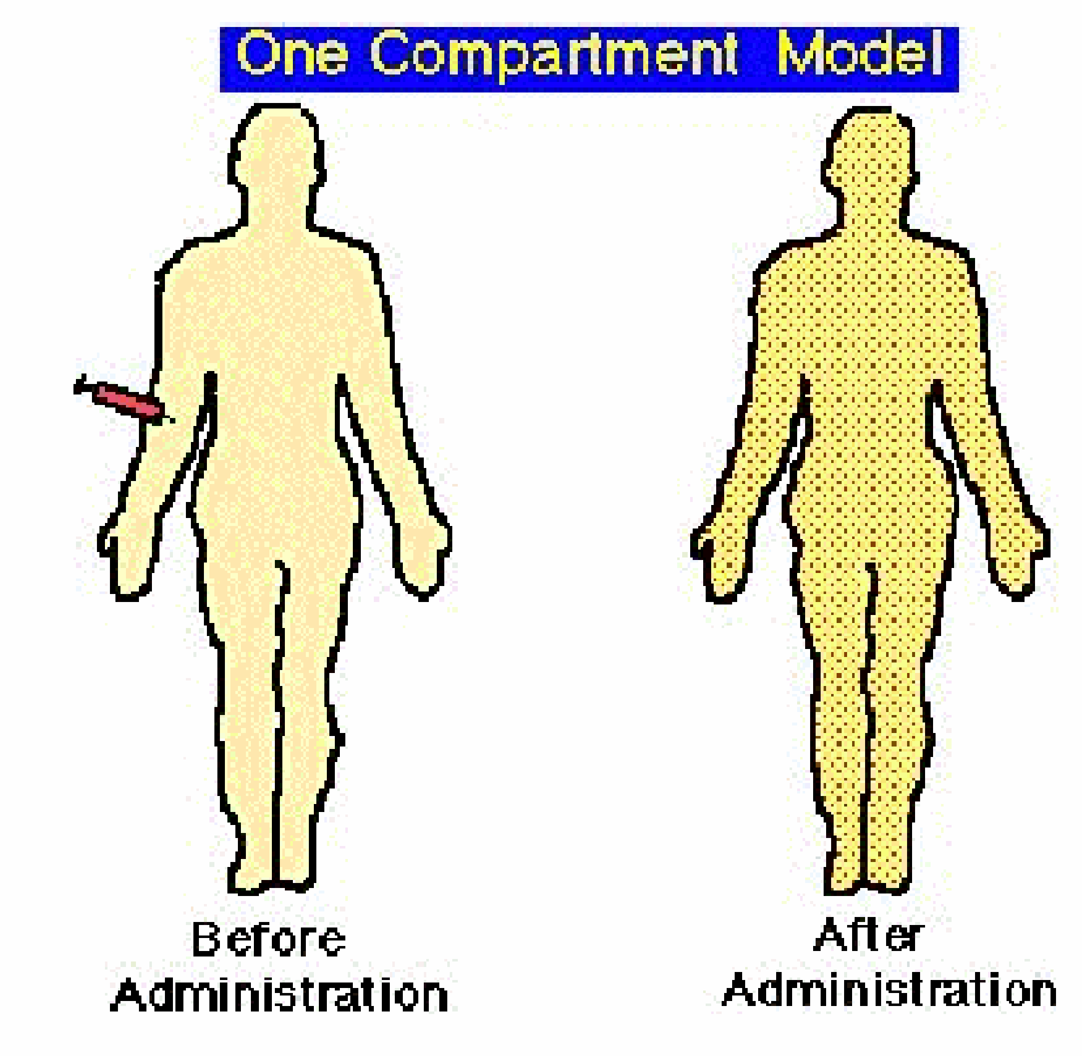
Modelli compartimentali

- I modelli compartimentali traggono il loro nome dalla scomposizione del sistema in varie parti (compartimenti).
- Per compartimento si intende un insieme di materia che per l'organismo si comporta in maniera **omogenea** (sia dal punto di vista della distribuzione che del comportamento cinetico all'interno del compartimento).
- L'approccio prevede l'impiego di *n* variabili funzioni del tempo e legate da equazioni differenziali ordinarie.
- Tali equazioni vengono scritte a partire da un unico concetto base: il rispetto della **conservazione della massa**.

I compartimenti

- I compartimenti sono volumi ideali, non necessariamente volumi reali, nei quali la sostanza (e il tracciante o il farmaco) entra, si distribuisce, esce.
- Un compartimento può essere un insieme di tessuti differenti che possiedono **un'affinità per il farmaco e una perfusione sanguigna molto simile**.
- Il **numero** di compartimenti si stabilisce in base alla differenza più o meno elevata che c'è tra una **costante di velocità** e l'altra. Il modello cinetico che ricorre più spesso e il più semplice è il modello mono- compartimentale aperto.

Modello mono compartimentale



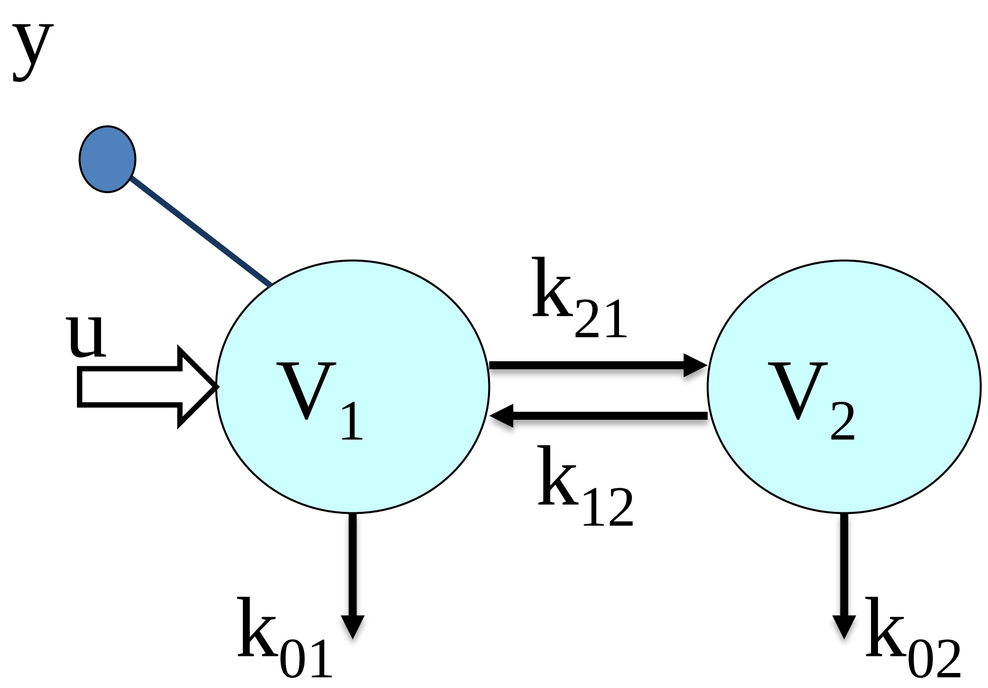
Modello mono compartimentale

Assunzioni:

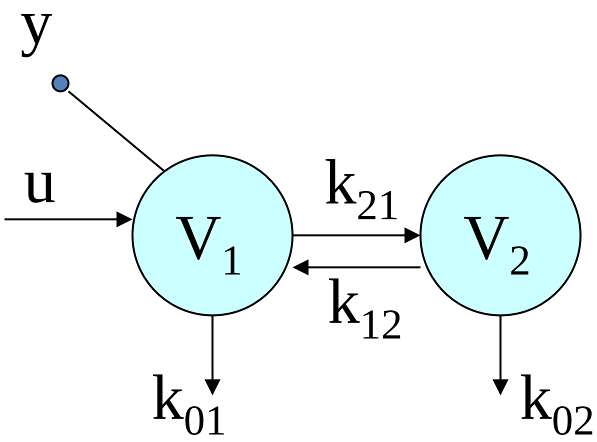
- Il corpo costituisce un unico processo
- Miscelamento istantaneo
  - Il tracciante (farmaco) si miscela istantaneamente nel sangue o nel plasma
  - Un compartimento
  - Il tracciante (farmaco) che si trova nel sangue (plasma) è in equilibrio rapido con il tracciante (farmaco) che si trova nei tessuti extravascolari.
- Modello lineare
  - L'eliminazione del farmaco segue una cinetica del primo ordine

MODELLO A DUE COMPARTIMENTI

Modello a due compartimenti



Modello a due compartimenti



$$
\begin{cases}
\begin{cases}
\dot{q}_1 = -(k_{01} + k_{21}) \cdot q_1 + k_{12} \cdot q_2 + u_1 \\
\dot{q}_2 = -(k_{12} + k_{02}) \cdot q_2 + k_{21} \cdot q_1
\end{cases} \\
y_1(t) = \dfrac{q_1}{V_1}
\end{cases}
$$

k_{12}, k_{21}, k_{01}, k_{02}, V_1 incognite (V_2 non compare nelle equazioni)

For $u(t) = \delta(t)$, $\quad y(t) = A_1 e^{\lambda_1 t} + A_2 e^{\lambda_2 t}$

Funzione di trasferimento

- Nel dominio del tempo la relazione ingresso-uscita è data da:

$$y(t) = \int_0^t h(t-\tau)u(\tau)d\tau$$

- Usando le trasformate di Laplace, la relazione ingresso-uscita è data da:

$$Y(s) = H(s) \cdot U(s)$$

Metodo della matrice della funzione di trasferimento (1/3)

$$\frac{d\underline{\mathbf{q}}}{dt} = \mathbf{A} \cdot \underline{\mathbf{q}} + \mathbf{B} \cdot \underline{\mathbf{u}}$$

$$\underline{\mathbf{y}} = \mathbf{C} \cdot \underline{\mathbf{q}}$$

$$\mathbf{H}(s,\mathbf{p}) = \left[\frac{L[y_i(t,\mathbf{p})]}{L[u_j(t)]} \right]_{\substack{i=1,m \\ j=1,r}} = \mathbf{C}(\mathbf{p})[s\mathbf{I} - A(\mathbf{p})]^{-1} B(\mathbf{p})$$

Metodo della matrice della funzione di trasferimento (2/3)

$$\begin{cases} \dot{q}_1 = -(k_{01}+k_{21})\cdot q_1 + k_{12}\cdot q_2 + u_1 \\ \dot{q}_2 = -(k_{12}+k_{02})\cdot q_2 + k_{21}\cdot q_1 \end{cases}$$

$$y_1(t) = \frac{q_1}{V_1}$$

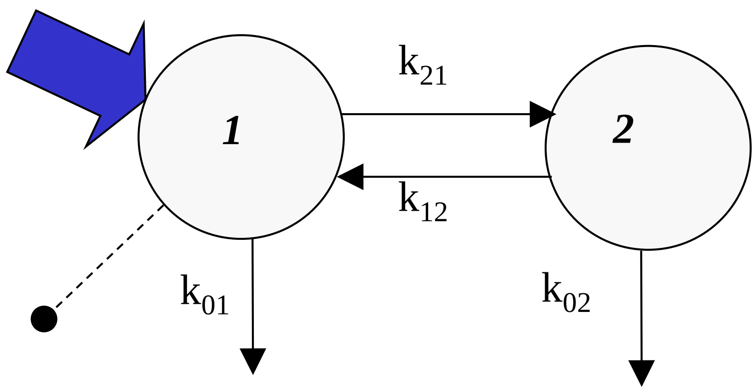
$$\frac{\mathrm{d}\underline{\mathbf{q}}}{\mathrm{dt}} = \mathbf{A}\cdot\underline{\mathbf{q}} + \mathbf{B}\cdot\underline{\mathbf{u}}$$

$$\underline{\mathbf{y}} = \mathbf{C}\cdot\underline{\mathbf{q}}$$

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -(k_{01}+k_{21}) & k_{12} \\ k_{21} & -(k_{12}+k_{02}) \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} \frac{1}{V_1} & 0 \end{bmatrix}$$



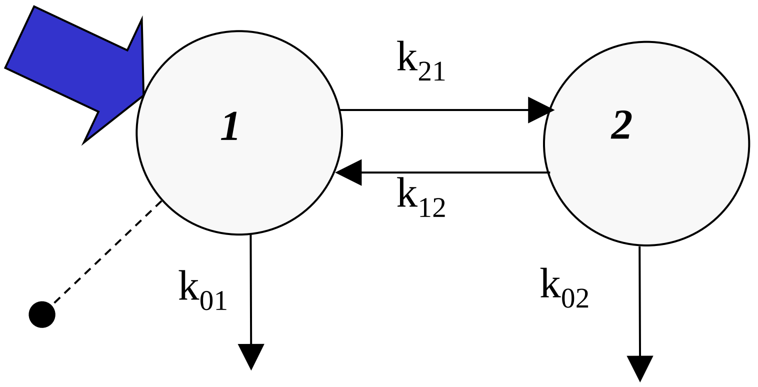
Metodo della matrice della funzione di trasferimento (3/3)

```
k01=sym('k01','positive');
k21=sym('k21','positive');
k12=sym('k12','positive');
k02=sym('k02','positive');
vol=sym('vol','positive');
s=sym('s')

A=[-(k01+k21) k12
    k21 -(k12+k02)];
B=[1
    0];
C=[1/vol 0];

H=C*inv(eye(2)*s-A)*B

%diff
%simplify
%pretty
%subs
%rank
```

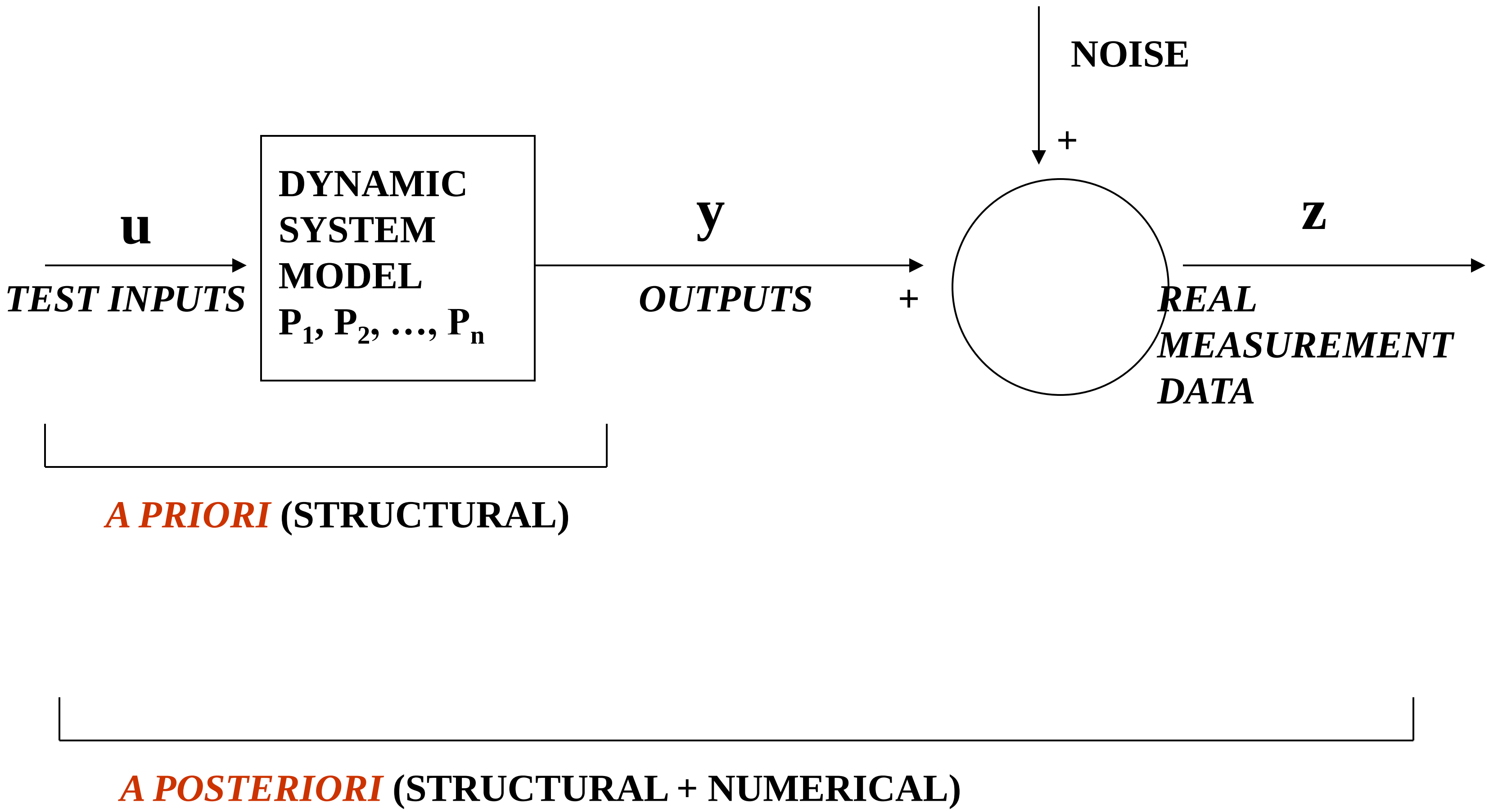


Identificazione di un modello

Determinare:

- la struttura di un modello
- il valore numerico dei suoi parametri

Identificabilità di un modello



Identificabilità a priori (1/5)

- Solo parametri che soddisfano certe condizioni possono essere determinati da dati di input/output.

- Il set di parametri può essere determinato qualche volta unicamente, qualche volta no.

- Problema di identificabilità:
  - determinare se è possibile trovare 1 o più set di soluzioni per i parametri ignoti del modello, da dati raccolti in esperimenti compiuti sul sistema reale.
  - Trovare dei range di validità per i parametri di modelli non identificabili

Identificabilità a priori (2/5)

- L’analisi di Identificabilità è un passo preliminare nell’analisi del modello per la stima parametrica
- Da questa analisi si ottengono le condizioni minime necessari per ottenere stime uniche dai dati reali rumorosi e limitati.

Identificabilità a priori (3/5)

- **Scopo**: stabilire per via teorica se, data la struttura del modello ed una certa configurazione di ingressi e uscite, è possibile risalire ai parametri incogniti del modello nel caso, puramente ideale, in cui il modello è senza errore e si conoscano esattamente le uscite a tempo continuo
- **Razionale**: solo se il modello è identificabile a priori ha senso cercare di stimare numericamente il valore dei suoi parametri dai dati sperimentali
- **Rimedi** alla non identificabilità a priori:
  - 1) arricchire l'esperimento, es. aggiungendo misure;
  - 2) ridurre la complessità del modello, es. riducendo il numero di compartimenti o di parametri o riparametrizzando il modello o aggiungendo dei vincoli.
- **Importanza** dell'identificabilità a priori nel progetto qualitativo dell'esperimento: es. minimo numero di ingressi ed uscite che garantiscono l'identificabilità

Identificabilità a priori (4/5)

- NON dipende dai dati *a posteriori,* ma solo dalla struttura *a priori* del modello

- La natura aleatoria dei dati reali NON influisce su questi risultati

Identificabilità a priori (5/5)

- NON IDENTIFICABILITA'
- IDENTIFICABILITA' GENERICA
- IDENTIFICABILITA' UNIVOCA

Non identificabilità

- Un parametro p_i si dice ***NON IDENTIFICABILE*** nell'intervallo $[t_0,T]$ se esiste un numero ***INFINITO*** di soluzioni.

- Se un modello ha anche <u>un solo</u> parametro ***NON IDENTIFICABILE***, allora <u>l' intera struttura</u> si dice ***NON IDENTIFICABILE***.

Identificabilità

- Un parametro p_i si dice ***IDENTIFICABILE*** nell'intervallo $[t_0,T]$ se esiste un numero ***FINITO*** di soluzioni (diverse da quella identicamente nulla).
- Se <u>tutti</u> i parametri sono ***IDENTIFICABILI***, allora <u>l' intera struttura</u> si dice ***IDENTIFICABILE***.
- I parametri sono identificabili come range (bounds)

Identificabilità univoca

- Un parametro p_i si dice ***UNIVOCAMENTE IDENTIFICABILE*** nell' intervallo $[t_0,T]$ se esiste ***UNA E UNA SOLA*** soluzione.
- Se tutti i parametri sono ***UNIVOCAMENTE IDENTIFICABILI***, allora l' intera struttura si dice ***UNIVOCAMENTE IDENTIFICABILE***.
- Se anche un solo parametro non è ***UNIVOCAMENTE IDENTIFICABILE***, allora l' intera struttura si dice ***NON-UNIVOCAMENTE IDENTIFICABILE***.

Sommario esaustivo

La funzione di trasferimento H(s) è sempre un **rapporto di polinomi**:

$$H(s) = \frac{\beta_n s^{n-1} + \beta_{n-1} s^{n-2} + \ldots + \beta_2 s + \beta_1}{s^n + \alpha_n s^{n-1} + \ldots + \alpha_2 s + \alpha_1}$$

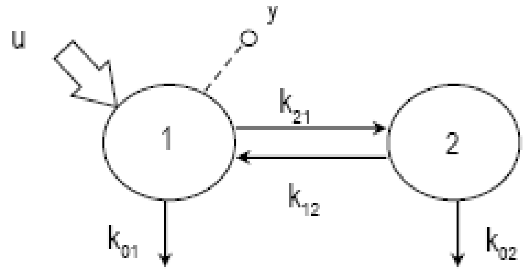
IDEA PER VALUTARE L'IDENTIFICABILITA' A PRIORI

- i coefficienti α_k e β_k sono funzioni (in generale non lineari) dei parametri del modello, k_{ij} e V_i.

- Y(s) e U(s) possono essere pensate note (U(s) è decisa dallo sperimentatore, mentre Y(s) è determinabile dalla misura). Pertanto i coefficienti α_k e β_k possono essere pensati come *parametri osservabili*

- Si può scrivere l'insieme delle relazioni algebriche che legano gli α_k e β_k con i k_{ij} e V_i. Se questo insieme di relazioni, che si dice *sommario esaustivo*, è risolubile nelle incognite k_{ij} e V_i , allora il modello è *a priori* identificabile

Sommario esaustivo



$p=[\,k_{01},\ k_{02}\ \ k_{12},\ k_{21},\ V_1]^T$

Funzione di trasferimento u(t) - y(t)

$$H(s)=\frac{Y(s)}{U(s)}=\frac{(s+k_{12}+k_{02})\,/\,V_1}{s^2+(k_{12}+k_{21}+k_{01}+k_{02})s+k_{21}k_{02}+k_{12}k_{01}+k_{01}k_{02}}=\frac{\beta_2 s+\beta_1}{s^2+\alpha_2 s+\alpha_1}$$

Sommario esaustivo

$$\begin{cases}\beta_1=\dfrac{k_{12}+k_{02}}{V_1}\\[2mm] \beta_2=\dfrac{1}{V_1}\\[2mm] \alpha_1=k_{21}k_{02}+k_{12}k_{01}+k_{01}k_{02}=k_{21}k_{02}+\beta_1\dfrac{k_{01}}{\beta_2}\\[2mm] \alpha_2=k_{12}+k_{21}+k_{01}+k_{02}=k_{21}+k_{01}+\dfrac{\beta_1}{\beta_2}\end{cases}$$

Soluzioni

$$\begin{cases}V_1=1/\beta_2\\ k_{12}+k_{02}=\beta_1/\beta_2\\ k_{21}+k_{01}=\alpha_2-\beta_1/\beta_2\\ k_{21}k_{12}=(\alpha_2-\beta_1/\beta_2)\beta_1/\beta_2-\alpha_1\end{cases}$$

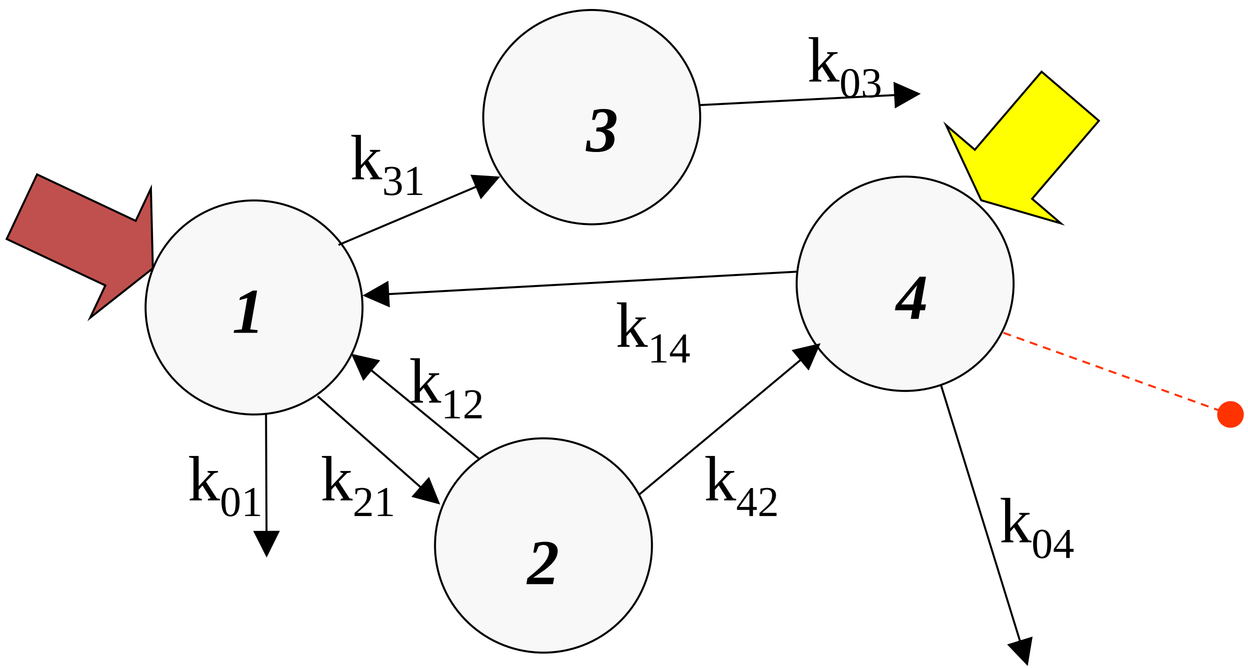
V_1: univocamente identificabile;
k_{01}, k_{12}, k_{21}, k_{02}: infinite soluzioni

modello non identificabile

<u>oss:</u> $k_{12}\,k_{21}$; $k_{12}+k_{02}$; $k_{21}+k_{01}$ univocamente identificabili (parametrizzazione univocamente identificabile)

Condizioni necessarie per l’identificabilità

il sistema dev’essere “input-“ e “output-connectable” (OGNI COMPARTIMENTO E’ RAGGIUNGIBILE DA ALMENO UN INPUT ED E’ COLLEGATO AD ALMENO UN OUTPUT)



METODO DELLA MATRICE DELLA FUNZIONE DI TRASFERIMENTO

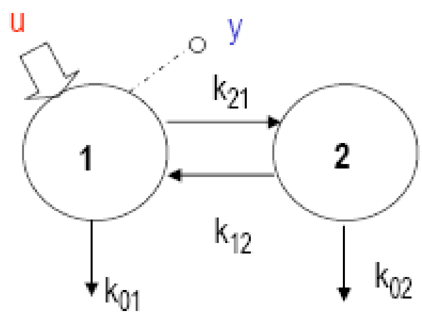
$$
\mathbf{G}(\mathbf{p}) = \begin{bmatrix}
\frac{\partial \beta_1^{11}}{\partial p_1} & \cdots & \frac{\partial \beta_1^{11}}{\partial p_p} \\
\vdots & & \vdots \\
\frac{\partial \alpha_n^{11}}{\partial p_1} & \cdots & \frac{\partial \alpha_n^{11}}{\partial p_p} \\
\vdots & & \vdots \\
\frac{\partial \beta_1^{mr}}{\partial p_1} & \cdots & \frac{\partial \beta_1^{mr}}{\partial p_p} \\
\vdots & & \vdots \\
\frac{\partial \alpha_n^{mr}}{\partial p_1} & \cdots & \frac{\partial \alpha_n^{mr}}{\partial p_p}
\end{bmatrix}
$$

2nxmxrxp derivate

Il modello è identificabile **se e solo se** IL RANGO DELLA MATRICE G(**p**) è uguale a p per ogni possibile valore del vettore **p**.

n = numero compartimenii
r = numero input
m = numero output
p = numero parametri

Rimedi alla non identificabilità a priori (1/5)

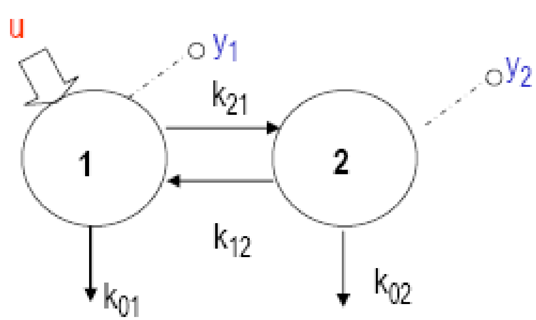


Questo modello non è identificabile

$$y(t) = g(t, k_{01}, k_{12}, k_{21}, k_{02}, V_1)$$

5 parametri da 1 segnale

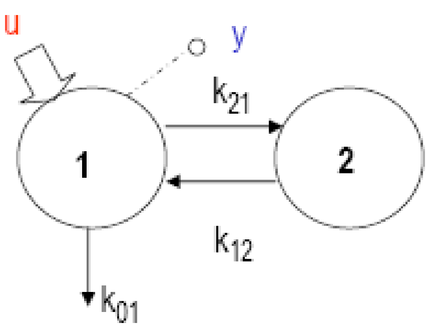
Rimedio 1: arricchire l'esperimento, ad es. aggiungendo un sito di misura



$$y_1(t) = g_1(t, k_{01}, k_{12}, k_{21}, k_{02}, V_1)$$
$$y_2(t) = g_2(t, k_{01}, k_{12}, k_{21}, k_{02}, V_2)$$

6 parametri da 2 segnali

Rimedi alla non identificabilità a priori (2/5)



$$y(t) = g_1\,(t, k_{01}, k_{12}, k_{21}, V_1\,)$$

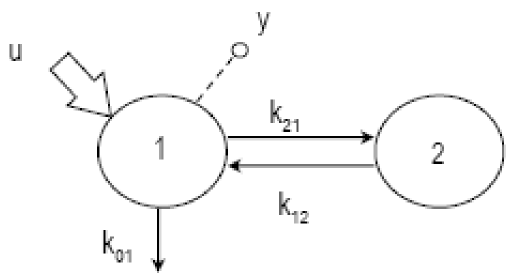
4 parametri da 1 segnale

Osservazioni:

•Importanza dell'identificabilità a priori nel progetto qualitativo dell'esperimento: es. minimo numero di ingressi ed uscite che garantiscono l'identificabilità

•Il modello che si utilizza realizza spesso un *compromesso* tra realtà fisiologica e proprietà di identificazione

Rimedi alla non identificabilità a priori (3/5)



$p=[\,k_{01}, k_{12}, k_{21}, V_1]^T$

Funzione di trasferimento u(t)-y(t)

$$H(s)=\frac{Y(s)}{U(s)}=\frac{(s+k_{12})/V_1}{s^2+(k_{12}+k_{21}+k_{01})s+k_{12}k_{01}}=\frac{\beta_2 s+\beta_1}{s^2+\alpha_2 s+\alpha_1}$$

Sommario esaustivo

$$\begin{cases}\beta_1=\dfrac{k_{12}}{V_1}\\ \beta_2=\dfrac{1}{V_1}\\ \alpha_1=k_{12}k_{01}\\ \alpha_2=k_{12}+k_{21}+k_{01}\end{cases}$$

$\Rightarrow$

Soluzioni

$$\begin{cases}V_1=\dfrac{1}{\beta_2}\\ k_{12}=\beta_1 V_1\\ k_{01}=\alpha_1/k_{12}\\ k_{22}=\alpha_2-k_{12}-k_{01}\end{cases}$$

$k_{01}, k_{12}, k_{21}, V_1$ univocamente identificabili

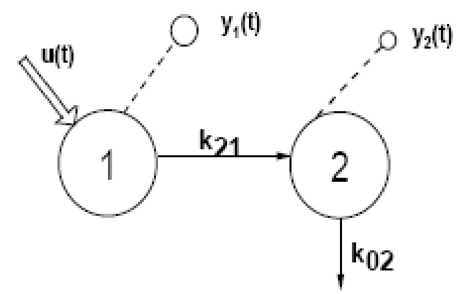
$\Downarrow$

modello univocamente identificabile

Rimedi alla non identificabilità a priori (4/5)

$$\begin{cases} \dot{q}_1(t) = -k_{21}q_1(t) + u(t) \\ \dot{q}_2(t) = k_{21}q_1(t) - k_{02}q_2(t) \\ y_1(t) = q_1(t)/V_1 \\ y_2(t) = q_2(t)/V_2 \end{cases}$$

$p = [k_{21}\ k_{02}\ V_1\ V_2]$ *(4 parametri)*



Alla conoscenza della funzione di trasferimento (vd. prima)

$$H_{21}(s) = \frac{Y_2(s)}{U(s)} = \frac{k_{21}/V_2}{s^2 + (k_{02}+k_{21})s + k_{02}k_{21}} = \frac{\beta_1}{s^2 + \alpha_2 s + \alpha_1}$$

che già avevamo, aggiungiamo

$$H_{11}(s) = \frac{Y_1(s)}{U(s)} = \frac{1/V_1}{s + k_{21}} = \frac{\beta^*_1}{s + \alpha^*_1}$$

Rimedi alla non identificabilità a priori (5/5)

$$
\begin{cases}
\beta = \dfrac{k_{21}}{V_2} \\
\alpha_2 = k_{02} + k_{21} \\
\alpha_1 = k_{02} k_{21} \\
\alpha^*{}_1 = k_{21} \\
\beta^*{}_1 = \dfrac{1}{V_1}
\end{cases}
$$

```
k21=sym('k21');
k02=sym('k02');
vol=sym('vol');
a1=sym('a1');
a2=sym('a2');
b=sym('b');

S =     solve(k21+k02-a2, ...
        k21*k02-a1,b*vol/k21-1, ...
        k21, k02, vol)

pretty(S.k02);
pretty(S.k21);
pretty(S.vol);
```

IDENTIFICABILITÀ A POSTERIORI

Identificabilità a posteriori

- Identificabilità a priori: esperimento "ideale"
- Esperimento reale: raccolta di dati sperimentali
  - y_1, y_2,…,y_n in corrispondenza delle variabili x_1, x_2,…,x_n (t_1, t_2,…, t_n)
- Ad ogni dato sperimentale è associato un errore sperimentale: σ_1, σ_2, …, σ_n

Stima dei parametri

- Una volta verificato che il modello è univocamente identificabile a priori a partire dai dati "ideali" che l'esperimento potrebbe generare, il problema che si pone è quello di stimare i valori numerici dei parametri a partire dalle misure effettivamente fornite dall'esperimento.
- Nella realtà i dati generati dall'esperimento sono affetti da rumore. Per poter valutare la precisione delle stime dei parametri, è perciò richiesta una descrizione formale dell'errore di misura.
- Questa descrizione caratterizza tutto il processo di stima ed è strettamente legata alle proprietà statistiche delle stime ottenute.

Esempio di stima

- Metodo dei minimi quadrati
- Considera le differenze tra il valore misurato e quello previsto dal modello (residui) per il tipo di esperimento condotto

$$SSWR = \sum_{i=1}^{n} \left[\frac{y_i - f\left(t_i, p_1, \ldots, p_p\right)}{\sigma_i} \right]^2$$

- SSWR=Squared sums of the weighted residuals (objective function) = somma dei quadrati dei residui pesati.
- σ è l’errore di misura, che va a pesare i dati

Valutazione della bontà del fitting

Esempi:

- Runs test
- Nel caso dell'analisi compartimentale, sono stati sviluppati degli indicatori appositi che permettono di confrontare tra loro strutture compartimentali "concorrenti":
  - AIC (Akaike Information Criterion): $N \cdot ln(SSR_{min}) + 2p$
  - SC (Schwarz Criterion): $N \cdot ln(SSR_{min}/N) + p \cdot ln(N)$
    - dove N il numero di dati sperimentali, e P il numero di parametri da stimare, e SSR la squared sum of residuals