A KOMPARTMENT-ANALIZIS EGY UJ MEGKÖZELITÉSI MÓDJÁRÓL: CSÖVES REKESZMODELLEK*

Győri István, Eller József

Szegedi Orvostudományi Egyetem Számitástechnikai Központja

1. *Bevezetés*

A biológiai jelenségeket leiró matematikai modellekben igen gyakran szükséges a biológiai folyamatok természetéből adódó időkésleltetésekkel számolni. Például egy populáció létszámnövekedésének modellezésénél a terhesség ideje, vagy az élettartam, máskor a jelek, ingerek átviteléhez vagy anyagok transzportjához szükséges tranzitidők okoznak időkésleltetést. Az időkésleltetésnek, vagy ahogy a müszaki életben nevezik, holtidős tagnak, a biológiai rendszert leiró egyenletekben történő megjelenése azt jelenti, hogy az ilyen jelenségeket leiró differenciálegyenletek un. retardált argumentumu vagy funkcionál-differenciálegyenletek lesznek.

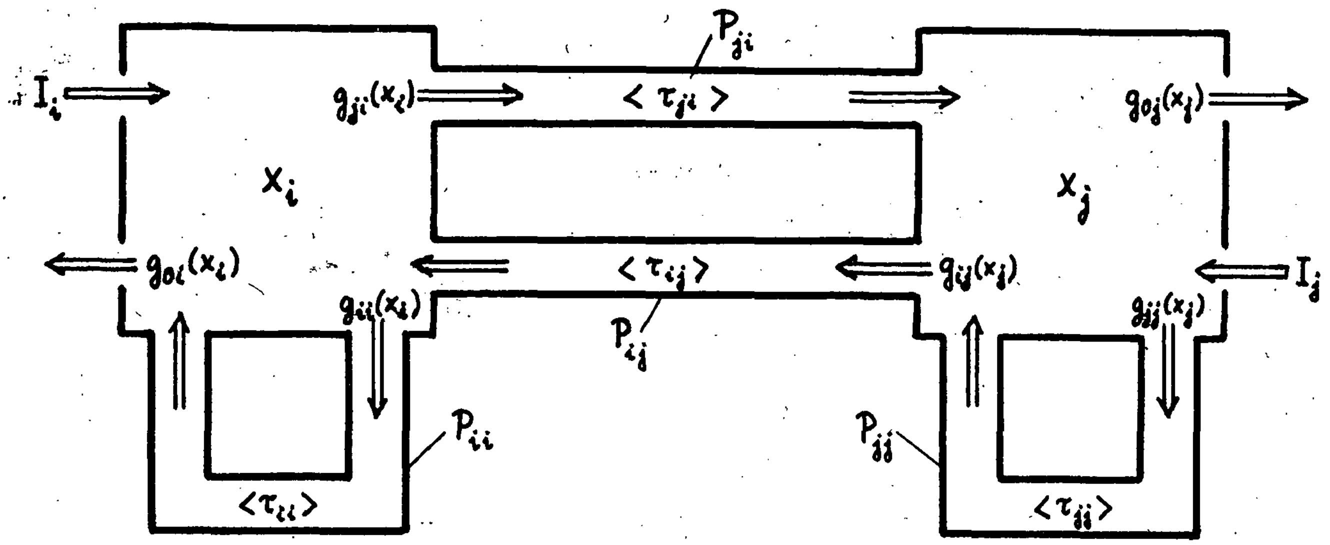
Az időkésleltetéseknek a rekeszmodellekben /kompartment-modellezésben/ történő alkalmazásáról Reeve és Bailey [15] ^{131}I-albumin emberben történő eloszlásával, Bellman [3] a farmakokinetikai problémák uj matematikai leirásával kapcsolatban irt. Ezek, továbbá Cobelli és Rescigno [4], valamint Rubinow és Winzer [17] dolgozatai késztettek bennünket arra, hogy foglalkozzunk a nem-elhanyagolható transzportidőket tartalmazó, általunk csöves rekeszmodelleknek nevezett rekeszrendszerek elméletével, illetve néhány, az alkalmazásukkal kapcsolatos kérdéssel.

Az olyan tipusu funkcionál-differenciálegyenletek elméleti vizsgálata, amelynek valamely csöves rekeszrendszer matematikai leirásából származnak, pl. Lewis, Anderson [14], Győri, Eller [8], Győri [7], Krisztin [13] munkáiban megtalálhatók, igy jelen dolgozatunkban csak a modell lényegére, a modellt leiró differenciálegyenletek főbb tulajdonságaira, illetve az alkalmazásokkal kapcsolatos és az egyenletek numerikus megoldása szempontjából is lényeges néhány kérdésre szoritkozunk.

2. *A modell és a modellegyenletek*

Jelöljék $C_1, \ldots, C_n$ valamely kompartment-rendszer kompartmentjeit, $x_i(t)$ jelentse a C_i rekeszben a t időpillanatban található anyagmennyiséget és C_o-lal jelöljük a kompartment-rendszer környezetét. Tételezzük fel, hogy - a klasszikus esettel szemben - az egyes rekeszek közötti anyag-átáramláshoz szükséges idő nem hanyagolható el. Ez a szituáció ugy képzelhető el, hogy a C_i rekeszből a C_j rekeszbe egy - valódi vagy képzeletbeli - csövön keresztül halad az anyag. Megjegyezzük, hogy az i=j esetben P_{ii} egy a C_i-ből induló és oda visszatérő csövet jelöl. Az i-edik és j-edik rekeszt tartalmazó részletet sematikusan az 1. ábrán mutatjuk be.

* A kutatást az Egészségügyi Minisztérium 12/4-21/499 szám alatt támogatta.



1.Ábra. Csöves kompartment-rendszer i-edik és j-edik rekeszének sémája

Az 1. ábrán látható függvények jelentése a következő:

(1) A $t \geq 0$ időpillanatban a C_j rekeszből a C_i rekesz felé kilépő anyag sebessége $g_{ij}(x_j(t))$, $/j=\overline{1,n}$, $i=\overline{0,n}/$, ahol $g_{ij}(x)$ a $[0,\infty)$-en folytonos monoton nemcsökkenő függvény. Abban az esetben, ha $g_{ij}(x)= a_{ij}\, x$, az a_{ij} állandókat frakcionális sebességi állandóknak nevezzük.

(2) A C_i rekeszből a C_j rekesz felé haladó anyagnak a P_{ji} csövön való áthaladásához τ_{ji} $/\geq 0/$, $/i,j=\overline{1,n}/$ időre van szüksége.

(3) A C_o környezetből a $t \geq 0$ időpillanatban a C_i rekeszbe történő anyagbeáramlás sebességét $I_i(t)$-vel jelöljük $/i=\overline{1,n}/$, ahol $I_i(t)$ a $[0,\infty)$-en folytonos nemnegativ függvény.

Az itt bevezetett csöves rekeszmodellt matematikailag az

$$\dot{x}_i(t) = -\sum_{j=0}^{n} g_{ji}(x_i(t)) + \sum_{j=1}^{n} g_{ij}(x_j(t-\tau_{ij})) + I_i(t) \;, \quad t\geq 0,\; i=\overline{1,n} \quad (1)$$

retardált argumentumu differenciálegyenletrendszer irja le /lásd pl. [7]/.

A rendszer tanulmányozásához, illetve a differenciálegyenletrendszer megoldásához ismernünk kell a rekeszekben található anyagmennyiséget a $[-\tau,0]$ időintervallumon, ahol

$$\tau = \max_{1\leq i,j\leq n} \tau_{ij}$$

Ezeket a mennyiségeket a $[-\tau,0]$-n értelmezett $\varphi_i(t)$ $/i=\overline{1,n}/$ kezdeti függvényekkel megadva az (1) retardált argumentumu differenciálegyenletrendszerhez az

$$x_i(t) = \varphi_i(t), \quad -\tau \leq t \leq 0, \quad i=\overline{1,n} \qquad (2)$$

kezdetiérték-feltétel tartozik.

Az (1)-(2) kezdetiérték-probléma megoldása mindig létezik és egyértelmüen meghatározott a $[0,\infty)$-en, és $\varphi_i(t) \geq 0$ $/i=\overline{1,n}$, $-\tau \leq t \leq 0/$ esetén $x_i(t) \geq 0$ $/i=\overline{1,n}$, $t \geq 0/$. Abban az esetben, ha $I_i(t) \equiv I_i$ állandó, az (1)-(2) kezdetiérték-probléma bármely korlátos $x_i(t)$ megoldása $t \to \infty$ esetén tart egy c_i egyensulyi helyzethez, amely megoldása a

$$-\sum_{j=0}^{n} g_{ji}(c_i) + \sum_{j=1}^{n} g_{ij}(c_j) + I_i = 0, \quad i=\overline{1,n}$$

egyensulyi egyenleteknek [7,13].

Az (1) egyenletrendszer speciálisan magában foglalja a klasszikus rekeszmodellek egyenleteit is, ha ugyanis minden i,j-re $\tau_{ij}=0$, akkor (1) az

$$\dot{x}_i(t) = -\sum_{j=0}^{n} g_{ji}(x_i(t)) + \sum_{j=1}^{n} g_{ij}(x_j(t)) + I_i(t), \quad t \geq 0, \quad i=\overline{1,n} \qquad (3)$$

közönséges differenciálegyenletrendszerbe megy át. A kezdetiérték--feltétel ekkor a $t=0$ pontra zsugorodik, azaz

$$x_i(0) = x_{0i}, \quad i=\overline{1,n} \qquad (4)$$

lesz.

A modell és vele együtt az egyenletek általánosithatók arra az esetre is, amikor a rekeszeket több cső köti össze eltérő transzportidőkkel/[9]; lásd még a következő pont végén közölt példát/, vagy az összekötő csövek száma ugyan egy, de a transzportfolyamat a csőben egy valószinüségi eloszlásfüggvény szerint megy végbe [8].

A rekeszek között több csövön párhuzamosan, - különböző transzportidőkkel történő anyagáramlást Kanyár és mtsai [12] alkalmazták radiokardiogramok matematikai leirására. A különböző transzportidejü csövek a kis- illetve nagyvérkört modellezték. Vizsgálataik azt mutatták, hogy a számolt és mért görbék közötti eltérés erősen függött attól, hogy a nagyvérkört hány különböző transzportidejü csővel modellezték. A csövek számának növelésével nőtt az illeszkedés jósága is, ami teljesen egybeesik azzal, hogy a nagyvérkörön való átfolyási idők legjobban egy valószinüségi eloszlással irhatók le.

3. Egy approximációs séma

A csöves rekeszrendszereket leiró retardált argumentumu differenciálegyenletek gyakorlati célokra történő alkalmazásának egyik fő akadálya lehet, hogy nincsenek olyan jól használható és elterjedt számitógépes programok, amelyekkel az ilyen tipusu egyenletek numerikusan megoldhatók lennének.
Ezért is érdemes foglalkozni a Repin [16] által csupán elméleti érdekességként, majd Janusevszkij [11] könyvében már a holtidős taggal rendelkező szabályozási rendszerekben gyakorlati haszonnal is alkalmazott approximációs eljárással. Az eljárás lényege, hogy például az egy csőből és egy rekeszből álló zárt rendszer

$$\dot{x}(t) = -g(x(t)) + g(x(t-\tau)), \quad t\geq 0$$
$$x(t) = \varphi(t), \quad -\tau\leq t\leq 0 \tag{5}$$

retardált argumentumu differenciálegyenletének $x(t)$ megoldását az

$$\dot{x}^{(N,0)}(t) = -g(x^{(N,0)}(t)) + g(x^{(N,N)}(t)), \quad t\geq 0$$
$$\dot{x}^{(N,i)}(t) = -\frac{N}{\tau}x^{(N,i)}(t)) + \frac{N}{\tau}x^{(N,i-1)}(t), \quad t\geq 0,\ i=\overline{1,N} \tag{6}$$
$$x^{(N,0)}(0) = \varphi(0), \quad x^{(N,i)}(0) = \int_{-i\tau/N}^{-(i-1)\tau/N} \varphi(s)\,ds, \quad i=\overline{1,N}$$

közönséges differenciálegyenletrendszer $x^{(N,0)}(t)$ megoldásával ugy, hogy, $\max\limits_{0\leq t\leq T} |x^{(N,0)}(t)-x(t)| \to 0$, $N\to\infty$, bármely $T>0$ esetén.

Az ilyen tipusu közelités konvergenciáját bizonyos feltételek mellett Repin [16] és Banks [2] is bizonyitotta. Banks egyuttal rámutatott ennek a közelitésnek a használhatóságára a biológiai modellezésben.

A fenti approximációs technika előnye, hogy a retardált egyenletek numerikus megoldása visszavezethető közönséges differenciálegyenletek megoldására. Azonban, mint könnyü észrevenni, a (6) egyenletek nem rekeszmodell-egyenletek, igy célszerü módositani az approximációs egyenletek strukturáját. Ilyen változtatást Győri és Eller [9] javasolt 1981-ben, Baker, Schotz [1], Sharney, Wasserman, Schwarz [18] illetve Reeve és Bailey [15] heurisztikus alkalmazásaira támaszkodva, majd ezirányu eredményeiket 1982-ben megjelent dolgozataikban [5,10] foglalták össze, lineáris esetre.

Ez utóbbi approximációs technikánál az (1) egyenletekkel leirt csöves rendszert egy nagyobb számu rekeszt tartalmazó, cső nélküli kompartment-rendszerrel közelitjük. A közelitő rekeszrendszer származtatása szemléletesen a következőképpen vázolható. Vegyük bármelyik P_{ji} csövet, melynek tranzitideje $\tau_{ji}>0$, és vágjuk N_{ji} darabra ugy, hogy az egyes csődarabokhoz ugyanaz a τ_{ji}/N_{ji} tranzitidő tartozzék. Ezután közelitsük ezeket a csődarabokat olyan sorosan összekapcsolt rekeszekkel, melyeknek transzportegyütthatója N_{ji}/τ_{ji}, vagyis amelyek turnover-ideje megegyezik a közelitett csődarabok tranzitidejével. Továbbá, a kezdeti /t=0/ időpontban az egyes közelitő rekeszekben lévő anyagmennyiségek egyezzenek meg a megfelelő csődarabokban lévő anyagmennyiségekkel. Az igy kapott közelitő cső nélküli rekeszmodellt a 2.ábra szemlélteti, egyenletei pedig a következők:

$$\dot{z}_i(t) = -\sum_{j=0}^{n} g_{ji}(z_i(t)) + \sum_{\substack{j=1\\ \tau_{ij}=0}}^{n} g_{ij}(z_j(t)) + \sum_{\substack{j=1\\ \tau_{ij}\neq 0}}^{n} \frac{N_{ij}}{\tau_{ij}} z_{ij}^{[N_{ij}]}(t) + I_i(t),$$

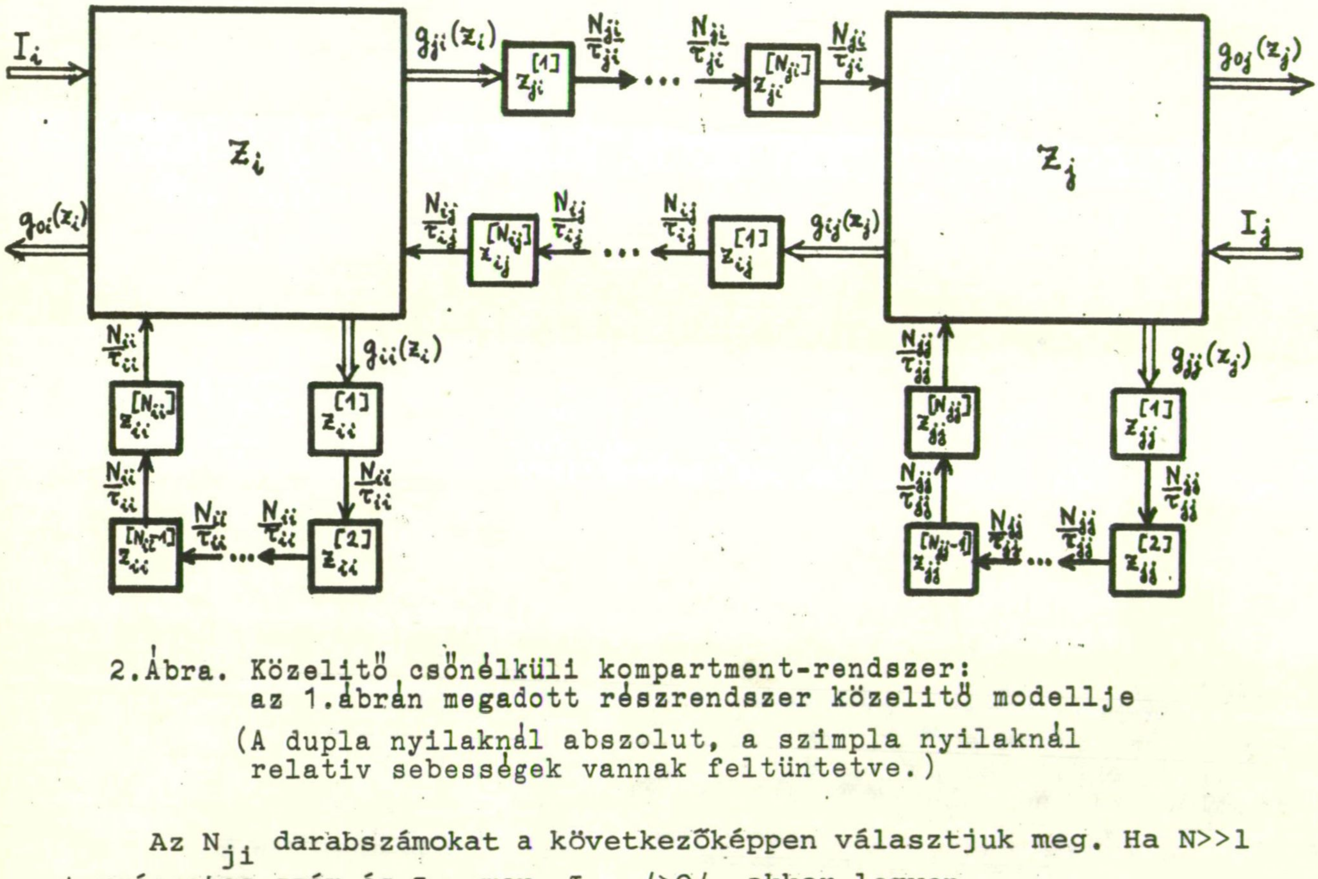
$$\dot{z}_{ji}^{[1]}(t) = g_{ji}(z_i(t)) - \frac{N_{ji}}{\tau_{ji}} z_{ji}^{[1]}(t), \tag{7}$$

$$\dot{z}_{ji}^{[k]}(t) = \frac{N_{ji}}{\tau_{ji}} z_{ji}^{[k-1]}(t) - \frac{N_{ji}}{\tau_{ji}} z_{ji}^{[k]}(t), \quad k=\overline{2,N_{ji}}, \quad \tau_{ji}\neq 0, \quad i,j=\overline{1,n}$$

A (7) közönséges differenciálegyenletrendszerhez tartozó kezdeti feltételek

$$z_i(0)=\varphi_i(0), \quad z_{ji}^{[k]}(0)= \int_{-k\tau_{ji}/N_{ji}}^{-(k-1)\tau_{ji}/N_{ji}} g_{ji}(\varphi_i(s))\, ds, \quad k=\overline{1,N_{ji}}, \quad \tau_{ji}\neq 0, \quad i,j=\overline{1,n} \tag{8}$$

A közelitő rekeszrendszer (7)-(8) modell-egyenleteiben $z_i(t)$ a csöves rendszer i-edik rekeszében lévő $x_i(t)$ anyagmennyiséget, $z_{ji}^{[k]}(t)$ pedig az $i\to j$ irányu cső k-adik darabjában lévő anyagmennyiséget approximálja.



2. Ábra. Közelitő csőnélküli kompartment-rendszer: az 1. ábrán megadott részrendszer közelitő modellje
(A dupla nyilaknál abszolut, a szimpla nyilaknál relativ sebességek vannak feltüntetve.)

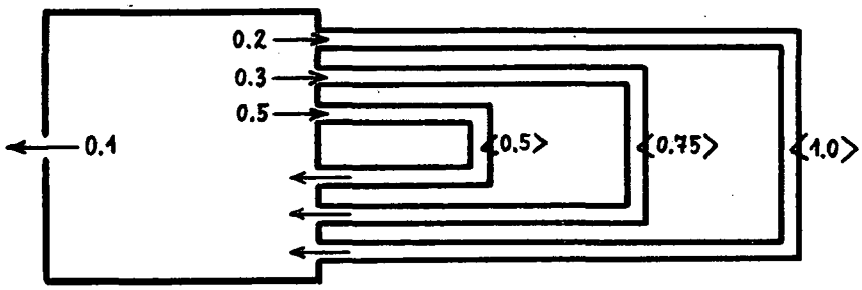
Az N_{ji} darabszámokat a következőképpen választjuk meg. Ha $N>>1$ természetes szám és $\tau = \max\limits_{1\le i,j\le n} \tau_{ij}$ />0/, akkor legyen

$$N_{ji} = [N\cdot\tau_{ji}/\tau], \quad i,j = \overline{1,n}$$

ahol [.] itt egészrészt jelent. Ebben az esetben bebizonyitható, hogy az N szám korlátlan növelése esetén a (7)-(8) közeliő modellegyenletek

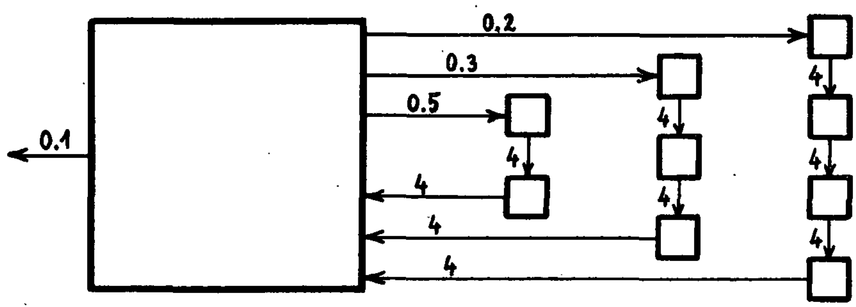
$z_i(t)=z_i^{(N)}(t)$ megoldásainak sorozata konvergál az (1)-(2) egyenletek $x_i(t)$ megoldásához $/i=\overline{1,n}/$ és a konvergencia bármely véges $[0,T]$ intervallumon egyenletes. Az alábbi numerikus példa azt mutatja, hogy már elég kis N-re igen jó közelités érhető el.

Példa. Közelitsük a 3. ábrán látható, egy rekeszből és három csőből álló lineáris rendszert az N=4 választás mellett.



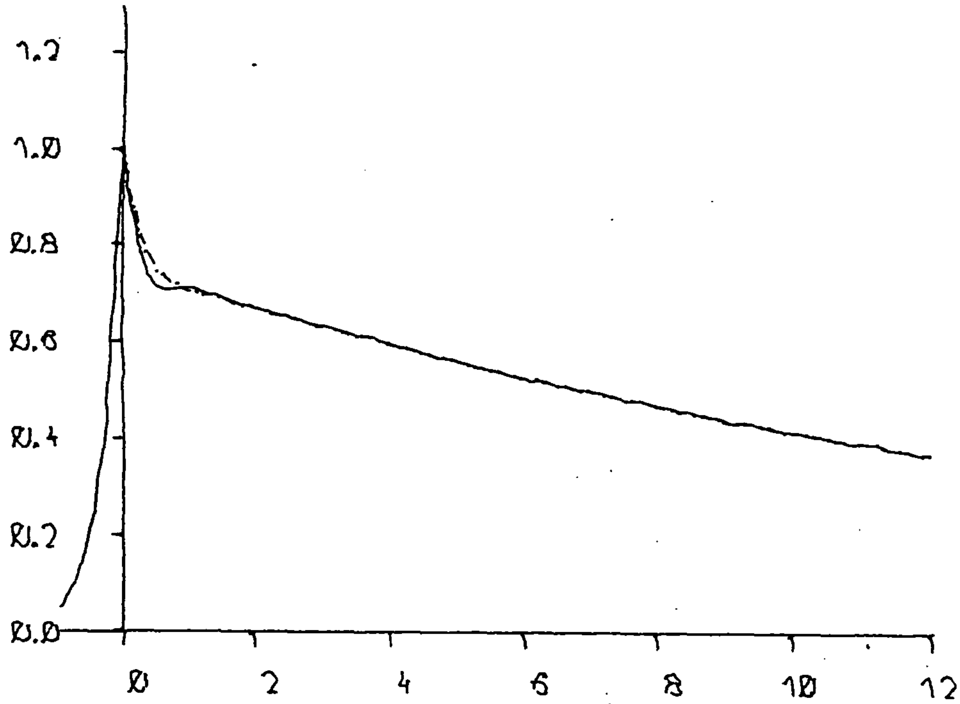
3.Ábra. 1-rekeszes 3-csöves zárt kompartment-modell

A közelitő csőnélküli kompartment-modell sémáját a 4. ábra mutatja. A csöves modell egyenletének az $x(t)=\exp(3t)$, $-1\leq t\leq 0$ kezdeti állapothoz tartozó megoldását és annak a 4. ábrán megadott modell szerinti közelitését numerikusan meghatározva a 5. ábrán látható görbéket kaptuk.



4.Ábra. A 3.ábra modelljét közelitő csőnélküli rendszer

A retardált differenciálegyenletek numerikus integrálására implementáltuk Tavermini módszerét [19], közönséges differenciálegyenletekre a Runge-Kutta-Fehlberg formulákon alapuló RKF45 [6] Fortran rutint használtuk.



5.Ábra. A 3.ábra modellegyenletének megoldásgörbéje (———) és annak a 4.ábra modellje szerinti approximációja (—.—.—.)

Irodalomjegyzék

[1] Baker N., Schotz M.C.: Use of multicompartmental models to measure rates of triglyceride metabolism in rats. J.Lipid. Research 5: 188-197, 1964.

[2] Banks H.T.: Delay systems in biological models: approximation techniques. Lásd: "Nonlinear Systems and Applications", 21-38. /ed. V. Lakshmikantham/ Acad. Press, New York, 1977.

[3] Bellman R.: Topics in pharmacokinetics II: Identification of time-lag processes. Math. Biosci. 11: 337-342, 1971.

[4] Cobelli C., Rescigno A.: Some observations on the physical realizability of compartmental models with delays. IEEE Trans. Biomed. Engrg. BME-25: 294-295, 1978.

[5] Eller J., Győri I., Timár J.: Approximation techniques for compartmental systems with time-lags I. Proc. Conf. "Simulation of Systems in Biology and Medicine '82" Microfiche edition. Microfiche No. 3/8, Proc. No. 703. Czechoslovak Scientific and Technical Society, Prague, 1982.

[6] Forsythe G.E., Malcolm M.A., Moler C.B.: Computer Methods for Mathematical Computations. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, N.J., 1977.

[7] Győri I.: Connections between compartmental systems with pipes and integro-differential equations. Colloque rythmes, oscillations et modeles. Pau /France/, 1981 /megjelenés alatt/

[8] Győri I., Eller J.: Compartmental systems with pipes. Math. Biosci. 53: 223-247, 1981.

[9] Győri I., Eller J.: Analytic properties and identifyability problems of compartmental models with time-lags. Lásd: "Mathematical and Computational Methods in Physiology" /Adv. Physiol. Sci., Vol. 34./, 61-74. /eds. L.Fedina, B.Kanyár et al./ Pergamon Press, Oxford - Akadémiai Kiadó, Budapest, 1981.

[10] Győri I., Eller J., Timár J.: Approximation techniques for compartmental systems with time-lags II. Op.cit /[5]/, Microfiche No. 3/8, Proc.No. 704. Prague, 1982.

[11] Янушевский Р.Т.: Управление обьектами с запаздыванием. Наука, Москва, 1978.

[12] Kanyár B., Eller J., Győri I.: Paraméter estimation of the radiocardiogram using compartmental models with pipes. Lásd: "Mathematical and Computational Methods in Physiology" Op. cit. /[9]/, 229-238, 1981.

[13] Krisztin T.: Convergence of solutions of a nonlinear integrodifferential equation arising in compartmental systems. Acta Scientarium Mathematicarum /közlés alatt/.

[14] Lewis R.M., Anderson B.D.O.: Insensitivity of a class of nonlinear compartmental systems to the introduction of arbitrary time delays. IEEE Trans. Circuits Syst. CAS-27: 604-612, 1980.

[15] Reeve E.B., Bailey H.R.: Mathematical models describing the distribution of ^{131}I-albumin in man. J. Lab. Clin. Med. 60: 923-943, 1962.

[16] Репин Ю.М.: О приближённой замене систем с запаздыванием обыкновенными динамическими системани. Прикл. Мат. и Мех. 29: 226-235, 1965.

[17] Rubinow S.I., Winzer A.: Compartmental analysis: An inverse problem. Math. Biosci. 11: 203-247, 1971.

[18] Sharney L., Wasserman L.R., Schwartz L., Tendler D.: Multiple pool analysis as applied to erythro-kinetics. Ann. N.Y. Acad. Sci. 108: 230-249, 1963.

[19] Tavernini L.: One-step methods for the numerical solution of Volterra functional differential equations. SIAM J. Numer. Anal. 8: 786-795, 1971.