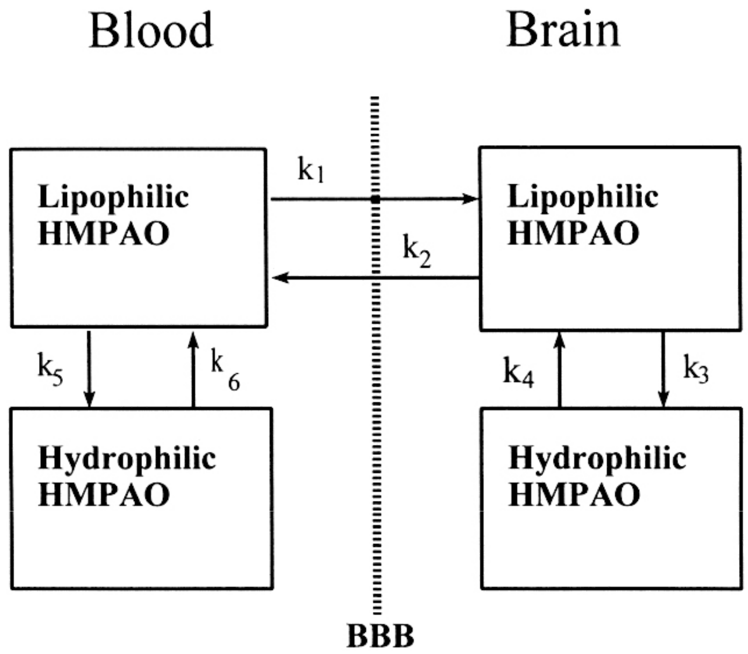
Κινητική ιχνηθετών
Tracer modelling–
Διαμερισματικά μοντέλα
Compartmental models

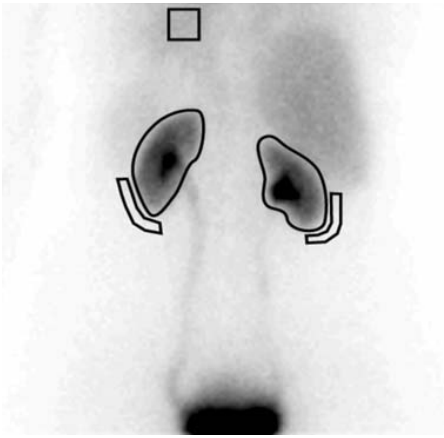
Κ. Δελήμπασης

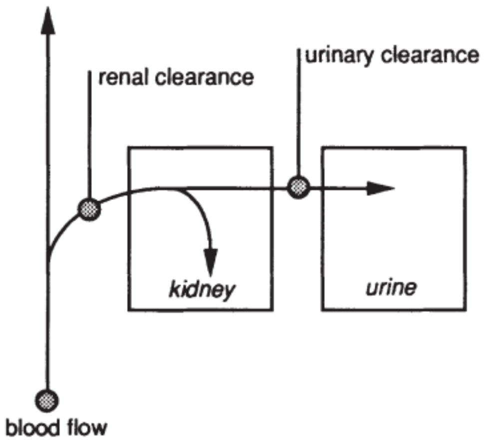
Βασικές έννοιες

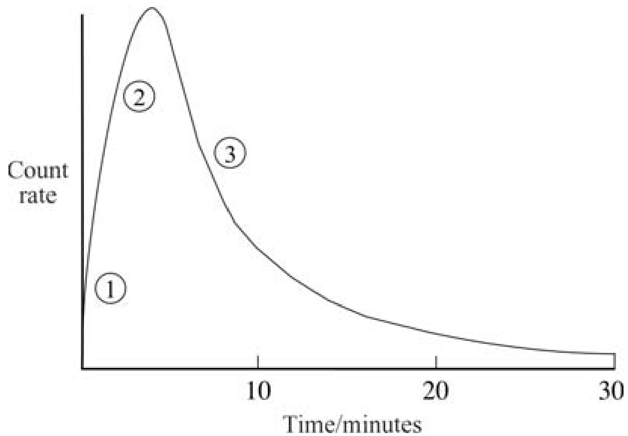
- Διαμέρισμα (compartment): ποσό ύλης ενός χημικού το οποίο είναι καλά ανανεμειγμένο και έχει σαφείς οδούς εισόδου και εξόδου. Το διαμέρισμα μπορεί να είναι:
  – Χημική κατάσταση ενός ιχνηλάτη (πχ μεταβολισμένο, διαλυμένο στο αίμα κλπ)
  – Χωρική κατανομή ενός ιχνηλάτη (πχ περιορισμένο στα νεφρά)
- Ιχνηλάτης (tracer): χημικό το οποίο:
  – Είναι αγωνιστής, ή εξομοιώνει ένα ιχνηλατούμενο χημικό του οργανισμού
  – Μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με απευθείας μέτρηση (πχ με χημική ανάλυση ή μέσω μέτρησης ραδιενεργού ακτινοβολίας)
- Ιχνηλατούμενο στοιχείο (tracee): χημικό του οποίο τη φυσιολογία επιθυμούμε να μελετήσουμε



- Παράδειγμα ενός ΔΜ με 4 διαμερίσματα που περιγράφει την κινητική ^{99m}Tc-HMPAO στον εγκέφαλο. Οι 4 δυνατές καταστάσεις του ^{99m}Tc-HMPAO είναι εντό ή εκτός του εγκεφάλου (διαχωρίζονται από τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό BBB) και λιπόφιλο ή υδρόφιλο. Τα διαμερίσματα συνδέονται με σταθερές πρώτης τάξης.
- Το λιπόφιλο ^{99m}Tc-HMPAO διέρχεται ελέυθυερα τον BBB, αντίθετα με το υδρόφιλο.
- Στην πράξη παρατηρούνται πολύ μικρές τιμέ για το k4, k6 → η μετατροπή λιπόφιλο → υδρόφιλο δεν αναιρείται.







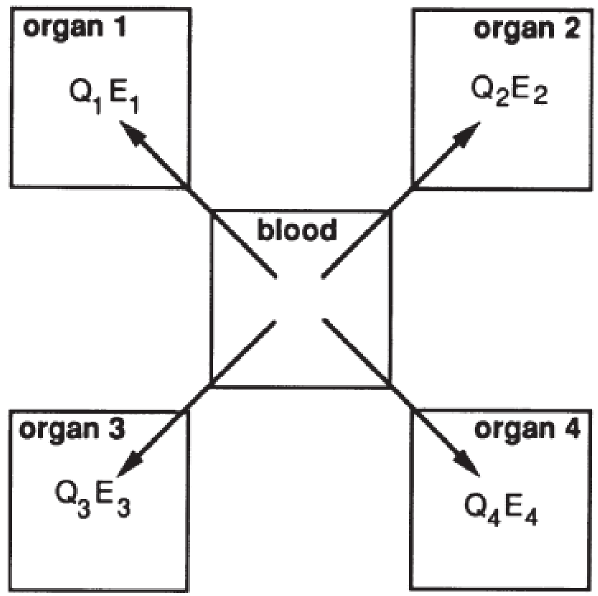
Συλλογή δεδομένων με χρήση ραδιοισοτοπικής απεικόνισης. Ο χρήστης έχει τοποθετήσει το περίγραμμα στα νεφρά, καθώς και σε περιοχές υποβάθρου για να αφαιρεθεί η συνεισφορά του στην μέτρηση της ενεργότητας.

Παράδειγμα ΔΜ λειτουργίας των νεφρών

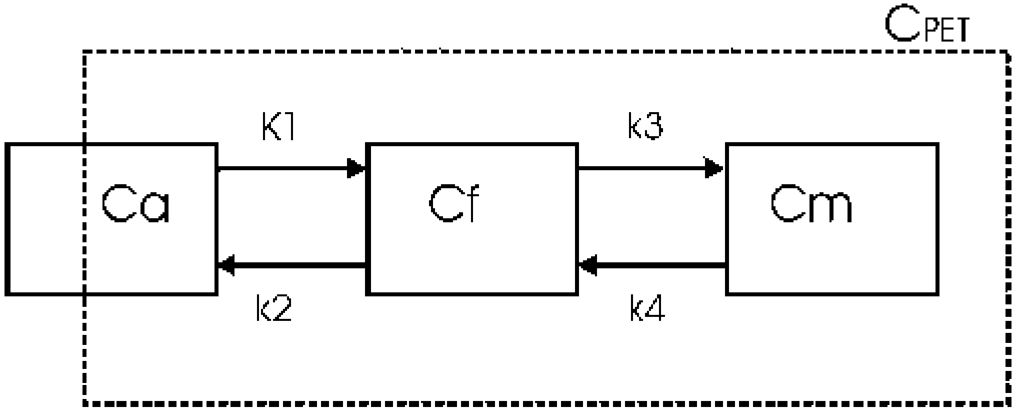
Μετρήσεις της ενεργότητας των νεφρών σε μία σειρά εικόνων ραδιοισοτοπικής απεικόνισης όπως η αριστερή, οδηγεί στην πειραματική μέτρηση της εξέλικης της ενεργότητας με το χρόνο, από κάθε νεφρό (Time activity curve – TAC).

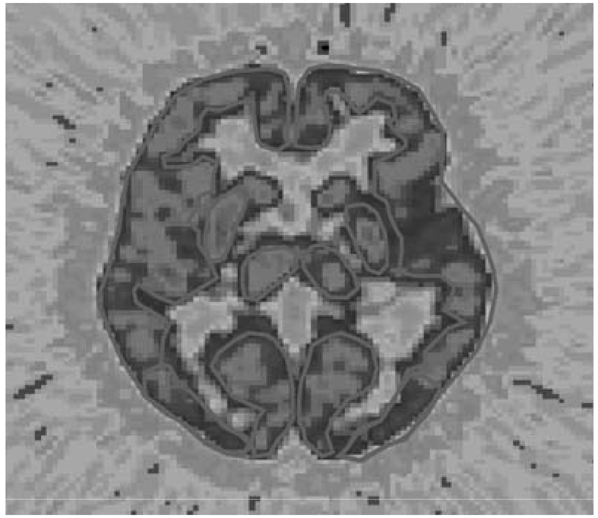
Παράδειγμα mammilary ΔΜ που αφορά την κατανομή tracer από το αίμα σε αριθμό οργάνων

- Mammilary ονομάζονται τα ΔΜ στα οποία τα διαμερίσματα συνδέονται διαμέσου ενός κεντρικού το οποίο συνήθως είναι το αίμα.



Παράδειγμα ΔΜ για ^{18}F-FDG





- Το ^{18}F-FDG αποτελεί ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται στο PET.
- Ca: αρτηριακή συγκέντρωση ^{18}F-FDG
- Cf: συγκέντρωση ^{18}F-FDG που βρίσκεται ελεύθερο στους ιστούς
- Cm: συγκέντρωση ^{18}F-FDG που έχει μεταβολιστεί

Συμβολισμοί

Tracee

n αριθμός διαμερισμάτων του μοντέλου

V_i όγκος διαμερίσματος

M_i μάζα tracee στο διαμέρισμα i

C_i συγκέντρωση στο διαμέρισμα i (μάζα / όγκο)

U_i ρυθμός παραγωγής tracee στο διαμέρισμα i

$F_{ij}=k_{ij}M_j$ ρυθμός μεταφοράς tracee στο διαμέρισμα i από το διαμέρισμα j

$F_{0i}=k_{0i}M_i$ ρυθμός απομάκρυνσης tracee από το διαμέρισμα i

Tracer

m_i μάζα tracer στο διαμέρισμα i

c_i συγκέντρωση στο διαμέρισμα i (μάζα / όγκο)

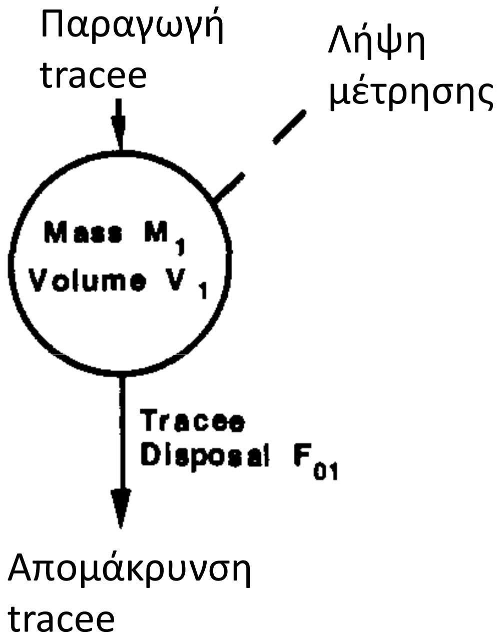
u_i ρυθμός εισαγωγής tracer στο διαμέρισμα i (μάζα / χρόνο)

$f_{ij}=k_{ij}m_j$ ρυθμός μεταφοράς tracer στο διαμέρισμα i από το διαμέρισμα j

$f_{0i}=k_{0i}m_i$ ρυθμός απομάκρυνσης tracer από το διαμέρισμα i

z_i λόγος μάζας tracer/tracee στο διαμέρισμα i

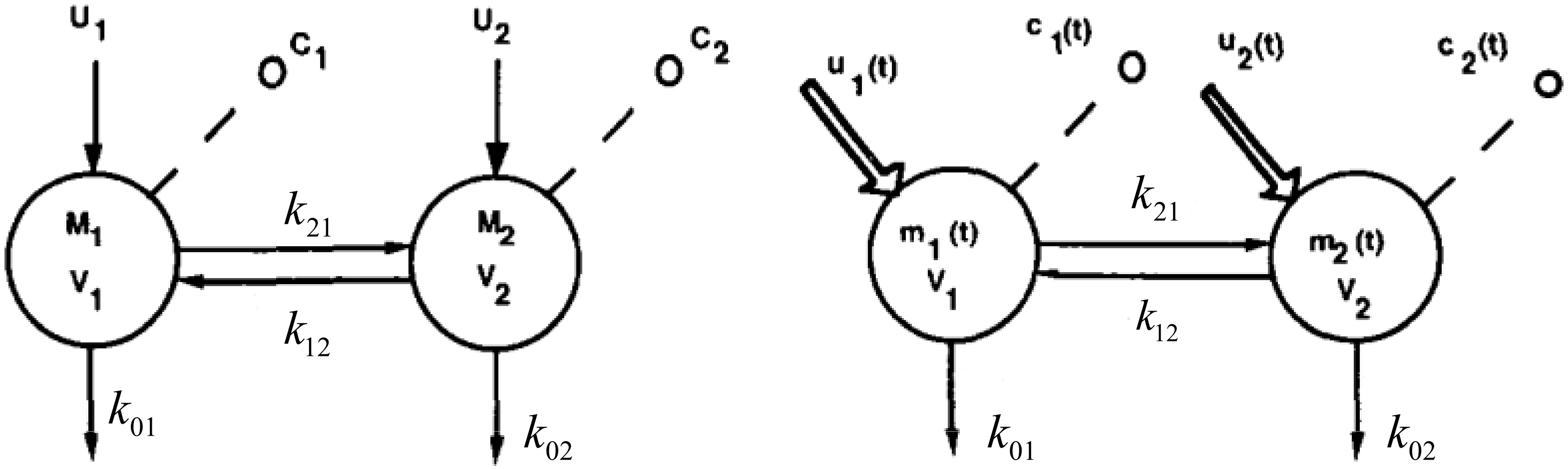
Μοντέλο με 1 διαμέρισμα



$$\text{Tracer:} \frac{dm_1(t)}{dt} = -k_{01} m_1(t) + u(t)$$

$$\text{Tracee: } \dot{M}_1(t) = -k_{01} M_1(t) + U_1(t) = 0$$

Μοντέλο με 2 διαμερίσματα



Tracer:

$$\frac{dm_1(t)}{dt} = -(k_{01} + k_{21})m_1(t) + k_{12}m_2(t) + u_1(t)$$

$$\frac{dm_2(t)}{dt} = k_{21}m_1(t) - (k_{02} + k_{12})m_2(t) + u_2(t)$$

Tracee:

$$\dot{M}_1(t) = -(k_{01} + k_{21})M_1(t) + k_{12}M_2(t) + U_1(t) = 0$$

$$\dot{M}_1(t) = k_{21}M_1(t) - (k_{02} + k_{12})M_2(t) + U_2(t) = 0$$

Μοντέλο με Ν διαμερίσματα

$$\text{Tracer: } \frac{dm_i(t)}{dt} = -\sum_{\substack{j=0 \\ j\neq i}}^{n} k_{ji} m_1(t) + \sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{n} k_{ij} m_j(t) + u_i(t)$$

$$\text{Tracee: } \frac{dM_i(t)}{dt} = -\sum_{\substack{j=0 \\ j\neq i}}^{n} k_{ji} M_1(t) + \sum_{\substack{j=1 \\ j\neq i}}^{n} k_{ij} M_j(t) + U_i(t) = 0$$

Ορίζουμε τον διαμερισματικό πίνακα $\mathbf{K} = \begin{pmatrix} k_{11} & k_{12} & \dots & k_{1,n} \\ k_{21} & k_{22} & \dots & k_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ k_{n1} & k_{n2} & \dots & k_{nn} \end{pmatrix}.$

Για τα διαγώνια στοιχεία του πίνακα K ισχύει: $k_{ii} = -\sum_{\substack{j=0 \\ j\neq i}}^{n} k_{ji}$

Αν επιπλέον ορίσουμε: $\mathbf{M} = (M_1, M_2, \dots, M_n)^T, \mathbf{m}(t) = (m_1(t), m_2(t), \dots, m_n(t))^T,$

$\mathbf{U} = (U_1, U_2, \dots, U_n)^T, \mathbf{u}(t) = (y_1(t), u_2(t), \dots, u_n(t))^T,$

$\dot{\mathbf{m}}(t) = \mathbf{K}\mathbf{m}(t) + \mathbf{u}(t)$

- Για τον πίνακα K ισχύουν:
  - Τα μη διαγώνια στοιχεία είναι >=0
  - Τα διαγώνια στοιχεία είναι <0 και κατ’ απόλυτη τιμή >= από το άθροισμα των μη διαγώνιων στοιχείων της κάθε στήλης
  - Ο **K** είναι αντιστρέψιμος (det(**K**)<>0) όταν:
    - Το σύστημα επιτρέπει την έξοδο από ένα τουλάχιστον διαμέρισμα και
    - Δεν υπάρχουν διαμερίσματα που μόνο λαμβάνουν από άλλα ενώ δεν έχουν κανενός είδους έξοδο
    - Ισοδύναμα, πρέπει κάποια ποσότητα tracer που εισέρχεται στο σύστημα από οποιοδήποτε διαμέρισμα να μπορεί να φύγει από το σύστημα.

- Σχετικά με τις ιδιοτιμές του Κ:

$$\text{Εστω ΔΜ με } n = 2, \text{ με 2 εξόδους με } K = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix},$$

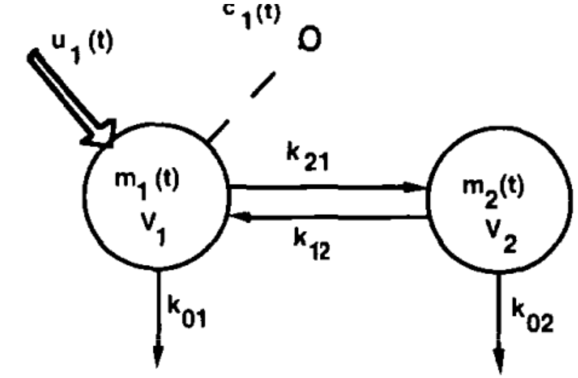
$$\text{Οι ιδιοτιμές του Κ: } \lambda_{1,2} = \frac{1}{2}a + \frac{1}{2}d \pm \sqrt{a^2 - 2ad + d^2 + 4bc}$$

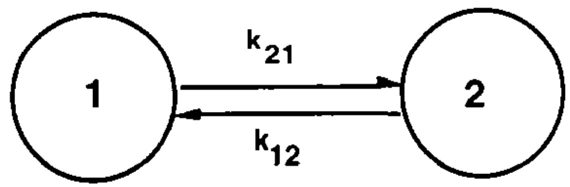
$$\begin{matrix} \alpha < 0, |\alpha| > c > 0 \\ d < 0, |d| > b > 0 \end{matrix} \Rightarrow \lambda_1, \lambda_2 < 0 \Rightarrow \text{ΔΜ } \varepsilon\upsilon\sigma\tau\alpha\theta\acute{\varepsilon}\varsigma$$

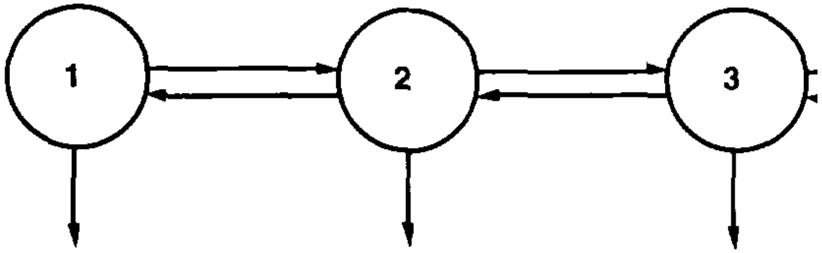
$$\text{Αν το ΔΜ δεν έχει καμία έξοδο, τότε } K = \begin{pmatrix} -c & b \\ c & -b \end{pmatrix},$$

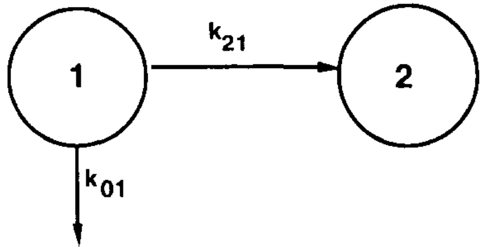
$$\lambda_{1,2} = 0 \det(K) = 0$$

Εντοπίστε ποια από τα παρακάτω συστήματα έχουν αντιστρέψιμο **K**.







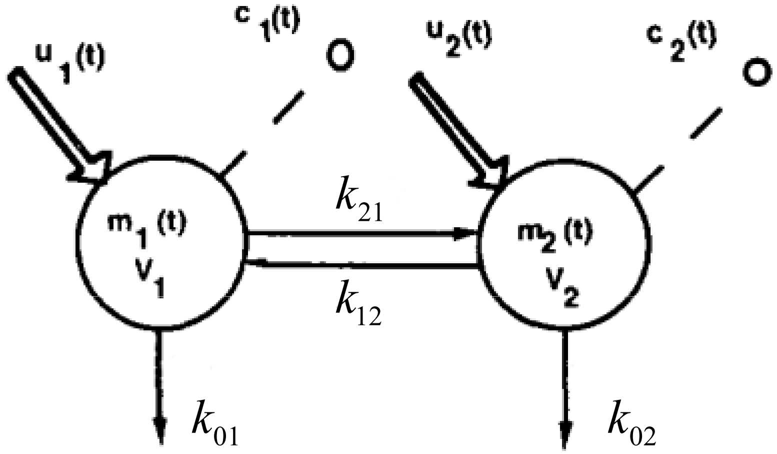


Πίνακας χρόνου **Θ**

- Ο nxn πίνακας **Θ** (Mean Residence Time Matrix) ορίζεται ως: **Θ**=-**K**$^{-1}$ (υπό την προυπόθεση ότι ο **K** είναι αντιστρέψιμος).
- ϑ_{ij} είναι ο μέσος χρόνος που θα χρειαστεί ένα μόριο του tracer το οποίο εισάγεται στο διαμέρισμα *j* για να βγει από το σύστημα από το διαμέρισμα *i*.
- Το πιλήκο ϑ_{ij} /ϑ_{ii} είναι η πιθανότητα ένα σωματίδιο διαμέρισμα *j* να φτάσει στο διαμέρισμα *i*.

Παράδειγμα

- Δίνεται το παρακάτω διαμερισματικό μοντέλο: Υπολογίστε τους πίνακες **K** και **Θ** και εξηγείστε:



$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} -(k_{01}+k_{21}) & k_{12} \\ k_{21} & -(k_{02}+k_{12}) \end{pmatrix} \Rightarrow \mathbf{\Theta} = -\mathbf{K}^{-1} = \frac{1}{k_{01}k_{02}+k_{01}k_{12}+k_{02}k_{21}} \begin{pmatrix} k_{02}+k_{12} & k_{12} \\ k_{21} & k_{01}+k_{21} \end{pmatrix}$$

- Παρατηρούμε ότι $\vartheta_{11} > \vartheta_{12}$, $\vartheta_{22} > \vartheta_{21}$ και όλα τα $\vartheta_{ij} > 0$

Αναλυτική λύση του συστήματος διαφορικών Εξισώσεων (ΣΔΕ) του ΔΜ.

- Εστω ότι η συνάρτηση εισόδου του ΔΜ είναι η συνάρτηση δ: $U_i(t)=\delta(t)$, για κάποια διμαερίσματα i (για τα υπόλοιπα, θεωρούμε ότι $U_i(t)=0$). Η περίπτωση αυτή ονομάζεται bolus injection.
- Υπολογίζουμε τις ιδιοτιμές και τις ιδιοσυναρτήσεις του **K**.

$$\text{ιδιοτιμές } \lambda_j \text{ ρίζες της εξίσωσης: } \det\left|K-\lambda I\right|=0$$

$$\text{ιδιοσυναρτήσεις } \mathbf{V}_j\text{: } \mathbf{K}\mathbf{V}_j=\lambda_j\mathbf{V}_j$$

- Τότε η λύση του συστήματος (δηλ. οι συναρτήσεις $m_i(t)$, i=1,…,n είναι ένα άθροισμα εκθετικών με σταθερές τις ιδιοτιμές του πίνακα **K**:

$$m_i(t)=\sum_{j=1}^{n} c_j\mathbf{V}_j e^{-\lambda_j t}$$

Οι σταθερές c_j υπολογίζονται από τις αρχικές συνθήκες:

$$\sum_{j=1}^{n} c_j\mathbf{V}_j=\mathbf{M}(0)=\mathbf{U}(0)$$

- Όταν η συνάρτηση εισόδου $U_i(t)$ του ΔΜ είναι αυθαίρετης μορφής, τότε η λύση του ΣΔΕ είναι η συνέλιξη της $U_i(t)$ με την λύση που βρίσκουμε για $U_i(t)=\delta(t)$.

$$m_i\left(t\right)=\int_0^t u_i\left(t-\tau\right)\sum_{j=1}^{n} A_{ij}e^{-\lambda_j\tau}d\tau$$

Αριθμητική λύση του συστήματος διαφορικών Εξισώσεων (ΣΔΕ) του ΔΜ

- Η απλούστερη μέθοδος επίλυσης του συστήματος ΔΕ είναι αυτή του Euler

Εστω το σύστημα γραμμικών ΔΕ 1ης τάξης

$$\frac{dm_i(t)}{dt} = f\left(m_1(t), m_2(t), ..., m_n(t)\right), i = 1, 2, ..., n$$

Ορίζουμε την μεταβολή χρόνου Δt

Ξαναγράφουμε το σύστημα με χρήση πεπερασμένων διαφορών

$$\Delta m_i(t) = \Delta t . f\left(m_1(t), m_2(t), ..., m_n(t)\right)$$

Υπολογίζουμε τη λύση με βάση τον παρακάτω αλγόριθμο:

$t = 0$

Οι τιμές $m_i(0)$ είναι δεδομένες

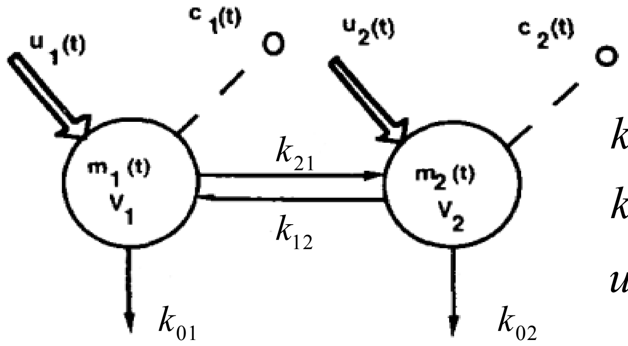
While $t < t_{\max}$

$$\Delta m_i(t) = f\left(m_1(t), m_2(t), ..., m_n(t)\right)$$

$$m_i(t + \Delta t) = m_i(t) + \Delta m_i(t)$$

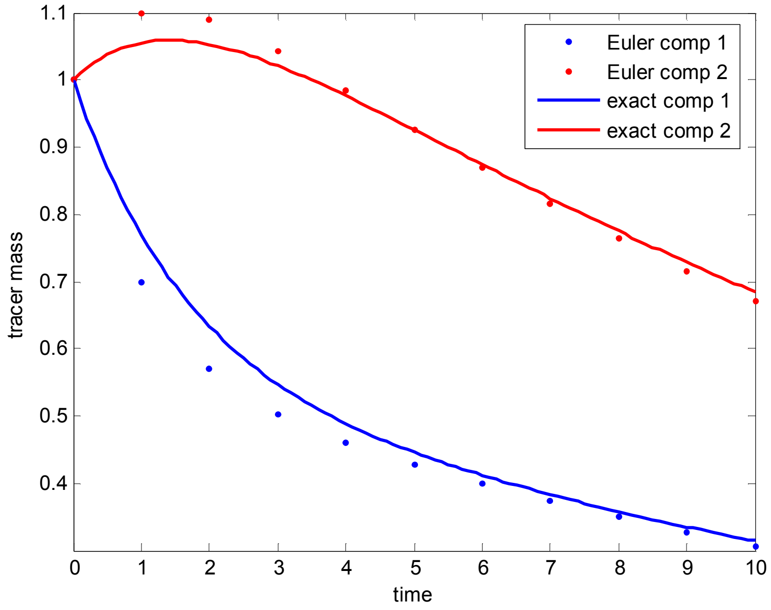
$$t = t + \Delta t$$

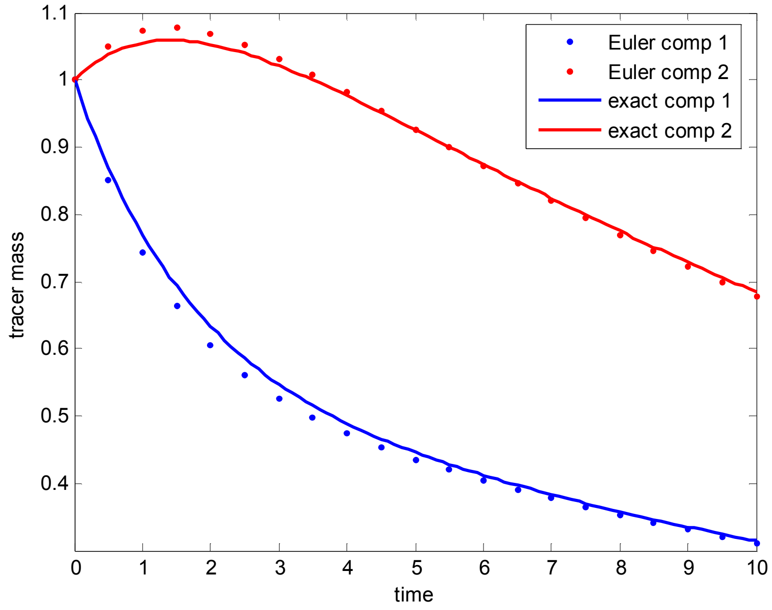
Σύγκριση αναλυτικής και αριθμητικής επίλυσης του συστήματος ΔΕ - Παραδείγματα



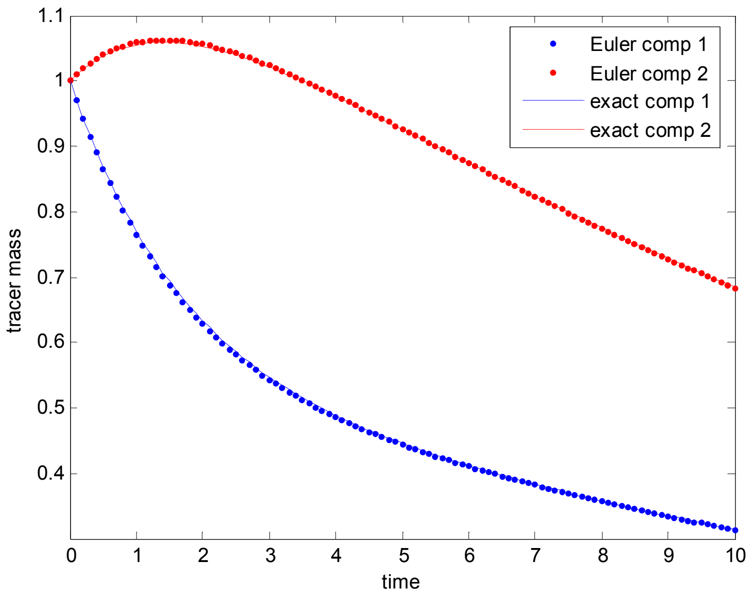
$$k_{12} = 0.2, k_{21} = 0.3$$
$$k_{01} = 0.2, k_{02} = 0$$
$$u_1(0) = 1, u_2(0) = 1$$

- hjdgj



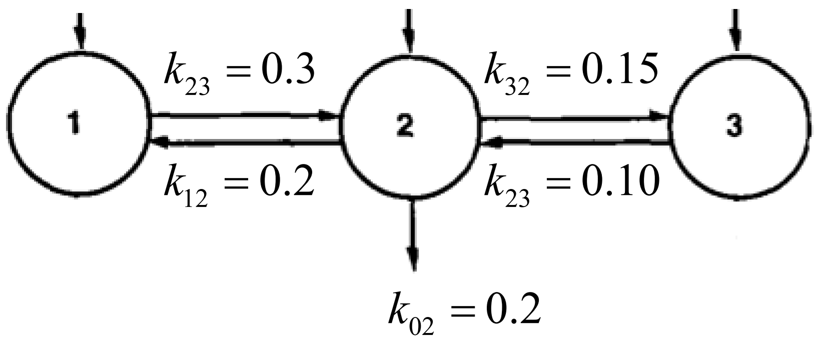


- Η καλύτερη προσέγγιση της ακριβούς λύσης με την μέθοδο Euler παρατηρείται για την μικρότερη τιμή του Δt=0.1
- Το Δ2 παρουσιάζει αρχική αύξηση της μάζας του tracer διότι $k_{21}>k_{12}$ και επιπλέον δεν έχει έξοδο απευθείας (k_{02}=0).



Μοντέλα Catenary

- Τα Μοντέλα Catenary είναι δημοφιλή στην μοντελοποίοηση της ανθρώπινης φυσιολογίας. Αποτελούνται από αλυσίδα διαμερισμάτων, κάθε ένα από τα οποία συνδέονται με το προηγούμενο και το επόμενο τους (εκτός από το 1ο και τελευταίο). Απαιτείται τουλάχιστον μία είσοδος και 1 έξοδος ώστε το σύστημα να είναι ευσταθές.
- Παρακάτω δίνεται Μοντέλο Catenary με 3 Δ και 3 εισόδους με bolus injection.



- Λύση του παραπάνω μοντέλου, με χρήση της αναλυτικής προσέγγισης (συνεχείς καμπύλες) και της αριθμητικής μεθόδου του Euler (διακριτά σημεία).