

## Πίνακας περιεχομένων

1. Εισαγωγή στα διαμερισματικά μοντέλα .....	2
1.1. Επιμέρους παραδείγματα μοντελοποίησης βιολογικών συστημάτων .....	2
1.1.1. Μοντέλο με 1 διαμέρισμα - Φαρμακοκινητική .....	2
1.1.2. Μοντέλο πληθυσμών .....	3
1.1.3. Μοντέλο με 3 διαμερίσματα: το Μοντέλο επιδημίας SIR .....	3
1.1.4. Προσδιορισμός των παραμέτρων του μοντέλου – Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων .....	5
1.1.5. Προσομοίωση κυτταρικού πληθυσμού κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου	6
1.2. Κινητική ιχνηθετών - Tracer modelling, Διαμερισματικά μοντέλα - Compartmental models <sup>9</sup>	
1.1.6. Μαθηματικός φορμαλισμός των Διαμερισματικών μοντέλων .....	10
1.1.7. Λύση του συστήματος ΔΕ.....	12
1.1.8. Παραδείγματα φυσιολογικών συστημάτων που μοντελοποιούνται με χρήση ΔΜ	17
1.1.9.....	20
1.1.10.....	23
1.1.11. Το ΔΜ ως LTI σύστημα .....	17

# 1. Εισαγωγή στα διαμερισματικά μοντέλα

## 1.1. Επιμέρους παραδείγματα μοντελοποίησης βιολογικών συστημάτων

### 1.1.1. Μοντέλο με 1 διαμέρισμα - Φαρμακοκινητική

Εστω ότι η συγκέντρωση μίας δραστικής ουσίας στο αίμα είναι συνάρτηση του χρόνου  $c(t)$ . Ο ρυθμός απομάκρυνσης της δραστικής ουσίας είναι ανάλογος της συγκέντρωσης:

$$\frac{d}{dt}c(t) = -kc(t) \quad (1)$$

Όπου  $k > 0$  έχει διαστάσεις  $\text{sec}^{-1}$ .

Η λύση της (1) είναι τετριμμένη:  $c(t) = c_0 e^{-kt}$  κλπ. Η τιμή της  $c_0$  καθορίζεται από τις αρχικές συνθήκες. Αν αναζητήσουμε πότε η συγκέντρωση γίνεται ίση με την μισή της αρχικής, καταλήγουμε:  $\frac{c_0}{2} = c_0 e^{-kT_{1/2}} \Rightarrow T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}$ . Το  $T_{1/2}$  ονομάζεται χρόνος ημίσειας ζωής.

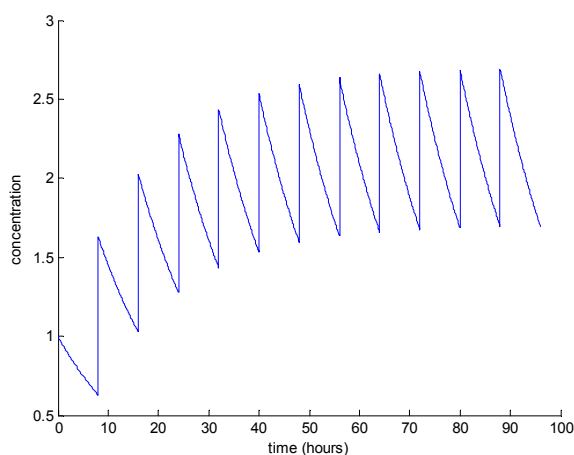
Εστω ότι μία δόση της δραστικής ουσίας χορηγείται με περίοδο  $\tau$ .

Χρόνος	Αριθμός δόσης	Συγκέντρωση αμέσως μετά την δόση
0	1	$c_0$
$t_0$	2	$c_0 + c_0 e^{-kt_0}$
$2t_0$	3	$(c_0 + c_0 e^{-kt_0}) e^{-kt_0} + c_0 = c_0 (1 + e^{-kt_0} + e^{-2kt_0})$

Μετά την δόση  $n$  την χρονική στιγμή  $(n-1)t_0$ , η συγκέντρωση θα είναι ίση με

$$c_n = c_0 \sum_{m=0}^{n-1} e^{-mkt_0} \quad (2)$$

Όταν  $n \rightarrow +\infty$ , τότε  $c_n = c_0 \frac{1}{1 - e^{-kt_0}}$  (3)



### 1.1.2. Μοντέλο πληθυσμών

Η ίδια λογική εφαρμόζεται στη δυναμική πληθυσμών. Αν θεωρήσουμε ότι η μεταβολή ενός πληθυσμού είναι ανάλογη του πληθυσμού, τότε:

$$\frac{dN}{dt} = kN \quad (4)$$

Όπου  $k$  θετικός ή αρνητικός αριθμός που αντιστοιχεί σε ρυθμό γεννήσεων ή θανάτων αντίστοιχα, με διάσταση (χρόνο)<sup>-1</sup>. Αν θεωρήσουμε ότι  $M$  είναι το μέγιστο πλήθος που μπορεί να επιβιώσει (πχ βάσει των δεδομένων πόρων), τότε

$$\frac{dN}{dt} = kN(M - N) \quad (5)$$

Η παραπάνω εξίσωση λύνεται με χωρισμό μεταβλητών και ανάπτυξη σε μερικά κλάσματα:

$$\frac{dN}{dt} = kN \left(1 - \frac{N}{M}\right) \Rightarrow \int \frac{dN}{N \left(1 - \frac{N}{M}\right)} = \int k dt$$

Αναλύουμε σε μερικά κλάσματα το αριστερό μέλος:

$$\frac{1}{N \left(1 - \frac{N}{M}\right)} = \frac{1}{N} + \frac{1/M}{1 - N/M}$$

$$\int \frac{dN}{N} + \int \frac{1/M}{1 - N/M} dN = \ln(|N|) - \ln \left|1 - \frac{N}{M}\right| = \ln \left| \frac{N}{1 - \frac{N}{M}} \right| = kt + c \Rightarrow \frac{N}{1 - \frac{N}{M}} = e^{kt} C \Rightarrow N = \frac{MC}{Me^{-kt} + C}$$

Η σταθερά  $C$  υπολογίζεται από τις αρχικές συνθήκες:

$$t = 0 \Rightarrow N(0) = N_0 = \frac{MC}{M - C} \Rightarrow C = \frac{N_0 M}{N_0 - M} \quad (6)$$

Αν διακριτοποιήσουμε την (5) παίρνουμε:

$$N_{i+1} = N_i + N_i \delta t k \left(1 - \frac{N_i}{M}\right) \Rightarrow n_{i+1} = n_i + n_i r (1 - n_i) = n_i (1 + r - r n_i),$$

όπου  $r = k \delta t, n_i = N_i / M$ .

### 1.1.3. Μοντέλο με 3 διαμερίσματα: το Μοντέλο επιδημίας SIR

Προτάθηκε από Kermack & McKendrick, το 1927 και θεωρεί 3 κλάσεις ατόμων:

Consider a disease spread by contact with infected individuals.

- S(susceptible): ποσοστό επιρεπών σε μόλυνση
- I(infected): ποσοστό μολυσμένων
- R(recovered): ποσοστό αυτών που ανέρωσαν και απέκτησαν ανοσία στη νόσο, ή πέθαναν.

Η μαθηματική προσέγγιση του μοντέλου είναι η ακόλουθη:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -bSI \\ \frac{dI}{dt} &= bSI - aI \\ \frac{dR}{dt} &= aI \end{aligned} \quad (7)$$

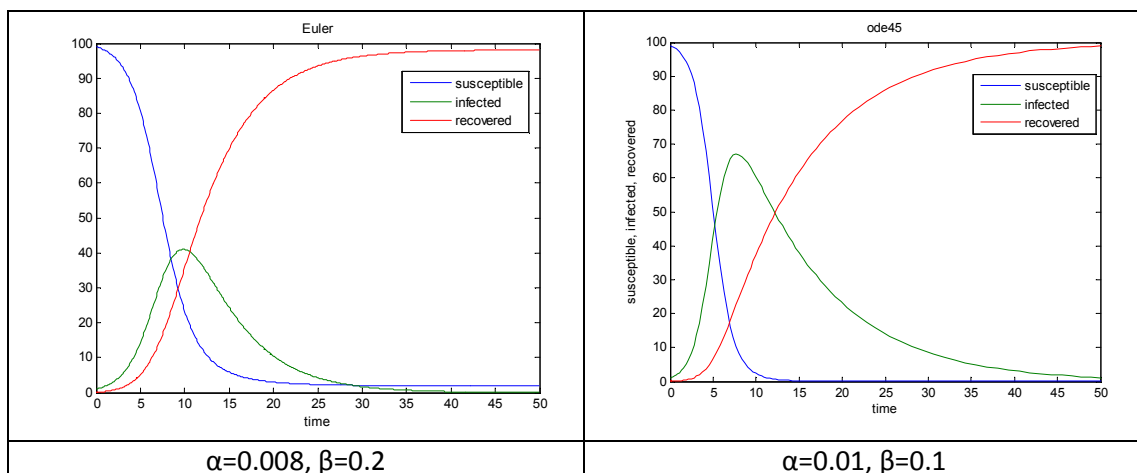
$b$  ρυθμός μόλυνσης (χρόνος<sup>-1</sup>),  $a$  ρυθμός απομάκρυνσης (χρόνος<sup>-1</sup>).

Το αδιάστατο πηλίκο  $b/a$  ονομάζεται basic reproduction number  $N_r$ , και δείχνει πόσες μολύνσεις θα προκαλέσει ένας μολυσμένος με περιβάλλον με μόνο επιρεπείς στη μόλυνση.

Η (7) είναι ένα μη γραμμικό σύστημα ΔΕ και θα επιλυθεί αριθμητικά. Η διακριτή μορφή της (7) δίνεται παρακάτω, με χρήση forward 2-point finite differences για τον υπολογισμό των παραγώγων:

$$\begin{aligned} S_{i+1} &= S_i - \delta t \cdot b S_i I_i \\ I_{i+1} - I_i &= \delta t (b S_i I_i - a I_i) \\ R_{i+1} - R_i &= \delta t \cdot a I_i \end{aligned} \quad (8)$$

Κατά συνέπεια, έχοντας δεδομένες τις αρχικές συνθήκες  $S_0, I_0, R_0, t = 0$ , και καθορίζοντας μία τιμή για το  $\delta t$ , μπορούμε να επιλύσουμε αριθμητικά το παραπάνω σύστημα ΔΕ. Αυτή είναι η μέθοδος του Euler.



### 1.1.4. Προσδιορισμός των παραμέτρων του μοντέλου – Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων

Εστω ότι κατά το ξέσπασμα μίας επιδημίας, μετράται το πλήθος των προσβεβλημένων και αυτών που έχουν αναρώσει  $\{I_i\}, \{R_i\} i=1, \dots, n$ , τις αντίστοιχες χρονικές στιγμές  $\{t_i\}, i=1, \dots, n$ . Είναι προφανές ότι θεωρώντας συνολικό πληθυσμό  $N$ , ισχύει  $S_i = N - I_i - R_i$ . Πινακοποιώντας την (8β), παίρνουμε:

$$\begin{pmatrix} S_1 I_1 & -I_1 \\ S_2 I_2 & -I_2 \\ \dots & \dots \\ S_{n-1} I_{n-1} & -I_{n-1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{I_2 - I_1}{t_2 - t_1} \\ \frac{I_3 - I_2}{t_3 - t_2} \\ \dots \\ \frac{I_n - I_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} \end{pmatrix} \quad (9)$$

Η (9) αποτελεί σύστημα γραμμικών εξισώσεων με αγνώστους τις παραμέτρους του μοντέλου και γράφεται ως εξής:  $\mathbf{AX}=\mathbf{B}$ . Προφανώς το σύστημα αυτό είναι υπερκαθορισμένο. Ετσι μπορεί να επιλυθεί με την μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων:

$$\mathbf{A}^T \mathbf{AX} = \mathbf{A}^T \mathbf{B} \quad (10)$$

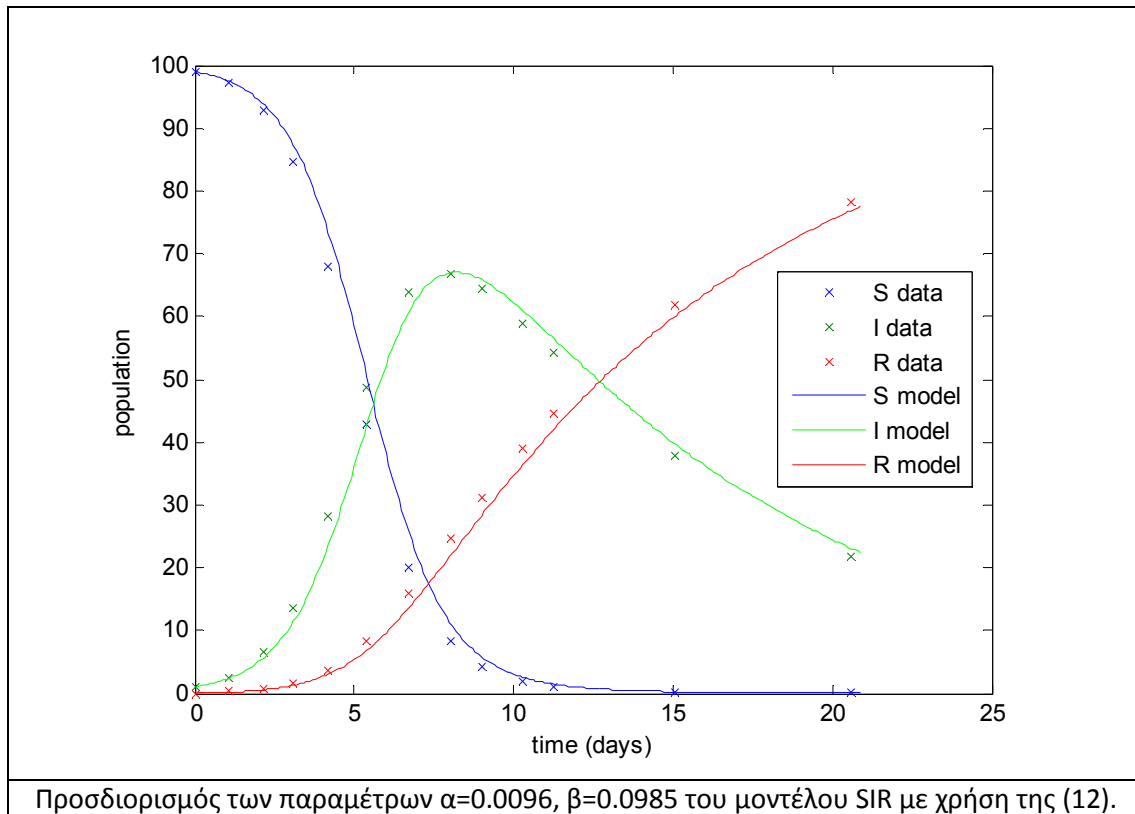
Ο πίνακας  $\mathbf{A}^T \mathbf{A}$  είναι τετραγωνικός  $(N-1) \times (N-1)$  και αντιστρέψιμος. Ο  $\mathbf{X}$  υπολογίζεται εύκολα:

$$\mathbf{X} = (\mathbf{A}^T \mathbf{A})^{-1} \mathbf{A}^T \mathbf{B} \quad (11)$$

Ακριβέστερα αποτελέσματα θα πάρουμε αν χρησιμοποιήσουμε και 2<sup>η</sup> εξίσωση από την (8), οπότε το σύστημα αποκτά  $2(N-1)$  εξισώσεις. Δεν υπάρχει λόγος να χρησιμοποιήσουμε την 3<sup>η</sup> εξίσωση γιατί αυτή προκύπτει από τις άλλες 2, με την παραδοχή ότι  $N$  είναι σταθερό.

$$\begin{pmatrix} S_1 I_1 & -I_1 \\ 0 & I_1 \\ S_2 I_2 & -I_2 \\ 0 & I_2 \\ \dots & \dots \\ S_{n-1} I_{n-1} & -I_{n-1} \\ 0 & I_{n-1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{I_2 - I_1}{t_2 - t_1} \\ \frac{R_2 - R_1}{t_2 - t_1} \\ \frac{I_3 - I_2}{t_3 - t_2} \\ \frac{R_3 - R_2}{t_3 - t_2} \\ \dots \\ \frac{I_n - I_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} \\ \frac{R_n - R_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} \end{pmatrix} \quad (12)$$

Παράδειγμα προσαρμογής των δεδομένων για το μοντέλο SIR και υπολογισμού των παραμέτρων του.



### 1.1.5. Προσομοίωση κυτταρικού πληθυσμού κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου

1<sup>η</sup> προσέγγιση: Μίτωση και λοιπές φάσεις, χωρίς κυτταρικό θάνατο

Σύμφωνα με την προσέγγιση αυτή  $N_1$  κύτταρα βρίσκονται σε φάση μίτωσης και  $N_2$  στις λοιπές φάσεις. Εστω ότι η διάρκεια της μίτωσης είναι  $T_1=1$  ώρα και ο υπόλοιπος κυτταρικός κύκλος διαρκεί  $T_2=11$  ώρες. Για απλότητα, ας θεωρήσουμε ότι κατά την μίτωση κανένα κύτταρο δεν πολλαπλασιάζεται.

$$\frac{d}{dt} N_1(t) = -k_1 N_1(t) + k_2 N_2(t)$$

$$\frac{d}{dt} N_2(t) = -k_2 N_1(t) + k_1 N_1(t)$$

Είναι προφανές ότι  $\frac{d}{dt} (N_1 + N_2) = 0$ . Η (--) μπορεί να γραφεί σαν σύστημα εξισώσεων:

$$\begin{pmatrix} \dot{N}_1 \\ \dot{N}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 & k_2 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} N_1 \\ N_2 \end{pmatrix}.$$

Οι σταθερές  $k_1, k_2$ , υπολογίζονται έτσι ώστε μετά από παρέλευση 1 ώρας (11 ωρών), όλα σχεδόν τα κύτταρα της μίτωσης (άλλων φάσεων) να έχουν μεταβεί στην επόμενη φάση. Αν θεωρήσουμε ότι τα κύτταρα είναι ισοκατανεμημένα κατά την διάρκεια κάθε φάσης, τότε:

$k_i = 1/T_i, i = 1, 2$ . Αν ορίσουμε  $\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -k_1 & k_2 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix}$ , τότε οι ιδιοτιμές του  $\mathbf{A}$ , υπολογίζονται

ως:  $\det \begin{pmatrix} -k_1 - \lambda & k_2 \\ k_1 & -k_2 - \lambda \end{pmatrix} = 0$ , από όπου προκύπτει:  $\lambda = 0, \lambda = -(k_1 + k_2)$ . Τα

ιδιοδιανύσματα του  $\mathbf{A}$ , υπολογίζονται από τις σχέσεις  $\mathbf{A}\mathbf{v}_i = \lambda_i \mathbf{v}_i, i = 1, 2$ .

Για  $i=1$ :

$$\begin{pmatrix} -k_1 & k_2 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \end{pmatrix} = \mathbf{0} \Rightarrow \begin{matrix} -k_1 c_1 + k_2 c_2 = 0 \\ k_1 c_1 - k_2 c_2 = 0 \end{matrix} \Rightarrow k_1 c_1 = k_2 c_2 \Rightarrow \mathbf{v}_1 = \begin{pmatrix} k_2/k_1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Για  $i=2$ :

$$\begin{pmatrix} -k_1 & k_2 \\ k_1 & -k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \end{pmatrix} = -(k_1 + k_2) \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \end{pmatrix} \Rightarrow \begin{matrix} -k_1 c_1 + k_2 c_2 = -k_1 c_1 - k_2 c_1 \\ k_1 c_1 - k_2 c_2 = -k_1 c_2 - k_2 c_2 \end{matrix} \Rightarrow$$

$$(k_1 + k_2) c_1 = -(k_1 + k_2) c_2 \Rightarrow \mathbf{v}_2 = \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Η αναλυτική λύση του (--) γράφεται ως εξής:

$$\begin{pmatrix} N_1 \\ N_2 \end{pmatrix} = C_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 t} + C_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 t} = C_1 \begin{pmatrix} k_2/k_1 \\ 1 \end{pmatrix} + C_2 \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix} e^{-(k_1+k_2)t}$$

Οι σταθερές  $C_1, C_2$ , υπολογίζονται από τις αρχικές συνθήκες:

$$t = 0 \Rightarrow \begin{matrix} N_1^0 = C_1 \frac{k_2}{k_1} - C_2 \\ N_2^0 = C_1 + C_2 \end{matrix} \Rightarrow \begin{matrix} C_1 = (N_1^0 + N_2^0) \frac{1}{(k_2/k_1 + 1)} \\ C_2 = N_2^0 - C_1 \end{matrix}$$

Ο όρος  $C_2 \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \end{pmatrix} e^{-(k_1+k_2)t}$  αποτελεί την μεταβατική κατάσταση (Transient state) ενώ ο όρος

$C_1 \begin{pmatrix} k_2/k_1 \\ 1 \end{pmatrix}$  αποτελεί την μόνιμη κατάσταση του συστήματος.

Ο φασικός χώρος

2<sup>η</sup> προσέγγιση: Μίτωση και λοιπές φάσεις, με κυτταρικό θάνατο

Αν θεωρήσουμε ότι  $\vartheta_1, \vartheta_2$  είναι το ποσοστό των κυττάρων σε Μ και άλλες φάσεις αντίστοιχα που πεθαίνουν στη μονάδα του χρόνου, τότε:

$$\begin{pmatrix} \dot{N}_1 \\ \dot{N}_2 \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} -k_1 - \theta_1 & k_2 \\ k_1 & -k_2 - \theta_2 \end{pmatrix}}_K \begin{pmatrix} N_1 \\ N_2 \end{pmatrix}$$

Ευκολα διαπιστώνουμε ότι ο  $K$  έχει πραγματικές και αρνητικές ιδιοτιμές:

$$\det(K - \lambda I) = \begin{vmatrix} -k_1 - \theta_1 - \lambda & k_2 \\ k_1 & -k_2 - \theta_2 - \lambda \end{vmatrix} = (-k_1 - \theta_1 - \lambda)(-k_2 - \theta_2 - \lambda) - k_1 k_2 = 0 \Rightarrow$$

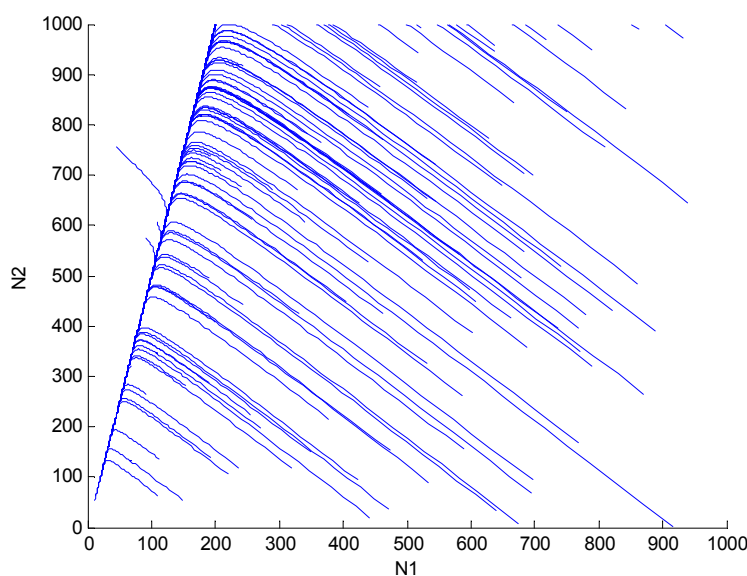
$$(k_1 + \theta_1 + \lambda)(k_2 + \theta_2 + \lambda) - k_1 k_2 = 0 \Rightarrow$$

$$\lambda^2 + \lambda(k_1 + \theta_1 + k_2 + \theta_2) + (k_1 + \theta_1)(k_2 + \theta_2) - k_1 k_2 = 0$$

Από την τελευταία εξίσωση και δεδομένου ότι  $k_1, k_2, \theta_1, \theta_2 > 0$  προκύπτει ότι η διακρίνουσα  $> 0$  και ότι η διακρίνουσα  $< (k_1 + \theta_1 + k_2 + \theta_2)$ , από όπου συνεπάγεται ότι  $\lambda_1 < 0$  και  $\lambda_2 < 0$ , προκύπτει ότι  $t \rightarrow +\infty \Rightarrow N_1, N_2 \rightarrow 0$ .

Ορίζουμε ως φασικό χώρο τον n-διάστατο χώρο κάθε σημείο του οποίου μας δίνει τις τιμές των  $N_1, N_2$ , ή ισοδύναμα την κατάσταση του συστήματος. Το επόμενο σχήμα δίνει την εξέλιξη του συστήματος του κυτταρικού πληθυσμού για 100 τυχαίες αρχικοποιήσεις των  $N_1$  και  $N_2$ .

Από τη γενική μορφή της λύσης  $\begin{pmatrix} N_1 \\ N_2 \end{pmatrix} = C_1 \mathbf{v}_1 e^{\lambda_1 t} + C_2 \mathbf{v}_2 e^{\lambda_2 t}$  και αφού ο φασικός χώρος



Τα 2 ιδιοδιανύσματα του  $K$  φαίνονται στον φασικό χώρο.



3<sup>η</sup> προσέγγιση: Μίτωση με πολλαπλασιασμό και λοιπές φάσεις, με κυτταρικό θάνατο

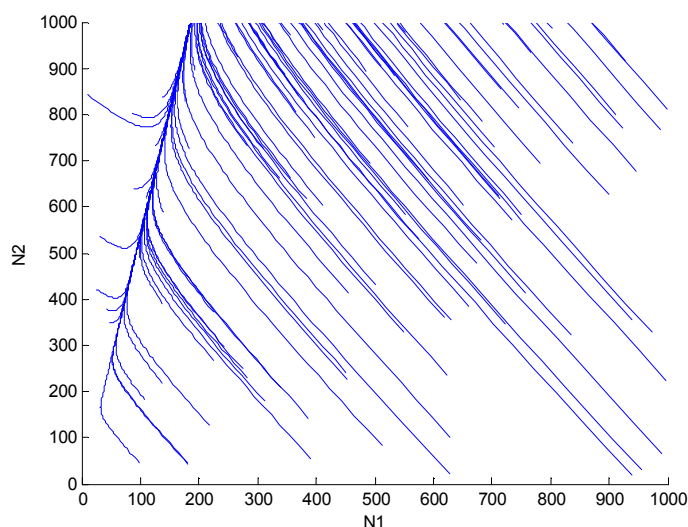
Εστω ότι ένα ποσοστό  $k_m$  των κυττάρων της μίτωσης διπλασιάζεται. Τότε:

$$\begin{pmatrix} \dot{N}_1 \\ \dot{N}_2 \end{pmatrix} = \underbrace{\begin{pmatrix} -k_1 - \theta_1 & k_2 \\ k_1 + k_m & -k_2 - \theta_2 \end{pmatrix}}_K \begin{pmatrix} N_1 \\ N_2 \end{pmatrix}$$

Υπολογίζοντας τις ιδιοτιμές του  $K$ , όπως και πριν, προκύπτει ότι όταν

$$k_m > \theta_1 + \theta_2 \frac{k_1}{k_2} + \frac{\theta_1 \theta_2}{k_2}, \text{ τότε η ιδιοτιμή με την μικρότερη απόλυτη τιμή γίνεται θετική}$$

(αμφότερες οι ιδιοτιμές είναι πραγματικές, διότι η νέα διακρίνουσα  $>0$ , όπως και πριν).



**1.2. Κινητική ιχνηθετών - Tracer modelling,**

**Διαμερισματικά μοντέλα - Compartmental models**

Βασικές έννοιες

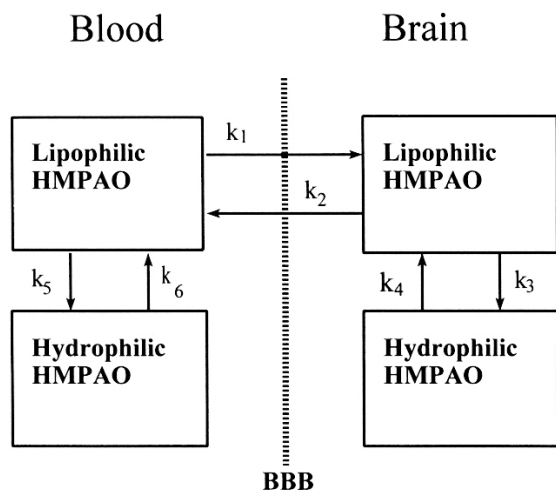
- Διαμέρισμα (compartment): ποσό ύλης ενός χημικού το οποίο είναι καλά ανανεμιγμένο και έχει σαφείς οδούς εισόδου και εξόδου. Το διαμέρισμα μπορεί να είναι:
    - Χημική κατάσταση ενός ιχνηλάτη (πχ μεταβολισμένο, διαλυμένο στο αίμα κλπ)
    - Χωρική κατανομή ενός ιχνηλάτη (πχ περιορισμένο στα νεφρά)
  - 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 οποίου τη φυσιολογία επιθυμούμε να μελετήσουμε

Παράδειγμα ενός ΔΜ με 4 διαμερίσματα που περιγράφει την κινητική <sup>99m</sup>Tc-HMPAO στον εγκέφαλο. Οι 4 δυνατές καταστάσεις του <sup>99m</sup>Tc-HMPAO είναι εντός ή εκτός του εγκεφάλου

(διαχωρίζονται από τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό BBB) και λιπόφιλο ή υδρόφιλο. Τα διαμερίσματα συνδέονται με σταθερές πρώτης τάξης.

Το λιπόφιλο  $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  διέρχεται ελεύθερα τον BBB, αντίθετα με το υδρόφιλο.

Στην πράξη παρατηρούνται πολύ μικρές τιμές για το  $k_4, k_6 \rightarrow$  η μετατροπή λιπόφιλο  $\rightarrow$  υδρόφιλο δεν αναιρείται.



### 1.1.6. Μαθηματικός φορμαλισμός των Διαμερισματικών μοντέλων

#### Συμβολισμοί.

Ας θεωρήσουμε τον  $n$  διαμερίσματα με τις μεταξύ τους συνδέσεις. Για απλότητα θα ακολουθήσουμε τους εξής συμβολισμούς:  $k_{ij}$  είναι η ροή μεταξύ των διαμερισμάτων  $j \rightarrow i$ .

Τα διαμερίσματα αριθμούνται από το 1 έως το  $n$ . Ο δείκτης 0 χρησιμοποιείται για να συμβολίσει την έξοδο από το μοντέλο.

Όλοι οι συντελεστές θεωρούνται μη αρνητικοί, σε αντίθετη περίπτωση προσθέτουμε το αρνητικό πρόσημο.

Ορίζουμε τον διαμερισματικό πίνακα  $\mathbf{K}$

$$\mathbf{K} = (k_{ij}) = \begin{pmatrix} k_{11} & k_{12} & \dots & k_{1,n} \\ k_{21} & k_{22} & \dots & k_{2n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ k_{n1} & k_{n2} & \dots & k_{nn} \end{pmatrix}.$$

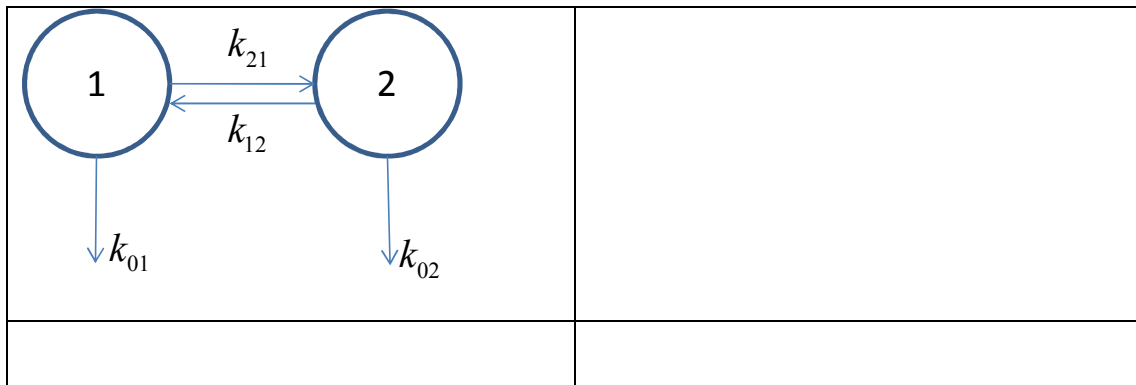
Για τα μη διαγώνια στοιχεία του  $\mathbf{K}$  ισχύει:  $k_{ij} \geq 0, i \neq j$

Για τα διαγώνια στοιχεία του  $\mathbf{K}$  ισχύει:  $k_{ii} = -\sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n k_{ji}, |k_{ii}| \geq \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ji}$

Αντιστρεψιμότητα του  $\mathbf{K}$ ,  $\det(\mathbf{K}) \neq 0$ :

- 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.



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

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

Ο πίνακας χρόνου  $\Theta$  του  $\Delta M$

Ο ηχη πίνακας  $\Theta$  (Mean Residence Time Matrix) ορίζεται ως:  $\Theta = -\mathbf{K}^{-1}$  (υπό την προϋπόθεση ότι ο  $\mathbf{K}$  είναι αντιστρέψιμος).

- $\vartheta_{ij}$  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  $i$ .
- Τα διαγώνια στοιχεία  $\vartheta_{ii} > 0$  είναι ο μέσος χρόνος εξόδου ενός μορίου του tracer που εισάγεται στο  $\Delta M$  στο διαμέρισμα  $i$ .
- Το πηλίκο  $\vartheta_{ij} / \vartheta_{ii}$  είναι η πιθανότητα ένα σωματίδιο από το διαμέρισμα  $j$  να φτάσει στο διαμέρισμα  $i$ .

Επιπλέον ορίζουμε  $\mathbf{m}(t) = (m_1(t), m_2(t), \dots, m_n(t))^T$  τον πίνακα-στήλη των μαζών του tracer για κάθε διαμέρισμα. Η συνάρτηση  $m_i(t)$  για το διαμέρισμα  $i$  περιέχει την μετρήσιμη ποσότητα (πχ συγκέντρωση tracer μέσω χημικής ανάλυσης, ή μάζα μέσω ραδιοισοτοπικής απεικόνισης).

### 1.1.7. Λύση του συστήματος ΔΕ

Αν θεωρήσουμε ότι ισχύουν οι αρχικές συνθήκες  $m_i(0) = u_i(0), i = 1, \dots, n$  και στη συνέχεια δεν δίνεται νέα είσοδος του tracer σε κάποιο διαμέρισμα, τότε γραμμικό σύστημα διαφορικών εξ. 1<sup>ης</sup> τάξης, είναι **ομογενές** και μπορεί να γραφεί πινακοποιημένο ως:

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

ή ισοδύναμα ως σύστημα εξισώσεων ως:

$$\frac{dm_i(t)}{dt} = -\sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n k_{ji} m_j(t) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n k_{ij} m_j(t), \text{ για } i=1, \dots, n.$$

Στην γενική περίπτωση, όταν ο  $\mathbf{K}$  έχει πραγματικές ιδιοτιμές  $\lambda_j$  χωρίς πολλαπλότητα, (ρίζες της εξίσωσης  $\det[\mathbf{K} - \lambda I] = 0$ ) και ιδιοδιανύσματα  $\mathbf{V}_j: \mathbf{K}\mathbf{V}_j = \lambda_j \mathbf{V}_j$ , τότε η γενική λύση γράφεται ως εξής

$$\mathbf{m}(t) = \sum_{j=1}^n c_j \mathbf{V}_j e^{\lambda_j t} \Rightarrow m_k(t) = \sum_{j=1}^n c_j V_{kj} e^{\lambda_j t}, k = 1, \dots, n, \text{ όπου } V_{kj} \text{ είναι η } k \text{ συνιστώσα του } \mathbf{V}_j \text{ ιδιοδιανύσματος.}$$

Οι σταθερές  $c_j$  υπολογίζονται από τις αρχικές συνθήκες για  $t=0$ :

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

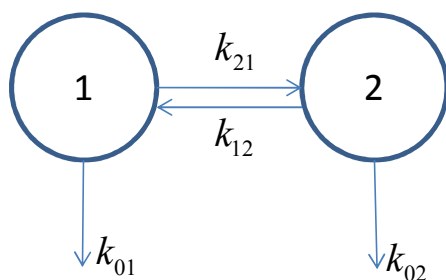
Αν θεωρήσουμε ότι υπάρχει και είσοδος tracer για τουλάχιστον 1 διαμέρισμα για  $t>0$ , τότε πρόκειται για **μη ομογενές** σύστημα ως εξής:

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

Η λύση του συστήματος αυτού είναι προτιμότερο να γίνει με χρήση των ιδιοτήτων των LTI συστημάτων, όπως θα δούμε παρακάτω.

*Παράδειγμα*

Δίνεται το ακόλουθο ΔΜ με  $\mathbf{u}(0) = [1, 0]$ . Κατασκευάστε το σύστημα ΔΕ



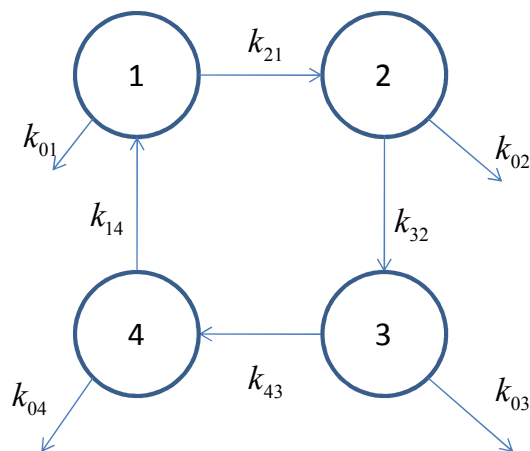
Με βάση τους συμβολισμούς, για το προηγούμενο ΔΜ ισχύει το ακόλουθο σύστημα:

$$\begin{pmatrix} \frac{dm_1(t)}{dt} \\ \frac{dm_2(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_{21} - k_{01} & k_{12} \\ k_{21} & -k_{12} - k_{02} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m_1(t) \\ m_2(t) \end{pmatrix}$$

Αφού έχουμε ήδη δείξει ότι ο  $\mathbf{K}$  έχει 2 πραγματικές ιδιοτιμές, οπότε η λύση του δίνεται σε γενική μορφή  $m_i(t) = \sum_{j=1}^2 c_j \mathbf{V}_j e^{\lambda_j t}$ .

Η περίπτωση του πίνακα  $\mathbf{K}$  με μιγαδικές ιδιοτιμές

Εστω το εξής ΔΜ



Ο πίνακας  $\mathbf{K}$  γράφεται ως εξής:

$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} -k_{21} - k_{01} & 0 & 0 & k_{14} \\ k_{21} & -k_{32} - k_{02} & 0 & 0 \\ 0 & k_{32} & -k_{43} - k_{03} & 0 \\ 0 & 0 & k_{43} & -k_{14} - k_{04} \end{pmatrix}$$

Από την τοπολογία του ΔΜ μπορούμε να καταλάβουμε τα εξής:

- Τα διαμερίσματα είναι καλά συνδεδεμένα, δηλ δεν υπάρχει κανένα διαμέρισμα με μόνο εισόδους, χωρίς έξοδο. → Το ΔΜ είναι ευσταθές, ισοδύναμα οι πραγματικές ιδιοτιμές είναι  $<0$ , οι δεν μιγαδικές (αν υπάρχουν) έχουν πραγματικό μέρος  $<0$
- Το ΔΜ περιέχει ένα κύκλο → τουλάχιστον 2 ιδιοτιμές θα είναι μιγαδικές (και προφανώς συζυγείς).

Ο  $\mathbf{K}$  έχει  $\lambda_1 = -2a - b, \lambda_2 = -a - b - ja, \lambda_3 = -a - b + ja, \lambda_4 = -b$

Ιδιοδιανύσματα:

$$\mathbf{V}_1 = [-1, 1, -1, 1]^T, \mathbf{V}_2 = [j, -1, -j, 1]^T, \mathbf{V}_3 = [-j, -1, j, 1]^T, \mathbf{V}_4 = [1, 1, 1, 1]^T$$

Η γενική λύση εξακολουθεί να ισχύει,  $m_i(t) = \sum_{j=1}^n c_j \mathbf{V}_j e^{\lambda_j t}$ , αλλά χρειάζεται τροποποίηση

για τις μιγαδικές ιδιοτιμές και ιδιοδιανύσματα:

από το ζεύγος των συζυγών επιλέγουμε (τυχαία) το  $\lambda_2$ . Ο μιγαδικός εκθετικός όρος γράφεται:

$$e^{-(a+b-j\alpha)t} \begin{bmatrix} j \\ -1 \\ -j \\ 1 \end{bmatrix} = e^{-(a+b)t} (\cos \alpha t - j \sin \alpha t) \left( \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} + j \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \end{bmatrix} \right)$$

Χωρίζουμε το πραγματικό και το φανταστικό μέρος και κατασκευάζουμε τη λύση του συστήματος σαν γραμμικό συνδυασμό τους:

$$\mathbf{m}(t) = e^{-(a+b)t} c_2 \left( \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \cos \alpha t + \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \end{bmatrix} \sin \alpha t \right) + e^{-(a+b)t} c_3 \left( \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ -1 \\ 0 \end{bmatrix} \cos \alpha t - \begin{bmatrix} 0 \\ -1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \sin \alpha t \right)$$

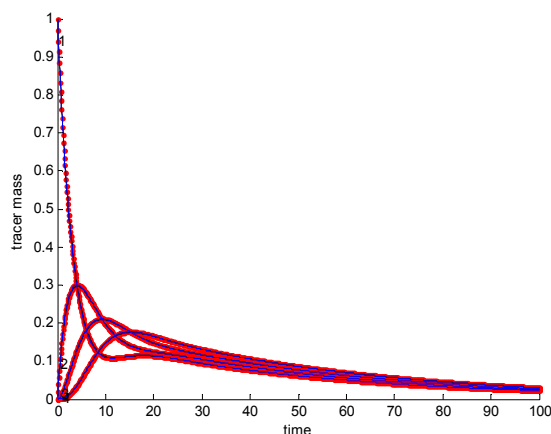
Δεν υπάρχει λόγος να χρησιμοποιήσουμε και την  $\lambda_3$  με το  $\mathbf{V}_3$ , γιατί αυτά είναι συζυγή με το  $\lambda_3$  με το  $\mathbf{V}_3$ . Αν υπάρχει και άλλο ζευγάρι μιγαδικών ιδιοτιμών, τότε προστίθεται και νέος ημιτονικός και συνημιτονικός όρος.

Στην παραπάνω εξίσωση προσθέτουμε και τα εκθετικά από τις πραγματικές ιδιοτιμές:

ιθιθΟ υπολογισμός των σταθερών  $c_i$  για  $t=0$  γίνεται

$$\mathbf{m}(0) = \begin{bmatrix} m_1(0) \\ m_2(0) \\ m_3(0) \\ m_4(0) \end{bmatrix} = \underbrace{\left[ \mathbf{V}_1, \text{Re}(\mathbf{V}_2), \text{Im}(\mathbf{V}_2), \mathbf{V}_4 \right]}_{\text{πίνακας } 4 \times 4} \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \\ c_3 \\ c_4 \end{bmatrix}$$

Παρατηρούμε ότι εμφανίζονται ημιτονικοί και συνημιτονικοί όροι, πολλαπλασιασμένοι με εκθετικά. Στη γενική περίπτωση, αν τα εκθετικά έχουν αρνητικό εκθετικό συντελεστή, τότε υπάρχει «ισχυρή απόσβεση – overdamped σύστημα». Η λύση του παραδείγματος για  $k_{21} = k_{32} = k_{43} = k_{41} = 0.2$  και  $k_{01} = k_{02} = k_{03} = k_{04} = 0.1$ .



Γραφική παράσταση των  $m_i(t)$  για την αριθμητική και την αναλυτική λύση του συστήματος.

Απλοποιώντας την παραπάνω εξ. μπορούμε να γράψουμε:

$$m_i(t) = \sum_{j=1}^n c_j \mathbf{V}_j e^{\lambda_j t} + \underbrace{\sum_k (c_{k1} \operatorname{Re}(\mathbf{V}_k e^{\lambda_k t}) + c_{k2} \operatorname{Im}(\mathbf{V}_k e^{\lambda_k t}))}_{\text{Complex eigenval}}$$

όπου  $j$  ο δείκτης για τις πραγματικές ιδιοτιμές και  $k$  ο δείκτης για τις μιγαδικές ιδιοτιμές, από κάθε ζεύγος των οποίων κρατάμε μόνο την μία.

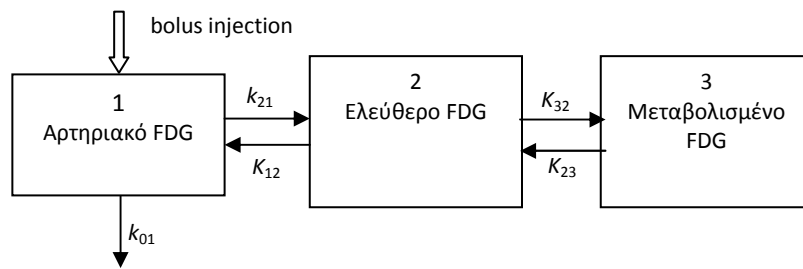
### 1.1.8. Λύση του μη ομογενούς συστήματος (συνάρτηση εισόδου διάφορη από bolus injection)

Στην πράξη, η είσοδος στο 1<sup>ο</sup> διαμέρισμα δεν μπορεί να είναι η  $\delta(t)$  (bolus injection), καθώς η εισαγωγή του tracer γίνεται συνήθως ενδοφλέβια. Θεωρούμε ότι:

- σε λίγους καρδιακούς κύκλους το tracer αναμειγνύεται πλήρως στο πλάσμα καθώς και ότι
- ο ιστός ενδιαφέροντος αποτελείται από  $n$  διαμερίσματα, χωρίς να προσμετράμε το πλάσμα σε αυτά
- η είσοδος στο 1<sup>ο</sup> διαμέρισμα δεν είναι πλέον η  $\delta(t)$  (bolus injection) αλλά συνάρτηση της συγκέντρωσης του tracer στο πλάσμα
- Η συγκέντρωση του tracer στο πλάσμα μπορεί να επηρεάζεται και από ένα εξωαγγειακό διαμέρισμα, το οποίο δεν προσμετράται στο  $\Delta M$  του ιστού ενδιαφέροντος.

PET, brain dynamic scan: Δυναμική μελέτη νεφρογράμματος (renography)

Προσομοίωση Βιολογικών συστημάτων



$$\frac{dm_2}{dt} = K_{21}m_1 - (k_{32} + k_{12})m_2 + k_{23}m_3$$

$$\frac{dm_3}{dt} = k_{32}m_2 - k_{23}m_3$$

Πινακοποιώντας αποκτάμε το μη ομογενές σύστημα:

$$\dot{\mathbf{m}} = \begin{pmatrix} -(k_{32} + k_{12}) & k_{23} \\ k_{32} & -k_{23} \end{pmatrix} \mathbf{m} + \underbrace{\begin{pmatrix} K_{21}m_1 \\ 0 \end{pmatrix}}_{\text{μη ομογενής όρος}}$$

Μπορούμε να δείξουμε το ακόλουθο σημαντικό συμπέρασμα: Η λύση του μη ομογενούς συστήματος ΔΕ προκύπτει από την συνέλιξη της λύσης του αντίστοιχου ομογενούς συστήματος με τον μη ομογενή όρο.

$$\frac{dm_3}{dt} = k_{32}m_2 - k_{23}m_3 \Rightarrow sM_3(s) - m_3(0) = k_{32}M_2(s) - k_{23}M_3(s) \Rightarrow$$

$$M_3(s)(s + k_{23}) = k_{32}M_2(s) + m_3(0) \Rightarrow M_3(s) = \frac{k_{32}M_2(s)}{(s + k_{23})}$$

Εφαρμόζοντας τον μετασχηματισμό και Αντικαθιστώντας στην 1<sup>η</sup> εξίσωση

$$\frac{dm_2}{dt} = K_{21}m_1 - (k_{32} + k_{12})m_2 + k_{23}m_3 \Rightarrow sM_2(s) - m_2(0) = k_{32}M_2(s) - k_{23}M_3(s) + K_{21}M_1(s) \Rightarrow$$

$$M_2(s) \left( s - k_{32} + \frac{k_{32}}{(s + k_{23})} \right) = m_2(0) + K_{21}M_1(s)$$

Ο συντελεστής  $\left( s - k_{32} + \frac{k_{32}}{(s + k_{23})} \right)^{-1} = \frac{A_1}{s - \rho_1} + \frac{A_2}{s - \rho_2}$ , όπου  $\rho_1, \rho_2$  οι ρίζες του

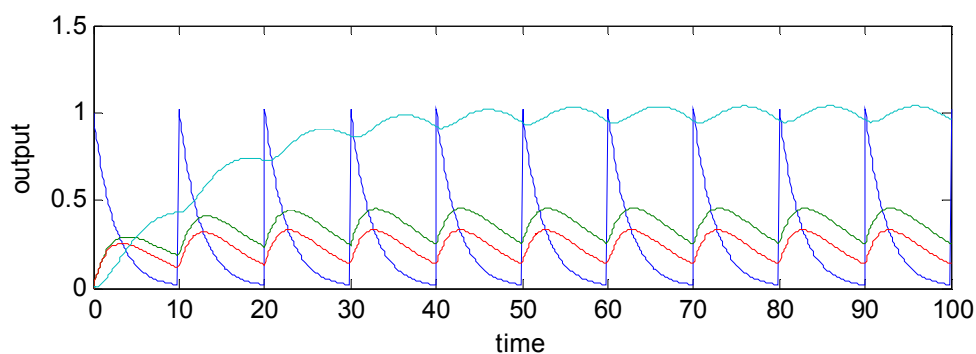
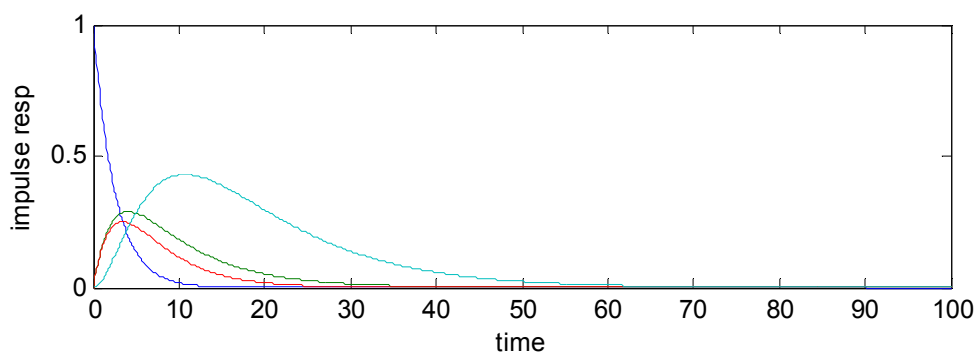
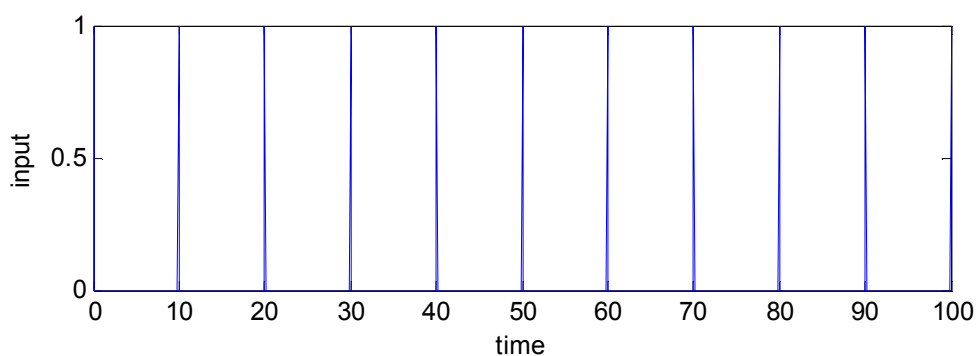
παρονομαστή (ανάπτυξη σε μερικά κλάσματα, καθώς ο βαθμός του παρονομαστή είναι 2 και του αριθμητή είναι 1).

Καταλήγουμε λοιπόν ότι  $m_2(t) = (A_1 e^{\rho_1 t} + A_2 e^{\rho_2 t}) * m_1(t)$ , όπου \* ο τελεστής της γραμμικής συνέλιξης. Μπορούμε να δείξουμε ότι  $\rho_1, \rho_2$  είναι οι ιδιοτιμές του πίνακα K του διαμερισματικού μοντέλου.



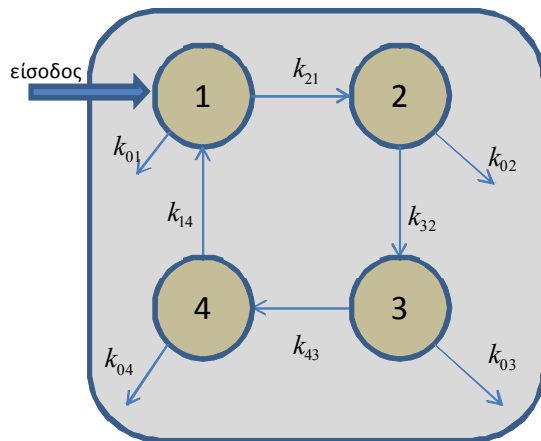
Καταλήγουμε λοιπόν στο χρήσιμο συμπέρασμα ότι: Δοθέντος ενός ΔΜ με τυχαία συνάρτηση εισόδου, ακολουθούμε τα εξής βήματα:

1. Επιλύουμε το ΔΜ με είσοδο bolus injection και καταλήγουμε στις  $m_i(t)$  που θα τις καλούμε κρουστική απόκριση.
2. Για κάθε μία  $m_i(t)$  εκτελούμε την γραμμική συνέλιξη με την συνάρτηση εισόδου για να υπολογίσουμε την πραγματική έξοδο



### 1.1.9. Το ΔΜ ως LTI σύστημα

Αν θεωρήσουμε το ΔΜ ως LTI σύστημα, τότε η εισαγωγή του tracer μπορεί να θεωρηθεί ως είσοδος, ενώ η συνάρτηση του κάθε διαμερίσματος μπορεί να θεωρηθεί ως έξοδος.



### Bolus injection

Η εισαγωγή του tracer σε πολύ σύντομο διάστημα ονομάζεται Bolus injection και αποτελεί το ισοδύναμο της συνάρτησης  $\delta(t)$  σε ένα LTI σύστημα. Η περίπτωση αυτή είναι ταυτόσημη με το ομογενές σύστημα ΔΕ (--). Κάθε μία από τις από τις  $m_i(t)$  μπορεί να θεωρηθεί ως κρουστική απόκριση.

Η χρησιμότητα της κρουστικής απόκρισης του ΔΜ για διαγνωστικούς σκοπούς είναι πολύ μεγάλη. Πχ., οι φυσιολογικές παράμετροι μπορούν να υπολογιστούν με ακρίβεια ώστε να είναι συγκρίσιμες με τις κανονικές τιμές, μόνο με βάση το Bolus injection. Σχεδόν σε κάθε περίπτωση,

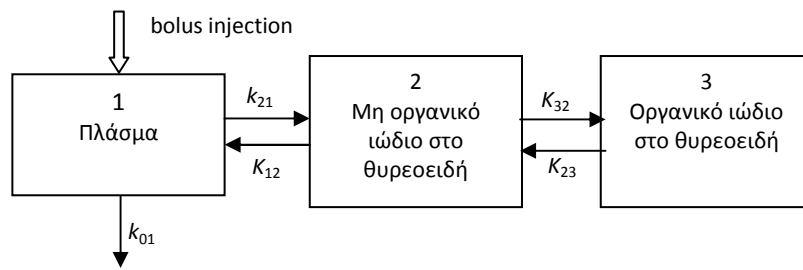
### Ευστάθεια

Ένα LTI σύστημα με κρουστική απόκριση  $h(t)$  είναι ευσταθές όταν η ποσότητα:  $\int_{-\infty}^{\infty} |h(t)| dt$  είναι πεπερασμένη. Κατά συνέπεια, ένα ΔΜ είναι ευσταθές όταν οι ιδιοτιμές του είναι  $<0$  αν είναι πραγματικές, ή όταν το πραγματικό τους μέρος είναι  $<0$  αν είναι φανταστικές. Ισοδύναμα, πρέπει το εμβαδό κάτω από κάθε μία  $m_i(t)$  να είναι πεπερασμένο στην περίπτωση Bolus injection.

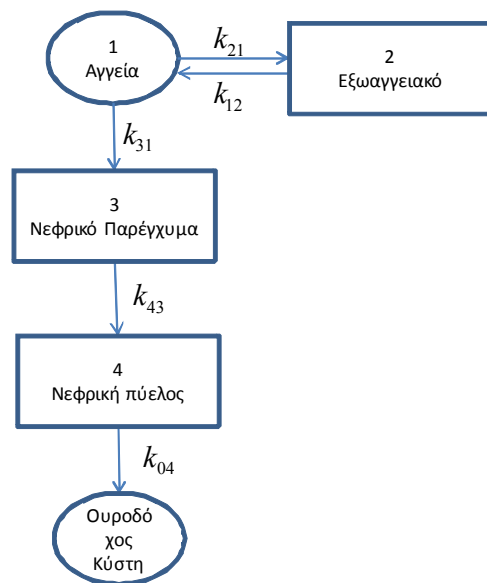
Εξοδος του ΔΜ για τυχαία συνάρτηση εξαγωγής:

### 1.1.10. Παραδείγματα φυσιολογικών συστημάτων που μοντελοποιούνται με χρήση ΔΜ

Απορόφηση ιωδίου από τον θυρεοειδή



Δυναμική μελέτη νεφρογράμματος (renography)



Το νεφρό περιλαμβάνει το παρέγχυμα και την πύελο. Το παρέγχυμα είναι σύνολο από νεφρόνες και η χαρακτηριστική διαγνωστική του παράμετρος είναι ο GFR. Η πύελος έχει απλούστερη φυσιολογία, αλλά μη γραμμική συμπεριφορά, καθώς δεν αποχετεύεται γραμμικά, αλλά όταν η ποσότητα της είναι μεγαλύτερη από ένα κατώφλι. Η συνολική απόκριση συχνότητας του νεφρού είναι ένας ευαίσθητος δείκτης για την λειτουργία του, (πολύ ακριβέστερος από βιοχημικές εξετάσεις).

Μέθοδος: ραδιοισοτοπική απεικόνιση. Οι συναρτήσεις  $m_i(t)$  εκφράζουν την ενεργότητα.

Μετρήσιμες ποσότητες:

- η καμπύλη ενεργότητας του νεφρού  $m_3(t) + m_4(t)$ ,
- η καμπύλη ενεργότητας της ουροδόχου κύστης
- αγγεία: μας ενδιαφέρει η είσοδος στο νεφρό.
  - Παίρνουμε δείγματα αίματος σε τακτά διαστήματα (πχ κάθε 10 sec) και μετράμε την ενεργότητα

- ο μετράμε την ενεργότητα στην καρδιά με την μέθοδο ROI και την χρησιμοποιούμε ως είσοδο στο ΔM

### 1.1.11. Η έννοια της αποσυνέλιξης (deconvolution)

Όπως αναφέρθηκε, τα γραμμικά διαμερισματικά μοντέλα αποτελούν LTI συστήματα, στα οποία η είσοδος έρχεται από το αγγειακό διαμέρισμα, διαφέρει κατά πολύ από την ιδανική bolus injection και η έξοδος τους μετρείται πειραματικά από τις τιμές των pixel των εικόνων της δυναμικής μελέτης.

Προϋποθέσεις:

- LTI συστήματα:  $\delta(n) \rightarrow h(n)$ ,  $\delta(n-k) \rightarrow h(n-k)$
- Μηδενικές αρχικές συνθήκες,
- Αιτιότητα

Πρόβλημα: δεδομένης της εισόδου και της εξόδου, να βρεθεί η κρουστική απόκριση.

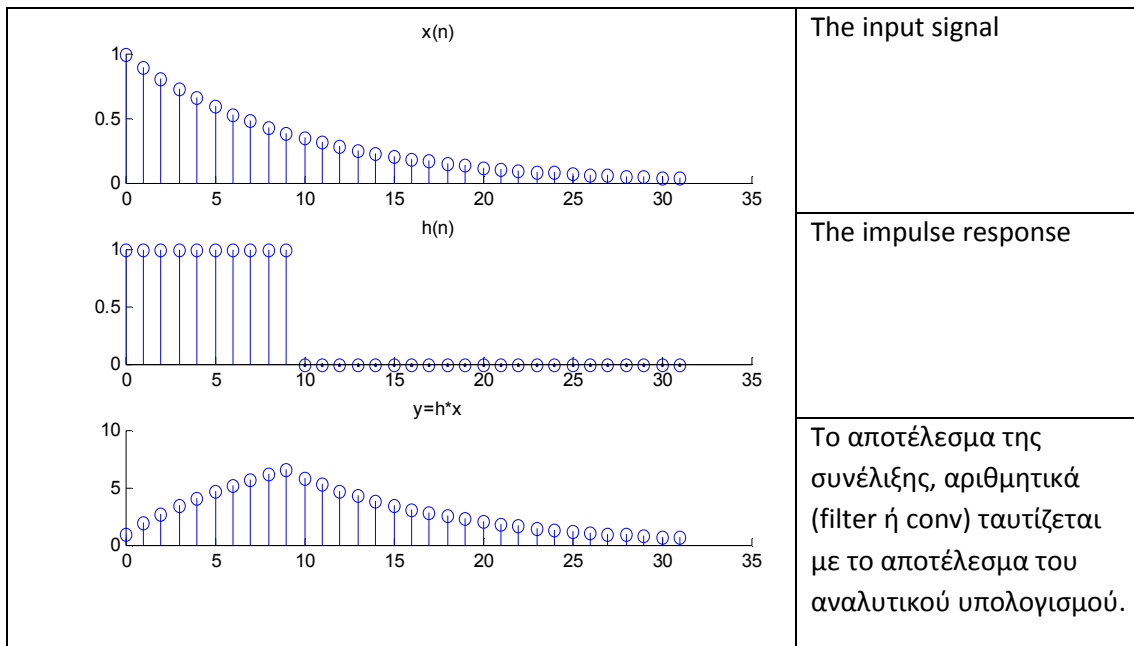
Παράδειγμα συνέλιξης και αποσυνέλιξης

$$\text{Εστω } x(n) = 0.9^n u(n), h(n) = u(n) - u(n-10)$$

Σύμφωνα με τον ορισμό της συνέλιξης:

$$\begin{aligned} y(n) &= x(n) * h(n) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} h(k) x(n-k) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} 0.9^{n-k} u(n-k) (u(k) - u(k-10)) = \\ &= \sum_{k=-\infty}^{\infty} 0.9^{n-k} u(n-k) u(k) - \sum_{k=-\infty}^{\infty} 0.9^{n-k} u(n-k) u(k-10) = \\ &= \sum_{k=0}^n 0.9^{n-k} - \sum_{k=10}^n 0.9^{n-k} = \begin{cases} n < 10, 0.9^n \frac{1 - (0.9)^{-(n+1)}}{1 - (0.9)^{-1}} \\ n \geq 10, 0.9^n \frac{1 - (0.9)^{-(n+1)}}{1 - (0.9)^{-1}} - 0.9^{n-10} \frac{1 - (0.9)^{-(n-9)}}{1 - (0.9)^{-1}} \end{cases} \end{aligned}$$

Μπορούμε εύκολα να επιβεβαιώσουμε την ορθότητα των παραπάνω

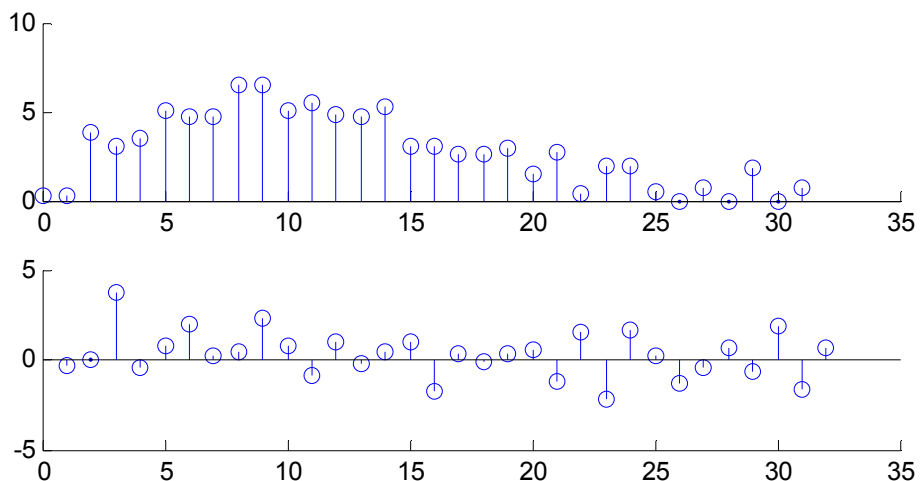


Στην περίπτωση αυτή είναι εύκολο να υπολογίσουμε το  $h$  με αντίστροφο φιλτράρισμα:

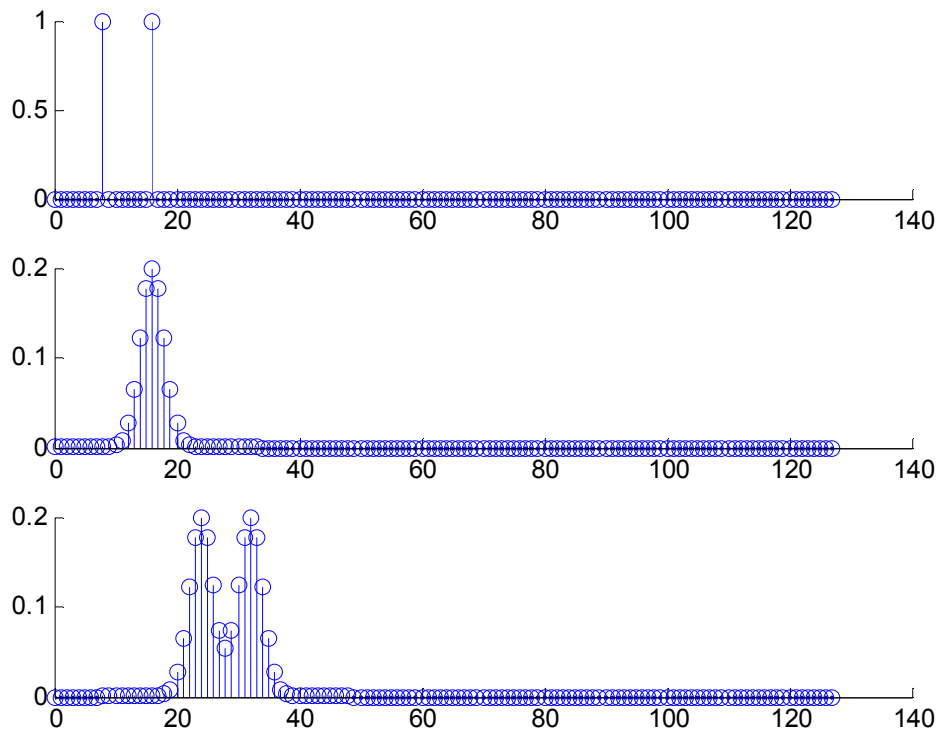
$$h(n) = \text{invF}(Y/X),$$

όπου

Σε περίπτωση που προστεθεί λευκός θόρυβος στο αποτέλεσμα της συνέλιξης, είναι αδύνατο να εφαρμοστεί το αντίστροφο φιλτράρισμα:



Σε περίπτωση που



Προσέγγιση με πίνακες

Η συνέλιξη  $h * u$  μπορεί να εκφραστεί με πολλαπλασιασμό πινάκων Toeplitz:

$$\underbrace{\begin{pmatrix} y_0 \\ y_1 \\ \dots \\ y_{M-1} \end{pmatrix}}_{M \times 1} = \underbrace{\begin{pmatrix} u_0 & 0 & \dots & 0 \\ u_1 & u_0 & & 0 \\ \dots & \dots & \ddots & \dots \\ u_{M-1} & u_{M-2} & & u_{M-N} \end{pmatrix}}_{M \times N} \underbrace{\begin{pmatrix} h_0 \\ h_1 \\ \dots \\ h_{N-1} \end{pmatrix}}_{N \times 1}$$

Στον προηγούμενο τύπο, η κρουστική απόκριση μήκους  $N$ , συνελίσσεται με την είσοδο μήκους  $M$  και παράγει την έξοδο μήκους  $M$ , με  $M > N$ . Αν επεκτείνουμε τις γραμμές του πίνακα  $U$  για να παραχθούν οι  $N+M-1$  έξοδοι, τότε θα αποκτήσει την μορφή Toeplitz.

Η αποσυνέλιξη θεωρεί δεδομένα τα  $y$ ,  $u$  και αναζητά το  $h$ . Αν εφαρμόσουμε την μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων θα παρατηρήσουμε ότι η παρουσία θορύβου δεν παράγει σωστά αποτελέσματα.

Φίλτρο Wiener

$$G = \frac{H}{H^2 + \frac{\sigma_n}{\sigma_x}}$$

### 1.1.12. Προσέγγιση δεδομένων με μη γραμμικά ελάχιστα τετράγωνα

Εστω  $\{t_i, y_i\}, i = 1, 2, \dots, m$  τα οποία πρέπει να προσεγγιστούν με ένα μοντέλο εξισώσεων  $M(\mathbf{p}, t): \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}, \mathbf{p} \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ . Το διάνυσμα  $\mathbf{p}$  περιέχει τις τιμές των παραμέτρων του μοντέλου  $M$ . Ορίζουμε σαν  $f(\mathbf{p}, t_i) = M(\mathbf{p}, t_i) - y_i$ . Εφαρμόζοντας για κάθε σημείο  $i = 1, 2, \dots, m$  παίρνουμε το διάνυσμα στήλη  $\mathbf{f} = [f(\mathbf{p}, t_i)]^T: \mathbb{R}^{m \times 1}$ . νμβμν

Στη συνέχεια ορίζουμε τον Ιακωβιανό πίνακα

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f(\mathbf{p}, t_1)}{\partial p_1} & \frac{\partial f(\mathbf{p}, t_1)}{\partial p_2} & \dots & \frac{\partial f(\mathbf{p}, t_1)}{\partial p_n} \\ \frac{\partial f(\mathbf{p}, t_2)}{\partial p_1} & \frac{\partial f(\mathbf{p}, t_2)}{\partial p_2} & & \frac{\partial f(\mathbf{p}, t_2)}{\partial p_n} \\ \dots & & & \\ \frac{\partial f(\mathbf{p}, t_m)}{\partial p_1} & \frac{\partial f(\mathbf{p}, t_m)}{\partial p_2} & \dots & \frac{\partial f(\mathbf{p}, t_m)}{\partial p_n} \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{m \times n}$$

Ο αλγόριθμος προσδιορίζει το διάνυσμα παραμέτρων το οποίο ελαχιστοποιεί το σφάλμα

While  $\delta \mathbf{p} > \text{tol}$

Υπολόγισε  $\mathbf{J}$

$$\delta \mathbf{p} = -\mathbf{J} \setminus \mathbf{f}$$

$$\mathbf{p} = \mathbf{p} + \delta \mathbf{p}$$

end