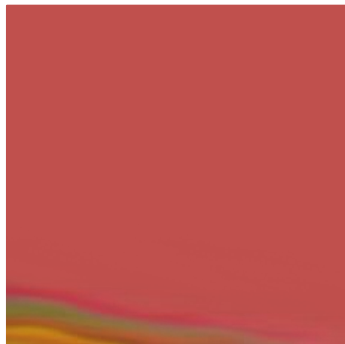
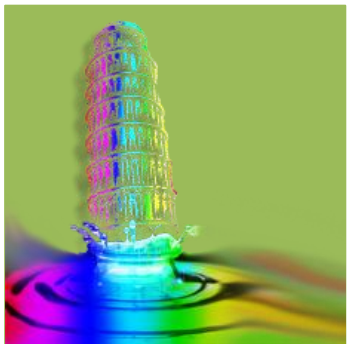
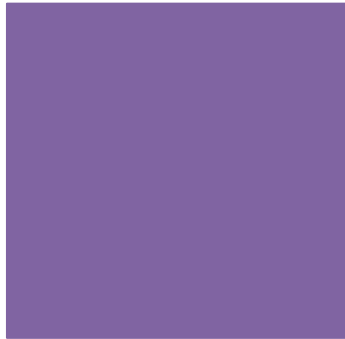


# Modelli compartimentali e farmacocinetica

---



# + Domanda

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

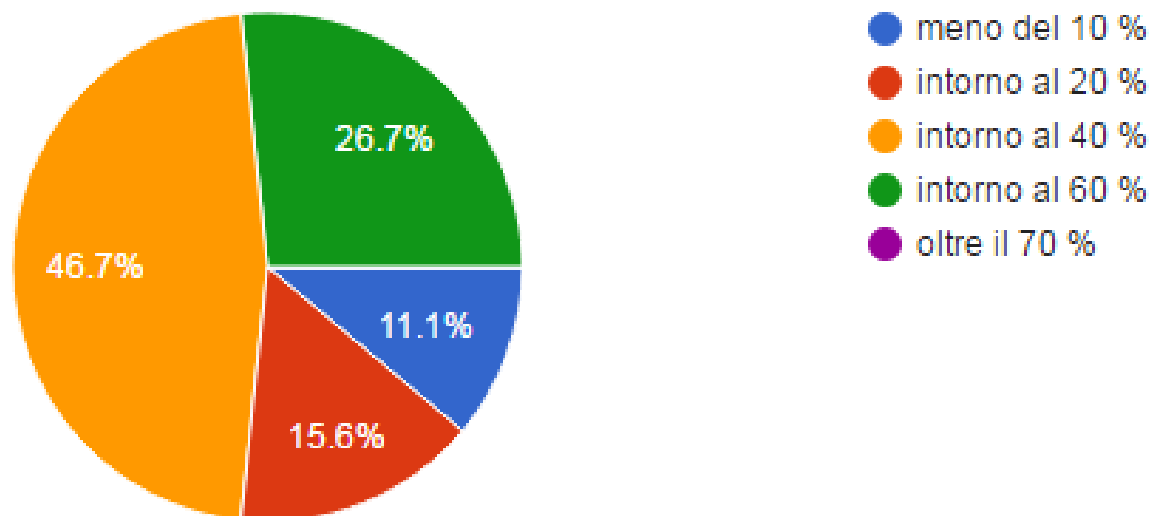


<http://goo.gl/forms/yvwxiWDfcQ>

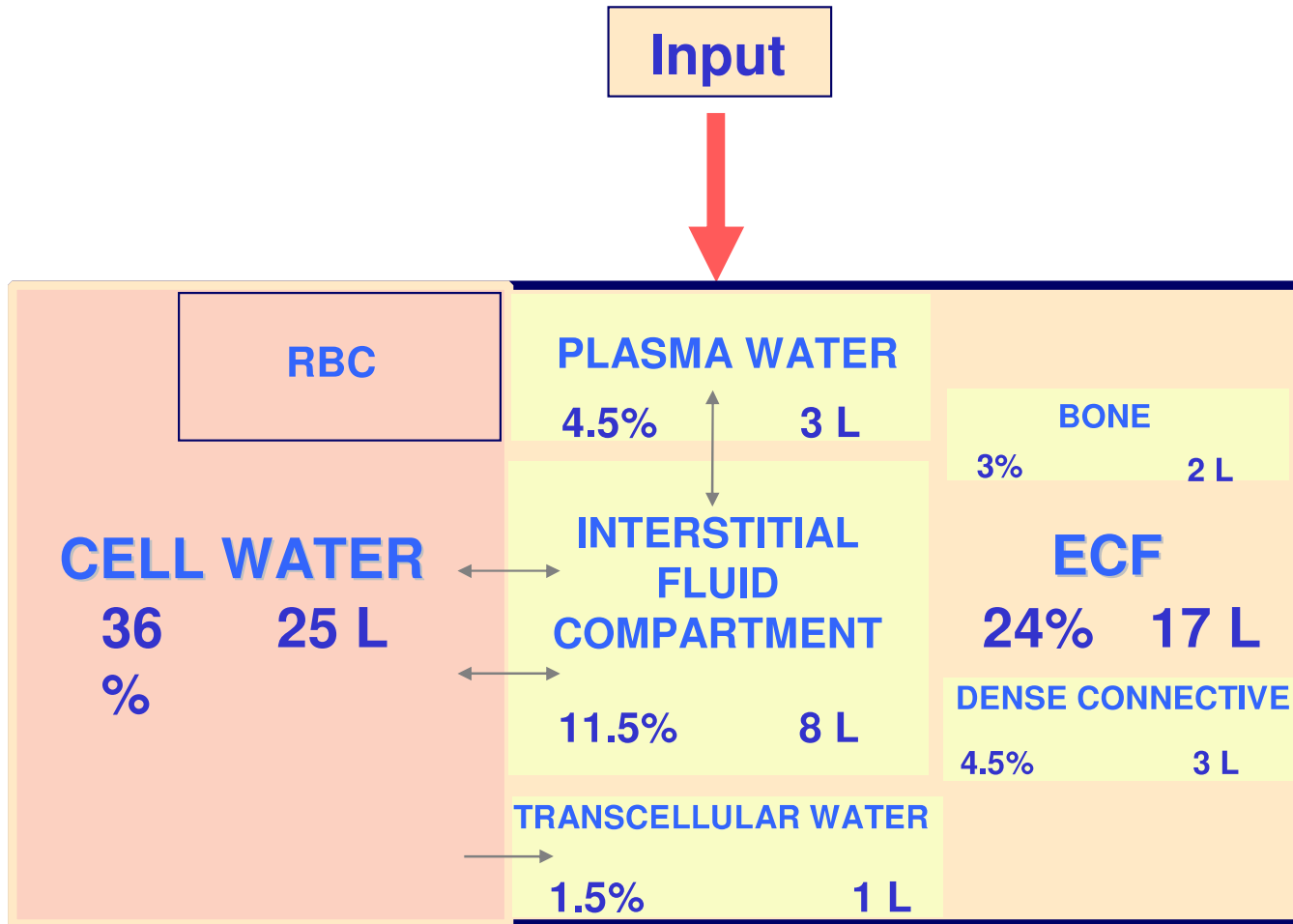


## La percentuale di acqua intracellulare rispetto a tutti i fluidi corporei è

(45 responses)



# + Distribuzione dell'acqua



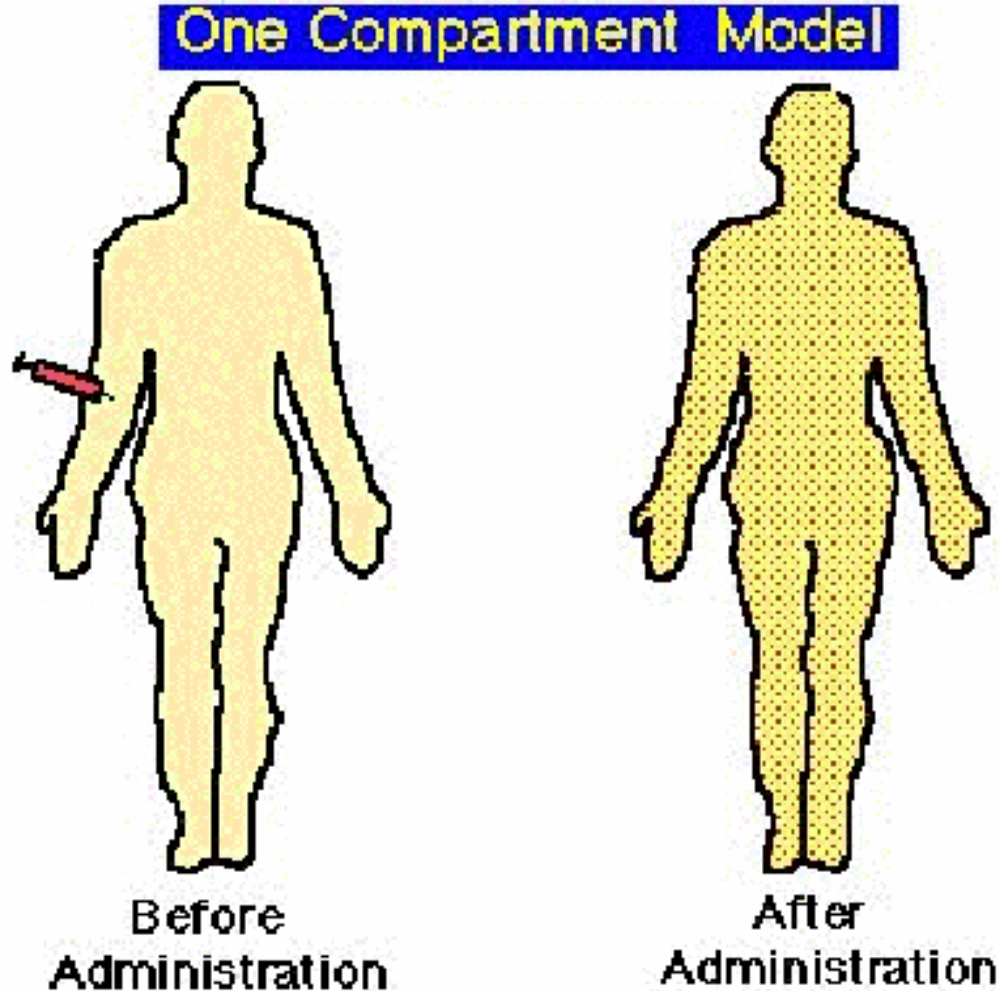
# + Modelli compartimentali

- 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

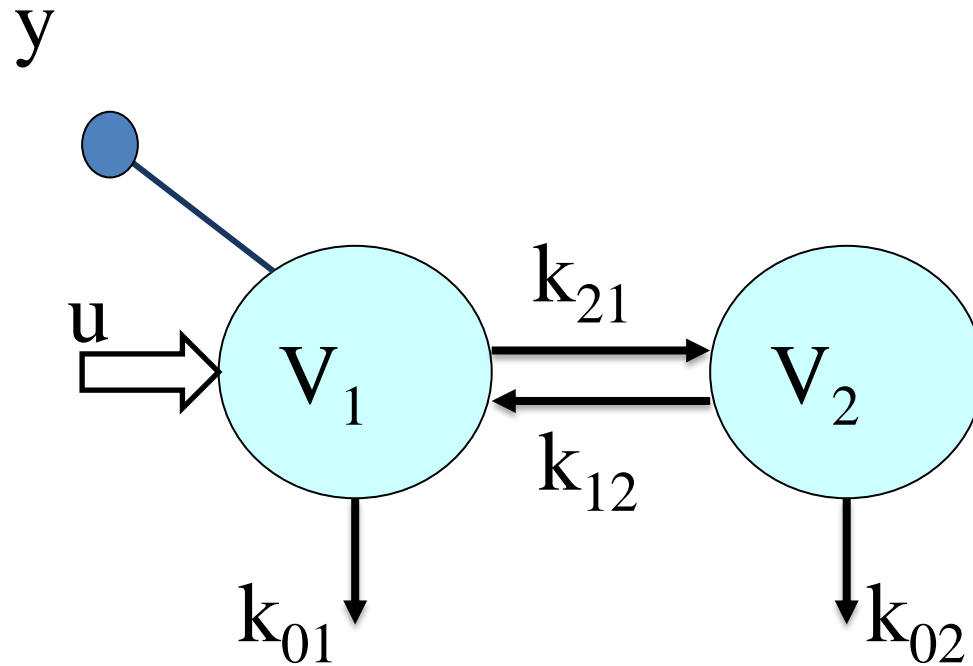
## Assunzioni:

- 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

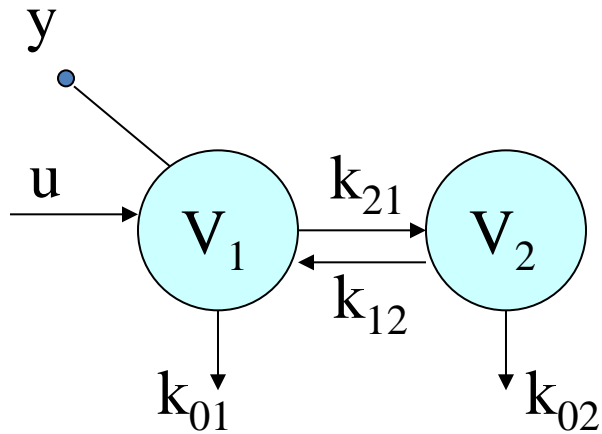


# **MODELLO A DUE COMPARTIMENTI**

# + Modello a due compartimenti



# + Modello a due compartimenti



$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{q}_1 = -(k_{01} + k_{21}) \cdot q_1 + k_{12} \cdot q_2 + u_1 \\ \dot{q}_2 = -(k_{12} + k_{02}) \cdot q_2 + k_{21} \cdot q_1 \\ y_1(t) = \frac{q_1}{V_1} \end{array} \right.$$

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

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

# + 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)



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

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

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

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

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

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

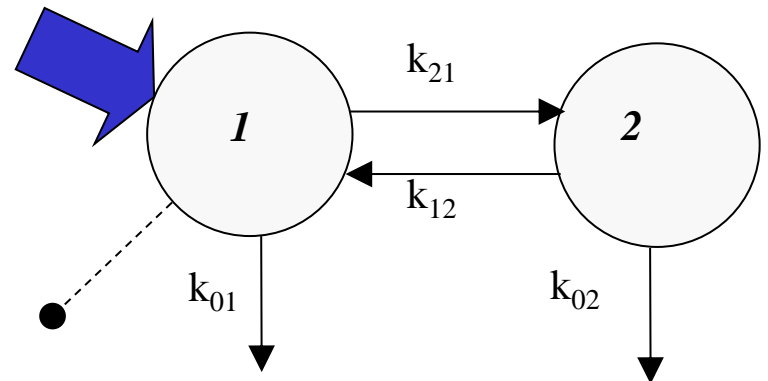
$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -(k_{01} + k_{21}) & k_{12} \\ k_{21} & -(k_{12} + k_{02}) \end{bmatrix}$$

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

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

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

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



# + 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')
```

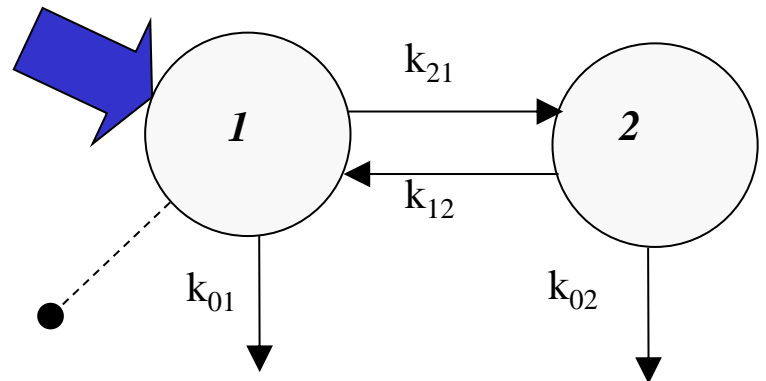
```
A=[-(k01+k21) k12  
    k21 -(k12+k02)];
```

```
B=[1  
    0];
```

```
C=[1/vol 0];
```

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

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



# + Identificazione di un modello

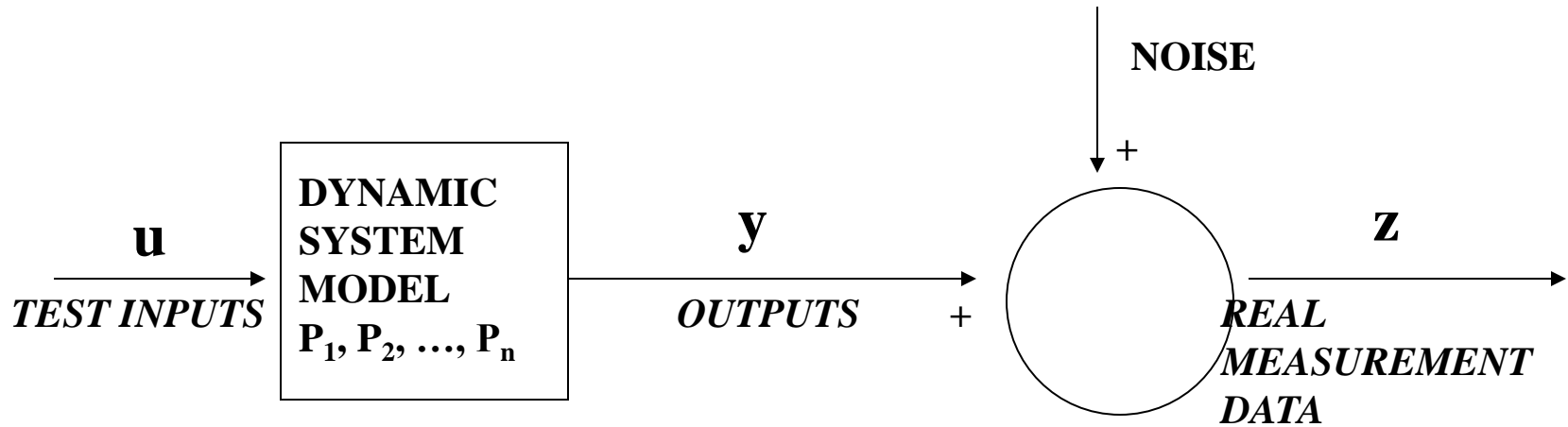
Determinare:

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





# + Identificabilità di un modello



*A PRIORI* (STRUCTURAL)

*A POSTERIORI* (STRUCTURAL + NUMERICAL)

# + 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 un solo parametro **NON IDENTIFICABILE**, allora l'intera struttura 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 tutti i parametri sono **IDENTIFICABILI**, allora l'intera struttura si dice **IDENTIFICABILE**.
- I parametri sono identificabili come range (bounds)

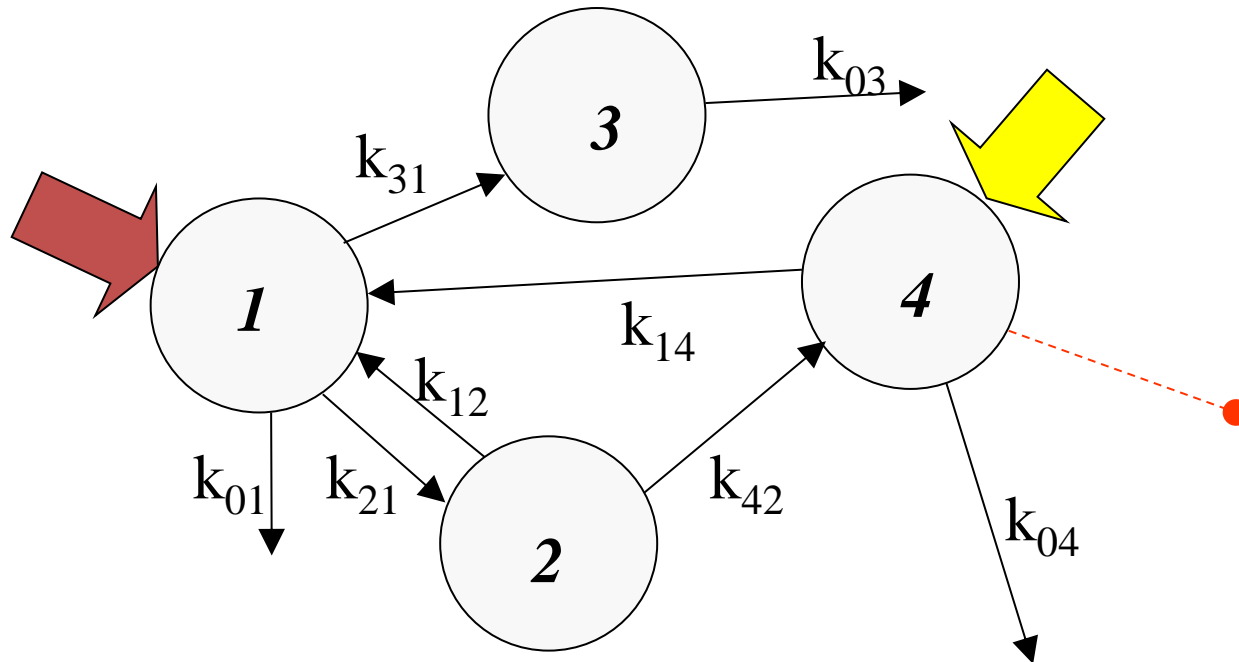


# + Identificabilità univoca

- 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**.

# + 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

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

**2n x m x r x p  
derivate**

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

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

# + Riepilogo

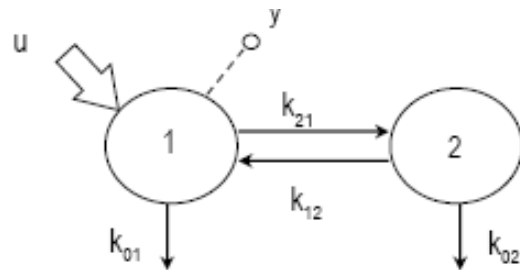
La funzione di trasferimento  $H(s)$  è sempre un **rapporto di polinomi**:

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

## IDEA PER VALUTARE L'IDENTIFICABILITA' A PRIORI

- i coefficienti  $\alpha_k$  e  $\beta_k$  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  $\alpha_k$  e  $\beta_k$  possono essere pensati come *parametri osservabili*
- Si può scrivere l'insieme delle relazioni algebriche che legano gli  $\alpha_k$  e  $\beta_k$  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

# + Modello non identificabile



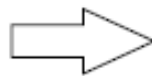
$$p = [k_{01}, k_{02}, k_{12}, k_{21}, V_1]^T$$

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*

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



*Soluzioni*

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

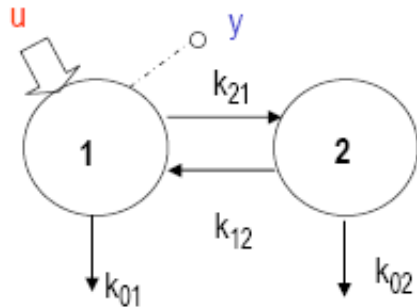
$V_1$ : univocamente identificabile;  
 $k_{01}, k_{12}, k_{21}, k_{02}$ : infinite soluzioni



modello non identificabile

OSS:  $k_{12} k_{21}$ ;  $k_{12} + k_{02}$ ;  $k_{21} + k_{01}$   
 univocamente identificabili  
 (parametrizzazione univocamente  
 identificabile)

# + Rimedi alla non identificabilità a priori (1/5)

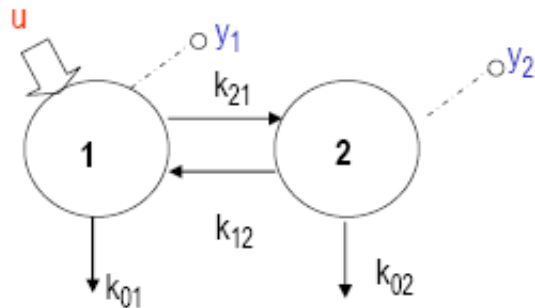


Questo modello non è identificabile

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

*5 parametri da 1 segnale*

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

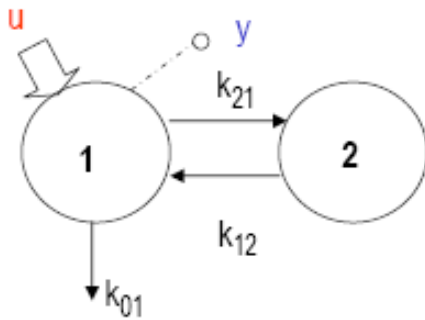


$$y_1(t) = g_1(t, k_{01}, k_{12}, k_{21}, k_{02}, V_1)$$

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

*6 parametri da 2 segnali*

# + Rimedi alla non identificabilità a priori (2/5)



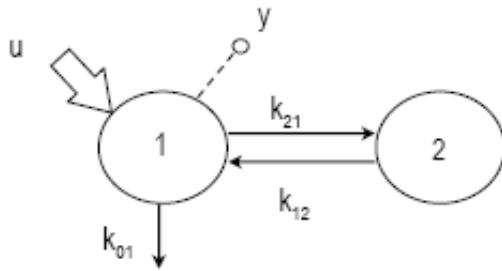
$$y(t) = g_1(t, k_{01}, k_{12}, k_{21}, V_1)$$

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*

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



*Soluzioni*

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

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

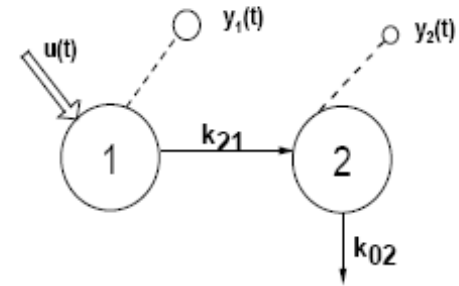


modello univocamente  
identificabile



# + Rimedi alla non identificabilità a priori (4/5)

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{q}_1(t) = -k_{21}q_1(t) + u(t) \\ \dot{q}_2(t) = k_{21}q_1(t) - k_{02}q_2(t) \\ y_1(t) = q_1(t)/V_1 \\ y_2(t) = q_2(t)/V_2 \end{array} \right. \quad p = [k_{21} \ k_{02} \ V_1 \ V_2] \text{ (4 parametri)}$$



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)

$$\left\{ \begin{array}{l} \beta = \frac{k_{21}}{V_2} \\ \alpha_2 = k_{02} + k_{21} \\ \alpha_1 = k_{02} k_{21} \\ \alpha_1^* = k_{21} \\ \beta_1^* = \frac{1}{V_1} \end{array} \right.$$

```
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
  - $y_1, y_2, \dots, y_n$  in corrispondenza delle variabili  $x_1, x_2, \dots, x_n (t_1, t_2, \dots, t_n)$
- Ad ogni dato sperimentale è associato un errore sperimentale:  $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_n$

# + 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

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

- $SSWR$  = Squared sums of the weighted residuals (objective function) = somma dei quadrati dei residui pesati.
- $\sigma$  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