

Przemysław Korohoda*

Modelowanie hemodializy na podstawie danych pomiarowych – procedura optymalizacyjna dla modelu dwuprzędziłowego**

1. Wprowadzenie

Stosowane w praktyce leczenia hemodializą modelowanie, zwane modelowaniem kinetycznym mocznika, wciąż bazuje na modelu opisującym pacjenta jako pojedynczy, jednorodny zbiornik wodny – zwanym modelem jednoprzędziłowym [1, 10, 11]. W drodze pewnego kompromisu zaleca się stosowanie uśrednionych statystycznie wzorów, umożliwiających skorygowanie wyników z modelowania jednoprzędziłowego do modelu dwuprzędziłowego [11]. Wynika to z faktu, iż kluczowy parametr w tym modelu, klirens komórkowy K_c , nie jest dostępny pomiarowo, a nie jest znana odpowiednio prosta procedura jego wyznaczenia metodą pośrednią. W [3, 4] opisano i wykorzystano wstępną propozycję, bazującą na pomiarach obejmujących nie tylko czas zabiegu, ale również około dwugodzinny czas po zabiegu, zwany w modelowaniu hemodializy czasem odbicia. Ten dodatkowy czas, podczas którego pacjent musi nadal poddawać się reżimowi pomiarowemu, stanowi dla niego poważną uciążliwość i dlatego postanowiono opracować metodę bazującą jedynie na pomiarach prowadzonych w czasie zabiegu. W artykule opisano najistotniejsze cechy zaproponowanej procedury, która dała satysfakcjonujące rezultaty, ilustrując opis wybranymi wynikami oraz zestawieniem wyników obliczeń przeprowadzonych dla 91 dializ.

2. Model dwuprzędziłowy

Równania (1), (2) i (3) przedstawiają rozważany model dwuprzędziłowy odnoszący się do czasu dializy [1, 2, 10, 11]. W równaniach zaznaczono, które wielkości przyjmowane są jako stałe, a które jako zależne od czasu.

* Katedra Elektroniki, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

** Praca finansowana ze środków budżetowych na naukę w latach 2004–2007 jako projekt badawczy: 3T11E00727

$$\frac{d(V_e(t) \cdot C_e(t))}{dt} = -K_c \cdot (C_e(t) - C_i(t)) - (K_r + K_d) \cdot C_e(t) + G \quad (1)$$

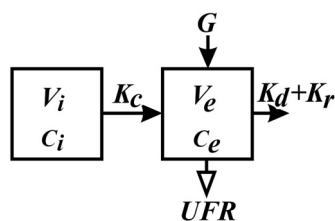
$$\frac{d(V_i \cdot C_i(t))}{dt} = K_c \cdot (C_e(t) - C_i(t)) \quad (2)$$

$$V_{tbw}(t) = V_e(t) + V_i \quad (3)$$

gdzie:

- V_{tbw} – całkowita objętość płynu (*total body water volume*),
- V_e – objętość przedziału zewnętrznego (*external volume*),
- V_i – objętość przedziału wewnętrznego (*internal volume*),
- C_e – stężenie toksyny w przedziale zewnętrznym (*external concentration*),
- C_i – stężenie toksyny w przedziale wewnętrznym (*internal concentration*),
- K_r – klirens resztkowy nerek (*renal clearance*),
- K_d – klirens dializatora (*dialyzer clearance*),
- K_c – komórkowy klirens międzyprzedziałowy (*cellular clearance*),
- G – generacja toksyny.

Zmiany objętości dystrybucji zachodzące w czasie zabiegu opisywane są przez stałą w czasie strumień ultrafiltracji (UFR) [1, 2, 10]. Schemat blokowy modelu dla czasu dializy przedstawiony jest na rysunku 1.



Rys. 1. Schemat blokowy modelu dwuprzędziałowego dla czasu dializy

Istotnym w wielu przypadkach parametrem, mającym wpływ na skuteczność zabiegu, jest recyrkulacja, r , opisana w swej podstawowej wersji, wraz z podaniem metody wyznaczenia na podstawie pomiaru, w [2, 10]. Recyrkulacja może jednak być rozumiana znacznie szerzej i może reprezentować wszelkie efekty wynikające z faktu, iż w rzeczywistości nie jest spełnione podstawowe założenie modelu o jednorodności i natychmiastowym dostępie do całego zbiornika V_e . Zjawisko recyrkulacji może być modelowane w ramach równania (1) poprzez modyfikację parametru K_d [2]. Dalsze szczegóły opisu modelu można znaleźć np. w [2] lub [4], gdzie podano m.in. jednostki stosowane zwyczajowo dla wymienionych wyżej parametrów. Celem rozważanej optymalizacji jest identyfikacja wartości parametrów: K_c , G oraz r .

3. Pomiar i wyliczenia wstępne

Dane pomiarowe, dla których przeprowadzono obliczenia, pochodziły z 91 zabiegów dializ, przeprowadzanych dla siedmiu pacjentów. Pomiaru stężeń C_e były prowadzone kolejno po czasie: 0, 30, 60, 90, 180 minut od rozpoczęcia zabiegu oraz w chwili zakończenia dializy ($t = t_d$). Dokładny opis procedury oraz charakterystyka pacjentów znajduje się w [6]. Wartości parametrów: K_d (bez recyrkulacji), K_p , G oraz r wyliczono wstępnie na podstawie odpowiednich wyników pomiarów i przeliczeń opisanych w [2,10], natomiast wartości: $V_{ibw}(0)$, $V_{ibw}(t_d)$ oraz $V_e(0)$ wyliczono na podstawie pomiaru i analizy bioimpedancji [5].

4. Procedura wyliczania K_c

4.1. Dwukrokowa procedura składowa

Podstawowym elementem opracowanej wielostopniowej procedury optymalizacyjnej jest cząstkowa dwukrokowa procedura składowa. Jako metodę optymalizacji wykorzystano zaimplementowany w pakiecie MATLAB algorytm Nelder–Meada [9], przy czym jako kryterium optymalizacji zastosowano minimalizację wskaźnika

$$J_k = \sum_{n=k}^N (C_e(t_n) - \hat{C}_e(t_n))^2 \quad (4)$$

gdzie N oznacza liczbę punktów pomiarowych na osi czasu (dla dializ krótszych niż 180 minut: $N = 5$, dla dłuższych: $N = 6$), a daszkiem oznaczono wartości wynikające z modelu – w odróżnieniu od wartości pomiarowych. Wyznaczanie wartości wybranych parametrów – np. K_c i G – polega na tym, iż w pierwszym kroku jako startową przyjmuje się wartość G pochodzącą z wcześniejszego wyliczenia, a startowe K_c zerowe. W pierwszym kroku przyjmuje się początkową wartość stężenia $C_e(0)$ wziętą z pomiaru i nie podlega ona optymalizacji, zatem minimalizowany jest wskaźnik J_1 (4). Wartości K_c oraz G wyliczone w pierwszym kroku stanowią wartości startowe dla kroku drugiego, gdy minimalizowany jest wskaźnik J_0 , obejmujący również wartość $C_e(0)$, traktowaną w tym kroku także jako parametr optymalizowany. Zatem wartość $C_e(0) = C_i(0)$ jest zawsze jednym z wyników optymalizacji dla każdej cząstkowej procedury dwustopniowej. Na początku kolejnej dwustopniowej procedury składowej, jako wartości startowe przyjmuje się aktualne wartości optymalizowanych parametrów. Wartości parametrów wynikające z przeprowadzonej już optymalizacji mają wyższy priorytet niż wartości pochodzące z wyliczeń wstępnych, o ile spełnią warunki odpowiedniego testu.

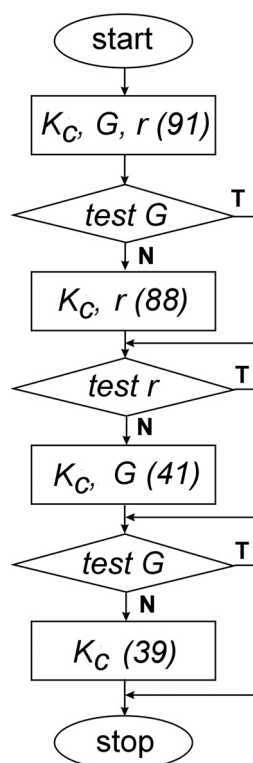
4.2. Testy wartości parametrów

Dla dwóch optymalizowanych parametrów przewidziano testy na wypadek, gdyby wartość wynikająca z optymalizacji nie odpowiadała typowym kryteriom. W przypadku parametru G , którego wartość jest przed optymalizacją wstępnie wyliczana na podstawie innych zależności [2, 10], przyjęto iż wartość wynikająca z optymalizacji spełnia warunki

testu, gdy błąd względny – w odniesieniu do wartości wyliczonej wstępnie – w module nie przekracza 20%. W przypadku parametru r , warunki testu spełniają dowolne wartości nieujemne. Jeżeli wartość danego parametru nie spełnia warunków testu, wówczas powraca się do wartości wyliczonej wstępnie.

4.3. Schemat procedury wielostopniowej

Opracowana procedura wielostopniowa (rys. 2) powstała w wyniku stwierdzenia, iż wyliczane wstępnie wartości parametrów G oraz r mogą być obarczone błędami pomiarowymi, trudnymi do uniknięcia w warunkach klinicznych. Ponadto oba te parametry reprezentują szereg złożonych zjawisk, podczas gdy ich wyliczenie znanymi metodami zakłada bardzo uproszczoną ich interpretację. W niektórych przypadkach przyjęcie wartości wyliczonych wstępnie uniemożliwiało osiągnięcie zbieżności procedury optymalizacyjnej wyliczającej jedynie K_C . Dopuszczenie zmian w wartościach G , a szczególnie r , usuwało problem.

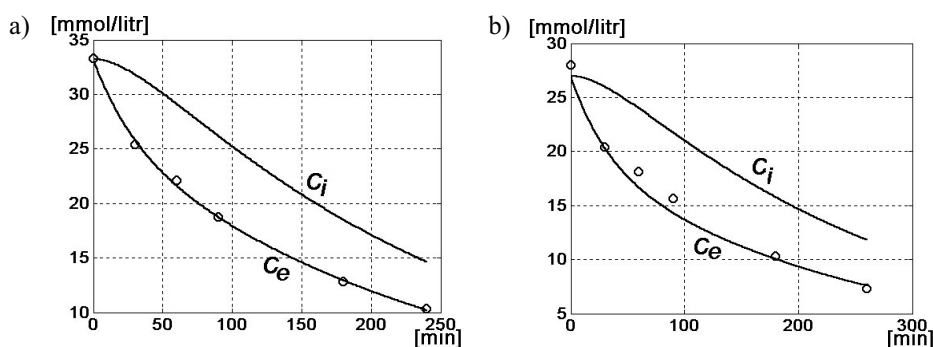


Rys. 2. Schemat zastosowanej wielostopniowej procedury optymalizacyjnej. Błoczki prostokątne oznaczają opisaną w tekście dwukrokową procedurę optymalizacyjną dla wyszczególnionych parametrów, a liczba w nawiasie oznacza liczbę dializ, dla których w przeprowadzonym eksperymencie wykonywana była dana wersja obliczeń. Testy G oraz r są opisane w tekście.

N – nie spełnia warunku, **T** – spełnia warunek

5. Wyniki

Na rysunku 3 przedstawiono dwa przykładowe zestawy przebiegów stężeń wynikające z zastosowania modelu (1), (2), (3), po przyjęciu wyliczonych wartości parametrów. Wybrano po jednym przypadku, gdy dane pomiarowe były zgodne z przyjętym modelem i gdy zgodność ta była zauważalnie gorsza.

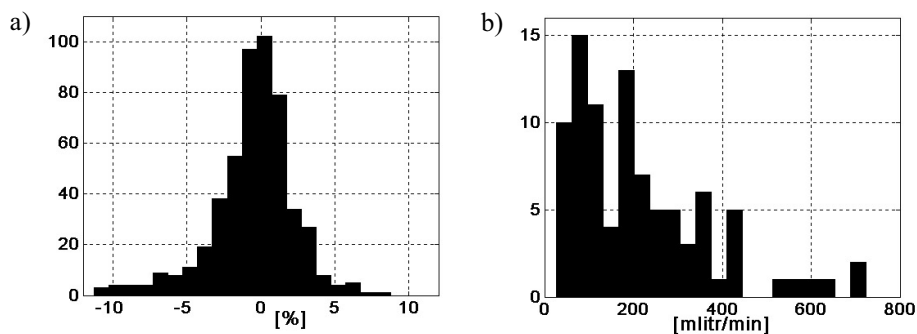


Rys. 3. Przykładowe wyniki modelowania (a, b): położenie punktów pomiarowych i wyznaczonych z modelu przebiegów $C_e(t)$ oraz $C_i(t)$

Oceniając całościowo skuteczność zaproponowanej metody, wyliczono względne różnice wartości stężeń C_e

$$e(\hat{C}_e(t_n), C_e(t_n)) = \frac{\hat{C}_e(t_n) - C_e(t_n)}{C_e(t_n)} \cdot 100\% \quad (5)$$

Wartość średnia dla wszystkich wartości wyliczonych według (5) wyniosła 0,51%, przy odchyleniu standardowym 2,80%, co w tym przypadku stanowi wynik bardzo dobry. Na rysunku 4 przedstawiono rozkład wartości e według (5) oraz rozkład wyliczonych wartości parametru K_c , potwierdzający efektywność opracowanej procedury optymalizacyjnej.



Rys. 4. Histogramy ilustrujące rozkłady: a) względnych błędów stężeń C_e według (5); b) wartości wyliczonych parametrów K_c

6. Podsumowanie

Opisana w artykule procedura została z powodzeniem zastosowana do wyznaczenia niedostępnego pomiarowo parametru K_c , traktowanego jako pojedyncza wielkość liczbowa reprezentująca wiele złożonych zjawisk i procesów. Wykazano w ten sposób możliwość praktycznego stosowania modelu dwuprzędziowego. Model ten został wykorzystany do szeregu dalszych prac bazujących na zebranych danych pomiarowych [6, 7, 8]. Na podstawie przeprowadzonych analiz porównawczych należy jednak stwierdzić, iż prawdopodobnie przyjmowanie stałych w czasie wartości niemal wszystkich parametrów wykorzystywanych w modelu powoduje, że wprawdzie udaje się zachować dobrą zgodność wyliczonych wartości C_e z wartościami pomiarowymi, jednak nadawanie fizycznej interpretacji wyliczonym wartościom K_c może być wnioskowaniem zbyt daleko idącym. Nasuwające się rozwiązanie dopuszczające zmienność w czasie wybranych wartości, powodowałoby jednak konieczność znacznego zwiększenia liczby prowadzonych każdorazowo pomiarów. Byłoby to sprzeczne z podstawowym wymogiem stawianym modelowaniu w praktyce, by była to procedura jak najmniej obciążająca, zarówno dla personelu, jak i samych pacjentów.

Literatura

- [1] Depner T.A.: *Prescribing hemodialysis: A guide to urea modeling*. Wyd. 6, Kluwer Academic Publishers 1997
- [2] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Sułowicz W.: *Modelowanie hemodializoterapii. Cz. 1, Model dwuprzędziowy*. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*, 8(2), 2004, 45–53
- [3] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Miklaszewska M., Rumian R., Krawentek L.: *Optymalizacyjne modelowanie cyklu hemodializacyjnego*. *Pomiary Automatyka Kontrola*, 5b., 2006, 61–66
- [4] Korohoda P.: *Analiza wrażliwości wyznaczanego optymalizacyjnie klirensu komórkowego w modelu dwuprzędziowym*. *Półrocznik AGH Automatyka*, t. 10, z. 3, 2006, 63–70
- [5] Korohoda P.: *Model populacji dziecięcej do weryfikacji metod analizy bioimpedancyjnej*. *Półrocznik AGH Automatyka*, t. 10, z. 3, 2006, 71–78
- [6] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Miklaszewska M., Rumian R., Krawentek L., Zachwieja K., Komorowska M.: *Wpływ codziennej hemodializy na wybrane parametry metaboliczne modelowania kinetycznego*. *Standardy Medyczne*, 4(1), 2007, 32–35
- [7] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Miklaszewska M., Komorowska M., Rumian R., Krawentek L., Zachwieja K., Drożdż D.: *Wpływ codziennej hemodializy na zachowanie się klirensu komórkowego K_c i inne parametry modelowe*. *Standardy Medyczne*, 4(1), 2007, 36–40
- [8] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Rumian R., Krawentek L., Miklaszewska M.: *Wpływ metody wyznaczania na wartość wskaźnika dawki dializy Kt/V w warunkach klinicznych*. *Pomiary Automatyka Kontrola*, 2007 (przyjęte do druku)
- [9] Lagarias J.C., Reeds J.A., Wright P.E.: *Convergence properties of the Nelder-Mead simplex method in low dimensions*. *SIAM Journal of Optimization*, 9(1), 1998, 112–147
- [10] Pietrzyk J.A.: *Modelowanie kinetyczne mocznika*. DWN DreAM, Kraków, 1992
- [11] Yeun J.Y., Depner T.A.: *Principles of Hemodialysis*. Chapter 16 [in:] *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*, B.J.G. Pereira, M.H. Sayegh, P.G. Blake (Eds), Elsevier, 2nd ed., 2005