

Przemysław Korohoda\*

## **Analiza wrażliwościowa wyznaczanego optymalizacyjnie klirensu komórkowego w modelu dwuprzędziowym\*\***

### **1. Wprowadzenie**

Modelowanie kinetyczne już od lat stanowi uznane narzędzie wspomagające pracę personelu medycznego podczas procesu leczenia powtarzanymi wielokrotnie hemodializami pacjentów cierpiących na przewlekłą niewydolność nerek [1, 7]. Toksyną markerową, której stężenie we krwi traktowane jest jako wskaźnik stanu pacjenta, jest najczęściej mocznik.

Problematyka modelowania kinetycznego mocznika oraz innych substancji markerowych rozwijana jest w dwóch podstawowych kierunkach:

- a) teoretyczno-symulacyjnym, bazującym na coraz bardziej rozbudowywanych modelach, uwzględniających coraz większą ilość czynników i procesów zachodzących w organizmie;
- b) praktycznym, spełniającym potrzeby stacji dializ.

Niestety przeniesienie modeli opracowanych w ramach kierunku a) do wersji możliwej do stosowania w codziennej praktyce napotyka podstawową trudność w postaci braku danych liczbowych co do większości parametrów koniecznych do ich stosowania. Dlatego też kierunek b) rozwija się niemal niezależnie. Do dziś w praktyce stacji dializ sprawdził się jedynie bardzo prosty model zakładający, iż pacjent zawiera jednorodny płyn – tzw. całkowitą wodę ciała, w którym rozpuszczona jest toksyna markerowa – np. mocznik. Model ten zwany jest jednoprzędziowym, jednozbiornikowym lub jednokompartmentowym [1, 2, 3, 7]. Pomimo znanych niedoskonałości tego modelu, żadnej innej propozycji nie udało się dotąd wprowadzić do praktyki klinicznej. W chwili obecnej trwają prace nad dostosowaniem modelu dwuprzędziowego, dzielącego płyny pacjenta na dwa jednorodne zbiorniki:

- 1) wewnętrzny (nieдоступny pomiarowo oraz dla zabiegu hemodializy);
- 2) zewnętrzny, dostępny pomiarowo i poddawany bezpośrednio zabiegowi hemodializy.

---

\* Katedra Automatyki, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

\*\* Praca finansowana ze środków budżetowych na naukę w ramach projektu: 3T11E00727

Rozwiązanie takie pozwala uwzględnić obserwowany w praktyce efekt **odbicia**, następujący po odłączeniu maszyny dializującej. Efekt ten, trwający zwykle około 1–2 godzin, świadczy o procesie wyrównywania stężeń wewnątrz organizmu pacjenta. Jego nieuwzględnienie powoduje, iż na podstawie pomiaru stężenia na końcu zabiegu hemodializy uzyskuje się nadmiernie optymistyczny obraz stanu pacjenta – przedział wewnętrzny jest oczyszczony z toksyny w znacznie mniejszym stopniu, niż to wynika z modelu jednoprzedziałowego. W praktyce stosuje się obecnie wzór wprowadzający odpowiednią poprawkę, wyprowadzony na podstawie uśrednionych obserwacji z serii teoretycznych symulacji. Jednak organizmy pacjentów, w szczególności pacjentów oddziałów pediatrycznych, są bardzo zróżnicowane, zarówno pod względem składu, jak i procesów dynamicznych zachodzących w cyklu dializacyjnym (cykl dializacyjny to czas od początku danej dializy do początku dializy kolejnej, obejmuje on zatem czas dializy oraz interwał międzydializacyjny). Dlatego też w takim przypadku stosowanie stałej poprawki może nadal prowadzić do niedokładności w określaniu stanu pacjenta, a co za tym idzie – do dawki dializy niedostosowanej do jego indywidualnych potrzeb. Opracowanie przyłóżkowej metodyki postępowania wykorzystującej model dwuprzedziałowy stanowi zatem ważne zadanie. Jednym z kluczowych parametrów tego modelu jest klirens międzyprzedziałowy (zwany też klirens komórkowym),  $K_c$ , określający szybkość wymiany toksyn między przedziałami pod wpływem różnicy stężeń. Prowadzone prace polegają na opracowaniu metody wyznaczania wartości tego parametru jedynie na podstawie pomiarów stężeń oraz pozostałych pomiarów pomocniczych, niemal identycznych jak w przypadku stosowania modelu jednoprzedziałowego. Wstępne wyniki, opisane w [4, 5], wykazały znaczne zróżnicowanie pacjentów pediatrycznych. Zastosowana metoda modelu strojonego, bazująca na optymalizacyjnym wyznaczaniu parametrów modelu do wyników pomiarów, jest jednak w różnym stopniu wrażliwa na niedokładności pomiarów i wartości wyliczonych pośrednio. Dlatego też konieczne było opracowanie metody umożliwiającej oszacowanie niedokładności wyznaczonych w ten sposób wartości parametru  $K_c$ , w zależności od zmian wartości wykorzystywanych przy jego wyznaczaniu. W niniejszym opracowaniu przedstawiono zaproponowaną metodę analizy wrażliwości oraz zaprezentowano zestawienie przykładowych wyników, stanowiące materiał referencyjny do oceny dokładności wartości  $K_c$ , wyznaczonych w ramach wcześniejszych prac.

## 2. Model dwuprzedziałowy i wyznaczanie $K_c$

Równania (1), (2) i (3) przedstawiają rozważany model dwuprzedziałowy [2, 3]. W równaniach zaznaczono, które wielkości przyjmowane są jako stałe, a które jako zależne od czasu.

$$\frac{d(Ve(t) \cdot Ce(t))}{dt} = -K_c \cdot (Ce(t) - Ci(t)) - (Kr + Kd) \cdot Ce(t) + G \quad (1)$$

$$\frac{d(Vi \cdot Ci(t))}{dt} = K_c \cdot (Ce(t) - Ci(t)) \quad (2)$$

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

gdzie (w tab. 1 podano typowo stosowane jednostki):

$V_{tbw}$  – całkowita objętość płynu (*total body water volume*), wyliczana z  $V_e$  i  $V_i$ ,

$V_e$  – objętość przedziału zewnętrznego (*external volume*),

$V_i$  – objętość przedziału wewnętrznego (*internal volume*),

$C_e$  – stężenie w przedziale zewnętrznym (*external concentration*),

$C_i$  – stężenie w przedziale wewnętrznym (*internal concentration*),

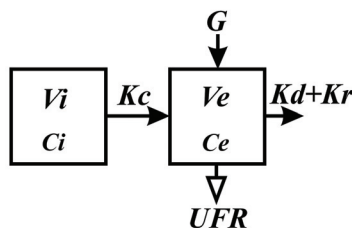
$K_r$  – klirens resztkowy nerek (*renal clearance*),

$K_d$  – klirens dializatora (*dialyzer clearance*),

$K_c$  – komórkowy klirens międzyprzedziałowy (*cellular clearance*),

$G$  – generacja toksyny.

Równanie (1) dotyczy czasu dializy. Schemat blokowy modelu dla tego czasu przedstawiony jest na rysunku 1.

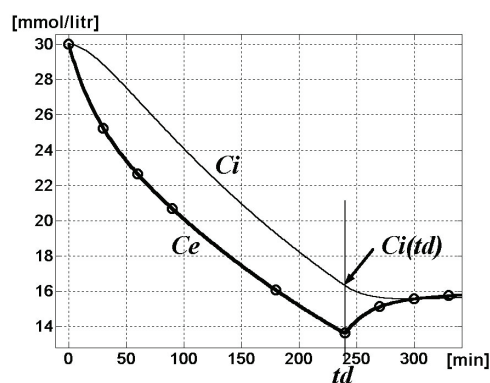


Rys. 1. Schemat blokowy modelu dwuprzędziałowego dla czasu dializy

Po odłączeniu maszyny dializującej w równaniu (1) i na rysunku 1 należy przyjąć  $K_d = 0$ . Ultrafiltracja (zaznaczona na rysunku 1 jako  $UFR$ ), czyli usuwanie płynu z organizmu podczas zabiegu hemodializy, powinna być po zakończeniu dializy zastąpiona uzupełnianiem płynu (odwrócenie kierunku strzałki). Po występującym po odłączeniu maszyny dializującej procesie wyrównywania stężeń, zwanym **odbiciem** (*rebound*) następuje również odwrócenie kierunku transportu toksyny w wyniku istnienia klirensu  $K_c$ . Szczegółowy opis sposobu wyznaczania parametrów tego modelu na podstawie pomiarów bezpośrednich oraz odpowiednich wyliczeń zawarto w [4].

Na rysunku 2 przedstawiono przykładowe przebiegi czasowe stężeń otrzymane z symulacji dla typowych danych liczbowych podanych w tabeli 1. W prowadzonych badaniach pomiar stężenia toksyny markerowej (oprócz stężenia mocznika mierzono także stężenie kreatyniny) realizowany jest w następujących punktach na osi czasu (zwyczajowo określanych w minutach): 0, 30, 60, 90, 180,  $td$ ,  $td+30$ ,  $td+60$ ,  $td+90$ ,  $tc$ ; gdzie:  $td$  – czas dializy (typowo: 2–4 godzin) oraz  $tc$  – czas cyklu dializacyjnego (typowo: 2–3 doby).

W tabeli 1 podano także konieczne do wyliczeń wartości liczbowe następujących parametrów:  $QB$  – całkowitego strumienia krwi wraz osoczem płynącej przez dializator oraz  $hct$  – tzw. hematokrytu, czyli procentowej zawartości komórek krwi w strumieniu  $QB$ .



**Rys. 2.** Przebiegi stężeń w czasie według modelu dwuprzędziałowego – przedstawione dla czasu zabiegu i w czasie odbicia. Na wykresie zaznaczono położenie punktów odpowiadających wartościom mierzonym

**Tabela 1**

Wartości parametrów przyjęte w obliczeniach wraz z typowo stosowanymi jednostkami

|           | $V_{tbw}$ | $V_e$ | $C_e(0)$           | $K_d$              | $K_r$              | $K_c$              | $G$             | $QB$               | $hct$ | $UFR$ | $td$  | $tc$  |
|-----------|-----------|-------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|
| Wartość   | 30        | 12    | 30                 | 100                | 5                  | 300                | 5               | 200                | 30    | 2     | 4     | 48    |
| Jednostki | litr      | litr  | mmol<br>na<br>litr | mlitr<br>na<br>min | mlitr<br>na<br>min | mlitr<br>na<br>min | mg<br>na<br>min | mlitr<br>na<br>min | %     | litr  | godz. | godz. |

Zastosowana optymalizacja realizowana jest dwuetapowo. Pierwszy etap polega na wyznaczeniu wartości parametrów modelu dla czasu odbicia. W tym etapie oprócz  $K_c$  wyznaczana jest niedostępna pomiarowo wartość  $C_i(td)$ , a minimalizowanym wskaźnikiem jest

$$J_1 = \sum_k \left( C_e(t_k) - \hat{C}_e(t_k) \right)^2 \quad (4)$$

W drugim etapie wyznaczana jest wartość  $K_c$  dla czasu dializy, natomiast minimalizowanym wskaźnikiem jest

$$J_2 = \left( C_i(td) - \hat{C}_i(td) \right)^2 + \sum_k \left( C_e(t_k) - \hat{C}_e(t_k) \right)^2 \quad (5)$$

### 3. Analiza wrażliwościowa

W celu oceny wrażliwości wartości parametru  $K_c$  na zmiany poszczególnych parametrów traktowanych jako dane wejściowe dla procedury optymalizującej postanowiono wy-

korzystać zależność typowo stosowaną w modelowaniu układów elektronicznych [8], gdzie wrażliwość parametru  $a$  na zmiany parametru  $b$  wyraża się następująco

$$S(a/b) = \frac{\frac{\Delta a}{a_0} \cdot 100\%}{\frac{\Delta b}{b_0} \cdot 100\%} = \frac{\Delta a \cdot b_0}{\Delta b \cdot a_0} \left[ \frac{\%}{\%} \right] \quad (6)$$

Celem prowadzonych obliczeń jest wyznaczenie wartości parametru  $Kc$ . Ponieważ pośrednio wyznaczana jest również wartości  $Ci(td)$ , zatem analizie wrażliwościowej poddano również i tę wartość. Tabele 2 i 3 przedstawiają wartości wrażliwości otrzymane dla typowych danych. Liczby podane w wymienionych tabelach można interpretować jako procentowe zmiany parametru wyjściowego (np.  $Kc$ ) w wyniku jednoprocentowej zmiany wyłączonego parametru wejściowego (np.  $Vtbw$ ).

**Tabela 2**  
Wartości wrażliwości według (6) wyznaczone dla czasu dializy

| $x$       | $Vtbw$ | $Ve$    | $Ci(td)$ | $G$     | $Kd$   | $QB$   | $hct$  |
|-----------|--------|---------|----------|---------|--------|--------|--------|
| $S(Kc/x)$ | 0,2344 | -1,1523 | -2,5293  | -0,1465 | 1,9043 | 0,0879 | 0,0000 |

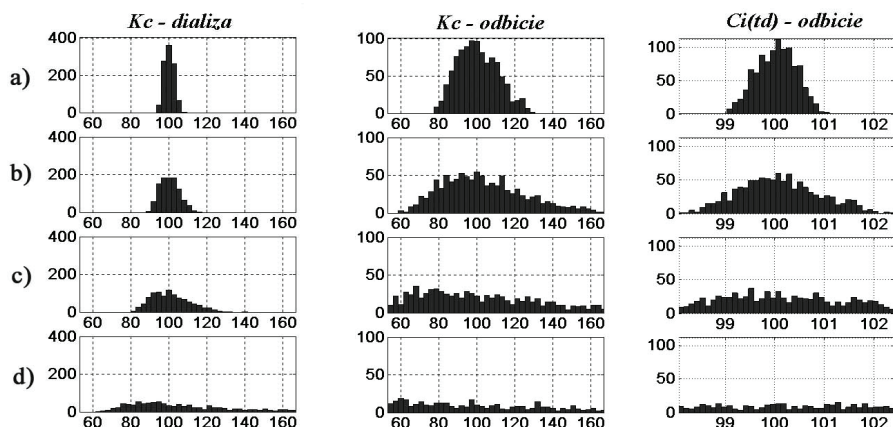
**Tabela 3**  
Wartości wrażliwości według (6) wyznaczone dla czasu odbicia

| $x$           | $Vtbw$  | $Ve$   | $G$     | $Kr$    |
|---------------|---------|--------|---------|---------|
| $S(Kc/x)$     | 0,3060  | 0,5663 | 0,4344  | -0,1999 |
| $S(Ci(td)/x)$ | -0,0690 | 0,0876 | -0,0748 | 0,0323  |

Wrażliwość na niedokładności mierzonych stężeń  $Ce$  szacowana jest inaczej. Zaproponowane podejście bazuje na wariacie Monte Carlo analizy wrażliwościowej opisanej w [8]. Wstępnie zakładana jest procentowa wartość maksymalnego odchylenia od wartości dokładnej, a następnie, po założeniu, że rozkład prawdopodobieństwa jest równomierny, losowane są wartości wszystkich stężeń koniecznych do obliczeń. Procedura ta powtarzana jest wielokrotnie. Przedstawione na rysunku 3 histogramy pozwalają ocenić, w jakim stopniu dokładność wyliczenia wartości parametrów wyjściowych zależy od dokładności pomiaru rozważanych stężeń.

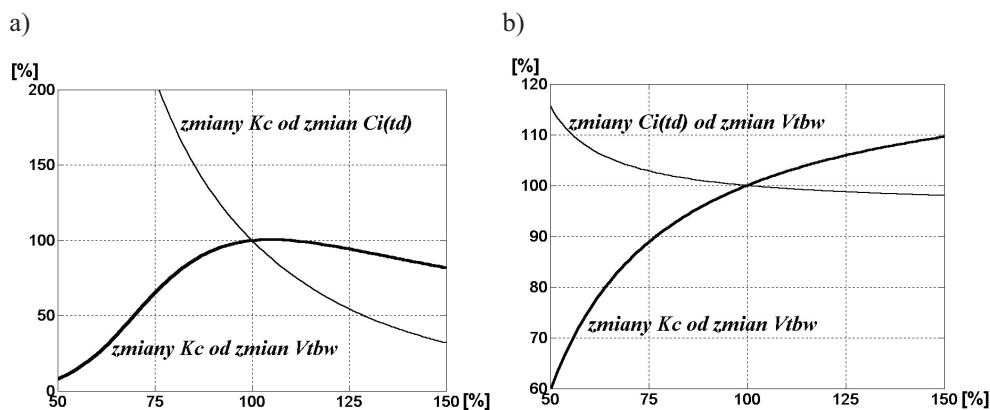
Dla niewielkich zmian wartości parametrów wejściowych zmiany parametrów wyjściowych mają charakter liniowy. Jednak dla większości parametrów wejściowych szaco-

wana niedokładność znacznie przekracza 1%. Dlatego też zbadano charakter zmian parametrów wyjściowych dla zmian parametrów wejściowych w zakresie od 50% do 150%. Dla większości badanych parametrów wykresy odpowiednich zależności niewiele różnią się od linii prostej i obserwację tę należy traktować jako jeden z wniosków.



**Rys. 3.** Histogramy obrazujące rozkłady wartości  $K_c$  oraz  $C_i(td)$  wokół wartości dokładnej (przyjętej jako 100%) powstałe w wyniku zmian wartości stężenia  $C_e$ . Na osiach poziomych – procenty, na osiach pionowych – liczności. Wartość maksymalnego odchylenia stężenia od wartości założonej: a) 0,5%, b) 1%, c) 2% d) 5%. Obliczenia przeprowadzono dla tysiąca symulacji

Na rysunku 4 przedstawiono jedynie wybrane zależności – te, których nieliniowy charakter powinien być uwzględniony podczas prowadzonych badań.



**Rys. 4.** Wykresy obrazujące nieliniowe zmiany w wartościach  $K_c$  oraz  $C_i(td)$  w zależności od zmian wybranego parametru w zakresie od 50% do 150% w odniesieniu do wartości nominalnej. Wykresy dotyczą: a) dializy; b) odbicia

#### 4. Podsumowanie

Opisaną metodę badania wrażliwości będzie można stosować każdorazowo podczas wyznaczania wartości parametru  $K_c$ . Na tej podstawie pojedyncze wartości liczbowe będą mogły być zastąpione odpowiednimi przedziałami. Dzięki temu możliwe będzie stwierdzenie, czy obserwowane dotychczas rozrzuty wynikają z cech osobniczych pacjentów, z pewnych zjawisk towarzyszących procesowi dializy, czy też są rezultatem niedokładności pomiarowych. Podane w przykładzie wartości wrażliwości oraz nieliniowe zależności parametru  $K_c$  dla znacznych odchyłeń wartości wejściowych wskazują na konieczność przeprowadzenia szczegółowych studiów dotyczących założeń co do stałości parametru  $K_d$  oraz wartości rozważanych objętości przedziałów ( $V_e$ ,  $V_t$ ) i ich zmian w trakcie dializy. Należy jednak pamiętać, by ewentualne modyfikacje w stosunku do dotychczas przyjmowanych założeń nie stwarzały wymagań pomiarowych wykraczających poza realne możliwości typowej stacji dializ. Wszystkie opisane obliczenia zrealizowano w pakiecie Matlab, do optymalizacji wykorzystując zaimplementowany w tym pakiecie algorytm Nelder–Meada [6].

#### 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 dwuprzędzłowy*. Nefrologia i Dializoterapia Polska, 8 (2), 2004, 45–53
- [3] Korohoda P., Pietrzyk J. A.: *Współczesne matematyczne modele hemodializy*. Materiały VI-go Symp. „Modelowanie i Pomiary w Medycynie (MPM)”, maj 2004, Krynica, 25–41
- [4] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Miklaszewska M., Rumian R., Krawentek L.: *Optymalizacyjne modelowanie cyklu hemodializacyjnego*. Pomiary Automatyka Kontrola, 5b/2006, 61–66
- [5] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Miklaszewska M., Komorowska M., Rumian R., Drożdż D., Krawentek L., Zachwieja K.: *Czy hemodializa codzienna wpływa na zmianę współczynników modelowania kinetycznego dializy?* Przegląd Lekarski, t. 63, supl. 3, 2006, 194–197
- [6] 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
- [7] Pietrzyk J.A.: *Modelowanie kinetyczne mocznika*. DWN DreAM, Kraków, 1992
- [8] Porębski J., Korohoda P.: *SPICE – Program analizy nieliniowej układów elektronicznych*. Wyd. 5, Warszawa, WNT 1996.

