

Przemysław Korohoda\*

## **Modelowanie hemodializy na podstawie danych pomiarowych – procedura optymalizacyjna dla modelu dwuprzędziałowego\*\***

### **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 jednoprzędziałowym [1, 10, 11]. W drodze pewnego kompromisu zaleca się stosowanie uśrednionych statystycznie wzorów, umożliwiających skorygowanie wyników z modelowania jednoprzędziałowego do modelu dwuprzędziałowego [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 dwuprzędziałowy**

Równania (1), (2) i (3) przedstawiają rozważany model dwuprzędziałowy 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

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

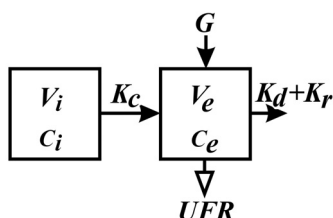
$$\frac{d(V_i \cdot C_i(t))}{dt} = K_c \cdot (C_e(t) - C_i(t)) \quad (2)$$

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

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 Nelderera–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.

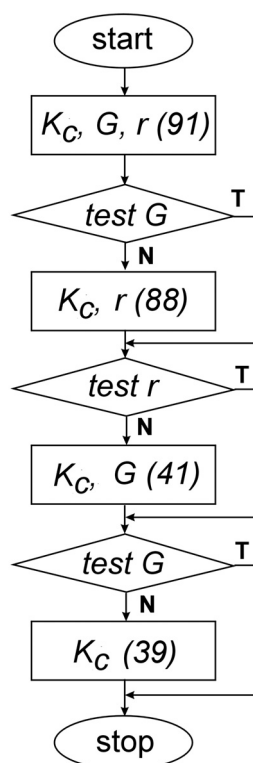
#### 4.2. Testy wartości parametrów

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 obciążone 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.

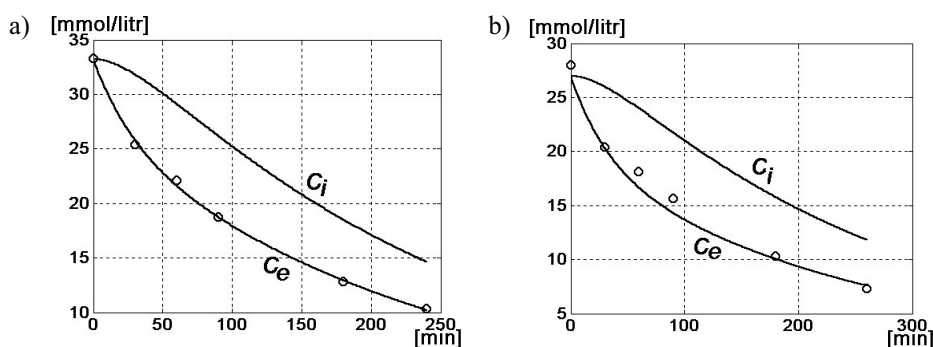


**Rys. 2.** Schemat zastosowanej wielostopniowej procedury optymalizacyjnej. Błoczki prostokątne oznaczają opisaną w tekście dwukrokową procedurę optymalizacyjną dla wyszczególnionych parametrów, a liczba w nawiasie oznacza liczbę dializ, dla których w przeprowadzonym eksperymencie wykonywana była dana 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.

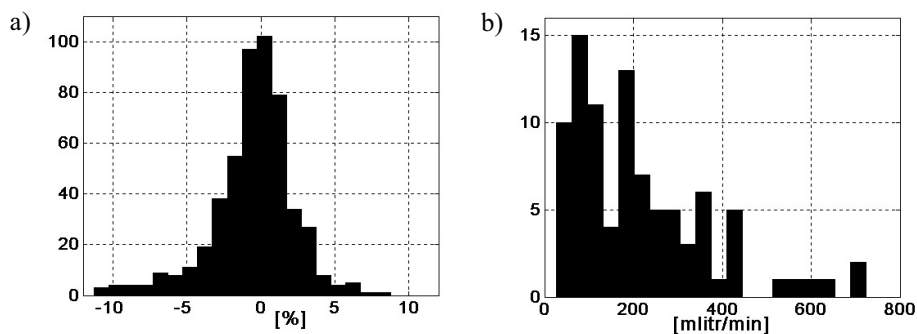


Rys. 3. Przykładowe wyniki modelowania (a, b): położenie punktów pomiarowych i wyznaczonych z modelu przebiegów  $C_e(t)$  oraz  $C_i(t)$

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 dwuprzędziałowego. 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 dwuprzędziałowy*. *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 dwuprzędziałowym*. *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