

Przemysław Korohoda*, Joanna Grabska-Chrzastowska**

Zastosowanie sieci neuronowych w modelowaniu kinetycznym mocznika***

1. Wprowadzenie

Kinetyczne modelowanie mocznika (KMM) znane jest i stosowane w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek już od kilku dekad [2, 11]. W tym czasie rozwój tego podejścia przebiegał w kilku kierunkach. Z jednej strony podstawowy i łatwy w stosowaniu model jednoprzędziałowy był stopniowo modyfikowany i uzupełniany, tak by pomimo swej prostoty umożliwił uwzględnianie efektów typowych dla modeli dwuprzędziałowych [3], drugi główny kierunek polegał na wykorzystaniu modelowania w symulacji komputerowej w celu formułowania wniosków o charakterze ogólnym, czy też przeprowadzenia badań porównawczych, niewykonalnych w warunkach klinicznych [1, 6]. W obu przypadkach stosuje się między innymi procedury optymalizacyjne wymagające wielokrotnego modelowania zabiegu [5, 8, 16]. W takich przypadkach znajomość rozwiązania analitycznego może nawet kilkaset razy przyspieszyć obliczenia w porównaniu z wykorzystaniem do tego samego celu obliczeń numerycznych. Znane rozwiązania analityczne dotyczą jednak albo modelu jednoprzędziałowego – wówczas możliwe jest uwzględnianie zmiennej objętości dystrybucji, albo modelu dwuprzędziałowego, jednak przy założeniu stałej objętości. Oba warianty stanowią istotne ograniczenie w kontekście praktycznych zastosowań, gdzie najkorzystniejszym wariantem byłby model dwuprzędziałowy ze zmienną objętością dystrybucji [2, 11], przy czym zmiany objętości powinny dotyczyć głównie (lub wyłącznie) przedziału zewnętrznego [2, 11]. Mając na uwadze wspomnianą potrzebę, podejmowano próby opracowania przybliżonego rozwiązania analitycznego dla takiego modelu. Polegały one albo na pomijaniu mniej znaczących składników sum w trakcie kolejnych kroków wyznaczania rozwiązania [14], albo na przyjęciu założenia, iż ubytek wody w trakcie zabiegu – zwany ultrafiltracją – przebiega proporcjonalnie w obu przedziałach [12, 13].

* Katedra Elektroniki, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

** Katedra Automatyki, Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie

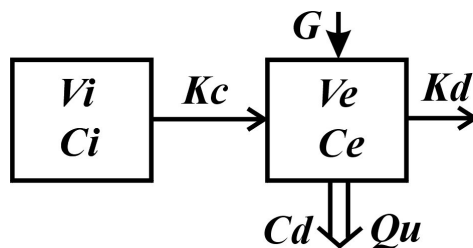
*** Praca realizowana w ramach prac statutowych AGH nr 11.11.120.766 (pierwszy autor) oraz badań własnych AGH nr 10.10.120.783 (drugi autor)

Przeprowadzone własne – niepublikowane – porównania wykazały, że błędy wprowadzane w obu wymienionych podejściach są podobne. Poczynione obserwacje skłoniły do podjęcia próby zweryfikowania tezy, iż nieznanne – ale hipotetycznie istniejące – rozwiązanie analityczne może być efektywnie przybliżone dzięki zastosowaniu sieci neuronowych [4, 15]. W typowym zastosowaniu KMM, przez dążenie do dopasowania do wartości pomiarowych wyznacza się kluczowe parametry modelu, umożliwiające symulacje i wykorzystanie wzorów dających ocenę efektywności stosowanego leczenia oraz wspomagające planowanie dalszych serii zabiegów. Dlatego też w opisanych w artykule wstępnych eksperymentach jako zadanie postawione sieciom neuronowym przyjęto wyznaczenie wybranych, kluczowych parametrów modelu na podstawie dostarczonych danych, symulujących dane dostępne pomiarowo w trakcie zabiegu hemodializy [2, 11].

2. Opis eksperymentu

2.1. Klasyczny model dwuprzędziłowy

Zastosowany w eksperymencie klasyczny model dwuprzędziłowy [2, 7–9, 11] przedstawiony jest na rysunku 1. Podstawowe jego parametry to: V_e – objętość zewnątrzkomórkowa (w litrach), C_e – stężenie toksyny markerowej w objętości V_e (w mg/litr), V_i – objętość wewnątrzkomórkowa (w litrach, oznaczanych często w celu uniknięcia pomyłek przez duże L), C_i – stężenie toksyny markerowej w objętości V_i (w mg/litr), G – tempo generacji toksyny markerowej, np. mocznika (w mg/min), V_u – objętość ultrafiltracji, czyli wody usuniętej z organizmu w trakcie zabiegu hemodializy w celu przywrócenia równowagi homeostazy (w litrach), t_d – czas dializy (w min), K_d – uogólniony klirens dializatora (w litrach/min), uwzględniający wszelkie zjawiska ograniczające skuteczność zabiegu (np. recyrkulację), Q_u – strumień ultrafiltracji, czyli wody usuwanej w trakcie zabiegu (w litrach/min), wynika z podzielenia objętości V_u przez czas t_d , C_d – stężenie toksyny markerowej unoszone w strumieniu ultrafiltracji Q_u (w mg/litr), K_c – klirens komórkowy, czyli międzyprzedziłowy (w litrach/min), Q_b – efektywny (po uwzględnieniu wskaźnika hematokrytu) strumień krwi płynący przez filtr dializatora (w litrach/min).



Rys. 1. Model dwuprzędziłowy zabiegu hemodializy opisany układem równań (1)

Podstawowe równania modelu, wynikające z bilansu masy substancji markerowej – w tym przypadku mocznika – określone są następująco

$$\begin{aligned} \frac{d(Ce(t) \cdot Ve(t))}{dt} &= -Kc \cdot (Ce(t) - Ci(t)) - Kd \cdot Ce(t) + G \\ \frac{d(Ci(t) \cdot Vi)}{d} &= -Kc \cdot (Ci(t) - Ce(t)) \end{aligned} \quad (1)$$

W modelu (1) przyjęto, iż klirens Kd zawiera w razie potrzeby resztkowy klirens nerek oraz że strumień ultrafiltracji jest wolny od mocznika.

Całkowita masa mocznika, ΔM , usunięta podczas zabiegu określona jest wzorem

$$\Delta M = \int_0^{td} Kd \cdot Ce(t) dt \quad (2)$$

W obliczeniach wartość całki przybliżana jest numerycznie, natomiast pomiarowo wartość (2) może być określana na podstawie stężenia mocznika w dializacie. Parametr ten może być wykorzystany do weryfikacji dokładności modelowania.

Model, po dostosowaniu wartości parametrów do danego pacjenta w aktualnym jego stanie, może być wykorzystany do planowania kolejnych zabiegów i przewidywania stanu pacjenta w niedalekiej przyszłości [1, 2, 11].

2.2. Generowanie zbioru sesji

Generowanie zbioru sesji przeprowadzono symulując numerycznie równania (1) w pakiecie Matlab [17], korzystając z generatora rozkładu równomiernego, przy zadanej wartości średniej oraz połowy szerokości przedziału. Tabela 1 przedstawia przyjęte wartości. Czas dializy, td , przyjęto stały: 4 godziny. Przyjęto, iż początkowe, dla $t = 0$, stężenia toksyny markerowej w obu objętościach modelu są równe: $Ce(0) = Ci(0) = C(0)$.

Tabela 1
Parametry rozkładów losowanych wartości parametrów

Parametr	$C(0)$	G	Kd	Kc	$Ve/(Ve+Vi)$	$Vuf/(Ve+Vi)$
Średnia	1500	10	0,15	0,6	1/3	1/20
Szerokość połówkowa przedziału	500	5	0,05	0,3	1/9	1/20
Jednostki	mg/L	mg/min	L/min	L/min	L/L	L/L

Generowane sesje przed włączeniem do zbioru eksperymentalnego były weryfikowane przez wyznaczenie wskaźnika dializy Kt/V [1, 2, 10, 11]. Za realistyczne przyjęto sesje, dla których wartość wskaźnika mieściła się w przedziale od 1 do 1,8. Pozostałe sesje były odrzucane, do chwili, gdy liczność zbioru sesji osiągnęła wartość 10 tysięcy.

2.3. Zastosowanie sieci neuronowych

W badaniach zastosowano sieci neuronowe typu perceptronowego z pojedynczą warstwą ukrytą, uczone metodą wstecznej propagacji błędów [15]. Obliczenia zrealizowano w pakiecie Statistica [18], korzystając z wbudowanych mechanizmów optymalizujących strukturę sieci, typ funkcji przejścia oraz proces uczenia. Przeprowadzono łącznie siedem eksperymentów. We wszystkich wariantach na wejście sieci podawane były wartości stężenia C_e , przyjmowano:

- a) 25 wartości, mierzonych co 10 minut,
- b) 5 wartości, mierzonych co 60 minut,
- c) 2 wartości – na początku i na końcu zabiegu.

Ponadto w sześciu pierwszych eksperymentach przyjęto za znane następujące wartości dostępne pomiarowo za pomocą metod opisanych w literaturze [11]: ΔM , V_u , G , K_d . Celem tych sześciu eksperymentów było wyznaczenie wartości: K_c , V_e oraz V_i , przy czym zastosowano dwa podejścia:

- 1) wspólne wyznaczanie wartości wszystkich trzech parametrów,
- 2) niezależne, za pomocą osobnych sieci.

W dodatkowym, siódmym eksperymencie w roli parametru poszukiwanego wystąpiła wartość G .

3. Wyniki

Podczas konstruowania i uczenia sieci zbiór 10 tysięcy sesji był dzielony na podzbiory: uczący (5 tys.), walidacyjny (2,5 tys.) oraz testowy (2,5 tys.), jednak biorąc pod uwagę postawione zadanie, sposób generowania danych oraz licznosc zbioru, w zaprezentowanych poniżej zestawieniach uwzględniono wartości dla wszystkich 10 tysięcy sesji.

3.1. Wariant z 25 wartościami stężenia

Dla niezależnego wyznaczania każdego z trzech parametrów uzyskano następujące struktury sieci (w nawiasach podano funkcje przejścia, odpowiednio dla warstwy ukrytej i wyjściowej):

- a) dla K_c : 29–17–1 (f. wykładnicza., tgh),
- b) dla V_e : 29–42–1 (f. wykładnicza., f. liniowa),
- c) dla V_i : 29–30–1 (f. liniowa., tgh).

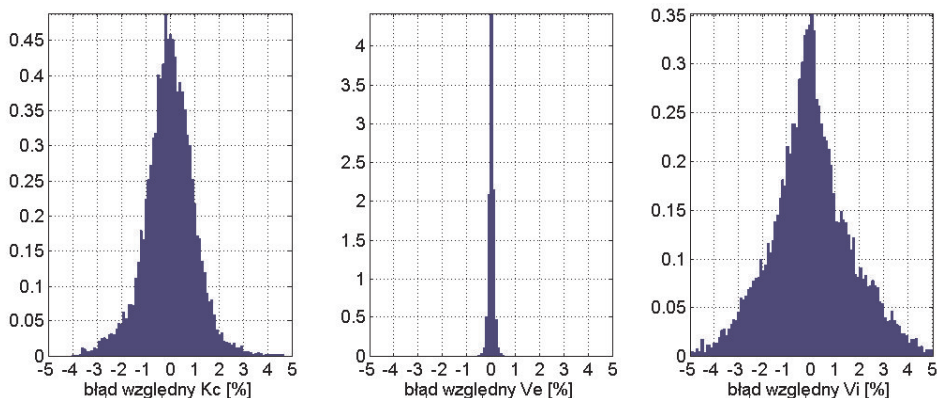
Zwraca uwagę różnorodność proponowanych funkcji przejścia. W tabeli 2 zawarto parametry rozkładów statystycznych względnego błędu, wyrażonego w procentach, dla poszukiwanych parametrów, natomiast na rysunku 2 przedstawiono odpowiednie histogramy rozkładów.

W przypadku zastosowania wspólnej sieci dla wszystkich trzech poszukiwanych parametrów otrzymano strukturę: 29–40–3 (f. wykładnicza., f. wykładnicza). Tabela 3 oraz rysunek 3 zawierają informację o odpowiednich rozkładach błędów względnych.

Tabela 2

Parametry opisujące rozkłady błędów względnych, w procentach, dla wyznaczanych parametrów za pomocą trzech niezależnych sieci neuronowych – patrz rysunek 2

Parametr	Średnia	Odchyl. stand.	Min.	Maks.
K_c	-0,0256	1,0594	-4,5441	5,9613
V_e	0,0001	0,1098	-0,8353	0,6970
V_i	0,0018	1,6832	-5,0283	7,6170

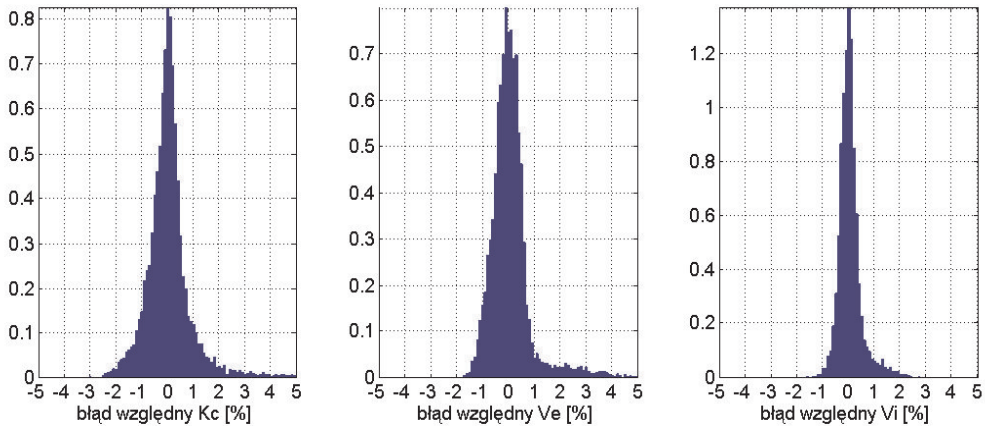


Rys. 2. Znormalizowane histogramy ($N = 10\,000$) obrazujące rozkłady eksperymentalne błędów względnych dla wyznaczanych parametrów modelu dwuprzędziowego, dla 25 wartości stężenia podawanych na wejściu sieci i osobnych sieci dla każdego z parametrów – patrz tabela 2

Tabela 3

Parametry opisujące rozkłady błędów względnych, w procentach, dla wyznaczanych parametrów za pomocą jednej wspólnej sieci neuronowej – patrz rysunek 3

Parametr	Średnia	Odchyl. stand.	Min.	Maks.
K_c	0,0802	1,0318	-3,3096	8,8807
V_e	0,0815	0,8243	-2,2269	6,6884
V_i	0,0425	0,4668	-2,3963	3,1771



Rys. 3. Znormalizowane histogramy ($N = 10\ 000$) obrazujące rozkłady eksperymentalne błędów względnych dla wyznaczanych parametrów modelu dwuprzędziałowego, dla 25 wartości stężenia podawanych na wejściu sieci wspólnej sieci dla każdego z parametrów – patrz tabela 3

Należy stwierdzić, iż w obu przypadkach otrzymane rozkłady błędów wykazują bardzo dobre efekty zastosowania sieci neuronowych, przy czym dla sieci wspólnej wyraźnie zaznacza się bardziej równomierne rozłożenie błędów po trzech parametrach.

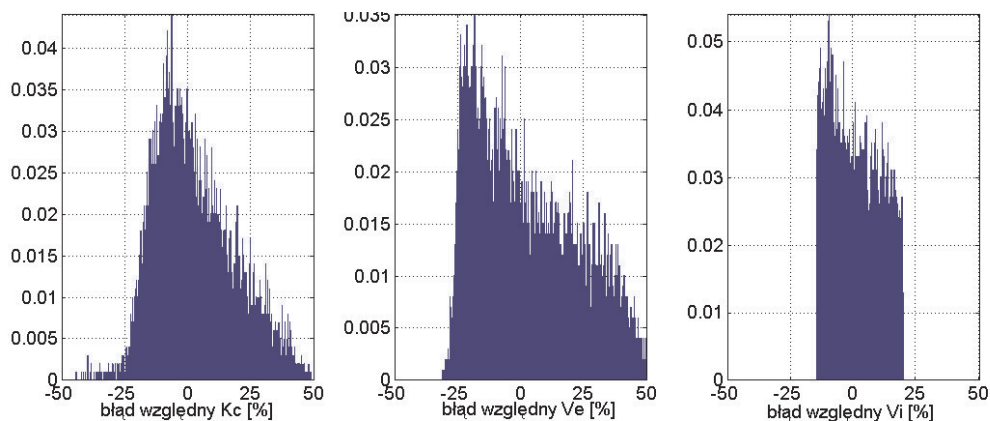
3.2. Wariant z 5 wartościami stężenia

Po zmniejszenia liczby wartości stężeń do 5 otrzymano znaczący wzrost błędu wskazujący na malejącą skuteczność sieci w badanym zastosowaniu. W tabelach 4 i 5 oraz na rysunku 4 należy zwrócić szczególną uwagę na dość znaczne odchylenia standardowe oraz zakresy wartości. W tym przypadku wyraźnie zaznacza się także pogorszenie efektywności sieci w przypadku łącznego podejścia do wszystkich trzech zadań.

Tabela 4

Parametry opisujące rozkłady błędów względnych, w procentach, dla wyznaczanych parametrów za pomocą trzech niezależnych sieci neuronowych – patrz rysunek 4

Parametr	Średnia	Odchyl. stand.	Min.	Maks.
Kc	2,0322	15,1506	-53,3037	55,7213
Ve	1,6179	19,9997	-31,0616	52,4727
Vi	0,6031	9,7844	-14,7534	19,5523



Rys. 4. Znormalizowane histogramy ($N = 10\,000$) obrazujące rozkłady eksperymentalne błędów względnych dla wyznaczanych parametrów modelu dwuprzędziowego, dla 5 wartości stężenia podawanych na wejściu sieci i osobnych sieci dla każdego z parametrów – patrz tabela 4

Tabela 5

Parametry opisujące rozkłady błędów względnych, w procentach, dla wyznaczanych parametrów za pomocą jednej wspólnej sieci neuronowej – porównaj tabela 4

Parametr	Średnia	Odchyl. stand.	Min.	Maks.
Kc	25,5532	56,9643	-89,2598	269,5371
Ve	25,1477	28,4359	-31,5397	126,8451
Vi	18,2521	11,4222	-3,2532	46,3287

3.3. Wariant z 2 wartościami stężenia

Po zredukowaniu liczby stężeń podawanych na wejście sieci do dwóch wartości, na początku i na końcu zabiegu, nie nastąpiło dalsze wyraźne pogorszenie skuteczności sieci, co obrazuje tabela 6. Wynik powinien stanowić zachętę do kontynuacji badań. Zaobserwowane efekty dla pojedynczej, wspólnej sieci były analogiczne do wyżej opisanych.

Tabela 6

Parametry opisujące rozkłady błędów względnych, w procentach, dla wyznaczanych parametrów za pomocą trzech niezależnych sieci neuronowych

Parametr	Średnia	Odchyl. stand.	Min.	Maks.
Kc	4,7091	18,9126	-44,9283	80,9822
Ve	2,8850	17,8524	-30,7442	57,2004
Vi	2,0373	9,1393	-15,8727	26,4614

3.4. Wyznaczanie tempa generacji G

Dla poszerzenia pozyskanego obrazu przydatności sieci przeprowadzono także dodatkowy eksperyment, polegający na próbie wyznaczenia tempa generacji w trakcie zabiegu. Zastosowano 5 wartości stężeń na wejściu sieci oraz dodatkowo: ΔM , Vu , Kd . Tabela 7 przedstawia parametry rozkładów błędów względnych, wskazujące na bardzo dobrą skuteczność sieci.

Tabela 7

Parametry opisujące rozkłady błędów względnych, w procentach, dla wyznaczanego parametru

Parametr	Średnia	Odchyl. stand.	Min.	Maks.
G	0,4798	2,7755	-16,4584	11,3483

4. Podsumowanie

Wykazano, iż wielowarstwowa sieć perceptronowa uczona metodą wstecznej propagacji błędów [4, 15] jest skuteczna przy realizacji postawionego zadania, pod warunkiem zapewnienia dostatecznie dużej liczby wartości pomiarowych stężenia mocznika – w tym przypadku dwudziestu pięciu wartości w czasie czterogodzinnej dializy. Ponadto stwierdzono, iż stosując analogiczne podejście, nawet przy pięciu wartościach pomiarowych stężenia na dializę, możliwe jest zadowalająco dokładne określanie tempa generacji mocznika G , co może mieć istotne znaczenie praktyczne, ponieważ typowo zakłada się, iż ten parametr jest stały w czasie dwóch-trzech dób oddzielających kolejne sesje dializacyjne [2, 7]. Zaproponowana metoda umożliwia weryfikację tego założenia, a przez to poprawę dokładności modelowania.

Dalsze prace powinny dotyczyć zbadania wrażliwości opisanej metody na sygnały zakłóceń pomiarowych zmniejszające dokładność wartości stężenia mocznika i pozostałych danych pomocniczych.

Z punktu widzenia zastosowań w realiach stacji dializ konieczne jest także kontynuowanie opisanych prac w kierunku określenia możliwości zastąpienia zmniejszanej liczby wartości pomiarowych stężenia mocznika przez inne dane dotyczące zabiegu lub pacjenta.

Literatura

- [1] Daugirdas J.T., Tattersall J., *Effect of treatment spacing and frequency on three measures of equivalent clearance, including standard Kt/V* . Nephrol. Dial. Transplant., 25, 2010, 558–561.
- [2] Depner T.A., *Prescribing Hemodialysis: A Guide to Urea Modeling*. Kluwer Academic Publishers, 6th print, 1997.
- [3] Gotch F.A., *Evolution of the Single-Pool Urea Kinetic Model*. Seminars in Dialysis, 14(4), 2001, 252–256.

- [4] Grabska-Chrzastowska J., Libuszowski W., Tomalak W., *Weryfikacja użyteczności neuronowych klasyfikatorów wyników badań spirometrycznych*. Automatyka (półrocznik AGH), 9(3), 2005, 655–662.
- [5] Grandi F., Avanzolini G., Cappello A., *Analytic solution of the variable-volume double-pool urea kinetic model applied to parameter estimation in hemodialysis*. Computers in Biology and Medicine, 25(6), 1995, 505–518.
- [6] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Schneditz D., *Quantifying the discontinuity of haemodialysis dose with time-averaged concentration (TAC) and time-averaged deviation (TAD)*. Nephrology Dialysis Transplantation, 25(3), 2010, 1011–1012.
- [7] Korohoda P., Schneditz D., Pietrzyk J.A., *Modelowanie hemodializy – najczęściej stosowanej terapii nerkozastępczej*. Rozdział w monografii: Podstawy inżynierii biomedycznej, T2, pod red. nauk. Ryszarda Tadeusiewicza i Piotra Augustyniaka, Kraków, Wydawnictwa AGH, 2009.
- [8] Korohoda P., *Modelowanie hemodializy na podstawie danych pomiarowych – procedura optymalizacyjna dla modelu dwuprzeciałowego*. Automatyka (półrocznik AGH), 11(3), 2007, 179–184.
- [9] Korohoda P., *Uproszczony przepływowy model hemodializy – porównanie z klasycznym modelem dwuprzeciałowym*. Automatyka (półrocznik AGH), 13(3), 2009, 1129–1140.
- [10] Korohoda P., Pietrzyk J.A., Sułowicz W., *Tygodniowy wskaźnik dawki hemodializy KT/V: nowa możliwość oceny skuteczności dializy w niekonwencjonalnych schematach leczenia*. Nefrologia i Dializoterapia Polska, 13(3), 2009, 138–142.
- [11] Pietrzyk J.A., *Modelowanie kinetyczne mocznika*. DWN DReAM, Kraków, 1992.
- [12] Schneditz D., Daugirdas J.T., *Formal analytical solution to a regional blood flow and diffusion based urea kinetic model*. ASAIO Journal, 40, 1994, M667–673.
- [13] Schneditz D., Fariyike B., Osheroff R., Levin N.W., *Is intercompartmental urea clearance during hemodialysis a perfusion term? A comparison of two pool urea kinetic models*. J. Am. Soc. Nephrol., 6, 1995, 1360–1370.
- [14] Smye S.W., Will E.J.: *A mathematical analysis of a two-compartment model of urea kinetics*. Phys. Med. Biol., 40, 1995, 2005–2014.
- [15] Tadeusiewicz R., *Sieci neuronowe*. Akademicka Oficyna Wydawnicza RM, Warszawa, 1993.
- [16] Ziółko M., Pietrzyk J.A., Grabska-Chrzastowska J., *Accuracy of hemodialysis modeling*. Kidney International, 57, 2000, 1152–1163.
- [17] Matlab www page: <http://www.mathworks.com/>.
- [18] Statistica www page: <http://www.statsoft.pl/>.

