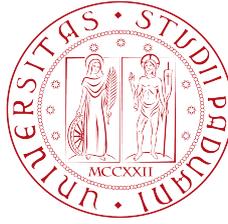


UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA



Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione
Corso di Laurea Triennale in Ingegneria dell'Informazione

TESI DI LAUREA TRIENNALE

Laureanda:
IRENE SPELTRA

Relatore:
GIANNA MARIA TOFFOLO

Tempi medi di residenza per modelli compartimentali

23 Settembre 2013

Anno Accademico 2012-2013

INDICE

1. Introduzione.....	2
2. Interpretazione stocastica di modelli compartimentali.....	4
2.1. Equazioni differenziali e descrizione stocastica.....	4
2.2. Matrici di probabilità e matrici compartimentali.....	6
2.3. Sistemi chiusi.....	7
2.4. Sistemi aperti.....	9
2.4. Modello del sistema biliare.....	14
3. Matrice dei tempi di residenza.....	18
3.1. Proprietà della matrice dei tempi di residenza.....	19
4. Tempi di residenza per due sistemi compartimentali.....	21
4.1. Sistema biliare.....	21
4.2. Cinetica di corpi chetonici.....	21
5. Conclusioni.....	29
6. Bibliografia.....	30

Chapter 1

Introduzione

Un *modello compartimentale* consiste di un numero finito di compartimenti legati da interconnessioni specifiche. Queste interconnessioni rappresentano un flusso di materiale che fisiologicamente indica un trasposto da un sito ad un altro, una trasformazione chimica, o entrambi. Prima di spiegare cosa si intende per compartimenti “well-mixed” e cineticamente omogenei, è utile fare degli esempi di possibili compartimenti. Interpretando la nozione di compartimento come uno spazio fisico, possono essere considerate come compartimenti sostanze come il glucosio nel plasma, lo zinco nelle ossa o l’insulina nelle cellule β . Per quanto riguarda le misurazioni, inoltre, è possibile distinguere tra compartimenti che sono accessibili e non accessibili. I compartimenti *accessibili* sono quei compartimenti raggiungibili fisicamente mentre quelli *non accessibili* non possono essere raggiunti fisicamente. Questi ultimi sono più difficili da analizzare e, per questo motivo, i ricercatori tentano di assegnare spazi fisici a tali compartimenti. Questo problema nasce dal fatto che un compartimento è in realtà un costrutto teorico, infatti, nella realtà, è possibile combinare materiali provenienti da differenti spazi fisici. L’uguaglianza tra un compartimento e uno spazio fisico dipende dal sistema studiato e dalle assunzioni fatte nel modello particolare. Avendo bene in mente la definizione di compartimento, è facile definire i concetti di “well-mixed” e cineticamente omogeneo. Un compartimento è “*well-mixed*” se qualsiasi coppia di campioni, prelevati da esso nello stesso istante di tempo, ha la stessa concentrazione della sostanza studiata, implicando che i campioni siano ugualmente rappresentativi. Quindi, il concetto di “well-mixed” riguarda l’uniformità dell’informazione contenuta in un singolo compartimento. L’*omogeneità cinetica*, invece, implica che ogni particella in un

dato compartimento ha la stessa probabilità di seguire un percorso qualsiasi per uscire da esso. Quando una particella lascia un compartimento lo fa per via degli eventi metabolici legati al trasporto e all'utilizzo, e tutte le particelle nel compartimento hanno la stessa probabilità di uscita dovuta ad uno di questi eventi. Questo processo di combinare particelle con caratteristiche simili in insiemi omogenei che hanno lo stesso comportamento è ciò che ci permette di ridurre un sistema fisiologico complesso in un numero finito di compartimenti e cammini, quindi in un modello molto più semplice e facile da studiare. Questo tipo di modello è chiaramente unico per ogni sistema studiato poichè incorpora nozioni e ipotesi sulla fisiologia e la biochimica specifiche di ciascuno, e il numero di compartimenti richiesto dipende sia dal caso analizzato che dalla complessità della configurazione sperimentale.

Chapter 2

Interpretazione stocastica di modelli compartimentali

2.1 Equazioni differenziali e descrizione stocastica

Ci occupiamo ora di analizzare alcune proprietà dei parametri di sistemi compartimentali, ricorrendo ad una interpretazione stocastica, che tiene in considerazione le variazioni, casuali e non, delle variabili di input, e quindi fornisce risultati in termini di "probabilità". Consideriamo inizialmente il modello compartimentale descritto dall'equazione differenziale:

$$\dot{X}(t) = AX(t), \quad X(0) = X_0. \quad (2.1.1)$$

A è una matrice $n \times n$ detta *matrice compartimentale* del sistema e ogni sistema ha la sua specifica matrice compartimentale associata. I suoi elementi, chiamati *coefficienti frazionali di trasferimento*, hanno le seguenti proprietà:

$$a_{ij} \geq 0 \quad (i \neq j),$$

$$\sum_{i=1}^n a_{ij} \leq 0 \quad (j = 1, 2, \dots, n). \quad (2.1.2)$$

La matrice A si dice *chiusa* se presenta l'ulteriore proprietà:

2.1. EQUAZIONI DIFFERENZIALI E DESCRIZIONE STOCASTICA

$$\sum_{i=1}^n a_{ij} = 0 \quad (j = 1, 2, \dots, n). \quad (2.1.3)$$

Il vettore $X(t)$ è chiamato *stato del sistema al tempo* $t \geq 0$ e la sua componente $x_i(t)$ è lo *stato del compartimento* i *al tempo* t che, in genere, rappresenta quantità fisiche non negative. È facile quindi notare che la condizione di chiusura corrisponde alla legge conservativa:

$$\frac{d}{dt} \sum_{i=1}^n x_i(t) = 0.$$

Per sistemi compartimentali che presentano come condizione iniziale $\sum x_i(0) = 1$, il vettore di stato $X(t)$ rappresenta un *vettore probabilità*, infatti, per ogni $t > 0$ fissato, le componenti soddisfano le condizioni:

$$x_i \geq 0, \quad \sum_{i=1}^m x_i = 1. \quad (2.1.4)$$

Il vantaggio che offre questa proprietà è che il processo può essere considerato da un punto di vista stocastico. Saffer, nel suo studio *Use of non-linear programming and stochastic modeling in the medical evaluation of normal-abnormal liver function*, definisce la matrice di probabilità di transizione $P(h)$ come:

$$X(t+h) = P(h)X(t) \quad (2.1.5)$$

con h incremento di tempo fissato, e considera $X(nh)$, $n = 0, 1, \dots$, come una catena di Markov, un processo stocastico nel quale la probabilità di transizione che determina il passaggio ad uno stato di sistema dipende unicamente dallo stato di sistema immediatamente precedente e non dal modo in cui si è giunti in tale stato. Gli elementi $p_{ij}(h)$ di $P(h)$ rappresentano la probabilità di passare dal compartimento j al compartimento i nel tempo h .

Ogni approccio di modellizzazione fornisce la sua speciale visione nel problema fisico. L'approccio differenziale (eq. 2.1.1), ha proprietà analitiche interessanti e può risultare meno complesso del modello stocastico (eq. 2.1.5). Dall'altra parte, contrariamente al modello differenziale, il modello stocastico presenta il vantaggio di essere molto pratico e immediato per l'interpretazione dei dati. Inoltre, rappresentando un processo discreto, tale modello è anche conveniente per l'identificazione dei parametri.

Supponiamo ora che i dati identifichino, attraverso il modello differenziale,

2.2. MATRICI DI PROBABILITÀ E MATRICI COMPARTIMENTALI

una matrice compartimentale A e, attraverso il modello stocastico, una matrice di probabilità P . Qual è la relazione che intercorre tra P ed A ? Vedremo che queste due matrici sono legate da formule piuttosto semplici che permettono il calcolo dell'una dall'altra. Questo legame è utile sia per altri algoritmi di identificazione sia per un'interpretazione dei parametri compartimentali da un punto di vista stocastico.

2.2 Matrici di probabilità e matrici compartimentali

Facendo uso dei concetti fin qui descritti, definiamo una *matrice di probabilità* come una matrice le cui colonne sono vettori di probabilità. Un singolo vettore di probabilità è una matrice di probabilità con una sola colonna, quindi non è necessario che tale matrice sia quadrata.

Le proprietà di tali matrici sono sintetizzate nei seguenti Lemma e Teoremi:

Lemma 2.1.

- i) Il prodotto di due matrici di probabilità è una matrice di probabilità.*
- ii) Il limite, se esiste, di una matrice di probabilità è una matrice di probabilità.*

Lemma 2.2.

- i) Sia A una matrice compartimentale chiusa $n \times n$. Sia $d = \max(|a_{ij}| : 1 \leq i, j \leq n)$, allora*

$$Q(h) = I + hA, \quad 0 \leq h \leq d^{-1} \quad (2.2.1)$$

è una matrice di probabilità.

- ii) Sia P una matrice di probabilità. Allora per ogni $h > 0$*

$$A(h) = h^{-1}(P - I) \quad (2.2.2)$$

è una matrice compartimentale chiusa.

Dimostrazione 1.

- i) Essendo A una matrice chiusa, la somma delle sue colonne risulta essere 0. Quindi, sommando il valore 1 ad ogni colonna, la somma delle colonne di Q risulta pari a 1. Inoltre, gli elementi fuori dalla diagonale di Q sono positivi in quanto sono gli stessi di A , che è compartimentale per ipotesi. Infine, gli*

2.3. SISTEMI CHIUSI

elementi della diagonale sono tutti valori positivi perché sono uguali a $1 - ha_{ij}$ con $h < 1$.

ii) Innanzitutto la matrice è compartimentale in quanto i valori lungo la diagonale sono tutti negativi (sottraggo 1 ad un valore di probabilità) e gli altri valori sono gli stessi della matrice P , quindi sono positivi o nulli. Inoltre P è una matrice di probabilità per ipotesi, quindi ogni vettore colonna somma a 1. Sottraendo il valore 1 da ogni colonna, la somma di ogni colonna risulta uguale a 0, soddisfacendo la proprietà delle matrici compartimentali chiuse.

2.3 Sistemi chiusi

Teorema 2.3.1.

Se A è una matrice compartimentale chiusa, allora

$$P(h) = e^{hA}, \quad h \geq 0 \quad (2.3.1)$$

è una matrice di probabilità.

Dimostrazione 2.

Osservando che se A è una matrice compartimentale chiusa lo è anche hA , possiamo semplificare il problema e considerare il caso in cui $h = 1$. Definiamo la funzione $f_n(s) = (I + \frac{s}{n})n$, con $f_\infty(s) = e^s$. Sappiamo che f_n tende a f_∞ per ogni numero complesso s e, per quanto riguarda le derivate, $f_n^{(k)}(s) \rightarrow f_\infty^{(k)}(s)$, $k = 1, 2, \dots$. Possiamo quindi affermare che la matrici corrispondenti $f_n(A) = (I + \frac{A}{n})n$ convergono a $f(A) = e^A$. Dal Lemma 2.2. (i), inoltre, si deduce che $(I + \frac{A}{n})$, per h sufficientemente piccolo quindi per n sufficientemente grande, è una matrice di probabilità, quindi, dal Lemma 2.1. (i), segue che $(I + \frac{A}{n})n$ è una matrice di probabilità per valori grandi di n . Applicando il Lemma 2.1. (ii), infine, possiamo affermare che $e^A = \lim_{n \rightarrow \infty} (I + \frac{A}{n})n$ è una matrice di probabilità.

Corollario 1.

(i) Supponiamo che un sistema compartimentale sia descritto dall'equazione del modello differenziale in (2.1.1) dove A è una matrice compartimentale chiusa e X_0 è un vettore di probabilità. Allora, per ogni $h > 0$ e per ogni $t_0 \geq 0$ il sistema può essere modellato come una catena di Markov $X_{n+1} = P(h)X_n$, dove $X_n = X(nh + t_0)$.

2.3. SISTEMI CHIUSI

(ii) Al contrario, se il sistema può essere modellato come una catena di Markov nel senso precedente per ogni $h > 0$ e $t_0 \geq 0$ fissati, e se $P(h)$ è differenziabile per $h = 0$, allora il sistema può essere modellizzato in termini di sistema differenziale (2.1.1) dove A è una matrice compartimentale chiusa.

Infine, la relazione che lega i due modelli e le due matrici è riassunta dal seguente teorema:

Teorema 2.3.2.

(i) Sia $X(t)$ una soluzione del sistema differenziale con A matrice compartimentale chiusa. Allora esiste una matrice di probabilità $P(h)$ con $h \geq 0$, tale che $X(t+h) = P(h)X(t)$ e $P(h)$ è espressa in termini di A tramite il teorema precedente. Quindi $X(t+h) = e^{hA}X(t)$. Se $X(0)$ è un vettore probabilità, allora $X(t)$ è un vettore probabilità per ogni $t \geq 0$.

(ii) Sia $X(t)$ una soluzione di $X(t+h) = P(h)X(t)$ tale che $P(h)$ sia differenziabile a $h = 0$. Sia

$$A = P(0). \quad (2.3.2)$$

Allora A è una matrice compartimentale chiusa e $X(t)$ è una soluzione del sistema differenziale.

Dimostrazione 3.

(i) La soluzione al sistema differenziale (2.1.1) è $X(t) = e^{tA}X_0$. Possiamo quindi affermare che $X(t+h) = e^{(h+t)A}X_0 = e^{hA}e^{tA}X_0 = P(h)X(t)$, con $P(h)$ matrice di probabilità. Se X_0 è un vettore probabilità, allora, in base all'equazione $X(t) = e^{tA}X_0$ e al Lemma 2.1. (i), $X(t)$ è un vettore probabilità.

(ii) Osserviamo che $A = P(0) = \lim_{h \rightarrow 0} A(h)$ con $A(h)$ matrice compartimentale chiusa. Inoltre osserviamo che $X(t+h) = P(h)X(t)$ e $P(0)X(t) = X(t) = IX(t)$. Possiamo quindi concludere che $h^{-1}[X(t+h) - X(t)] = A(h)X(t)$. Considerando il limite per $h \rightarrow 0$, otteniamo l'equazione differenziale (2.1.1).

Alcune considerazioni possono essere fatte anche in merito ai grafi di $P(h)$ e A . E' evidente che, in generale, il grafo di $P(h)$ presenta più connessioni tra i compartimenti che quello di A . Per esempio, se il coefficiente frazionario di trasferimento $a_{ij} = 0$, il grafo di A non ha cammini dal compartimento j al compartimento i che non intersechino altri compartimenti, ma essendo il compartimento i raggiungibile dal compartimento j attraverso un qualche cammino, la probabilità $p_{ij}(h)$ di raggiungere i da j nel tempo $h > 0$ è positiva e quindi il

2.4. SISTEMI APERTI

grafo di $P(h)$ avrà un arco uscente da j ed entrante in i . E' però interessante osservare come possano essere fatte alcune approssimazioni per quanto riguarda la matrice P , al fine di semplificarne la rappresentazione grafica. Dalla definizione di $P(h)$, infatti, e dal suo sviluppo in serie otteniamo:

$$P(h) = e^{hA} = I + hA + \frac{h^2 A^2}{2!} + \dots \quad (2.3.3)$$

e, per h piccoli possiamo approssimare:

$$P(h) \approx I + hA. \quad (2.3.4)$$

In questo modo il grafo dell'approssimazione $I + hA$ ($h > 0$) ha le stesse connessioni tra i compartimenti del grafo di A .

2.4 Sistemi aperti

Consideriamo ora il caso di un sistema *aperto*, un sistema che presenta almeno uno stato escretorio. Innanzitutto definiamo un processo *escretorio* come un processo relativo ad un sistema in cui sia presente almeno un'escrezione e il compartimento d'uscita sia raggiungibile da ogni altro compartimento. Di conseguenza, diremo che una matrice compartimentale A è *escretoria* se è la matrice dei coefficienti frazionari di trasferimento per un processo escretorio. Questo si traduce con l'esistenza, in A , di almeno un numero intero j tale che:

$$a_{0j} \equiv - \sum_{i=1}^n a_{ij} > 0. \quad (2.4.1)$$

dove la quantità positiva a_{0j} , detta *coefficiente di escrezione*, rappresenta il flusso di materiale in uscita dal compartimento j verso l'ambiente esterno. Per essere in grado di analizzare un sistema aperto è utile ricondurlo ad un sistema chiuso equivalente. Per fare questo, indicando con r il numero di stati escretori che presenta il sistema, numeriamo i compartimenti in modo tale che i primi r compartimenti esibiscano un'escrezione. Aggiungiamo quindi r nuovi compartimenti, chiamati *trappole*, in modo tale che l' i -esimo nuovo compartimento funga da deposito per l' i -esima escrezione.

La matrice compartimentale di questo nuovo sistema è detta *chiusura di A* ed è definita come:

2.4. SISTEMI APERTI

$$\bar{A} = \begin{bmatrix} 0_{rr} & E \\ 0_{nr} & A \end{bmatrix}. \quad (2.4.2)$$

dove 0_{rr} e 0_{nr} rappresentano rispettivamente una matrice $r \times r$ e una matrice $n \times r$ di tutti zeri, ed E una matrice $r \times n$ che presenta i coefficienti di escrezione sulla diagonale principale e 0 in tutte le altre posizioni:

$$e_{ij} = a_{0j} \quad (i = j), \quad e_{ij} = 0 \quad (i \neq j). \quad (2.4.3)$$

Notando che \bar{A} è una matrice triangolare a blocchi superiore (in quanto il blocco 0_{nr} è un blocco di tutti 0), possiamo applicare il *Corollario 1* per ottenere, per $h \geq 0$:

$$P(\bar{h}) = e^{h\bar{A}} = \begin{bmatrix} I_{rr} & S(h) \\ 0_{nr} & P(h) \end{bmatrix}, \quad (2.4.4)$$

dove I_{rr} è la matrice identità $r \times r$, $P(h) = e^{hA}$ e:

$$S(h) = E \sum_{n=0}^{\infty} \frac{h^{n+1} A^n}{(n+1)!}. \quad (2.4.5)$$

E' noto che la serie converge sempre e, se esiste A^{-1} , essa converge alla matrice:

$$S(h) = EA^{-1}[P(h) - I]. \quad (2.4.6)$$

Per valori di h piccoli, usando la relazione che approssima $P(h)$ con $I + hA$, otteniamo:

$$S(h) \sim hE = h \operatorname{diag}(a_{01}, a_{02}, \dots, a_{0n}). \quad (2.4.7)$$

Notiamo che, al contrario di $P(\bar{h})$, che è una matrice di probabilità, $P(h)$ non lo è. Tuttavia gli elementi di $P(h)$ sono elementi di una matrice di probabilità e presentano le proprietà:

$$p_{ij} \geq 0, \quad \sum_{j=1}^n p_{ij} \leq 1. \quad (2.4.8)$$

Una matrice che gode di queste proprietà è chiamata *matrice di probabilità parziale (PP)*. Tutte le proprietà che legano le matrici di probabilità e le matrici compartimentali chiuse viste fin'ora valgono ugualmente se riferite a matrici di

2.4. SISTEMI APERTI

probabilità parziale e matrici compartimentali.

La rappresentazione (2.3.4) è utile per applicare alcuni concetti noti dalla teoria delle catene di Markov.

Una catena di Markov è detta *assorbente* se presenta uno o più stati assorbenti ed è possibile raggiungere uno stato assorbente da ogni altro stato. In maniera analoga diremo che il processo differenziale (2.1.1) è *escretorio* se è presente almeno un'escrezione ed è possibile raggiungere i compartimenti escretori da ogni altro compartimento. Infine diremo che una matrice di probabilità (compartimentale) è assorbente (escretoria) se è la matrice di trasferimento (matrice dei coefficienti frazionari di trasferimento) per un processo assorbente (escretorio).

I seguenti *Lemma* e *Teoremi* esplicitano le relazioni tra le matrici associate ad un sistema compartimentale escretorio.

Lemma 2.3. *Se $h > 0$, allora $P(\bar{h})$ è una matrice assorbente se e solo se la corrispondente matrice compartimentale A è escretoria.*

Dimostrazione 4. *Il risultato segue dalla comparazione del grafo di \bar{A} con $P(\bar{h})$. È evidente che il compartimento i è raggiungibile da un compartimento j se e solo se la probabilità $p_{ij}(\bar{h})$ di raggiungere i da j nel tempo h è positiva.*

Introduciamo ora la matrice $M(h)$, detta *matrice fondamentale* (corrispondente a $P(\bar{h})$), i cui elementi $m_{ij}(h)$ sono interpretati come il numero medio di iterazioni, nell'intervallo di tempo h , del processo markoviano che ci sono nel compartimento i partite inizialmente dal compartimento j , prima che il processo sia entrato in uno stato assorbente ossia prima che una generica particella sia espulsa.

Lemma 2.4. *Se $P(\bar{h})$ è assorbente, allora*

$$M(h) = [I - P(h)]^{-1} \quad (2.4.9)$$

esiste ed è uguale alla serie $\sum_{n=0}^{\infty} P(nh)$.

Dimostrazione 5. *Essendo $P(h)$ una matrice di probabilità parziale si ha che la somma di ciascuna colonna è sicuramente un valore minore o uguale a 1. Quindi, sottraendo alla matrice identità $P(h)$ otteniamo una matrice a valori positivi tutti minori di 1. La matrice $[I - P(h)]$ risulta quindi invertibile. L'ultimo risultato è immediato e deriva dal fatto che $P(nh) = P(h)^n$.*

2.4. SISTEMI APERTI

Lemma 2.5. *La matrice M data in (2.4.9) esiste se e solo se esiste l'inversa di A .*

Dimostrazione 6. *Segue dal Teorema Spettrale¹ che per ogni matrice simmetrica S esistono una matrice ortogonale M ($MTM = I$) e una diagonale D tale che $D = M^{-1}SM = M^TSM$. Quindi, se esiste l'inversa di A , esiste $(h^{-1}(P - I))^{-1}$ e, essendo h un numero positivo, esiste anche M .*

Lemma 2.6. *Se A è una matrice escretoria, allora esiste la sua inversa.*

Dimostrazione 7. *Procediamo per assurdo. Supponiamo che il compartimento k non sia raggiungibile da ogni altro compartimento escretorio. Sia C l'insieme di tutti i compartimenti raggiungibili da k . Sia $X(t)$ la soluzione del sistema differenziale con $X(0)$ dato da: $x_k(0) = 1$, $x_i(0) = 0$ se $i \neq k$. Sia $z(t) = \sum_{i \in C} x_i(t)$. Allora $z(t) = 1$ per $t \geq 0$. Ora sappiamo che per la teoria delle*

equazioni differenziali, $z(t)$ può essere espressa come somma di modelli lineari indipendenti: $z(t) = \sum_{i=1}^m a_i f_i(t)$, con $a_i \neq 0$ e $f_i(t) = t^{n_i} e^{\mu_i t}$ per alcuni interi

non negativi n_i e alcuni autovalori μ_i di A . Ma $\sum_{i=1}^m a_i f_i(t) - 1 = 0$. Ma allora l'insieme di funzioni $(1, f_1(t), f_2(t), \dots)$ sono linearmente dipendenti e questo implica che 0 è un autovalore di A . Concludiamo che A è una matrice singolare (quindi non invertibile).

Infine, tutte le relazioni tra le matrici sono riassunte dal teorema seguente.

Teorema 2.4.1. *Se $h > 0$, allora sono equivalenti le seguenti proposizioni:*

- A è escretoria
- $P(\bar{h})$ è assorbente
- $M(h)$ esiste
- Esiste l'inversa di A

Dimostrazione 8. *Segue dai Lemma 2.3-2.6.*

I risultati del *Teorema 2.4.1.* non sono del tutto nuovi. Infatti Dr. *John Jacquez* formulò l'ipotesi che “un sistema compartimentale lineare ha una trappola se e solo se zero è un autovalore della matrice compartimentale associata”. E' noto infatti il seguente Teorema.

¹Teorema Spettrale: Ogni matrice simmetrica è simile ad una matrice diagonale tramite una matrice ortogonale.

2.4. SISTEMI APERTI

Teorema 2.4.2. *La matrice compartimentale A ha l'autovalore zero se e solo se ammette un sottosistema chiuso.*

Dimostrazione 9. *Supponiamo che la matrice A ammetta un sottosistema chiuso. In questo caso, rinumerando i nodi, è possibile scrivere A in forma triangolare a blocchi come $A = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} \\ 0 & A_{22} \end{bmatrix}$. Gli autovalori di una matrice di questo tipo sono quelli delle matrici poste sui blocchi della diagonale. Avendo*

A_{11} tutte le colonne a somma nulla, possiamo scrivere $A_{11}^T \begin{pmatrix} 1 \\ \vdots \\ 1 \end{pmatrix} = 0$. Possiamo

quindi concludere che A_{11} , e analogamente A_{22} , ammettono l'autovalore zero in quanto A_{11}^T e A_{22}^T ammettono l'autovalore zero. Di conseguenza A ammette l'autovalore nullo.

Viceversa, supponendo che A abbia zero come autovalore, sappiamo da un

*noto teorema che esiste un punto di equilibrio $x_{eq} = \begin{pmatrix} * \\ 0 \\ 0 \\ * \\ * \\ * \\ * \end{pmatrix} \neq 0$. Considerando*

l'insieme degli indici con componente non nulla (), possiamo dimostrare che individua un sottosistema chiuso. Infatti, essendo x_{eq} un punto di equilibrio, si ha che $x(0) = x_{eq}$ implica che $x(t) = x_{eq}$, per ogni $t \geq 0$. Quindi, i nodi che non appartengono a tale insieme rimangono nulli per $t \geq 0$ e nell'insieme considerato non ci sono flussi entranti o flussi uscenti in quanto il sistema si trova in equilibrio. Possiamo quindi concludere che la matrice A ammette un sottosistema chiuso.*

Questo risultato è equivalente all'aver dimostrato che un compartimento è "escretorio se e solo se invertibile" che in particolare contiene il *Lemma 2.6*.

Ricapitolando, abbiamo trovato le seguenti importanti equazioni:

$$\dot{X}(t) = AX(t)$$

$$X(t+h) = P(h)X(t)$$

2.5. MODELLO DEL SISTEMA BILIARE

$$P(h) = e^{hA}$$

La prima definisce la matrice compartimentale associata ad un sistema secondo una visione differenziale. La seconda fornisce un'interpretazione del sistema dal punto di vista stocastico e introduce il concetto di matrice di probabilità. La terza mette in relazione la matrice compartimentale e la matrice di probabilità di un sistema, permettendo di ricavare l'una dall'altra. Infine, ricordando che la matrice fondamentale $M(h)$ è definita come la matrice i cui elementi rappresentano il numero di iterazioni del processo nell'intervallo h , possiamo trovare la relazione che lega $A(h)$ e $M(h)$. Ricordando che $M(h) = [I - P(h)]^{-1}$ e che $P(h) = e^{hA} \approx I + hA$, possiamo ricavare la seguente equazione:

$$M = -h^{-1}A^{-1}.$$

Concludendo, i teoremi visti finora ci permettono di considerare le matrici A , P e M associate ad un sistema come funzione l'una dell'altra. In questo modo, dalla conoscenza di una delle tre, con h valore noto fissato, è possibile determinare le altre.

2.5 Modello del sistema biliare

Cerchiamo ora di fornire un'applicazione pratica delle relazioni teoriche viste finora e, come esempio illustrativo, consideriamo il modello del sistema biliare schematizzato in figura (2.1) e la sua chiusura, schematizzata in figura (2.2).

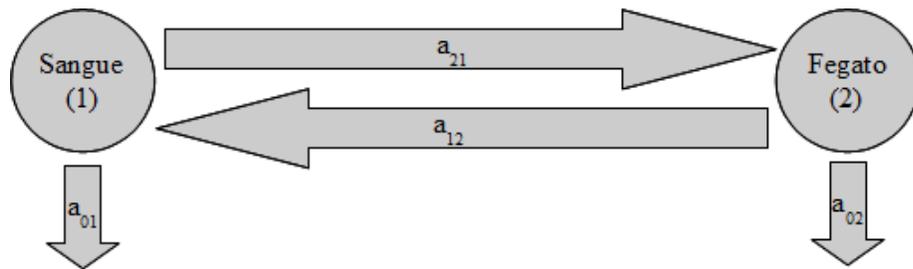


Figura 2.1: Schema del modello del sistema biliare.

2.5. MODELLO DEL SISTEMA BILIARE

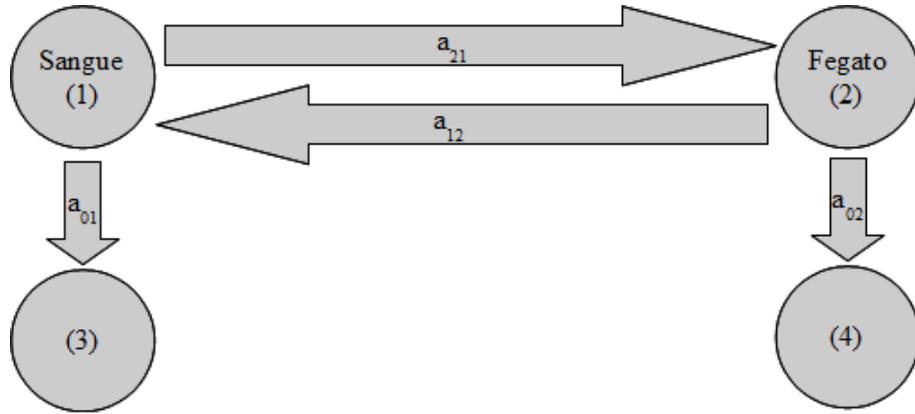


Figura 2.2: Modello della chiusura del sistema biliare.

Sono presenti due compartimenti: il sangue (1) e il fegato (2). La Rosa Benagala, sostanza radioattiva utilizzata come tracciate, viene iniettata nel sangue e infine espulsa tramite le urine (dal sangue) o tramite le feci (dal fegato).

La matrice compartmentale di questo sistema è una matrice 2×2 del tipo:

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} \quad (2.5.1)$$

dove gli elementi a_{ij} sono diversi da zero e le escrezioni $a_{0i} = -a_{1i} - a_{2i}$ sono positive. Essendo A escretoria, in vista del *Teorema 2.3.1*, possiamo dire che è invertibile. La chiusura di A , schematizzata in figura (2.2), è data da:

$$\bar{A} = \begin{bmatrix} 0_{rr} & E \\ 0_{nr} & A \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & | & a_{01} & 0 \\ 0 & 0 & | & 0 & a_{02} \\ \hline 0 & 0 & | & a_{11} & a_{12} \\ 0 & 0 & | & a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} \quad (2.5.2)$$

Ipotizziamo che il tempo sia misurato in ore e che $h = 1$ ora. Quindi, in accordo con la definizione di \bar{P} , si ha:

2.5. MODELLO DEL SISTEMA BILIARE

$$\bar{P} = e^{h\bar{A}} = \begin{bmatrix} I_{rr} & S(h) \\ 0_{nr} & P(h) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & | & s_{11} & s_{12} \\ 0 & 1 & | & s_{21} & s_{22} \\ \text{---} & \text{---} & | & \text{---} & \text{---} \\ 0 & 0 & | & p_{11} & p_{12} \\ 0 & 0 & | & p_{21} & p_{22} \end{bmatrix} \quad (2.5.3)$$

Ricordando la definizione della matrice S ($S(h) = E \sum_{n=0}^{\infty} \frac{h^{n+1} A^n}{(n+1)!}$) e che, per valori piccoli di h è approssimabile come $S(h) \sim hE$, assumendo che $h = 1$ sia un valore piccolo se rapportato alle 72 ore del periodo di osservazione, si può assumere che sia una matrice diagonale, quindi:

$$S \sim E = \begin{bmatrix} a_{01} & 0 \\ 0 & a_{02} \end{bmatrix} \quad (2.5.4)$$

Nel caso specifico, sono stati identificati i coefficienti a_{ij} dai dati sperimentali.

Con tali coefficienti, è stato possibile ricavare la matrice compartimentale A che risulta:

$$A = \begin{bmatrix} -0.418 & 0.041 \\ 0.397 & -0.052 \end{bmatrix} \quad (2.5.5)$$

Ora, ricordando che $M = -h^{-1}A^{-1}$ e che $h = 1$, è possibile, invertendo la matrice A , con un rapido calcolo in *Matlab*, ricavare la matrice fondamentale M :

$$M = \begin{bmatrix} 10 & 8 \\ 77 & 81 \end{bmatrix} \quad (2.5.6)$$

Analizzando la matrice fondamentale M , troviamo che il valore 10 rappresenta il numero medio di ore che il tracciante trascorre nel sangue prima di lasciare in modo irreversibile il sistema attraverso le urine o le feci partendo dal sangue; 8 il numero medio di ore che il tracciante spende nel sangue prima che venga espulso nelle urine o nelle feci partendo dal fegato. Analogamente, 77 rappresenta il numero medio di ore del tracciante nel fegato prima di essere espulso definitivamente nelle urine o nelle feci, partendo dal sangue; 81 il numero medio di ore che il tracciante spende nel fegato prima che venga espulso nelle urine o nelle feci partendo dal fegato.

Chapter 3

Matrice dei tempi di residenza

Siano ora $p_{ij}(t)$ gli elementi della matrice $P(t) = e^{hA}$. In un intervallo di tempo infinitesimale $[t, t + \delta t)$, il tempo medio che le particelle spendono nel compartimento i , provenendo dal compartimento j , prima di entrare in uno stato assorbente, è $p_{ij}(t)\delta t$. Il tempo totale medio che una generica particella, partendo dal compartimento j , spende nel compartimento i , prima di entrare in un compartimento assorbente, è rappresentato dall'elemento (i, j) della matrice T così definita:

$$T \equiv \int_0^{\infty} P(t) dt = -A^{-1}. \quad (3.0.1)$$

L'ultima uguaglianza è ottenuta da:

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} P(t) dt &= \int_0^{\infty} e^{tA} dt \\ &= \int_0^{\infty} \left[\frac{1}{2\pi i} \oint_C e^{\lambda t} (\lambda I - A)^{-1} d\lambda \right] dt \\ &= \frac{1}{2\pi i} \left[\oint_C e^{\lambda t} \right] (\lambda I - A)^{-1} d\lambda \\ &= \frac{1}{2\pi i} \oint_C -\lambda^{-1} (\lambda I - A)^{-1} d\lambda = A^{-1}, \end{aligned} \quad (3.0.2)$$

dove A è la matrice compartimentale associata al sistema. Tale matrice

T ha un significato importante in quanto i generici elementi $\tau_{ij}, i, j = 1, \dots, n$ rappresentano il tempo medio che una particella proveniente dal compartimento j spende nel compartimento i , prima di lasciare irreversibilmente il sistema. Per questo motivo, T è detta *matrice dei tempi medi di residenza*.

Questa matrice ha, inoltre, un'importante interpretazione in termini probabilistici in quanto il rapporto $\frac{\tau_{ij}}{\tau_{ii}}, i \neq j$, rappresenta la probabilità che una particella nel compartimento j raggiunga il compartimento i e vale:

$$0 \leq Prob[j \rightarrow i] = \frac{\tau_{ij}}{\tau_{ii}} \leq 1 \quad (3.0.3)$$

Risulta evidente che, condizione necessaria per l'esistenza della matrice T , è che la matrice A sia invertibile. Questo implica che una particella in un dato compartimento, indipendentemente dal percorso fatto per arrivarci, alla fine lascerà il sistema irreversibilmente. In queste condizioni tutti i tempi di residenza $\frac{\tau_{ij}}{\tau_{ii}}$ rappresentano dei valori finiti.

3.1 Proprietà della matrice dei tempi di residenza

La matrice dei tempi di residenza T presenta le seguenti proprietà:

1. Gli elementi della diagonale principale di T sono strettamente positivi:

$$\tau_{ii} > 0 \quad i = 1, \dots, n \quad (3.0.4)$$

in quanto rappresentano il tempo non nullo che una particella spende nel compartimento i dopo essere entrata in esso.

2. Gli elementi fuori dalla diagonale sono quantità non negative:

$$\tau_{ij} \geq 0 \quad i \neq j \quad (3.0.5)$$

In particolare, $\tau_{ij} = 0$ se e solo se la probabilità di raggiungere il compartimento i dal compartimento j è zero e cioè se non esiste alcun percorso che congiunga il compartimento j e il compartimento i .

3. Per ogni colonna gli elementi della diagonale principale sono maggiori o uguali di tutti gli altri elementi della riga:

$$\tau_{ii} \geq \tau_{ij} \quad j = 1, \dots, n \quad (3.0.6)$$

Questo risultato deriva dalla relazione $\frac{\tau_{ij}}{\tau_{ii}} \leq 1$ ed evidenzia che il tempo speso nel compartimento i è massimo se la particella entra nel sistema in i piuttosto che in ogni altro compartimento. Notiamo che $\tau_{ii} = \tau_{ij}$, $i \neq j$, se e solo se tutte le particelle dal compartimento j raggiungono il compartimento i o, equivalentemente, se e solo se non c'è perdita nel percorso che connette j a i .

4. Per un sistema compartimentale con un unico stato escretorio i , dovendo ogni particella passare per i prima di lasciare il sistema, si ha:

$$Prob[j \rightarrow i] = \frac{\tau_{ij}}{\tau_{ii}} = 1 \quad (3.0.7)$$

e indica che tutti gli elementi della riga i –esima di T hanno lo stesso valore. Inoltre, possiamo notare che il tempo medio di residenza τ_{ii} è il reciproco del tasso k_{0i} al quale la particella lascia il sistema. Quindi $\tau_{ii} = \frac{1}{k_{0i}}$ e, dall'uguaglianza precedente segue:

$$\tau_{i1} = \dots = \tau_{in} = \frac{1}{k_{0i}}. \quad (3.0.8)$$

Chapter 4

Tempi di residenza per due sistemi compartimentali

4.1 Sistema biliare

Possiamo ora dimostrare come le proprietà appena proposte siano soddisfatte da sistemi compartimentali concreti. Riprendendo l'esempio precedente del sistema biliare, possiamo ora calcolare la matrice dei tempi di residenza per il sistema invertendo la matrice compartimentale A . Ricordando che $T = -A^{-1}$, troviamo che la matrice T è uguale alla matrice fondamentale M precedentemente calcolata per $h = 1$. Pertanto, la matrice T risulta:

$$T = \begin{bmatrix} 10 & 8 \\ 77 & 81 \end{bmatrix} \quad (4.0.1)$$

Osservando la matrice appena trovata è immediato notare che essa soddisfa le prime tre proprietà delle matrici dei tempi di residenza elencate precedentemente: i valori sono tutti positivi e, per ogni riga, l'elemento appartenente alla diagonale principale è maggiore o uguale degli altri elementi della riga. La quarta proprietà non è ovviamente soddisfatta in quanto il sistema presenta più di uno stato escretorio.

4.2 Cinetica di corpi chetonici

Occupiamoci ora di un esempio più complesso. Analizziamo un modello a 4 compartimenti che schematizza la cinetica di corpi chetonici nell'uomo.

I corpi chetonici sono degli acidi normalmente presenti nel sangue in piccole quantità. L'*acetone*, l'*acido acetoacetico* e l'*acido β -idrossibutirrico* vengono sintetizzati dalle cellule epatiche in caso di eccesso di acetil-CoA, molecola fondamentale nel metabolismo di tutti gli organismi viventi, da qui passano nell'apparato circolatorio e arrivano ai tessuti periferici dove vengono infine utilizzati. La formazione di corpi chetonici avviene nel caso in cui sia presente una scarsa concentrazione di insulina nel sangue e, in questo caso, vengono utilizzati al posto del glucosio come fonte di energia.

La cinetica dei corpi chetonici è stata studiata in individui normali somministrando, tramite iniezione intravenosa, aceto acetato (*AcAc*) e β -idrobutilirato (β -*OHB*), marcatori isotopi radioattivi, a sette soggetti dopo digiuno notturno, in due differenti occasioni, raccogliendo frequentemente campioni di sangue per 100 minuti.

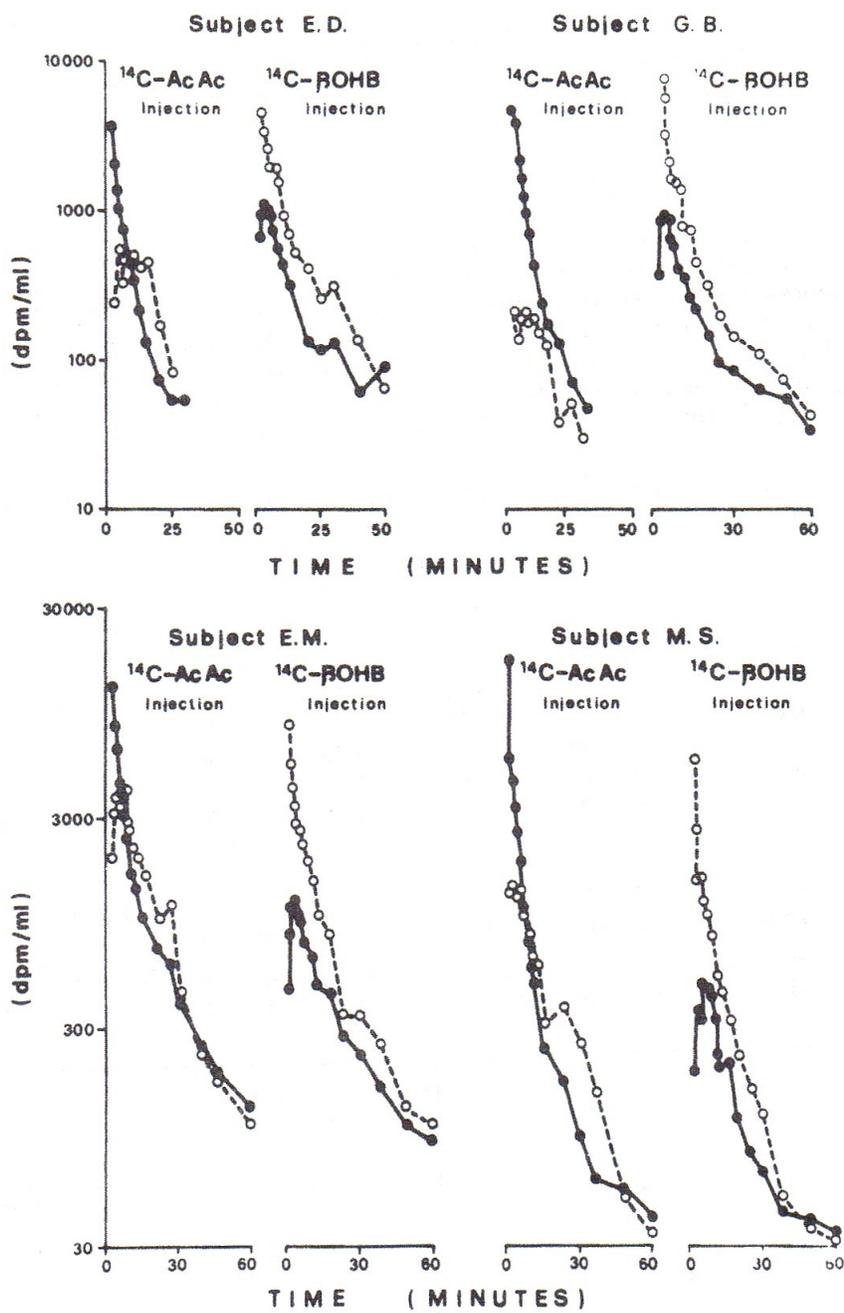


Figura 4.3: Concentrazione di AcAc (pallini bianchi) e $\beta\text{-OHB}$ (pallini neri) nel sangue in quattro soggetti dopo l'iniezione del tracciante.

A partire dalle 4 curve di traccianti è stato indentificato un modello a 4 compartimenti (figura 4.4) che rappresenta $AcAc$ e $\beta - OHB$ individualmente nel sangue e i due corpi chetonici in equilibrio nel fegato e nei tessuti extraepatici.

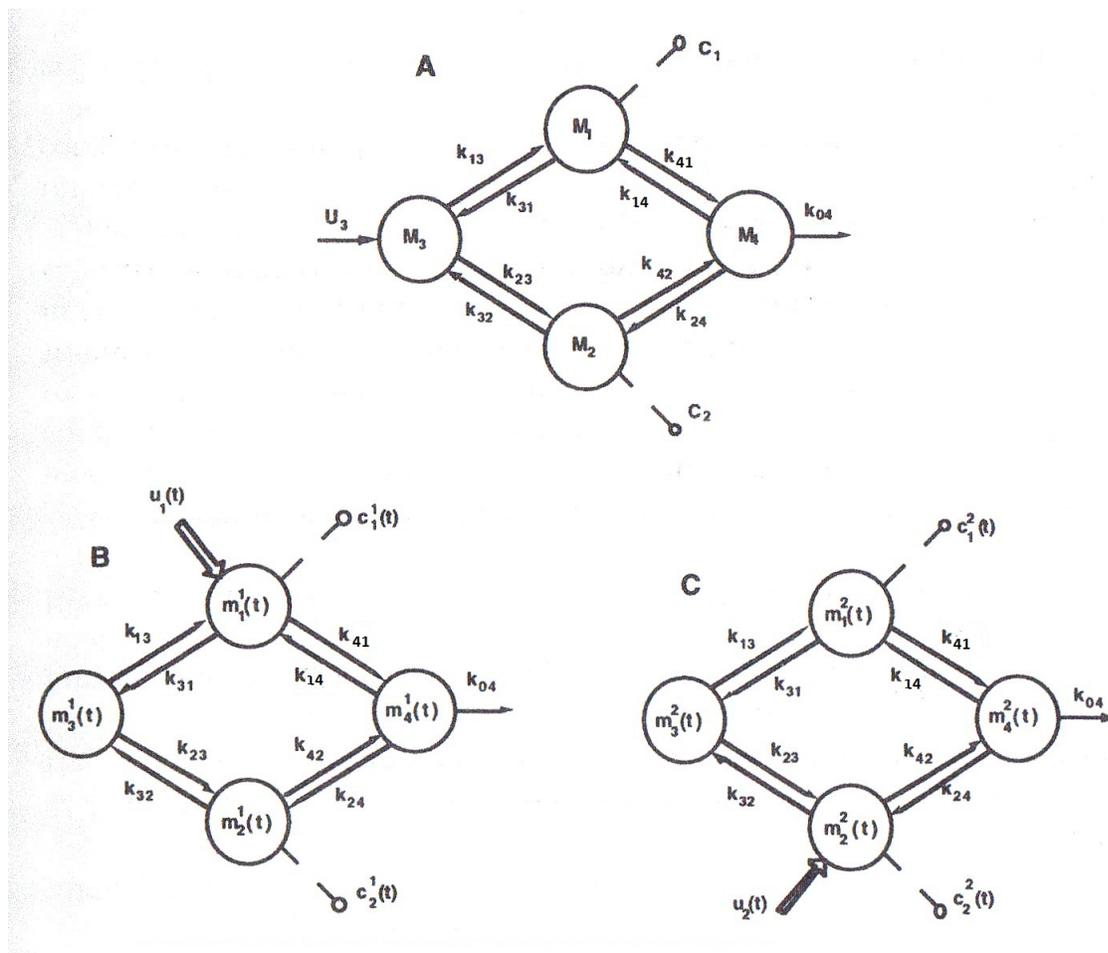


Figura 4.4: Modelli utilizzati per descrivere l'andamento dei traccianti $AcAc$ e $\beta - OHB$ dopo le due iniezioni. In A è rappresentato il modello del tracciante. In B è rappresentato il modello del primo tracciante in cui l'ingresso è nel compartimento 1 e le misure vengono fatte dai compartimenti 1 e 2. In C è rappresentato il modello del secondo tracciante in cui l'ingresso è nel compartimento 2 e le misure vengono fatte dai compartimenti 1 e 2.

Le equazioni del modello sono le seguenti:

$$\dot{x}_1(t) = -(k_{31} + k_{41})x_1(t) + k_{13}x_3(t) + k_{14}x_4(t) + u_1(t), \quad x_1(0) = 0 \quad (4.0.2)$$

$$\dot{x}_2(t) = -(k_{32} + k_{42})x_2(t) + k_{23}x_3(t) + k_{24}x_4(t) + u_2(t), \quad x_2(0) = 0 \quad (4.0.3)$$

$$\dot{x}_3(t) = k_{31}x_1(t) + k_{32}x_2(t) - (k_{13} + k_{23})x_3(t), \quad x_3(0) = 0 \quad (4.0.4)$$

$$\dot{x}_4(t) = k_{41}x_1(t) + k_{42}x_2(t) - (k_{14} + k_{24} + k_{04})x_4(t), \quad x_4(0) = 0 \quad (4.0.5)$$

Il modello è identificabile a priori e i parametri incogniti sono i tassi costanti k_{ij} e i volumi dei compartimenti accessibili V_1 e V_2 . Le equazioni del bilancio del freddo sono le seguenti:

$$-(k_{31} + k_{41})M_1 + k_{13}M_3 + k_{14}M_4 = 0 \quad (4.0.6)$$

$$-(k_{32} + k_{42})M_2 + k_{23}M_3 + k_{24}M_4 = 0 \quad (4.0.7)$$

$$-(k_{13} + k_{23})M_3 + k_{31}M_1 + k_{32}M_2 + U_3 = 0 \quad (4.0.8)$$

$$-(k_{14} + k_{24} + k_{04})M_4 + k_{41}M_1 + k_{42}M_2 = 0 \quad (4.0.9)$$

In tali equazioni k_{ij} , M_1 , M_2 sono noti (dal tracciante), mentre M_3 , M_4 e U_3 sono incogniti. Si tratta quindi di 4 equazioni in 3 incognite, che risultano in un vincolo fra i parametri:

$$\frac{k_{13}}{k_{23}} = \frac{(k_{13} + k_{41})M_1 - k_{14}M_4}{(k_{32} + k_{42})M_2 - k_{24}M_4} \quad (4.0.10)$$

Esplicitando rispetto a M_4 si ottiene:

$$M_4 = \frac{k_{41}M_1 + k_{42}M_2}{k_{14} + k_{24} + k_{04}} \quad (4.0.11)$$

Notando che $M_1 = \frac{C_1}{V_1}$ e $M_2 = \frac{C_2}{V_2}$ e unendo le ultime due espressioni, possiamo riscrivere il rapporto $\frac{k_{13}}{k_{23}}$ in termini di parametri non noti e di volumi:

$$\frac{k_{13}}{k_{23}} = \frac{C_1 V_1 [k_{31}(k_{14} + k_{24} + k_{04}) + k_{41}(k_{24} + k_{04})] - C_2 V_2 k_{14} k_{42}}{C_2 V_2 [k_{32}(k_{14} + k_{24} + k_{04}) + k_{42}(k_{14} + k_{04})] - C_1 V_1 k_{24} k_{41}} \quad (4.0.12)$$

Questo vincolo, dato che K_{13} può essere scritto come funzione degli altri parametri e di variabili misurabili, riduce il grado di libertà di uno e dev'essere considerato esplicitamente quando si adatta il modello ai dati, in quanto assicura una soluzione unica del sistema dei traccianti nello stato di equilibrio.

I parametri stimati in un soggetto sono raccolti nelle tabelle seguenti:

<i>Parameter</i>	<i>Estimate</i>	<i>Parameter</i>	<i>Estimate</i>
k_{04} (min^{-1})	0.245(7)	vol_1 (ml/kg bw)	95.1(7)
k_{41} (min^{-1})	0.560(6)	vol_2 (ml/kg bw)	118.5(5)
k_{14} (min^{-1})	0.117(9)	M_1 (μmole)	354(7)
k_{13} (min^{-1})	0.0085(21)	M_2 (μmole)	788(5)
k_{31} (min^{-1})	0.017(35)	M_3 (μmole)	10903(18)
k_{32} (min^{-1})	0.088(8)	M_4 (μmole)	954(7)
k_{23} (min^{-1})	0.020(19)	U_3 ($\mu\text{mole}/\text{min}$)	234(3)
k_{24} (min^{-1})	0.018(9)		
k_{42} (min^{-1})	0.209(5)		

Figura 4.5: Tabella dei parametri stimati per un soggetto.

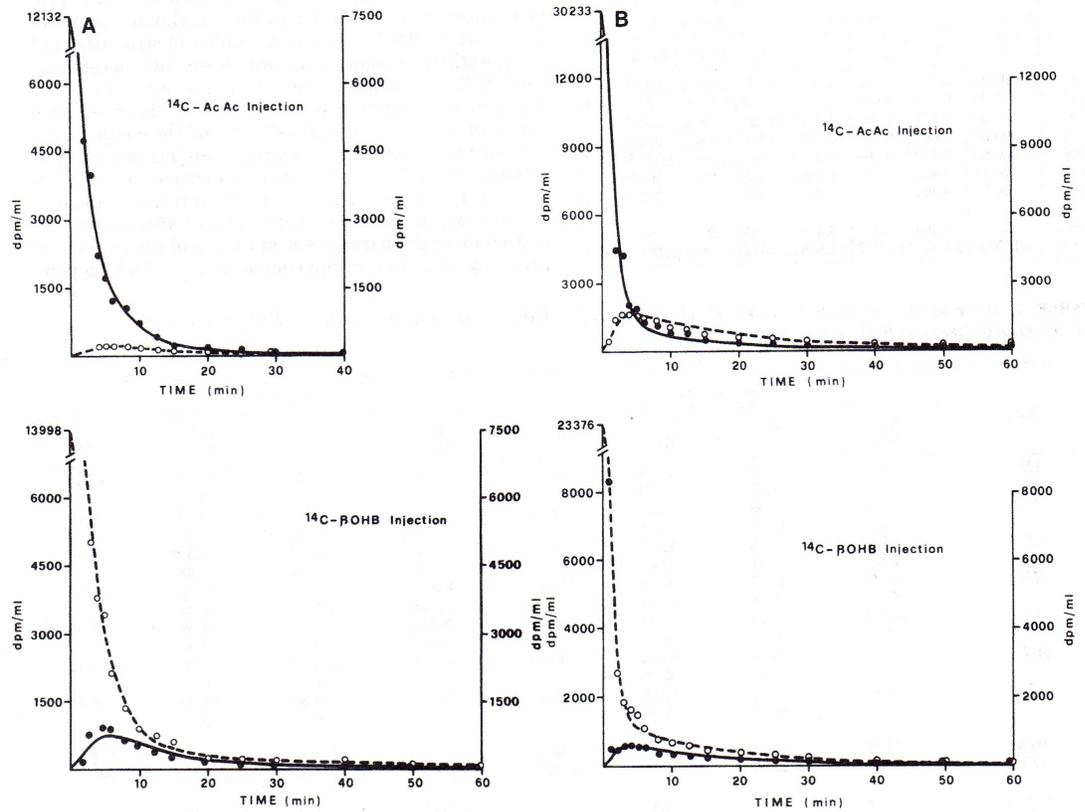


Figura 4.6: Predizione del modello 4-compartmentale per le concentrazioni di AcAc (linea continua) e di β -OHB (linea tratteggiata) nel sangue in 2 studi rappresentativi (A e B). Sono mostrati, inoltre, i dati sperimentali per l'AcAc (pallini neri) e per il β -OHB (pallini bianchi).

Utilizzando i coefficienti della tabella precedente possiamo infine scrivere la matrice compartimentale A per questo modello, che risulta:

$$A = \begin{bmatrix} -0.577 & 0 & 0.008 & 0.117 \\ 0 & -0.298 & 0.020 & 0.018 \\ 0.017 & 0.088 & -0.028 & 0 \\ 0.560 & 0.209 & 0 & -0.382 \end{bmatrix} \quad (4.0.13)$$

Invertendo A riusciamo a calcolare la matrice dei tempi di residenza $T = -A^{-1}$ che risulta:

$$T = \begin{bmatrix} 2.601 & 1.045 & 1.510 & 0.848 \\ 0.440 & 4.620 & 3.369 & 0.349 \\ 2.946 & 14.936 & 46.559 & 1.598 \\ 4.077 & 4.077 & 4.077 & 4.077 \end{bmatrix} \quad (4.0.14)$$

Notiamo subito che il valore più alto si ha nella posizione (3,3) della matrice T (46.559). Questo valore rappresenta il tempo di permanenza dei corpi chetonici nel compartimento 3 (il fegato) essendo partiti dal compartimento 3. Questo risultato non sorprende, in quanto, come abbiamo visto, la produzione di chetoni avviene proprio nel fegato. Notiamo inoltre che sia questo valore che tutti quelli appartenenti alla diagonale principale rispettano le proprietà della matrice dei tempi di residenza precedentemente descritte e che, per le prime tre righe, rappresentano il valore più alto per ciascuna riga. Infine notiamo che la quarta riga della matrice T presenta valori tutti uguali e relativamente bassi. Abbiamo infatti visto che una delle proprietà della matrice dei tempi di residenza di un sistema ad uno stato escretorio i , è quella di avere la riga i - *esima* composta da valori tutti uguali, come avviene in questo caso. Concretamente questo si spiega con il fatto che, nel compartimento 4, cioè nei tessuti extraepatici, avviene l'utilizzo dei corpi chetonici, e quindi la loro espulsione dal sistema. Per questo motivo i tempi di permanenza in 4 provenienti dagli altri compartimenti sono molto brevi poiché, appena le sostanze raggiungono tale compartimento, vengono quasi immediatamente espulse dal sistema. Un'ulteriore effetto di questo fenomeno si ha osservando l'ultima colonna di T . Qui troviamo i valori più bassi di tutta la matrice, a conferma del fatto che, una volta raggiunto il compartimento di espulsione, sia molto difficile che le sostanze tornino indietro nel sangue. Per questo motivo il tempo speso negli altri compartimenti, partendo da 4, è molto breve. Infine, osservando la terza riga, notiamo che in generale i tempi di permanenza nel fegato di particelle provenienti dagli altri compartimenti, fatta eccezione per quello escretorio, sono abbastanza alti, come è stato possibile vedere negli esempi sperimentali trattati in precedenza.

Chapter 5

Conclusioni

In conclusione si è visto che, partendo da un modello compartimentale, descritto da equazioni differenziali di un sistema, si è in grado di fornirne un'interpretazione in termini probabilistici. Tale relazione che lega il modello differenziale con quello stocastico è rappresentata dall'equazione $P(h) = e^{hA}$. Il modello stocastico offre il vantaggio di essere molto immediato nell'interpretazione e nell'analisi dei dati. Ulteriore semplificazione definita tramite il modello stocastico avviene grazie alla matrice dei tempi di residenza $T = A^{-1}$. Grazie ad essa e alle sue proprietà, si è in grado di fornire un'interpretazione del sistema osservando i "tempi medi di permanenza" di una sostanza in un compartimento, prima che avvenga l'espulsione dal sistema. Tale matrice è stata infine utilizzata prima nell'analisi del modello del sistema biliare, poi nello studio della cinetica di corpi chetonici portando, in entrambi i casi, a dei risultati che facilitano l'interpretazione del sistema alla luce delle conoscenze sulla fisiologia e sullo stato clinico dei soggetti analizzati.

Bibliografia

1. UK. CLAUDIO COBELLI, DAVID FOSTER, GIANNA TOFFOLO, Tracer Kinetics in Biomedical Research Froma Data to Model
2. J. EISENFELD, On Mean Residence Times in Compartments, Department of Mathematics, University of Texas at Arlington, Arlington, Texas 76019 and Department of Medical Computer Science, University of Texas Healt Science Center at Dallas, Dallas, Texas 75235
3. J. EISENFELD, Relationship Between Stochastic and Differential Models of Compartmental System, Departmen of Mathematics, The University of Texas at Arlington, Arlington, Texas 76019 and Department of Medical Computer Science, University of Texas Healt Science Center at Dallas, Dallas, Texas 75235
4. C. COBELLI, R. NOSADINI, G. TOFFOLO, A. McCULLOCH, A. AVOGARO, A. TIENGO, AND K. G. M. M. ALBERTI (1982), Model of the kinetics of ketone bodies in humans, Università di Padova, Italy and Department of Clinical Biochemistry, The Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne NE1 4LP
5. SHELLEY I. SAFFER, CHARLES E. MIZE, U. NARAYAN CHAT, and STEPHEN A. SZYGENDA, Use of non-linear programming and stochastic modeling in the medical evaluation of normal-abnormal liver function, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* BME-23:200-207 (1976)