MODELLI COMPARTIMENTALI

Introduzione Alla Modellistica 29/09/20

Vedremo dei modelli matematici che saranno formulati in termini di equazioni matematiche, tali modelli sono usati nelle scienze fisiologiche e mediche per migliorare la comprensione quantitativa dei sistemi biologici e fisiologici.
Le applicazioni principali sono:

- Nella ricerca di base (comprendere in maniera quantitativa i sistemi fisiologici o fisiopatologici)
- Nella didattica (effettuare simulazioni numeriche per comprendere la dinamica di un processo fisiopatologico o di una terapia con farmaci)
- Nel supporto alle decisioni cliniche (stimare parametri non accessibili alla misura per facilitare il processo diagnostico e consentire di predire l'effetto di una variazione della terapia farmacologica su variabili cliniche importanti, esempio la pressione arteriosa o la concentrazione di glucosio nel sangue)

Non esiste un modello unico per un sistema ma ne esistono molteplici ed ognuno ha pregi e difetti ma soprattutto vengono sviluppati in relazione ad una determinata azione, per esempio se vogliamo modellizzare il sistema respiratorio lo possiamo fare o per capire la fisiopatologia (facciamo delle misure per capire se il soggetto è nella patologia) o per sviluppare un respiratore (macchinario che aiuta la respirazione).

Questi modelli matematici sono aumentati considerevolmente negli ultimi 10-15 anni, ora dietro ogni sistema fisiologico vi sta un modello matematico alla base di molte misurazioni che vengono fatte con strumentazioni all'avanguardia. Questa spinta al miglioramento dei modelli è dovuta alla quantità e alla qualità dei dati sperimentali esistenti al giorno d'oggi grazie allo sviluppo della strumentazione di misura e ai metodi di laboratorio.
Parallelamente, c'è stato un importante avanzamento di potenza computazionale e metodi per lo studio dei sistemi dinamici, che ha determinato lo sviluppo della teoria del controllo e dei sistemi e il suo crescente impiego in fisiologia e nella medicina clinica. La maggior parte dei modelli sono per natura non lineari e sono quindi da linearizzare rispetto al punto di lavoro oppure sono mantenuti non lineari e vengono usate tecniche iterative che permettono di arrivare poi a una soluzione.
I benefici della modellistica matematica sono:

1. Consente una **descrizione precisa** di processi dinamici complessi, per esempio l'anatomia del nostro corpo è molto complessa
2. Fornisce indicazioni su come migliorare il progetto degli **esperimenti**
3. Permette di **testare ipotesi** riguardanti la struttura fisiologica
4. Permette di eseguire una **stima dei parametri** e **segnali fisiologici** che non è possibile misurare direttamente

Questi modelli in generale rappresentano un'approssimazione della realtà e ognuno di essi è adeguato allo specifico scopo per cui è stato sviluppato. Esempio: se volessi sviluppare un modello per il sistema respiratorio dovrei fissare a priori l'obiettivo, un modello per capire la fisiologia del controllo della respirazione sarà ben diverso da un modello creato per capire il funzionamento di un respiratore sebbene il sistema fisiologico studiato in entrambi i casi sia il sistema respiratorio.
Il modo in cui il modello viene sviluppato è strettamente legato alle conoscenze disponibili sul sistema fisiologico da modellare (modelli di sistema) e alla disponibilità dei dati sperimentali (modelli di dati).

Ovviamente questi due tipi di modelli (di sistema e di dati) si rifanno allo schema del Top-Down e Bottom-Up secondo cui le conoscenze fisiologiche sovrastano i dati e vengono applicate ai dati oppure dai dati stessi andiamo verso la fisiologia, ovviamente questi due modelli si possono intrecciare e possiamo fare modelli strettamente di sistema o strettamente di dati ma possiamo anche fare un modello più complesso combinando entrambi.

Il processo di modellizzazione comprende varie fasi:

- ***Costruzione del modello***: in questa fase noi conosciamo la fisiologia e andiamo ad indagare i componenti presenti nel modello, come solo realizzati e come sono interconnessi tra loro. Successivamente vengono poi scritte delle equazioni algebriche o equazioni alle differenze che mettono insieme tutte queste relazioni. È una fase fondamentale infatti è la prima di questo processo e richiede la formulazione di equazioni che posso rappresentare adeguatamente i dati sperimentali (nel caso di modelli di dati) o la fisiologia (nel caso di modelli di sistema).

- ***Identificazione del modello***: prima di fare delle misure dobbiamo capire se il modello matematico è identificabile perché non tutti i modelli lo sono in quanto alcuni parametri o variabili non sono raggiungibili o osservabili e di conseguenza il modello non risulta adatto. È importante perciò stimare i valori numerici di quei parametri che non possono essere misurati direttamente, sfruttando i dati sperimentali ingresso/uscita disponibili.

- ***Simulazione del modello***: in questa fase andiamo a fare delle simulazioni numeriche mediante la risoluzione del set di equazioni del modello per poterne così predire il comportamento delle uscite e per verificare che certe variabili appartengano ad un certo range di accettabilità. Per esempio, può essere usata per un modello progettato per esplorare le relazioni di dosaggio insulinico e di glicemia di un paziente diabetico per predire l'andamento temporale della concentrazione di glucosio nel sangue.

- ***Validazione del modello***: una volta prese queste variabili che rispettano i canoni richiesti andiamo a vedere se esse vanno a sovrapporsi con quello che effettivamente succede nella realtà. Abbiamo diversi casi di validazione:
  Se sviluppassimo due modelli con diverse ipotesi noi avremmo più modelli da comparare per capire quale risulti il migliore per la specifica applicazione oppure nel singolo modello potremmo esaminare se esso è sufficientemente buono in relazione allo scopo prefissato. Nel complesso il processo di validazione richiede l'impiego di test statistici e anche l'esame di altre caratteristiche del comportamento del modello.

Macro-Tematiche del corso:

1. Complessità dei sistemi fisiologici
   - La gerarchia che compone il sistema e processi di feedback per cui un elemento di un livello va ad influenzare un elemento di un altro livello e ciò porta a un notevole aumento della complessità del modello.
   - La complessità dei sistemi va ad impattare proprio sulle nostre misure infatti vengono utilizzate misure indirette delle variabili di interesse che non sono direttamente misurabili
2. Sviluppo di un modello
   - Esistono diverse tipologie di modelli, i diversi scopi e i processi di modellizzazione di questi ultimi
3. Modelli di dati
   - Come poter modellare e capire le equazioni che hanno generato i dati a partire dai dati stessi
   - Sono applicabili ai dati che possono essere temporali continui o discreti ma anche operanti nel dominio tempo o frequenza

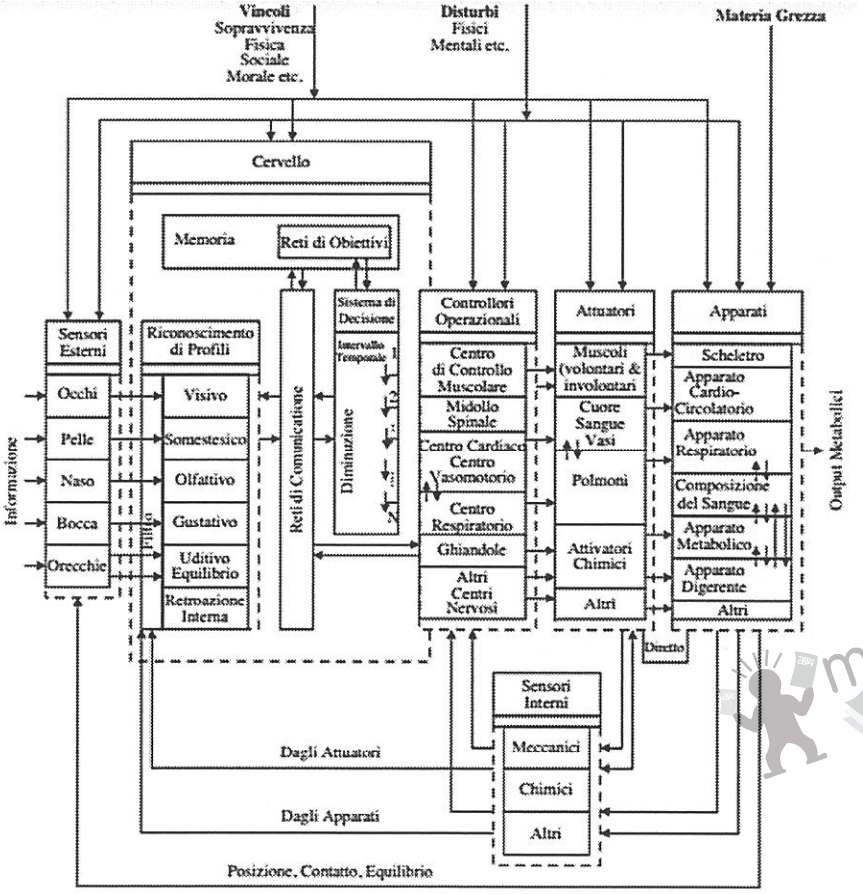
4. Modelli di sistema

   - Modellizzazione multi-livello dei sistemi
   - Al suo interno abbiamo molte differenziazioni come ad esempio statici o dinamici, deterministici (basati su nozioni a priori, solo sul funzionamento del sistema) o stocastici (con anche componenti variabili), tempo-varianti (possono assumere vari valori o range di valori) o tempo-invarianti, a parametri concentrati o a parametri distribuiti (dipende dal grado di approssimazione del modello stesso), lineari o non lineari (difficili da gestire dal punto di vista analitico), continui o discreti

Complessità Fisiologica **02/10/20**

I sistemi fisiologici del nostro organismo sono difficili da modellizzare a causa della complessità intrinseca che li caratterizza, la quale è dovuta alla strutturazione dell'organismo umano. Analizzando questa complessità riusciremo a fare delle semplificazioni sulla formulazione del modello che rappresenta un'approssimazione della realtà che stiamo guardando. Il modello deve tenere conto sia della complessità che viene semplificata sia della disponibilità dei dati che verranno utilizzati per stimare i parametri del modello stesso.

In generale per partire a fare dei modelli di sistemi fisiologici dobbiamo capire questi sistemi come sono integrati e collegati fra loro, iniziamo facendo un primo modello concettuale dell'organismo umano che tenga atto di tutti questi sistemi e della loro interconnessione.



All'interno di qualsiasi elemento dell'organismo umano, così schematizzato, avvengono dei processi dinamici.

In generale l'organismo umano può essere definito come un sistema multi-ingresso/multi-uscita o MIMO che comprende una varietà di processi fisico-chimici.

Sono presenti elementi che si ritrovano in ogni sistema di controllo quali:
-La misura di variabili
-Azioni di decisione e controllo
-Presenza di sensori e attuatori o effettori
-Feedback dell'informazione

Questa complessità dei sistemi che lo compongono dipende dl numero di componenti del sistema e dalle interazioni presenti fra i diversi elementi. Ad esempio, più elevato è il numero di neuroni nel sistema nervoso centrale e più è complesso tale sistema.

Altri fattori che contribuiscono alla complessità sono:

1. Non linearità
   Tutti i sistemi fisiologici sono intrinsecamente non lineari ma noi possiamo comunque fare un'approssimazione attorno a ceti punti di lavoro e poter così poi risolvere il modello.

2. Asimmetria
   È definita come la mancanza di relazioni di simmetria di un sistema durante la dinamica del processo. Un esempio è la cellula che durante i suoi processi di duplicazione subisce una diversificazione chiamata anche differenziazione della cellula. Quest'ultima è indicativa di asimmetria dei processi dinamici di crescita delle singole cellule.

3. Vincolo di non olonomia
   È legata all'integrità del sistema biologico dell'intero organismo, il vincolo olonomo si riferisce a leggi che coinvolgono l'intero organismo. I vincoli non olonomi si riferiscono a parti del sistema che si trovano temporaneamente al di fuori del controllo centrale e pertanto sono indipendenti e agiscono in maniera separata. Per esempio, il sistema nervoso non sarebbe in grado di gestire la moltitudine di funzioni regolatorie presenti nell'organismo umano, pertanto esso si è evoluto in modo da creare diversi sistemi di controllo e regolazione locali.
   La complessità stessa nasce quando c'è un alto grado di libertà nelle parti del sistema ovvero quando il controllo delle parti del sistema non può essere predetto semplicemente sulla base della conoscenza delle caratteristiche dell'intero sistema.

Il ***feedback o retroazione*** è una caratteristica fondamentale di tutti i sistemi fisiologici, è essenziale per garantire il controllo e la regolazione fisiologica ed è uno degli ingredienti della complessità che caratterizza i sistemi fisiologici. Esso può essere considerato come una mutua causalità tra due variabili X e Y dove, X è la causa di un certo effetto nella variabile Y. Dato questo legame ne otteniamo anche uno inverso da Y verso X, la cosiddetta retroazione negativa: un incremento della variabile X che comporta un incremento nella variabile Y che a sua volta comporta un decremento della stessa variabile X.
Un esempio di feedback negativo è il metabolismo del glucosio: in un individuo normale, un aumento della concentrazione glicemica nel sangue (X) dovuta all'ingestione di carboidrati stimola un aumento della secrezione di insulina (Y) che a sua volta ha la funzione di abbassare la concentrazione di glucosio nel sangue e di ricondurla al normale livello.

L'effetto dell'insulina si realizza mediante due processi:

- Utilizzazione del glucosio da parte dei muscoli
- Conversione chimica di glucosio e glicogeno che viene poi immagazzinato nelle riserve di glicogeno del nostro corpo (nel fegato e nel muscolo scheletrico)

Il **feedback positivo:** un aumento della variabile X causa un aumento della variabile Y che a sua volta causa un aumento ulteriore, non più una diminuzione, della stessa variabile X. Esistono ovviamente degli esempi fisiologici ma un esempio più comune è quello dei salari e dei prezzi dove un aumento dei salari causa un aumento dei prezzi. Tale feedback ha un effetto destabilizzante.

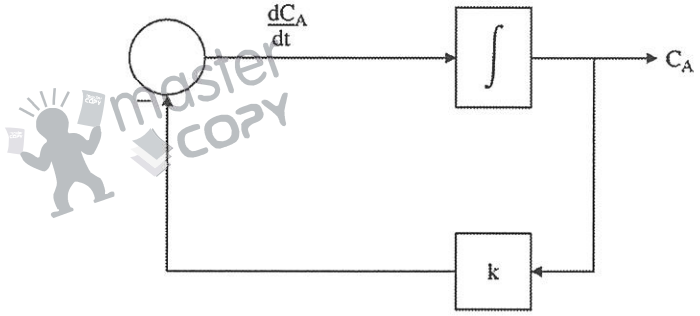
Il **feedback negativo:** un aumento della variabile X causa un aumento della variabile Y che a sua volta causa una diminuzione della variabile X. Tale feedback ha un effetto regolatorio.

Il **feedback intrinseco:** i nostri sistemi fisiologici sono anche autoregolati permettendo così un maggior controllo a livello locale e questi sono proprio feedback intrinseci che sono espressi come flussi di materia o di informazione. Un esempio è quello delle reazioni enzimatiche: presa una reazione chimica e modellizzata come una del primo ordine allora posso esprimere la velocità di scomparsa della concentrazione del prodotto A come direttamente proporzionale alla sua stessa concentrazione.

La variazione nel tempo di questa concentrazione è pari a prodotto fra la costante di reazione chimica del primo ordine e la concentrazione stessa:

$$\frac{dC_a}{dt} = -kC_a$$

Per esempio, l'insulina non può continuare ad essere prodotta all'infinito perciò potrebbe essere modellizzabile con una equazione differenziale di questo tipo. Presa questa equazione differenziale in termini di diagramma di flusso equivalente è schematizzabile con questo modello di schema a blocchi:



Ovviamente questo diagramma di flusso indica un segnale di feedback negativo di regolazione, tale regolazione è intrinseca nel sistema dato per cui non esiste alcun collegamento fisico di feedback. Tale fenomeno è presente in ogni processo dinamico che può essere descritto mediante un'equazione differenziale.
Il feedback positivo e negativo si trovano anche in un semplice modello dinamico di popolazione per esempio:

- Gruppo di esseri umani in uno stesso luogo
- Popolazione di cellule in un organismo

Ipotizziamo che il tasso di natalità in una popolazione sia direttamente proporzionale al numero di individui della popolazione stessa, infatti la variazione dei soggetti nati nel tempo è pari al prodotto fra la costante k_b e la stessa popolazione:

$$\frac{dP}{dt} = k_b P$$

Allo stesso modo definiamo anche il tasso di mortalità della popolazione P tramite una costante k_d dove la variazione dei soggetti che muoiono è inversamente proporzionale al prodotto dei soggetti della popolazione per la stessa costante k_d:

$$\frac{dP}{dt} = -k_d P$$

Combinando le due equazioni di natalità e mortalità otteniamo un modello della dinamica di questa popolazione:

$$\frac{dP}{dt} = k_b P - k_d P$$

In uno schema a blocchi diventa:

