



STANISŁAW KOWALIK i ZBIGNIEW MITEK (Gliwice)

## Identyfikacja funkcji przejścia kory nadnercza

(Praca przyjęta do druku 26.11.1979)

W pracy przedstawiono zastosowanie metod identyfikacji dla wyznaczenia funkcji przejścia kory nadnercza. Problem sprowadzono do wyznaczenia nieliniowej funkcji regresji. Zamieszczono polepszone parametry modelu kory nadnercza.

**Wstęp.** Badanie zasad funkcjonowania żywych organizmów będące przedmiotem badań nauk medycznych, a pod kątem zastosowań technicznych również bioniki, napotyka wiele trudności ze względu na specyfikę budowy i własności układów biologicznych [1], [2], [3], [6], [10].

Wobec braku ogólnych zasad interpretacji wyników badań prowadzonych na układach biologicznych najczęściej stosowaną metodą ich analizy jest modelowanie.

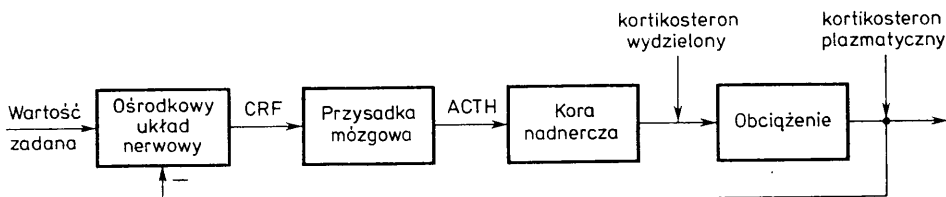
Podstawową trudnością, która się narzuca, jest problem uzyskania zależności między zmiennymi występującymi w układzie. Dla rozwiązania tych trudności, modelowanie funkcji przejścia kory nadnercza oparto na metodzie identyfikacji nieliniowej funkcji regresji [5].

**1. Sformułowanie problemu.** Dobrze znanym układem regulacji hormonalnej jest układ przysadka mózgowa — kora nadnercza. Zjawisko samoczynnej regulacji poziomu jednego z wielu hormonów kory nadnercza, kortikosteronu, przedstawia rysunek 1 [2]. Poziom kortikosteronu regulowany jest w zależności od wartości zadanej zmieniającej się z zakłóceniami, na które narażony jest organizm (stresy). Produkcją kortikosteronu przez nadnercze steruje hormon adrenokortykotropowy (ACTH), którego wydzielanie przez przysadkę mózgową jest regulowane przez CRF — peptyd produkowany przez podwzgórze. Wydzielanie CRF w dużym stopniu zależy od poziomu krążącego kortikosteronu, co zamyka pętlę [2], [9].

Sprawdzenie zasad współdziałania poszczególnych elementów układu biologicznego oraz funkcjonowanie układu regulacji hormonalnej jako całości możliwe jest po określeniu parametrów każdego elementu układu regulacji i określeniu postaci transmitancji. Przy badaniach ilościowych najczęściej stosowano metody analogowe wspomagane analizą przebiegów czasowych [2], [3]. Coraz częściej stosuje się metody numeryczne [1], [6], [10], co znacznie ułatwia wyznaczanie parametrów modelu.

**2. Doświadczenie identyfikacyjne na korze nadnercza.** W laboratorium endokryologicznym w Laval w Quebec w Kanadzie, dla uchwycenia zależności ilościowych charakteryzujących korę nadnercza, przeprowadzono elementarne doświadczenie identyfikacyjne, które pod względem medycznym było jednak bardzo złożone [2]. Na samcach szczurów Sprague–Dewley (300 osobników) przeprowadzono eksperyment o następującym przebiegu:

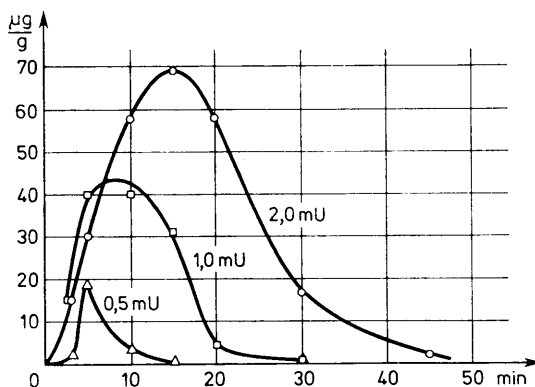
- wycięto przysadki mózgowe (hipofizektomia) — odpowiada to przecięciu pętli sprzężenia zwrotnego układu biologicznego z rys. 1,
- wyczekano 4 godziny, tj. do momentu, gdy poziom kortikosteronu spadł do zera — odpowiada to ustaleniu zerowych warunków początkowych,
- pobudzono korę nadnercza zastrzykiem hormonu ACTH w trzech różnych dawkach  $C_0$  w mili uncjach: 0,5 mU, 1,0 mU, 2,0 mU.



Rys. 1 Schemat blokowy układu regulacji hormonalnej przysadka mózgowa – kora nadnercza

Odpowiedź układu biologicznego, tj. poziom kortikosteronu we krwi, próbkowano po upływie 2,5, 5, 10, 20, 30, 60, 120 minut metodą Silbera zmodyfikowaną przez Guillemina. Wyniki badań na szczurach po uśrednieniu przedstawia rysunek 2.

Zastrzyk hormonu ACTH można traktować jako impuls Diraca [2], wobec powyższego zatem krzywe doświadczalne z rysunku 2 można interpretować jako



Rys. 2. Charakterystyki impulsowe „doświadczalne” kory nadnercza dla trzech różnych dawek ACTH 2

charakterystyki (odpowiedzi) impulsowe  $g(t)$  [4] kory nadnercza, gdzie

$$(1) \quad g(t) = \mathcal{L}^{-1}\{G(s)\},$$

$G(s)$  jest transmitancją operatorową, a  $\mathcal{L}^{-1}\{\cdot\}$  oznacza odwrotne przekształcenie Laplace'a.

Dane doświadczalne opracowano ilościowo [2].

Przedstawienie wyników jest o tyle interesujące, że pozwoli sprawdzić skuteczność stosowanych metod analogowych.

Transmitancję kory nadnercza na podstawie kształtu uzyskanych charakterystyk impulsowych (rys. 2) przyjęto w postaci [2]:

$$(2) \quad G(s) = \frac{K}{(1+sT_1)(1+sT_2)(1+sT_3)}.$$

Wartości stałych czasowych i wzmocnienie dla trzech różnych pobudzeń  $C_0$  wyznaczono na maszynie analogowej. Wyniki ujmują tabela 1.

TABELA 1  
Zestawienie wyników uzyskanych metodami analogowymi

	$C_0 = 0,5 \text{ mU}$	$C_0 = 1,0 \text{ mU}$	$C_0 = 2,0 \text{ mU}$
$K$	180	560	675
$T_1$	1 min 10 s	1 min 10 s	1 min 10 s
$T_2$	1 min 35 s	2 min	4 min
$T_3$	2 min 30 s	2 min 30 s	4 min 30 s
$\sigma^2$	6,445	127,354	445,680

Miarą błędu modeli w tabeli 1 jest  $\sigma^2$  (6). Mimo że transmitancja (2) jest bardzo prosta, to jednak wyznaczone stałe czasowe dały charakterystyki impulsowe obciążone znacznym błędem (tabela 1). Wobec powyższego poszukiwanie modelu w postaci bardziej złożonej metodami analogowymi wydaje się być bezcelowe. Ten fakt skłania do stosowania metod numerycznych.

**3. Identyfikacja charakterystyki impulsowej.** Transmitancja  $G(s)$  określona wzorem (2) ma bieguny jednokrotne i można ją napisać w postaci [4]:

$$(3) \quad G(s) = \frac{b_1}{s-s_1} + \frac{b_2}{s-s_2} + \frac{b_3}{s-s_3}.$$

Charakterystyka impulsowa  $g(t) = \mathcal{L}^{-1}\{G(s)\}$  jest równa

$$g(t) = b_1 e^{s_1 t} + b_2 e^{s_2 t} + b_3 e^{s_3 t},$$

bieguny transmitancji są jednokrotne, rzeczywiste i ujemne ( $T_1, T_2, T_3 > 0$ ) (rys. 2), tak więc:

$$(4) \quad g(t) = b_1 e^{-t/T_1} + b_2 e^{-t/T_2} + b_3 e^{-t/T_3},$$

gdzie  $T_1, T_2, T_3$  to stałe czasowe transmitancji (2).

Ogólnie, dla rozpatrywanej klasy modeli identyfikacja charakterystyki impulsowej odpowiada wyznaczeniu nieliniowej funkcji regresji „najlepszej” w sensie najmniejszej sumy kwadratów o postaci [5]:

$$(5) \quad \hat{g}(t) = b_0 + b_1 f_1(t) + b_2 f_2(t) + \dots + b_m f_m(t),$$

gdzie  $f_i(t) = e^{-t/T_i}$ . W przyjętym modelu matematycznym w postaci nieliniowej funkcji regresji (5) założono częściową znajomość charakterystyki obiektu, polegającą na znajomości funkcji  $f_i(t)$  ( $i = 1, \dots, m$ ). Za miarę błędu modelu przyjęto średnią wartość z kwadratów błędów

$$(6) \quad \sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (g_i - \hat{g}_i)^2,$$

gdzie  $g_i = g(t_i)$  oznaczają wyjścia obiektu, a  $\hat{g}_i = \hat{g}(t_i)$  wyjścia modelu.

Przyjęcie  $\sigma^2$  dla porównania uzyskanych modeli uznano za wystarczające.

Strukturę modelu określa równanie (2), wyznaczenie modelu sprowadza się do identyfikacji parametrycznej nieliniowego równania (4), tzn. do optymalnego doboru stałych czasowych  $T_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) oraz parametrów  $b_1, b_2, b_3$ , minimalizujących błąd średniokwadratowy modelu.

W związku z trudnościami stosowania metod analitycznych dobór stałych czasowych prowadzono na podstawie metody typu Monte Carlo [7].

W ten sposób zadanie numeryczne zastępuje się zadaniem z rachunku prawdopodobieństwa, które z kolei rozwiązuje się na drodze eksperymentu statystycznego.

Eksperyment statystyczny prowadzono w następujący sposób:

- (a) wybrano arbitralnie wartości początkowe  $T_{i0}$  stałych czasowych;
- (b) wykorzystując analizę regresji utworzono tzw. *macierz wejść uogólnionych* [5] o postaci

$$(7) \quad \mathbf{X} = \begin{bmatrix} f_0(t_1) & f_1(t_1) & \dots & f_m(t_1) \\ f_0(t_2) & f_1(t_2) & \dots & f_m(t_2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ f_0(t_N) & f_1(t_N) & \dots & f_m(t_N) \end{bmatrix}$$

gdzie  $f_0(t) = 1, f_i(t) = e^{-t/T_i}$  ( $i = 1, \dots, m$ ) (u w a g a: na początku jest  $T_i = T_{i0}$  ( $i = 1, \dots, m$ ));

- (c) wybór nowych trzech kolejnych liczb pseudolosowych  $\Delta_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) z ciągu liczb pseudolosowych o rozkładzie normalnym  $N(0, 1)$ ,
- (d) wychodząc z wartości początkowych  $T_{i0}$  obliczono wartości stałych czasowych z zależności

$$(8) \quad T_i = T_{i0} + \Delta_i \quad (i = 1, 2, 3);$$

- (e) jeśli kolejny obliczony model był „lepszy” od modelu wyznaczonego wcześniej (mniejsza wariancja resztkowa), to obliczone stałe czasowe  $T_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) wykorzystywano dla dalszych obliczeń jako nowe  $T_{i0}$  ( $i = 1, 2, 3$ );
- (f) powrót do punktu (b).

Obliczenia prowadzi się do momentu uzyskania zadowalających wyników — minimalnego błędu modelu przy dopuszczalnym czasie obliczeń.

Przedstawiony algorytm ma charakter heurystyczny (tzn. nie ma dowodu jego zbieżności do wartości optymalnych stałych czasowych), jednak na podstawie przerechowanego w pracy przykładu numerycznego stwierdzono dobrą zbieżność algorytmu. Czas obliczeń dla każdego modelu (tabela 2) nie przekraczał 10 minut. Uzyskane tymi metodami wyniki należy traktować ostrożnie. Interpretacja fizykalna rezultatów ma sens o tyle, o ile część zmiennych można przyjąć ze źródeł pozastatystycznych [5] (np. bezpośredni pomiar stałej czasowej zanikania hormonu ACTH we krwi, [2], [8]).

**4. Wyniki identyfikacji funkcji przejścia kory nadnercza.** Zgodnie z sugestiami uczynionymi w § 3, jedną ze stałych czasowych, mianowicie zanikania hormonu ACTH we krwi, przyjęto z danych literaturowych [2]

$$T_1 = 1,66666 \text{ min (1 minuta 10 sekund).}$$

Pozostałe stałe czasowe  $T_2$ ,  $T_3$  dobrano wykorzystując metodę Monte Carlo. Wyniki ujmuje tabela 2.

TABELA 2  
Zestawienie wyników uzyskanych metodą typu Monte Carlo

	$C_0 = 0,5 \text{ mU}$	$C_0 = 1,0 \text{ mU}$	$C_0 = 2,0 \text{ mU}$
$K$	141,5	580	1628
$T_1$	1,166666	1,166666	1,166666
$T_2$	2,156	4,042	8,12
$T_3$	2,5335	5,374	8,8
$\sigma^2$	5,1508	10,7618	41,1538

Rezultaty z tabeli 2 po porównaniu z wynikami z tabeli 1 pozwalają stwierdzić, że uzyskano ponad dziesięciokrotne polepszenie dokładności modelu dla pobudeń  $C_0$ , wynoszących 1 mU i 2 mU.

Należy zwrócić uwagę, że przeprowadzone obliczenia miały na celu głównie pokazanie skuteczności proponowanej metody. Błąd dla pobudeń  $C_0$ , wynoszących 1 mU i 2 mU, jest nadal znaczny. Ze względu na fakt, że wykorzystywane dane doświadczalne opracowano w latach pięćdziesiątych [2], a przy współczesnym postępie nauk medycznych dane te zdążyły się zdeaktualizować, „udokładnienie” modelu wydaje się być bezcelowe.

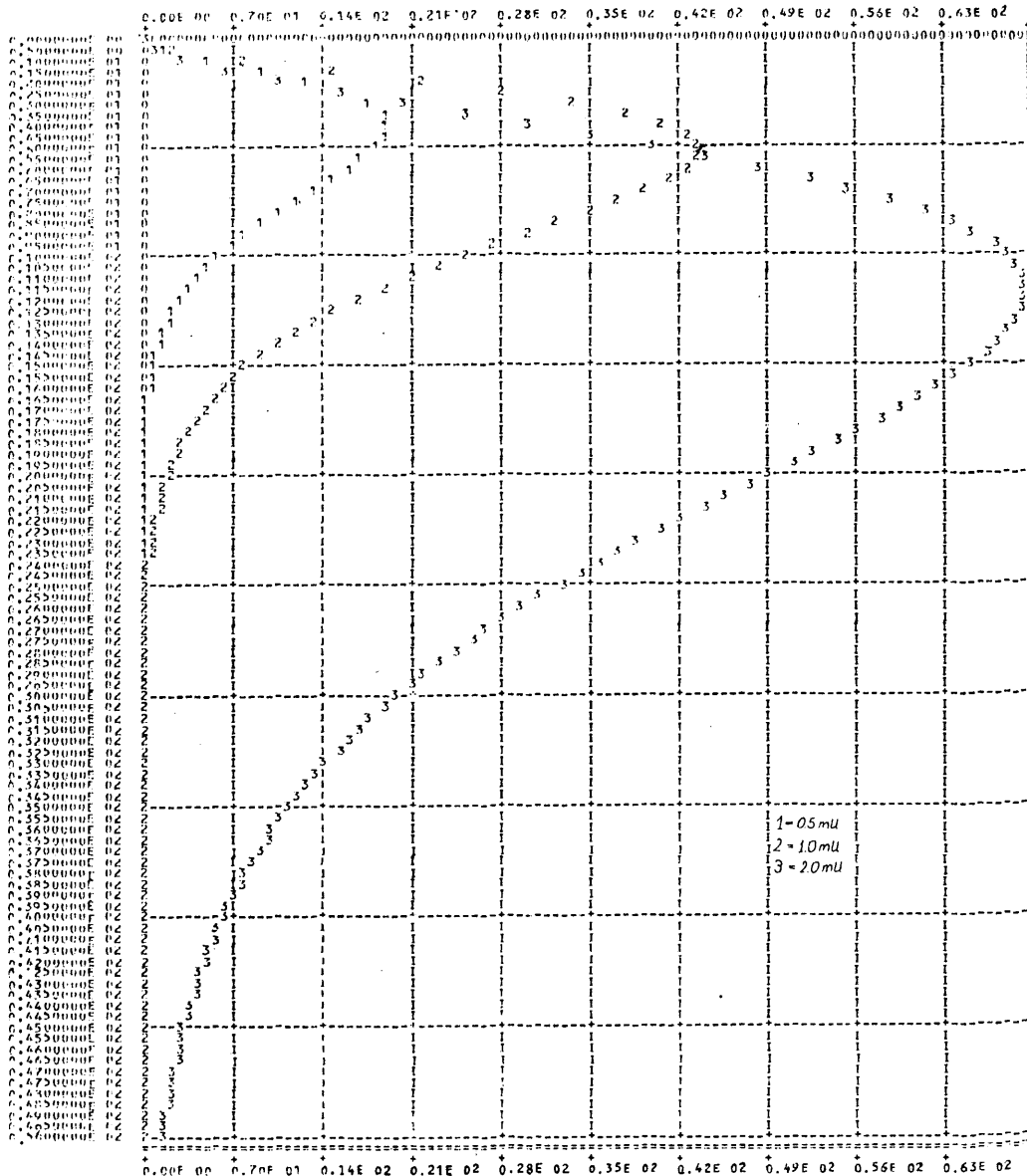
Po zamodelowaniu transmitancji z parametrami z tabeli 2 uzyskano charakterystyki impulsowe  $g(t)$  jak na rysunku 3.

Z powyższych wyników można wyciągnąć następujące wnioski:

- (a) Odpowiedź gruczołu nie jest wprost proporcjonalna do amplitudy dawki ACTH pobudzającej gruczoł. Punkty maksimum z rysunku 3 nie występują jednocześnie — kora nadnercza nie jest więc elementem liniowym.

PROGRAM PLOT X-T --WYKRES NR 1

WSPOLCZYNNIK SKALI -X = 0.70E 00 , T= 0.50E 00



Rys. 3 Charakterystyki impulsowe obliczone na podstawie wyznaczonych parametrów modeli

(b) stałą czasową  $T_1$  odpowiedzialną za zanikanie hormonu ACTH we krwi należy przyjąć z nowszych opracowań poświęconych problemowi.

(c) Gdy przyjmie się stałą czasową  $T_1$  zgodnie z punktem (b), wówczas czynnik

$$(9) \quad \frac{K}{(1+sT_2)(1+sT_3)}$$

równania (2) wyraża zmianę w czasie stężenia kortikosteronu nadnercza. Jest on wynikiem działania dwu czynników: produkcji hormonu przez gruczoł i jego wydzielania [2].

#### Prace cytowane

- [1] I. E. W. Benek an, I. A. Blom, *Trend prediction as a basis for optimal therapy*, TH-report 18-E-86 ISBN 90-6144-089-6, Edinhoven, August 1978.
  - [2] I. C. Gille, I. G. Paquet, *Modelowanie układów regulacji hormonalnej na maszynie analogowej — funkcja przejść kory nadnercza*, Prace Instytutu Automatyki PAN, z. 13, Warszawa 1964.
  - [3] F. S. Grodins, *Control theory and biological systems*, Columbia University Press, New York 1963.
  - [4] T. Kaczorek, *Teoria układów regulacji automatycznej*, WNT, Warszawa 1974.
  - [5] K. Mańczak, *Technika planowania eksperymentu*, WNT, Warszawa 1976.
  - [6] Z. Mitek, *Modele matematyczne układów biologicznych*, praca magisterska, Gliwice 1979.
  - [7] T. H. Neylor, *Modelowanie cyfrowe układów ekonomicznych*, PWN, Warszawa 1975.
  - [8] C. D. Turner, J. T. Bagnara, *Endokrynologia ogólna*, PWRiL, Warszawa 1978.
  - [9] F. E. Yates, J. Urquhart, *Control of plasma concentrations of adrenocortical hormones*, *Pysiol. Rev.* (1962), 359-443.
  - [10] *III Krajowe Sympozjum TIP — „Analiza i modelowanie procesów fizjologicznych”*, Wrocław 13.IX-14.IX.1974.
-