



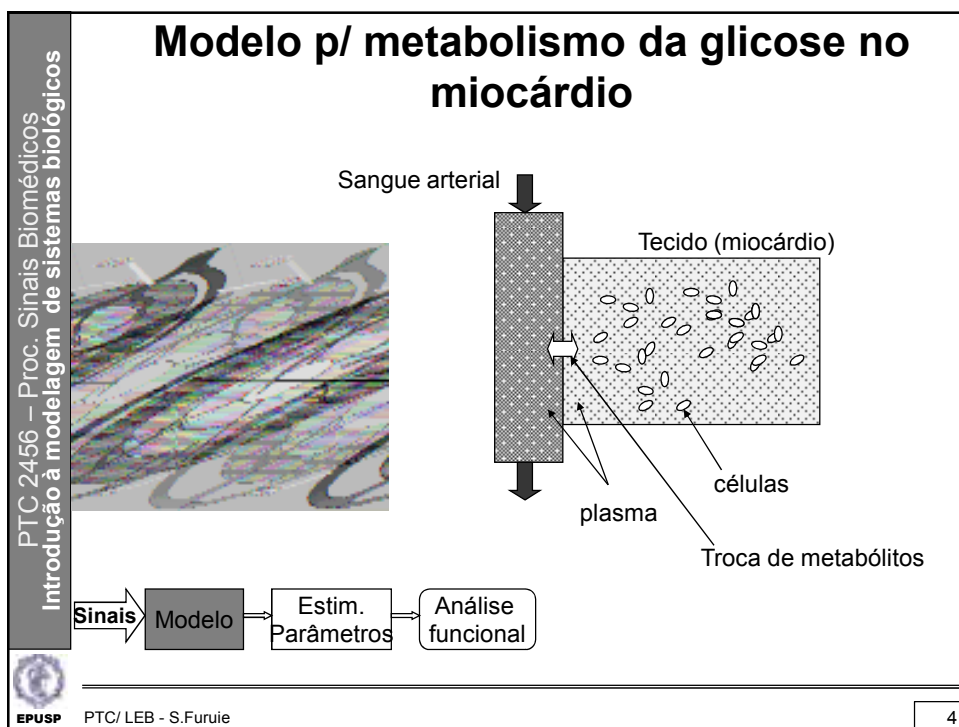
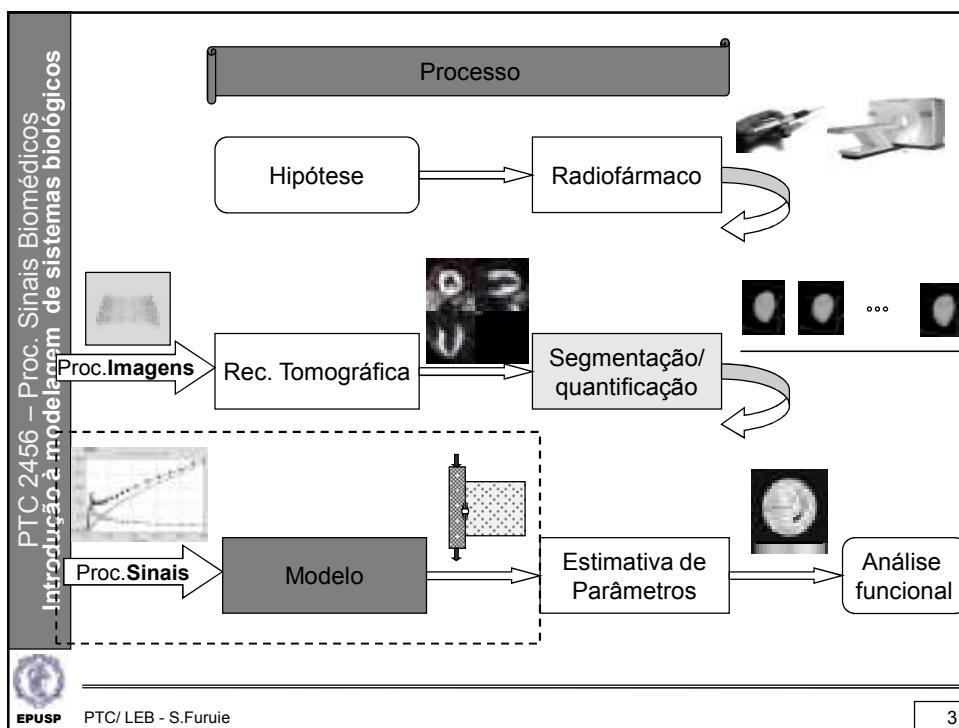
# Introdução à modelagem de sistemas biológicos

Prof. Sérgio S Furuie



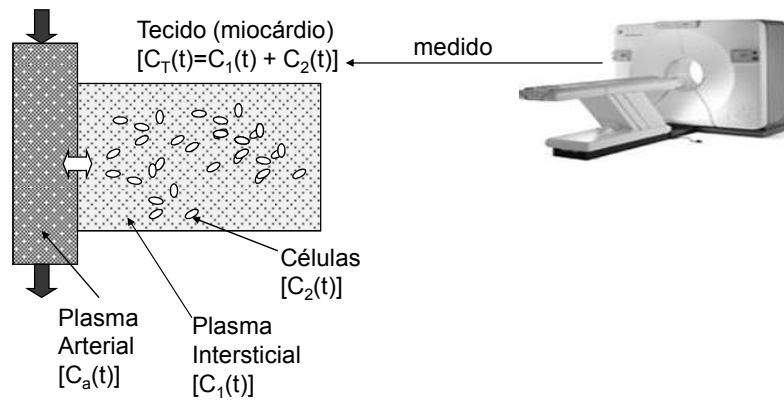
## Modelagem

- Para quê?
  - Facilitar compreensão de fenômenos
  - Permitir predição
- Como estimar taxa de metabolismo da glicose?
  - Não existe medida direta
  - Estimativa via imagens e modelos da dinâmica
- Modelagem paramétrica
  - Equações diferenciais
  - Diferenças finitas (ARMA)



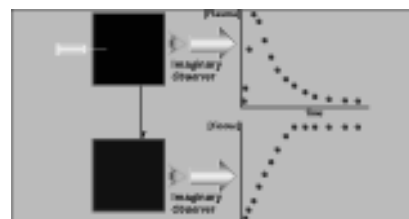
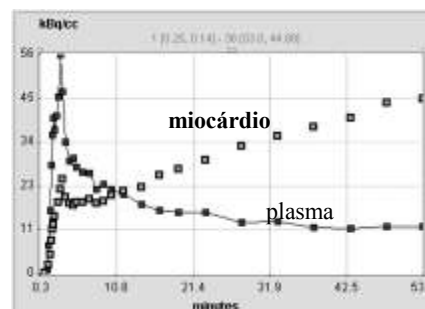


## Concentração de $^{18}\text{F}$ FDG

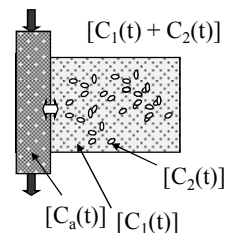
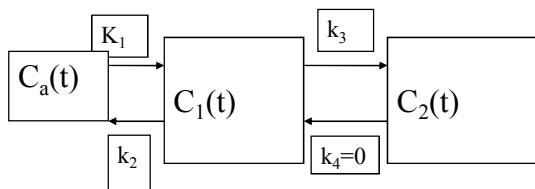


t (min)

quantificação



## Modelo com 2 compartimentos



$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - k_2 C_1(t) - k_3 C_1(t)$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t)$$

$$C_1(0) = C_2(0) = 0$$

$$C_T(t) = C_1(t) + C_2(t)$$

(sistema de eq.dif.lin. não-homog)

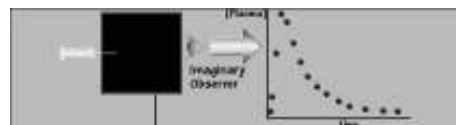
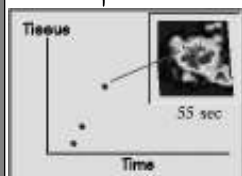


## Sistema de eq. dif.

$$C_1(t) = K_1 \cdot e^{-(k_2+k_3) \cdot t} \otimes C_a(t)$$

$$C_2(t) = \frac{K_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} (1 - e^{-(k_2+k_3) \cdot t}) \otimes C_a(t)$$

$$C_1(t) + C_2(t) = C_T(t) = \frac{K_1}{k_2 + k_3} [k_3 + k_2 \cdot e^{-(k_2+k_3) \cdot t}] \otimes C_a(t)$$



## Otimização

Otimização não-linear para mínimo quadrático

$$\min_{K_1, k_2, k_3} |C_T(t) - \hat{C}_T(t)|^2$$

$$E(K_1, k_2, k_3) = \sum_i (C_T(t_i) - \hat{C}_T(t_i))^2$$

$$\hat{C}_T(t) = \frac{K_1}{k_2 + k_3} [k_3 + k_2 \cdot e^{-(k_2 + k_3)t}] \otimes C_a(t)$$

$$\frac{\partial E}{\partial K_1} = \frac{-2}{k_2 + k_3} \sum_i [(k_3 + k_2 \cdot e^{-(k_2 + k_3)t}) \otimes C_a(t)]_i \cdot (C_T(t_i) - \hat{C}_T(t_i))$$

$$\frac{\partial E}{\partial k_2} = -2 \sum_i [f_2(t, K_1, k_2, k_3) \otimes C_a(t)]_i \cdot (C_T(t_i) - \hat{C}_T(t_i))$$

$$\frac{\partial E}{\partial k_3} = -2 \sum_i [f_3(t, K_1, k_2, k_3) \otimes C_a(t)]_i \cdot (C_T(t_i) - \hat{C}_T(t_i))$$

## Solução numérica

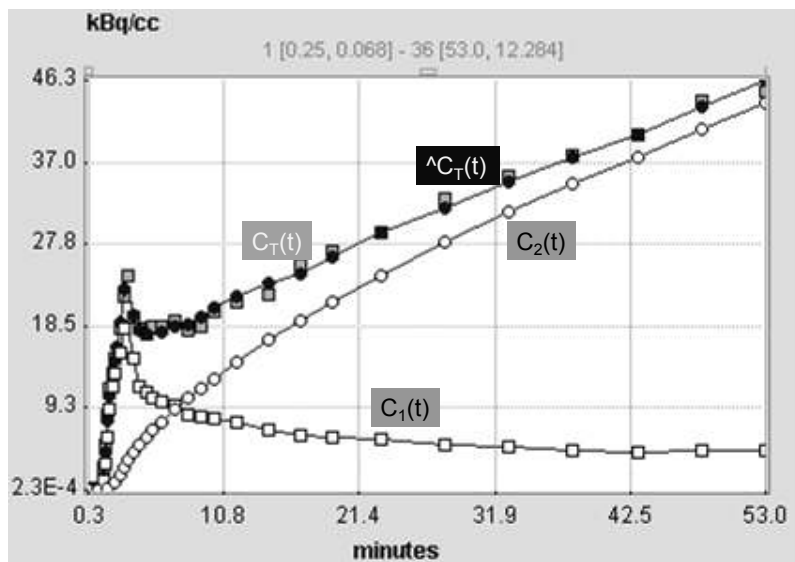
- 1) Inicialização dos parâmetros (k) dentro da faixa fisiológica
- 2) Obter  $\hat{C}_T(i)$  e o resíduo  $r$  numericamente (p.ex. convolução ou Runge-Kutta)
- 3) Estimar numericamente a Jacobiana J dos resíduos em relação aos parâmetros (k)
  - Estimar o gradiente do erro em relação aos parâmetros (k)
  - Estimar a hessiana
- 4) Obter novos parâmetros k
- 5) Repetir 2 a 4 até tolerância aceitável

$$\nabla E = J' \vec{r}$$

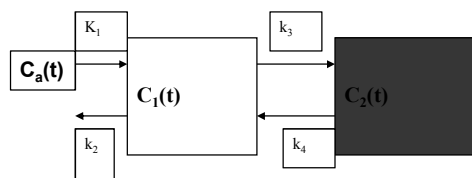
$$Hessian \cong J' J$$

$$J' J \cdot \delta_k = -J' \vec{r}$$

## Resultados



## Consumo de glicose



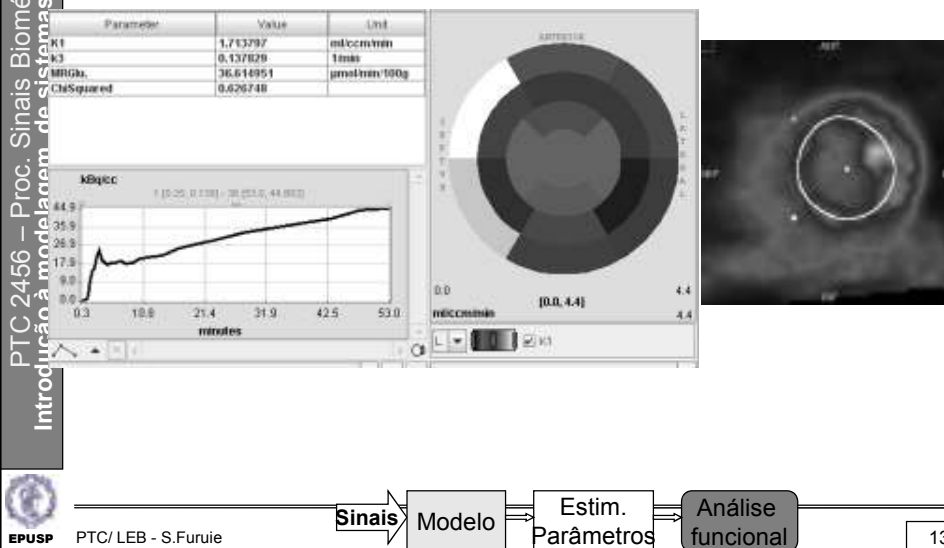
$$MRglu = (L_C \cdot C_g) \frac{K_1 k_2}{k_2 + k_3}$$

$L_C \cong 0,67$  (diferença entre consumo de glicose e FDG)

$C_g$  : concentração da glicose antes da injeção de FDG



## Consumo regional de glicose



## Mecanismo de contração

- Entrada de  $\text{Ca}^{++}$  pela membrana
- $\text{Ca}^{++}$  no retículo sarcoplasmático =>
- miofibrilas actina/miosina

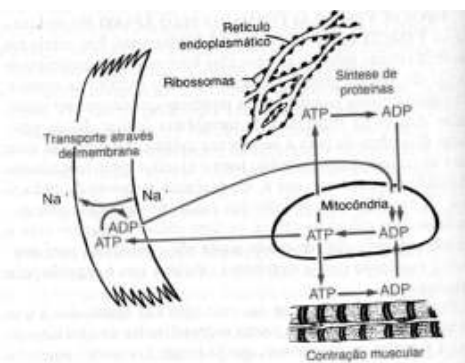


Fig. 2.15 Utilização da adenosina-trifosfato para o fornecimento de energia para três funções celulares importantes: (1) transporte através de membranas, (2) síntese de proteínas e (3) contração muscular. fonte: Guyton, Koogan, 1997

## Propagação do potencial de ação

- 1) despolarização => potencial sobe => despolariza região vizinha da membrana
- 2) região despolarizada tem tempo refratário à nova despolarização
- 3) despolariza células conectadas

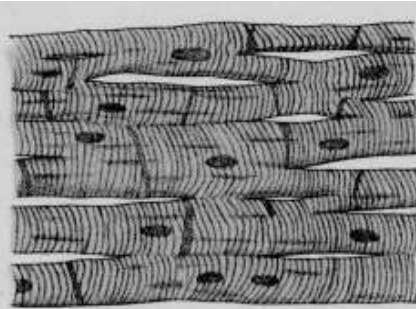
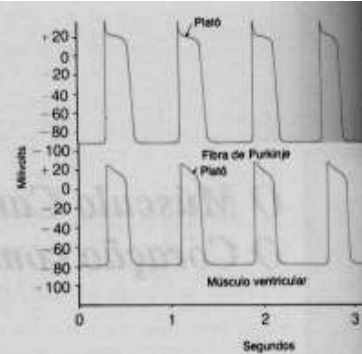


Fig. 9.2 A natureza "síncial", interconectada, do músculo cardíaco.



fonte: Guyton, Koogan, 1997

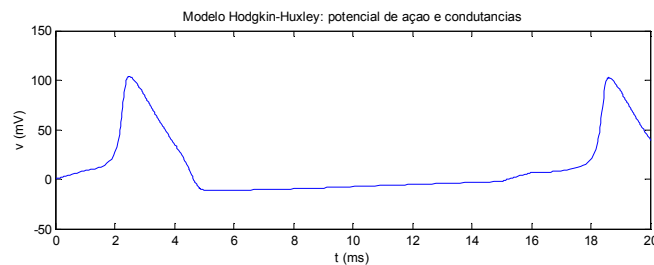
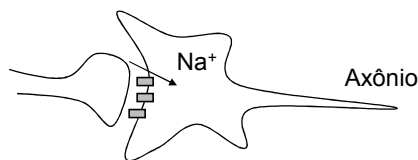


PTC/ LEB - S.Furuie

15

## Limiar de disparo

- Efeito da somação de estímulos
- Limiar de disparo no começo do axônio

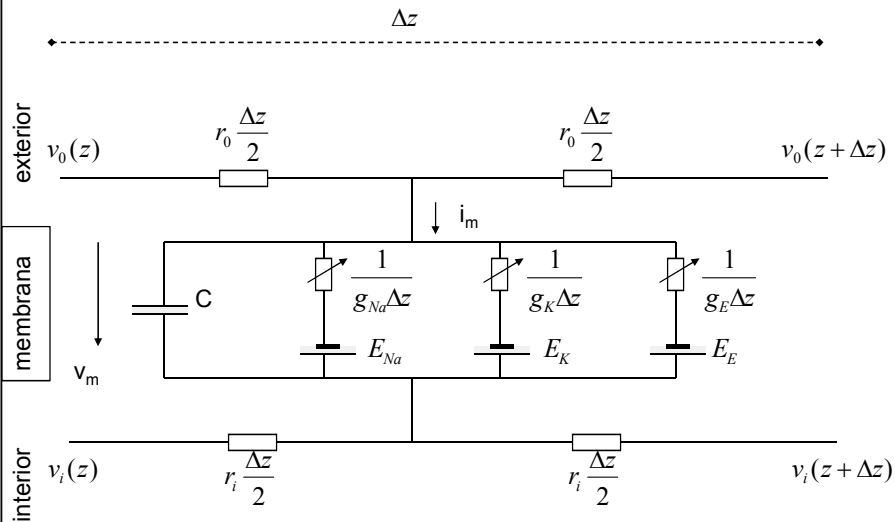


PTC/ LEB - S.Furuie

16



## Modelo de Hodgkin-Huxley (1952)



## Equação de Hodgkin-Huxley

ddp em relação ao potencial de repouso ( $v = v_m - v_R$ )

$$C \frac{dv}{dt} = -\bar{g}_K n^4 (v - v_K) - \bar{g}_{Na} m^3 h (v - v_{Na}) - \bar{g}_E (v - v_E)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

$\alpha$ 's e  $\beta$ 's dependem de  $v \Rightarrow$  ex.:

$$\alpha_h = 0.07 e^{-v/20}$$

$$\beta_h = 1 / (1 + e^{(-v+30)/10})$$

## Parâmetros (axônio de lula, 6.3°C)

$$C = 1.0 \mu F / cm^2$$

$$v_{Na} = 115 mV$$

$$v_K = -12 mV$$

$$v_E = 10.613 mV$$

$$\bar{g}_{Na} = 120 mS / cm^2$$

$$\bar{g}_K = 36 mS / cm^2$$

$$\bar{g}_E = 0.3 mS / cm^2$$

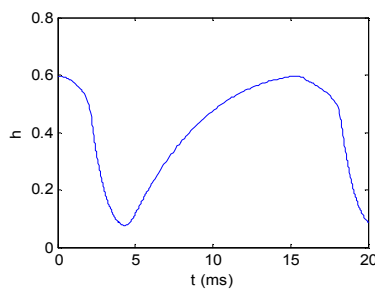
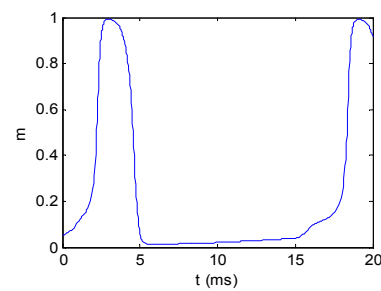
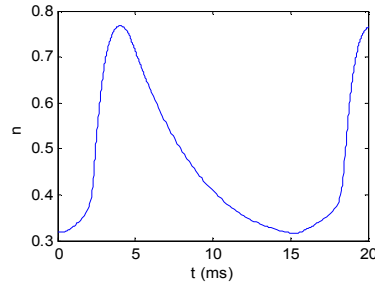
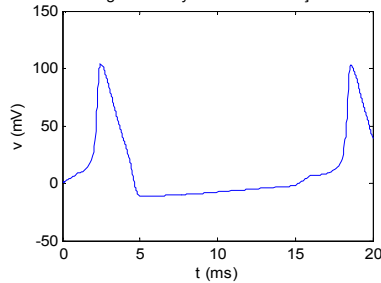
Região uniforme de membrana com mesmo ddp. Modelo experimental.

simulação em Matlab, usando ode45 e  $I(t)$ : pulso de  $-10 \mu A / cm^2$  durante 1 ms e repetidos a  $\sim 15$  ms =>

- potencial de ação em função de  $t$
- condutâncias variáveis
- limiar
- período refratário
- hiper polarização
- hiper repolarização

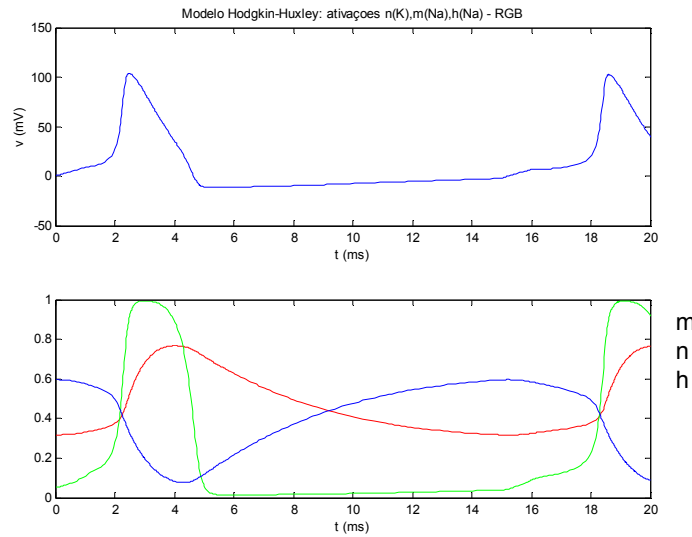
## Potencial de ação: $v(t)$ , $n(t)$ , $m(t)$ , $h(t)$

Modelo Hodgkin-Huxley: Potencial de ação e ativações

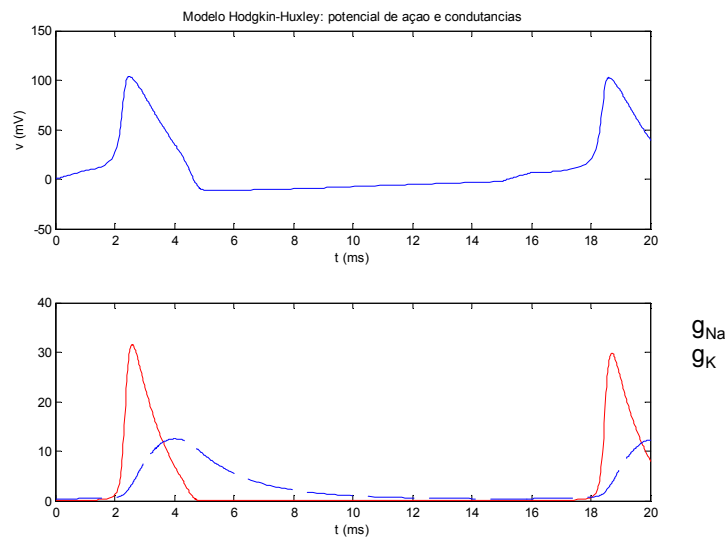




## ativações de canais: $n$ ( $K^+$ ), $m$ ( $Na^+$ )

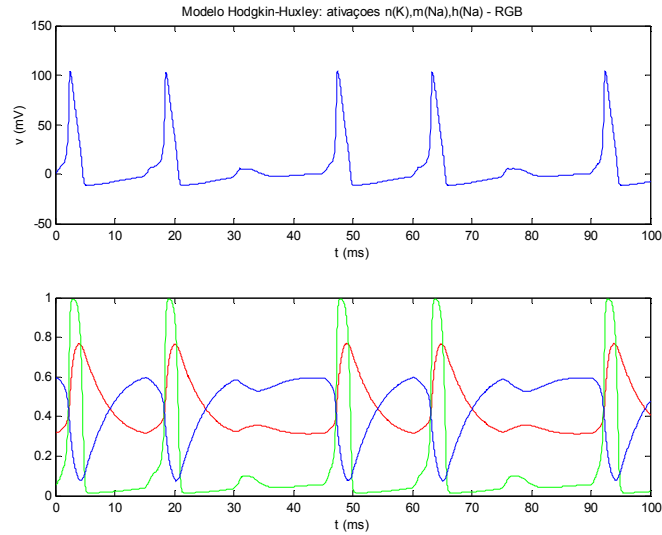


## Condutâncias da membrana ao $K^+$ e $Na^+$



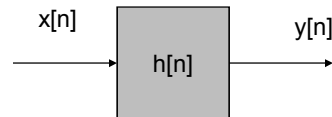


## Efeito do período refratário



## Modelagem dada entrada e saída

- Sistema linear e invariante:  
fixar a ordem do numerador e denominador



- No domínio da frequência

- Dificuldades:

- $X(z)=0$
- $z$ : contínuo, complexo
- Fitting

$$H(z) = \frac{Y(z)}{X(z)} = \frac{\sum_{k=0}^Q b_k z^{-k}}{1 + \sum_{k=1}^P a_k z^{-k}}$$

- No domínio do tempo

- Assume modelo
- $x(n)$ : pode ser desconhecido

$$y[n] + a_1 y[n-1] + \dots + a_P y[n-P] = b_0 x[n] + b_1 x[n-1] + \dots + b_Q x[n-Q]$$



## Sinais biológicos

- $x(n)$ : muitas vezes desconhecido
  - Ex.: ECG, EEG, ..

- $\Rightarrow$  modelos AR

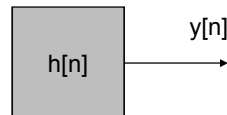
$$\hat{y}[n] = -a_1 y[n-1] - \dots - a_P y[n-P]$$

- Determinados os parâmetros  $a_k$
- Poderemos prever o valor de  $y[n]$



## Estimativa dos parâmetros AR

- Erro de predição
- Minimizar o erro total em relação aos  $P$  parâmetros



$$\hat{y}[n] = -a_1 y[n-1] - \dots - a_P y[n-P]$$

$$e(n) = y(n) - \hat{y}(n)$$

$$e(n) = y(n) + \sum_{k=1}^P a_k y(n-k)$$

## Determinístico: Least-square error

$$\begin{aligned}
 E &= \sum_{n=1}^N e^2(n) \\
 \min_u(E) \\
 \frac{\partial E}{\partial a_k} &= 2 \sum_{n=1}^N e(n) \cdot \frac{\partial e(n)}{\partial a_k} \\
 &= 2 \sum_{n=1}^N e(n) \cdot y(n-k) \\
 &= 2 \sum_{n=1}^N [y(n) + \sum_{i=1}^P a_i y(n-i)] y(n-k) \\
 \Rightarrow \sum_{i=1}^P a_i \sum_{n=1}^N y(n-i) y(n-k) &= - \sum_{n=1}^N y(n) y(n-k) \\
 k &= 1, P \\
 C(k) &= \sum_{n=k}^{N-1} y(n) y(n-k)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \therefore \\
 \sum_{i=1}^P a_i C(k-i) &= -C(k) \\
 k &= 1, P
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_1 C(0) + a_2 C(-1) + \dots + a_P C(1-P) &= -C(1) \\
 a_1 C(1) + a_2 C(0) + \dots + a_P C(2-P) &= -C(2) \\
 \dots \\
 a_1 C(P-1) + a_2 C(P-2) + \dots + a_P C(0) &= -C(P)
 \end{aligned}$$

## Estocástico: MSE

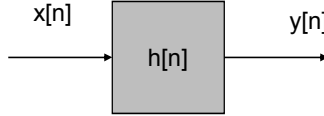
$$\begin{aligned}
 E &= E[e^2(n)] \\
 e(n) &= y(n) + \sum_{k=1}^P a_k y(n-k) \\
 \min_u(E) \\
 \frac{\partial E}{\partial a_k} &= 2E[e(n) \cdot \frac{\partial e(n)}{\partial a_k}] \\
 &= 2E[e(n) y(n-k)] \\
 &= 2E\{y(n) + \sum_{i=1}^P a_i y(n-i)\} y(n-k) \\
 \Rightarrow \sum_{i=1}^P a_i E[y(n-i) y(n-k)] &= -E[y(n) y(n-k)] \\
 k &= 1, P \\
 C(k) &= E[y(n) y(n-k)]
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \therefore \\
 \sum_{i=1}^P a_i C(k-i) &= -C(k) \\
 k &= 1, P \\
 C(k) &= C(-k)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a_1 C(0) + a_2 C(1) + \dots + a_P C(P-1) &= -C(1) \\
 a_1 C(1) + a_2 C(0) + \dots + a_P C(P-2) &= -C(2) \\
 \dots \\
 a_1 C(P-1) + a_2 C(P-2) + \dots + a_P C(0) &= -C(P)
 \end{aligned}$$

## Estimativa dos parâmetros ARMA

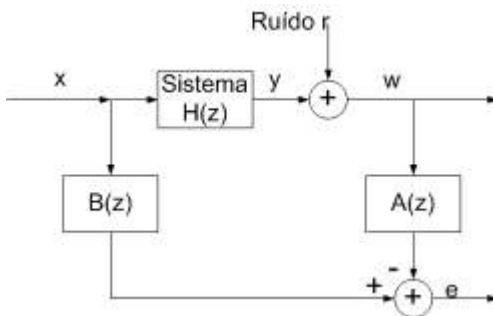
- Dadas amostras de  $x[n]$ ,  $y[n]$
- Estimar parâmetros  $a_k$  e  $b_k$
- Minimizar o erro total em relação aos  $P$  e  $Q$  parâmetros  $a_k$  e  $b_k$



$$y[n] + a_1 y[n-1] + \dots + a_P y[n-P] = b_0 x[n] + b_1 x[n-1] + \dots + b_Q x[n-Q]$$

$$y[n] = -\sum_{k=1}^P a_k y[n-k] + \sum_{k=0}^Q b_k x[n-k]$$

## Método de Steiglitz-McBride



$$H(z) = \frac{Y(z)}{X(z)} = \frac{B(z)}{A(z)} = \frac{\sum_{k=0}^Q b_k z^{-k}}{1 + \sum_{k=1}^P a_k z^{-k}}$$

$$w(n) = y(n) + r(n)$$

$$E(z) = B(z) \cdot X(z) - A(z) \cdot W(z)$$

$$e[n] = \sum_{k=0}^Q b_k x[n-k] - \sum_{k=1}^P a_k w[n-k] - w[n]$$

Minimizar o erro total em relação aos  $P$  e  $Q$  parâmetros  $a_k$  e  $b_k$

## Método de Steiglitz-McBride

$$\begin{aligned}
 E &= \sum_{n=1}^N e^2(n) \\
 \min_{a,b}(E) \\
 \frac{\partial E}{\partial a_k} &= 2 \sum_{n=1}^N e(n) \cdot \frac{\partial e(n)}{\partial a_k} \\
 &= -2 \sum_{n=1}^N e(n) \cdot w(n-k) \\
 &= -2 \sum_{n=1}^N \left[ \sum_{i=0}^Q b_i x(n-i) - \sum_{i=1}^P a_i w(n-i) \right] \cdot w(n-k) = 0 \\
 \Rightarrow \sum_{i=1}^P a_i \cdot \sum_{n=1}^N w(n-i) \cdot w(n-k) &= \sum_{i=0}^Q b_i \sum_{n=1}^N x(n-i) w(n-k) \\
 k &= 1, P \\
 \text{idem em relação a } b_k \\
 \frac{\partial E}{\partial b_k} &= 2 \sum_{n=1}^N e(n) \cdot \frac{\partial e(n)}{\partial b_k} \\
 k &= 1, Q
 \end{aligned}$$

## Notação vetorial (mais compacta)

$$\begin{aligned}
 \vec{c} &= [b_0 \quad b_1 \quad \dots \quad b_Q \quad -a_1 \quad -a_2 \quad \dots \quad -a_P]^T \\
 \vec{d}(n) &= [x(n) \quad x(n-1) \quad \dots \quad x(n-Q) \quad w(n-1) \quad w(n-2) \quad \dots \quad w(n-P)]^T \\
 e(n) &= \vec{d}^T(n) \vec{c} - w(n) \\
 \min_{\vec{c}}(E) &= \sum_{n=0}^{N-1} e^2(n) \\
 \frac{\partial E}{\partial \vec{c}} &= 2 \sum_{n=0}^{N-1} \frac{\partial e(n)}{\partial \vec{c}} e(n) \\
 &= 2 \sum_{n=0}^{N-1} \vec{d}(n) e(n) = 0 \\
 \Rightarrow \left( \sum_{n=0}^{N-1} \vec{d}(n) \vec{d}^T(n) \right) \vec{c} &= \sum_{n=0}^{N-1} w(n) \vec{d}(n) \\
 [C_d] &= \sum_{n=0}^{N-1} \vec{d}(n) \vec{d}^T(n) \\
 \vec{C}_{wd} &= \sum_{n=0}^{N-1} w(n) \vec{d}(n) \\
 [C_d] \vec{c} &= \vec{C}_{wd} \\
 \therefore \vec{c} &= [C_d]^{-1} \vec{C}_{wd}
 \end{aligned}$$



## Bibliografia

- [cap.7] Biomedical Signal Analysis. R.M. Rangayyan. Wiley Interscience, 2002