

نمذجة البيانات ومحاكاتها

Data modeling and simulation

Dr. Alessanra Bertoldo

Prof Claudio Cobelli

Padova University

د. أليزانرا بيرتولدو

بروفيسر كلوديا كوبيلي

جامعة بادوفا

٢١٦	مقدمة (٥،١)
٢١٧	النماذج الحجيرية (٥،٢)
		(٥،٢،١) نموذج الأثر
		(٥،٢،٢) نموذج الكشاف
		(٥،٢،٣) ربط نموذجي الأثر وعنصر الأثر
٢٢٤	تحديد النموذج (٥،٣)
		(٥،٣،١) التحديدية المبدئية
		(٥،٣،٢) تخمين المعاملات
٢٤٥	التحقق من صحة النموذج (٥،٤)
٢٤٦	المحاكاة (٥،٥)
٢٤٧	حالة دراسية (٥،٦)
٢٥٠	تكميم الصور الطبية (٥،٧)
		(٥،٧،١) التصوير المقطعي بالانبعاث البوزيتروني.
		(٥،٧،٢) تعليم أو توسيم الدوران الشرياني - التصوير بالرنين المغناطيسي

(٥،٧،٣) تأثيرية التباين الديناميكية - التصوير بالرنين المغناطيسي

٢٦٤ (٥،٨) تمارين

٢٦٤ (٥،٩) المراجع

(٥،١) مقدمة

إن تقنيات التصوير من داخل الجسم مثل التصوير المقطعي بالانبعاث البوزيتروني PET والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI تحقق معلومات وظيفية غاية في الأهمية على مستوى أنسجة أعضاء الجسم البشري. على الرغم من ذلك، فإن هذه المعلومات الوظيفية لا تكون متاحة بصورة مباشرة وبدلالة كمية بمجرد النظر إلى هذه الصور. إن هذا يتطلب تفسير أو ترجمة هذه الصور عن طريق نموذج حسابي للعملية الفسيولوجية الأساسية. لقد تم اقتراح أصنافا عديدة من النماذج (مثل نماذج البيانات أو الإدخال والإخراج، ونماذج النظام، والنماذج المصورة أو الرسومية) لتفسير بيانات الـ PET والـ MRI. سيكون التركيز هنا على نوع معين من نماذج النظام، نمذجة الحجيرات، والذي يعتبر أكثر النماذج استخداماً.

تستخدم النماذج الحجيرية لحل طيف عريض من المشاكل العلاجية والفسيولوجية المتعلقة بتوزيع المواد في الأنظمة الحية. إن القانون الحاكم في هذه النماذج هو قانون حفظ الكتلة، وتصف هذه النماذج هذه الأحداث في النظام عن طريق عدد محدد من المتغيرات، بمعنى، أنها موصوفة عن طريق المعادلات التفاضلية العادية. إن هذه الخواص تجعل هذه النماذج جذابة جداً للمستخدمين لأنها تضع البديهيات الطبيعية في صورة رسمية وبطريقة بسيطة ومنطقية. فائدة هذه النماذج في البحث العلمي، وبالذات المتصل بتجارب الأثر الإشعاعي، قد ثبتت فائدتها على مستوى الجسم الكلي، وعلى مستوى الأعضاء وكذلك على المستوى الخلوي. العديد من الأمثلة والمراجع لذلك [1-5]؛ يمكن الحصول عليها من العديد من الكتب. إن الأغراض التي تم من أجلها تطوير أو تقديم النماذج الحجيرية عديدة، ولكن أهمها هي الأغراض ذات الصلة التالية:

١ - تحديد هيكل النموذج. مثل هذه الأنظمة تفحص النظريات أو الفرضيات المتعلقة بطبيعة آليات فسيولوجية معينة.

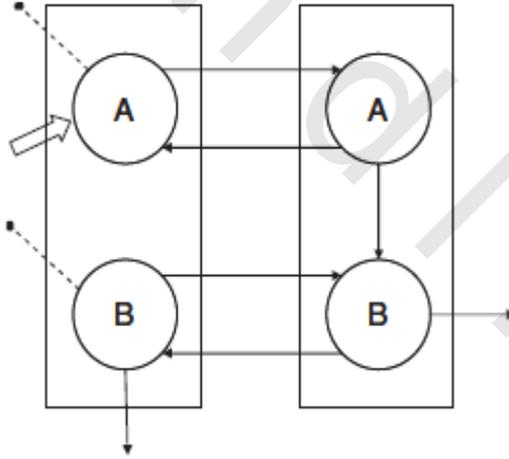
٢ - تقدير أو تخمين الكميات غير القابلة للقياس. مثل هذه الكميات قد تشمل على تقدير المعاملات الداخلية والمتغيرات الفسيولوجية ذات الأهمية.

٣ - محاكاة سلوك الأنظمة السليمة التي لا تسمح الأسباب الأخلاقية والتقنية بالتجارب أو القياسات المباشرة عليها نفسها.

في هذا الفصل، سنراجع أولاً بعض الأساسيات عن نماذج الحجيرات مع التركيز على الأثر وحركات الأثر. يلي ذلك، سنقوم بشرح بعض الجوانب لتحديد النموذج وتخمين المعاملات. في النهاية، سنوضح قوة طرق النمذجة الحجيرية في تفسير أو ترجمة بيانات الصور الوظيفية الـ PET والرنين المغناطيسي النووي الـ NMR.

(٥،٢) النماذج الحجيرية

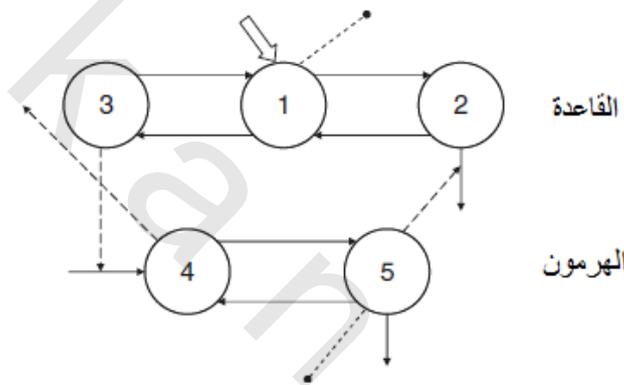
قبل شرح نظرية النماذج الحجيرية، سنحتاج إلى وضع بعض التعريفات. الحجيرة هي كمية من مادة تؤثر كما لو كانت جيدة الخلط ومتجانسة الحركية. يتكون نموذج الحجيرة من عدد محدد من الحجيرات مع بعض التوصيلات المحددة بينها. تمثل هذه الوصلات أيضاً من المواد، والتي تمثل هنا انتقال هذه المادة من موضع لآخر أو تحولاً كيميائياً أو كليهما، والشكل رقم (٥.١) يوضح مثالا على ذلك. يمكن أيضاً بهذه النماذج وصف أو شرح إشارات التحكم الخارجة من أنظمة الغدد الصماء. في هذه الحالة، يمكن أن يوجد اثنان من النماذج الحجيرية: أحدها يكون للهرمون والآخر للقاعدة أو الركيزة، وكلاهما يتفاعل عن طريق إشارات التحكم، كما في المثال الموضح في الشكل رقم (٥.٢).



الشكل رقم (٥.١) نظام نموذج الحجيرات موضحا الاتصال بين هذه الحجيرات. إن إدارة هذه المواد أو العيننة من التجمعات التي يمكن الاتصال بها تم توضيحها عن طريق السهم الداخلة ورموز القياس (الخط المنقط) على التوالي. الأسهم المتصلة تمثل فيض المادة من حجيرة لأخرى.

بمعلومية التعريفات التقديمية السابقة، فقد يكون من المفيد أن نشرح بعض الترشيحات الممكنة لهذه الحجيرات قبل أن نشرح ما هو المقصود من الخلط الجيد والحركية المتجانسة للحجيرات. سنفترض هنا فكرة أن الحجيرة هي فراغ طبيعي أو فيزيائي. تعتبر البلازما مرشحا لتكون حجيرة. القاعدة مثل سكر أو جلوكوز البلازما

يمكن اعتبارها حجيرة، وأيضا الزنك في العظام يمكن اعتباره كحجيرة، وكذلك الإنسولين في خلايا البيتا β . في بعض التجارب، يمكن اعتبار العديد من المواد الأخرى في البلازما مثل، الجلوكوز، واللاكتات lactate، والألانين alanine. ولذلك؛ فإنه من الممكن أن يكون هناك أكثر من حجيرة للبلازما في نفس التجربة، حيث تكون هناك حجيرة لكل مادة تتم دراستها، وهذه الفكرة تمتد أيضا لما بعد البلازما إن الجلوكوز، وجلوكوز ٦ فوسفات قد تحتاج لتوضيحها إلى حجيرتين مختلفتين، اعتماداً على ما إذا كانت موجودة في الكبد أو في الأنسجة العضلية. ولذلك؛ فإنه يمكن التعبير عن حقيقة عن الفراغ الطبيعي أو المادة بأكثر من حجيرة واحدة، اعتماداً على المكونات المقاسة أو موضع كل منها.



الشكل رقم (٥،٢) مثال على نموذج متعدد الحجيرات لنظام تحكم الغدد الصماء للتمثيل الغذائي. نماذج الحجيرات العلوية والسفلية تصف التمثيل الغذائي للقاعدة والهرمون، على التوالي. الأسهم المنقطه تمثل إشارات تحكم. فمثلا، السهم المنقط من الحجيرة ٣ إلى السهم الداخلى إلى الحجيرة ٤ يبين أن كمية المادة في الحجيرة ٣ تتحكم في الدخلى من المادة إلى الحجيرة ٤.

بالإضافة لذلك؛ فإنه يجب أن تكون هناك قدرة على التمييز بين الحجيرات التي يمكن الاتصال بها والتي لا يمكن الاتصال بها، بغرض القياس. في العادة، يحاول الباحثون تخصيص فراغات طبيعية لكل حجيرة غير قابلة للاتصال، وهذه تمثل مشكلة صعبة جداً يمكن الاقتراب منها بمعرفة أن الحجيرة عبارة عن هيكل نظري، والذي في الحقيقة يتكون من مادة من العديد من الفراغات الطبيعية المختلفة إن مساواة الحجيرة بالفراغ الطبيعي يعتمد على النظام الذي تتم دراسته والافتراضات الموضوعية عن هذا النموذج المعين.

مع وضع هذه المفاهيم التي قد تشكل الحجيرة في العقل، فإنه يكون من السهل تحديد المعنى المقصود بالخلط الجيد والتجانس الحركي. الخلط الجيد يعني أن أى عينتين مأخوذتين من حجيرة عند نفس الوقت سيكون لهما نفس

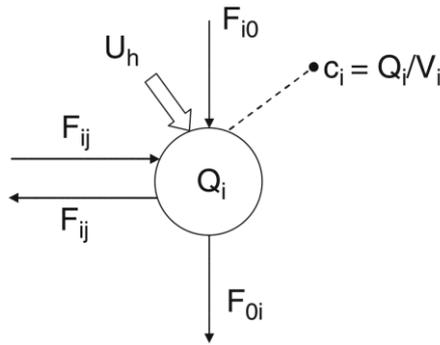
التركيز من المادة التي تتم دراستها ؛ ولذلك ؛ فإن كل منهما يكون ممثلاً بالتساوي للحجيرة. لذلك ؛ فإن مفهوم الخلط الجيد يتعلق بانتظام المعلومات المحتواة في حجيرة واحدة معينة.

التجانس الحركي يعني أن كل جزيء في أي حجيرة يكون له نفس الاحتمال في اتخاذ أي طريق أو أي اتجاه لكي يترك الحجيرة أو يخرج منها. عندما يخرج الجزيء من أي حجيرة ، فإنه يفعل ذلك نتيجة أحداث تمثيل غذائي تتعلق بهذا الانتقال أو الاستخدام ، وكل الجزيئات في هذه الحجيرة يكون لها نفس الاحتمال الانتقالي نتيجة واحد من هذه الأحداث.

إن عملية تشكيل المواد ذات الخواص المتشابهة في تجمعات تكون متجانسة وتسلك نفس المسلك هو ما يسمح لأي شخص أن يحول كل نظام فسيولوجي معقد إلى عدد محدد من الحجيرات والاتجاهات. هذا العدد من الحجيرات يعتمد على النظام الذي تتم دراسته ؛ ومدى ثراء هذا التشكيل التجريبي من الواضح أن نموذج الحجيرة يكون فريداً ومحدداً لكل نظام تتم دراسته لأنه يدمج كل من النظريات الفسيولوجية والكيميائية الحيوية النظرية لهذا النظام المحدد. إن ذلك يوفر للدارس المفاهيم المطلوبة عن هيكل النظام ، والتي تكون بنفس جودة الافتراضات المستخدمة في هذا الهيكل.

(٥،٢،١) نموذج الأثر

سنشرح في هذا الجزء تعريف نموذج الأثر باستخدام الشكل رقم (٥،٣). الحجيرة في هذا الشكل هي حجيرة مثالية وهي الحجيرة ، رقم i . يمكن تشكيل نموذج الأثر عن طريق التحديد الدقيق لتدفق مادة الأثر لداخل وخارج الحجيرة ، ويمكن إجراء القياس لهذه المعادلة إذا كانت هذه الحجيرة يمكن الاتصال بها وأخذ عيناتها. بمجرد فهم ذلك ، فإن عملية توصيل العديد من هذه الحجيرات معا في نموذج واحد متعدد الحجيرات وكتابة المعادلات المقابلة له تكون عملية سهلة.



الشكل رقم (٥،٣) الحجيرة رقم i في نموذج من n من الحجيرات يوضح التدفق أو الفيض إلى ومن هذه الحجيرة ، وكل من الدخل والقياسات.

سنفترض أن الشكل رقم (٥.٣) يمثل الحجيرة رقم i في نموذج من n من الحجيرات لنظام الأثر حيث تمثل Q_i كتلة الحجيرة. تمثل الأسهم التدفقات الداخلة والخارجة من الحجيرة. التدفق أو الفيض الداخل إلى الحجيرة من خارج النظام، وهو تخليق الديون *de novo* للمادة، يتم تمثيله بـ F_{io} ، بينما الفيض أو التدفق الخارج من النظام إلى الوسط الخارجي فيمثل بـ F_{oi} ، الفيض المنتقل من أو إلى الحجيرة z فيمثل بالرمز F_{ji} و F_{if} على التوالي، وفي النهاية فإن U_h ($h=1, \dots, r$) تمثل الدخل الخارجي. جميع التدفقات F_{ij} ($i=0,1, \dots, n; j=0,1, \dots, n; i \neq j$) والكتل Q_i ($i=1,2, \dots, n$) كلها تكون أكبر من أو تساوي الصفر. السهم المتقطع ونقطة في آخره يبين أن الحجيرة يمكن الاتصال بها بغرض القياس. هذه القياسات يرمز لها بالرمز C_l ($l=1, \dots, m$) وتم اعتبارها تركيزاً، حيث $C_l = Q_l/V_l$ هي حجم الحجيرة l . كما هو ملاحظ، فإنه في العادة يكون عدد الحجيرات المتاحة لمداخل الاختبار والقياس يكون صغيراً. باستخدام قانون اتزان الكتلة يمكن أن نكتب المعادلة التالية لكل حجيرة:

$$\dot{Q}_i(t) = - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n F_{ij}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n F_{ji}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) + F_{io}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) + U_h(t)$$

المعادلة رقم (٥.١)

$$C_1(t) = \frac{Q_1(t)}{V_1} Q_i(0) = Q_{io}$$

حيث $\dot{Q}_i(t) = \frac{dQ_i(t)}{dt}$ و $t > 0$ هي الزمن الذي يمثل المتغير المستقل. جميع التدفقات F_{ij} و F_{io} و F_{oi} تم اعتبارها دوال في كتل الحجيرة Q_i .

إذا تم كتابة التدفق العام F_{ij} ($j=0,1, \dots, n; i=1,2, \dots, n; j \neq i$) كما يلي:

المعادلة رقم (٥.٢)
$$F_{ij}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) = K_{ij}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) Q_i(t)$$

حيث $K_{ji} (\geq 0)$ تمثل معامل الانتقال الجزئي بين الحجيرتين i و j ، فإنه يمكن إعادة كتابة المعادلة (٥.١) كما يلي:

المعادلة رقم (٥.٣)

$$\begin{aligned} \dot{Q}_i(t) &= - \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n K_{ij}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) Q_j(t) \\ &+ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^n K_{ji}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) C_1(t) = \frac{Q_1(t)}{V_i} Q_i(0) \\ &= Q_{io} Q_j(t) + F_{io}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) + U_h(t) \end{aligned}$$

المعادلة رقم (٥.٣) تصف النموذج غير الخطي لحجيرة نظام الأثر. لجعل النظام يعمل، لابد للشخص من تحديد اعتمادية كل من K_{ij} و F_{i0} على Q_i ، وهذا من الواضح أنه يعتمد على النظام تحت الدراسة. في العادة، تكون K_{ij} و F_{i0} دوال في واحد أو أكثر من الـ Q_i . من الأمثلة الممكنة لذلك ما يلي:

- أن تكون K_{ij} ثوابت؛ وبالتالي لا تعتمد على Q_i ،

المعادلة رقم (٥.٤)
$$K_{ij}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) = K_{ij} = \text{constant}$$

- أن تكون K_{ij} موصوفة بعلاقة تشبعية مثل Michaelis-Menten

المعادلة رقم (٥.٥)
$$K_{ij}(Q_j(t)) = \frac{V_M}{K_m + Q_j(t)}$$

أو معادلة هيل Hill:

المعادلة رقم (٥.٦)
$$K_{ij}(Q_j(t)) = \frac{V_M Q_j^{m-1}(t)}{K_m + Q_j^m(t)}$$

لاحظ أنه عندما $m=1$ ، فإن المعادلة (٥.٦) تؤول إلى المعادلة (٥.٥).

- أن تكون K_{ij} محكومة بحجيرة الوصول مثل علاقة Langmuir.

المعادلة رقم (٥.٧)
$$K_{ij}(Q_j(t)) = \alpha \left(1 - \frac{Q_j(t)}{\beta}\right)$$

- أن تكون K_{ij} محكومة بحجيرة بعيدة مختلفة عن حجيرات المصدر (Q_j) أو الوصول إلى الحجيرات (Q_i). كمثال على ذلك باستخدام النموذج الموجود في الشكل رقم (٥.٢) يمكن كتابة:

المعادلة رقم (٥.٨)
$$K_{02}(Q_5(t)) = \gamma + Q_5(t)$$

أو وصف أكثر تعقيدا مثل:

المعادلة رقم (٥.٩)
$$k_{02}(Q_2(t), Q_5(t)) = \frac{V_m(Q_5(t))}{K_m(Q_5(t)) + Q_2(t)}$$

حيث الآن لابد لأي شخص من تحديد كيف تعتمد كل من V_m و K_m على الحجيرة الحاكمة أو المتحكمة Q_5 .

يمكن أيضا التحكم في الدخل F_{i0} عن طريق حجيرة بعيدة. كمثال، في النموذج الموضح في الشكل رقم (٥.٢) يمكن كتابة:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٠)} \quad F_{30}(Q_4(t)) = \frac{\delta}{\varepsilon + Q_4(t)}$$

$$\text{المعادلة رقم (٥.١١)} \quad F_{40}(Q_3(t)) = \eta + \lambda Q_3(t) + \mu \dot{Q}_3(t)$$

النموذج غير الخطي للحجيرة المعطى بالمعادلة رقم (٥.٣) يسمح بوصف النظام الفسيولوجي في الحالة غير المستقرة في الظروف العامة جدا. بمجرد تحديد عدد الحجيرات واعتمادية الدوال، تصبح المشكلة الآن هي تعيين قيم عددية للمعاملات المجهولة التي تصفها. بعض من هذه المعاملات يمكن اعتبارها معروفة، ولكن البعض الآخر قد يحتاج للضبط البسيط على حسب موضوع الدراسة. وعلى الرغم من ذلك، فإنه عادة تكون البيانات غير كافية للوصول للمعاملات غير المعلومة في النموذج، وفي هذه الحالة يتم استخدام أثر لتدعيم المحتوي المعلوماتي للبيانات.

(٥،٢،٢) نموذج الكشاف

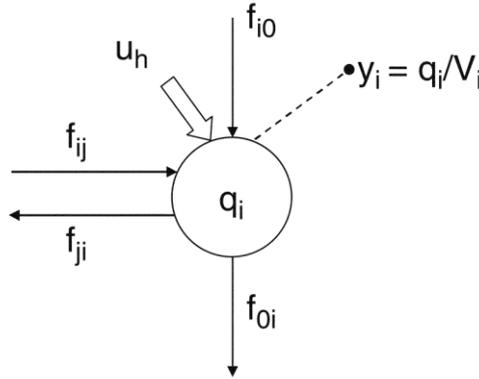
سنحدد في هذا الجزء تعريفا لنموذج الأثر باستخدام الشكل رقم (٥.٤). وهذا سيتوازي تماما مع المفاهيم المقدمة سابقا، فيما عدا أننا الآن سنتبع الأثر، الذي سيرمز له بالأحرف الصغيرة، بدلا من عنصر الأثر. حلقة الوصل بين نموذجي عنصر الأثر والأثر، سيعطي في الجزء التالي:

بفرض أنه تم حقن أثر من أحد النظائر المشعة (سيرمز له بالرمز u_h) في الحجيرة رقم i ، وسنرمز لكتلة هذا الأثر عند الزمن t بالرمز q_i كما في الشكل رقم (٥.٤). بفرض أن الأثر يكون مثاليا، فإن قابلية عدم التفريق بين الأثر - وعنصر الأثر تؤكد أن معدل ثوابت عنصر الأثر K_{ji} يمكن أيضا تطبيقها على الأثر. مرة أخرى مع عنصر الأثر، تكون القياسات عادة هي التركيز، $y_i(t) = q_i(t)/V_i$.

سيكون نموذج الأثر، بمعلومية نموذج عنصر الأثر المعطى بالمعادلة (٥.٣) كما يلي:

$$\dot{q}_i(t) = - \sum_{j=0}^n + \sum_{\substack{j=0 \\ j \neq i}}^n K_{ji}(Q_1(t), \dots, Q_n(t)) q_j(t) + u_h(t) q_i(0) = 0 \quad y_i(t) = \frac{q_i(t)}{V_i}$$

المعادلة رقم (٥.١٢)



الشكل رقم (٥.٤) الحجيرة رقم i في نموذج الأثر المكون من n من الحجيرات مبينا التدفق الداخل والخارج من الحجيرة ، والمدخل ، والقياسات.

لاحظ أن الكمية الذاتية الإنتاج F_{ij} في المعادلة رقم (٥.٣) لا تظهر في المعادلة رقم (٥.١٢)؛ وذلك لأن هذه الكمية تطبق فقط على عنصر الأثر.

(٥،٢،٣) ربط نموذجي الأثر وعنصر الأثر

النموذج الضروري للوصول إلى خواص النظام غير القابل للوصول يتم الحصول عليها عن طريق توصيل نموذجي الأثر وعنصر الأثر لتكوين نموذج الأثر - عنصر الأثر، وهذا النظام تم وصفه بالمعادلتين رقمي (٥.٣) و(٥.١٢). المشكلة المراد حلها هي كيفية استخدام بيانات عنصر الأثر $C_i(t)$ وبيانات الأثر $y_i(t)$ للحصول على المعاملات غير المعلومة للنظام. في الوضع العام، مع وجود نظام عنصر الأثر في الوضع غير المستقر، فإن المشكلة تكون معقدة. إن الصعوبة تقل بدرجة كبيرة عندما يكون نظام عنصر الأثر في حالة الاستقرار. بما أن هذا الموقف هو أيضا النظام التجريبي المتبع في دراسات التصوير الوظيفي في الـ PET والـ NMR، فإننا سنفترض فيما يلي هذه الحالة الخاصة المهمة.

إذا كان عنصر الأثر في حالة استقرار ثابتة، فإن الدخل الذاتي U_n سيكون صفراً، وكل التدفقات F_{ij} والكتل $Q_i(t)$ في نموذج عنصر الأثر (المعادلة (٥.١)) ستكون ثابتة، والتفاضلات $Q_i(t)$ ستكون صفراً كنتيجة لذلك؛ ستكون كل معاملات النقل الجزئية K_{ij} ثوابت.

وعلى ذلك ستصبح نماذج الأثر وعنصر الأثر المعطاة في المعادلة رقم (٥.٣) والمعادلة رقم (٥.١٢) على التوالي كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٣)} \quad 0 = -\sum_{j=0}^n K_{ji} Q_i(t) + \sum_{j=1}^n K_{ij} Q_j + F_{i0} Q_i(0) = Q_{i0} C_1 = \frac{Q_i}{V_i}$$

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٤)} \quad \dot{q}_i(t) = -\sum_{j=0}^n K_{ji} q_i(t) + \sum_{j=1}^n K_{ij} q_j + u_h(t) \quad q_i(0) = 0$$

وهذه نتيجة مهمة: إن نموذج حجيرة الأثر يكون خطياً وغير متغير زمنياً إذا كان الأثر في حالة مستقرة ثابتة، بدون النظر إذا كان عنصر الأثر خطياً أو غير خطي. إن آلية النمذجة للمعادلاتين رقمي (٥.١٣) و (٥.١٤) تكون أكثر تبسيطاً بالنسبة للنماذج غير الخطية الموضحة في المعادلتين رقمي (٥.٣) و (٥.١٢) إن الخطة هي أن نستخدم بيانات الأثر للوصول إلى الـ K_{ij} ومجموعة الأحجام القابلة للاتصال V_i في المعادلة رقم (٥.١٤)؛ وبالتالي استخدام نموذج عنصر الأثر المستقر الحالة في المعادلة رقم (٥.١٣) لحل المعاملات غير المعلومة F_{i0} والـ Q_i المتبقية.

(٥.٣) تحديد النموذج

مع نموذج الأثر - عنصر الأثر الموصوف في المعادلتين رقمي (٥.١٣) و (٥.١٤)، يمكننا الآن أن نتقدم للأمام إلى تحديد النموذج، وهي العملية التي يمكن عن طريقها أن نصل إلى قيمة عددية لمعاملات النموذج غير المعلومة من قياسات الأثر (وعنصر الأثر) الحقيقية. دعنا نفترض أن الخطأ في القياس يكون تراكمياً، وبالتالي فإن القياسات الحقيقية (بفرض الحالة القياسية) يمكن وصفها عند عينة الزمن t_i كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٥)} \quad z(t_i) = y(t_i) + v(t_i) \quad i=1, \dots, N$$

حيث $v(t_i)$ هي الخطأ في قياس الأثر. في العادة يتم وصف الخطأ بطريقة احتمالية مستقلة وتكون غالباً جاوسية Gaussian. باستخدام المعادلة رقم (٥.١٥) والنموذج المعطى بالمعادلتين رقمي (٥.١٣) و (٥.١٤)، فإن مشكلة تحديد نموذج الحجيرة يمكن تحديدها الآن. يمكننا أن نبدأ بتخمين معاملات النموذج الغير معلومة من بيانات الـ $z(t_i)$ الضوضائية المحتواة.

قبل أن نحل هذه المشكلة، يجب علينا أن نتعامل مع متطلب سابق للوصول للوضع الأفضل لتخمين هذه المعاملات. هذا المتطلب هو التحديدية المبدئية أو البديهية، وكما سنرى بعد قليل فإن ذلك يتطلب أسباباً لاستخدام بيانات مثالية خالية من الضوضاء (بمعنى المعادلتين رقمي ٥.١٣ و ٥.١٤).

(٥،٣،١) التحديدية المبدئية

التحديدية المبدئية تعتبر خطوة مفتاحية أو رئيسية في تشكيل النموذج الهيكلي الذي سيتم فيه تخمين المعاملات من مجموعة بيانات إن السؤال الذي تتعامل معه التحديدية المبدئية هو السؤال التالي: هل تحتوي البيانات على معلومات كافية لتخمين كل المعاملات المجهولة لهيكل النظام المفترض؟ دائماً يشار لهذا السؤال على أنه مشكلة التحديدية المبدئية. يتم وضع هذا السؤال في السياق المثالي لهيكل نظام خالٍ من الخطأ وخالٍ من الضوضاء، وقياسات زمنية مستمرة ويكون متطلب سابق بديهي للوضع الجيد لتخمين المعاملات من البيانات الحقيقية. على الخصوص، إذا ثبت أنه في مثل هذا السياق المثالي أن هيكل النموذج الافتراضي غاية في التعقيد بالنسبة لهذه المجموعة من البيانات (بمعنى، أن بعض معاملات النموذج غير قابلة للتحديد من هذه البيانات)، فإنه ليست هناك وسيلة في أي موقف حقيقي، حيث يكون هناك خطأ في هيكل النموذج والضوضاء في البيانات، يمكن معها تحديد هذه المعاملات. يشار أيضاً لمشكلة التحديدية المبدئية على أنها مشكلة التحديدية الهيكلية؛ لأنها توضع دون الاعتماد على أي مجموعة من القيم لهذه المعاملات. من أجل تبسيط الأمور، فإنه في الأجزاء التالية، فإن المصطلح مبدئي سيتم استخدامه للتعبير عن المشكلة.

إنه فقط إذا كان النموذج قابل للتحديد مبدئياً فإن ذلك يعني أنه من المفهوم استخدام الطرق لتخمين القيم العديدة من البيانات التي سيتم شرحها مؤخراً. إذا كان النموذج غير قابل للتحديد المبدئي، فإنه يمكن في هذه الحالة فرض بعض أو عدد من الاستراتيجيات الأخرى. واحدة من هذه الإستراتيجيات قد تكون تدعيم المحتوى المعلوماتي للتجربة عن طريق إضافة، عندما يكون ممكناً، مداخل و/أو قياسات. إمكانية أخرى قد تكون تقليل درجة التعقيد للنموذج عن طريق تبسيط هيكل نمودجه (مثلاً، عن طريق تخفيض درجة النموذج) أو عن طريق تجميع أو إجمال بعض المعاملات. هذه العبارات البسيطة تسمح للشخص أن يتنبأ أو يتوقع أهمية التحديدية المبدئية مع العلاقة مع التصميم النوعي للتجربة (مثلاً، التحديد لأي تجربة)، والذي يسمح للشخص بالحصول على نموذج قابل للتحديدية المبدئية باستخدام أقل عدد من المداخل والقياسات.

قبل الشرح العميق للمشكلة والطرق المتاحة لحلها، فإنه من المفيد أن نوضح هذه الأساسيات من خلال بعض الأمثلة. بعد ذلك سنعطي بعض التعريفات الرسمية باستخدام هذه الأمثلة البسيطة حيث يمكن الوصول إلى موضوع التحديدية بسهولة.

(٥،٣،١،١) أمثلة

(٥،٣،١،١،١) مثال ١

افتراض نموذج الحجيرة الواحدة الموضح في الجانب الأيسر من الشكل رقم (٥.٥)، حيث يكون الدخل حقنة من أثر تعطى عند الزمن صفراً والمتغير المقاس سيكون تركيز هذا الأثر معادلات النموذج والقياسات ستكون:

المعادلة رقم (٥.١٦)

$$\dot{q}(t) = -k \cdot q(t) + u(t)q(0) = 0$$

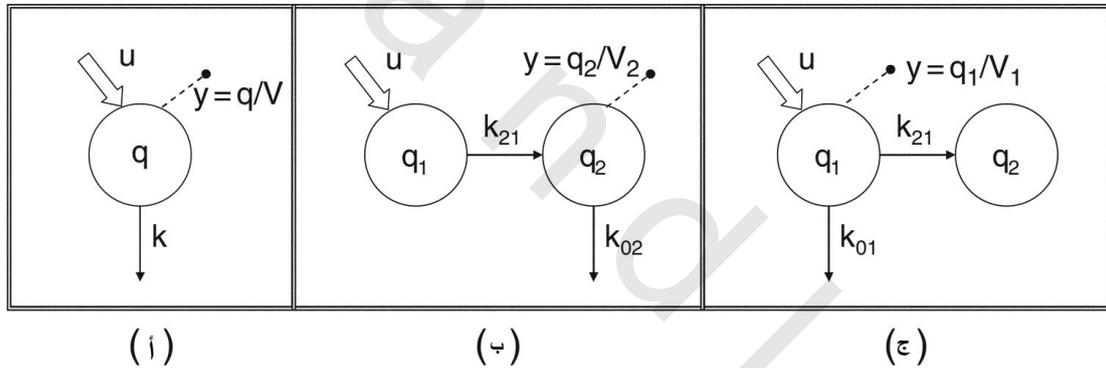
المعادلة رقم (٥.١٧)

$$y(t) = \frac{q(t)}{V}$$

حيث $u(t)=d \cdot \delta(t)$ ، بمعنى، أن d ستكون هي مقدار الجرعة. المعاملات المجهولة للنموذج هي ثابت المعدل k والحجم V . المعادلة (٥.١٧) تحدد الملاحظة على النظام في سياق مثالي من القياسات المستمرة الخالية من الضوضاء بمعنى آخر، أن خرج النظام يصف ما تم قياسه بطريقة مستمرة وبدون أخطاء، وأنها لا تمثل الأزمنة المتقطعة الضوضائية. لكي نرى كيف أن التجربة يمكن استخدامها للحصول على تخمينات لهذه المعاملات، لاحظ أن الحل للمعادلة رقم (٥.١٦) يكون أحادي الأسية:

المعادلة رقم (٥.١٨)

$$q(t) = de^{-kt} \quad (٥.١٨)$$



الشكل رقم (٥،٥) نموذج الحجيرة الواحدة (أ) ، والحجيرتين (ب) ونموذج الحجيرتين الذي تكون فيه الخسارة غير القابلة للعكس من الحجيرة ١ (ج). لكل هذه النماذج ، يكون الدخل $u(t)$ عبارة عن جرعة الحقنة d المعطاة عند الزمن صفر. هذه الحجيرات موصوفة بالحجم V و y هي تركيز الأثر المقاس.

وعلى ذلك، فإن خرج النموذج $y(t)$ سيعطى بالمعادلة التالية:

المعادلة رقم (٥.١٩)

$$y(t) = \frac{d}{V} e^{-kt} \equiv Ae^{-\lambda t}$$

لذلك فإن خرج النموذج أو البيانات المثالية يتم وصفها عن طريق دالة على الشكل $Ae^{-\lambda t}$ ، حيث تكون المعاملات التي يتم تحديدها عن طريق التجربة هي A و λ . هذه المعاملات تسمى معاملات الملاحظة. ما هي العلاقة بين

معاملات النموذج المجهولة K و V ، ومعاملات الملاحظة A و λ ؟ من المعادلة (٥.١٩) يمكن للشخص أن يرى فوراً أن:

$$A = y(0) = \frac{d}{v} \quad \text{المعادلة رقم (٥.٢٠)}$$

$$\lambda = K \quad \text{المعادلة رقم (٥.٢١)}$$

في المثال السابق، المعاملات المجهولة K و V للنموذج تكون فريدة مبدئياً أو قابلة للتحديد على الصعيد العام من التجربة التي تم تصميمها؛ لأنها يمكن تقييمها بطريقة فريدة من معاملات الملاحظة A و λ . بما أن كل معاملات النموذج يمكن تحديدها بطريقة واحدة، فإن النموذج يطلق عليه أنه نموذج فريد مبدئياً أو يمكن تحديده على الصعيد العام من التجربة المصممة.

فيما سبق حتى الآن، قمنا بتحليل خواص التحديدية للنموذج عن طريق فحص تعبير خرج النموذج واستنتاج العلاقة بين معاملات الملاحظة ومعاملات النموذج المجهولة هذه الطريقة سهلة الفهم؛ لأنها تتطلب فقط بعض أساسيات الحساب التفاضلي وعلى الرغم من ذلك، فإن هذه الطريقة ليست عملية بوجه عام لأنها تعمل بسهولة فقط مع النماذج الخطية البسيطة من الدرجة الأولى أو الثانية بالنسبة للنماذج الخطية من الدرجات الأعلى، تصبح هذه الطريقة صعبة ومملة ويكون تطبيقها مستحيلاً عملياً.

هناك طريقة أبسط لاستنتاج العلاقات المطلوبة بين معاملات الملاحظة ومعاملات النموذج المجهولة، وهذه الطريقة تتكون من كتابة تحويل لابلاس لخرج النموذج وتعرف بأنها طريقة دالة العبور. باختصار، فإن مميزات طريقة تحويل لابلاس أنه لا تكون هناك حاجة لاستخدام الحل التحليلي لنظام من المعادلات التفاضلية الخطية. عن طريقة كتابة تحويل لابلاس لمتغيرات الحالة state variables مثل الكتلة وبعد ذلك لمخارج النموذج مثل التركيز، سنحصل على تعبير يحدد معاملات الملاحظة كدالة لمعاملات النموذج المجهولة، وهذا يعطي مجموعة من المعادلات الجبرية غير الخطية في المعاملات الأصلية.

بالنسبة للنموذج في الشكل رقم (٥.٥)، فإن تحويل لابلاس للمعادلتين رقمي (٥.١٦) و (٥.١٧) تكون على التوالي كما يلي:

$$s \cdot Q(s) = -k \cdot Q(s) + d \quad \text{المعادلة رقم (٥.٢٢)}$$

$$Y(s) = \frac{Q(s)}{v} \quad \text{المعادلة رقم (٥.٢٣)}$$

حيث s هي متغير لابلاس ، والحروف الكبيرة تشير إلى تحويل لابلاس للحروف الصغيرة المقابلة للمتغيرات. دالة العبور ستكون على الصورة:

$$\text{المعادلة رقم (٥.٢٤)} \quad H(s) \equiv \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{Q(s)/V}{d} = \frac{\left[\frac{d}{s+k}\right]/V}{d} = \frac{1/V}{s+k} \equiv \frac{\beta}{s+\alpha}$$

المعاملات α و β يمكن تحديدها من التجربة ، بمعنى ، أنهما من معاملات الملاحظة ؛ ولذلك ؛ يمكن كتابة :

$$\text{المعادلة رقم (٥.٢٥)} \quad \beta = \frac{1}{V}$$

$$\text{المعادلة رقم (٥.٢٦)} \quad \alpha = k$$

ولذلك ؛ فإن النموذج يكون قابلاً للتحديد المبدئي الفريد.

لهذا النموذج البسيط ، يكون تحويل لابلاس غير ظاهر ، ولكن قوة هذه الطريقة ستظهر عند التعامل مع المثال التالي :

(٥،٣،١،١،٢) مثال ٢

افتراض نموذج الحجيرتين الموضح في الجزء (ب) من الشكل رقم (٥.٥) ، حيث يتم إعطاء حقن دفعة من أثر في الحجيرة ١. الحجيرة التي يمكن الاتصال بها هي الحجيرة ٢ افتراض المتغير المقاس هو تركيز هذا الأثر:

$$y(t) = q_2(t)/V_2$$

المعادلات التي تصف هذا النموذج بفرض دخل دفعي ستكون كما يلي :

$$\text{المعادلة رقم (٥.٢٧)} \quad \dot{q}_1(t) = -k_{21}q_1(t) + u(t)q_1(0) = 0$$

$$\text{المعادلة رقم (٥.٢٨)} \quad \dot{q}_2(t) = k_{21}q_1 - k_{02}q_2(t)q_2(0) = 0$$

$$\text{المعادلة رقم (٥.٢٩)} \quad y(t) = \frac{q_2(t)}{V_2}$$

حيث $u(t)=d.\delta(t)$. معاملات النموذج المجهولة هي k_{21} و k_{02} و V_2 . لكى نرى كيفية استخدام التجربة للحصول على تخمين لهذه المعاملات ، فإنه يمكن استخدام إما الحل في النطاق الزمني للمعادلة رقم (٥.٢٨) (مجموع أسين) وإما طريقة دالة العبور ، والتي تكون أكثر سهولة. دالة العبور ستكون على الصورة :

المعادلة رقم (٥.٣٠)

$$H(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{k_{21}/V_2}{(s+k_{21})(s+k_{02})} = \frac{\beta_1}{s^2 + \alpha_2 s + \alpha_1}$$

حيث المعاملات α_1 و α_2 و β_1 تكون هي معاملات الملاحظة (معلومة من التجربة) موصلة على معاملات نموذج غير معلومة أو مجهولة عن طريق :

المعادلة رقم (٥.٣١)

$$\beta_1 = k_{21}/V_2$$

المعادلة رقم (٥.٣٢)

$$\alpha_2 = k_{21} + k_{02}$$

المعادلة رقم (٥.٣٣)

$$\alpha_1 = k_{21}k_{02}$$

المعادلات رقم (٥.٣١) و (٥.٣٢) و (٥.٣٣) كلها غير خطية، ومن السهل إثبات أنه لا يمكن الحصول على حل وحيد للمعاملات المجهولة في الحقيقة، من المعادلتين رقمي (٥.٣٢) و (٥.٣٣) فإن المجهولين k_{21} و k_{02} يمكن استبدالهما؛ ولذلك؛ فإن كل منهما سيكون له حلان، سنفترضهما k'_{21}, k''_{21} و k'_{02}, k''_{02} . كنتيجة أيضاً، فإنه من المعادلة رقم (٥.٣١)، فإن V_2 سيكون لها حلان أيضاً V_2^I, V_2^{II} . كل من الحلين سيوفر نفس التعبير لخرج النموذج $y(t)$. عندما يكون هناك عدد محدد من الحلول (أكثر من واحد، اثنين في هذه الحالة)، فإن المعاملات المجهولة يقال عنها إنها غير فريدة مبدئياً أو محددة محلياً من التجربة المصممة عندما تكون كل معاملات النموذج قابلة للتحديد (سواء تحديده فريد أو غير فريد)، فإن النموذج يقال عنه إنه غير فريد مبدئياً أو غير محدد محلياً أو إقليمياً.

من الجدير بالملاحظة أيضاً أنه في هذه الحالة لدينا المعاملات التي تكون محددة مبدئياً وفريدة أو وحيدة، ولكنها ليست المعاملات الأصلية ذات الاهتمام. إنها عبارة عن تركيبة من المعاملات الأصلية $k_{21}k_{02}$ و $k_{21}+k_{02}$ و k_{21}/V_2 . لتحقيق قابلية للتحديد وفريدة من هذه النماذج غير الوحيدة التوحيد، فإنه يمكن تصميم تجربة أكثر تعقيداً، إذا كان من الممكن، استخدام معلومات إضافية وغير معتمدة على النظام في هذه الحالة، فإن معرفة V_2 ، أو علاقة بين k_{21} و k_{02} سيسمح بتحقيق مقدرة تحديدية فريدة أو وحيدة لكل معاملات النموذج.

مثال (٥.٣، ١، ١، ٣) ٣

افترض نموذج الحجيرتين الموضح في الجزء (ج) من الشكل رقم (٥.٥) حيث تم حقن دفعة من أثر عند الزمن صفراً، وحيث يكون المتغير المقاس هو تركيز الدواء في البلازما. المعادلات التي تصف هذا النموذج ستكون:

المعادلة رقم (٥.٣٤)

$$\dot{q}_1(t) = -(k_{01} + k_{21})q_1(t) + u(t)q_1(0) = 0$$

المعادلة رقم (٥.٣٥) $\dot{q}_2(t) = k_{21}q_1(t) \quad q_2(0) = 0$

المعادلة رقم (٥.٣٦) $y(t) = \frac{q_1(t)}{V_1}$

معاملات النموذج المجهولة هي k_{21} و k_{01} و V_1 . لكي نرى كيف يمكن استخدام التجربة للحصول على تخمينات لهذه المعاملات، فإنه يجب ملاحظة أن دالة العبور ستكون على الصورة:

المعادلة رقم (٥.٣٧) $H(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{1/V_1}{s+k_{21}+k_{01}} \equiv \frac{\beta}{s+\alpha}$

ولذلك؛ فإن:

المعادلة رقم (٥.٣٨) $\beta = 1/V_1$

المعادلة رقم (٥.٣٩) $\alpha = k_{21} + k_{01}$

إنه من السهل أن نلاحظ أنه بينما يكون V_1 وحيد التوحيد، فإن k_{21} و k_{01} سيكون لها عدد لا نهائي من الحلول التي تقع على الخط المستقيم $\alpha=k_{21}+k_{01}$.

عندما يكون هناك عدد لا نهائي من الحلول لأحد المعاملات، فإننا نقول إن المعامل غير محدد مبدئياً من التجربة المصممة. عندما يكون من معاملات النموذج على الأقل غير قابل للتحديد (في هذه الحالة هناك اثنان) فإن النموذج يقال عنه أنه غير قابل للتحديد مبدئياً.

كما هو الحال في المثال السابق، فإنه يمكن إيجاد معاملات وحيدة قابلة للتحديد، بمعنى، مجموعة من المعاملات التي يمكن تقييمها بطريقة وحيدة أو فريدة. في هذه الحالة تكون المعامل مساوياً لمجموع $k_{01}+k_{12}$ (لقد رأينا أن V_1 قابلة للتحديد الوحيد). مرة ثانية لتحقيق قابلية تحديد وحيدة أو فريدة لكل من k_{01} و k_{21} ، إما أن يكون هناك تجارب أكثر مقدرة تحديدياً (كمثال، تم القياس أيضاً في الحجيرة ٢)، أو يكون مطلوباً معلومات أكثر عن النظام، مثل العلاقة بين k_{01} و k_{21} ستكون مطلوبة.

(٥،٣،١،٢) تعريفات

هذه الأمثلة البسيطة قد سمحت لنا بفهم أهمية مشكلة القابلية للتحديد المبدئي وحققت وسيلة لتقديم بعض التعريفات الأساسية. فيما يلي سنعرض بعض التعريفات العامة التي تكون محققة أيضاً للنماذج الأكثر عمومية مثل نماذج الحجيرات غير الخطية (المعادلات رقم ٥.٣ و ٥.١٢). افترض النموذج الموجود في المعادلة رقم (٥.١٤). سنحدد باستخدام $p=[p_1, p_2, \dots, p_M]^T$ المجموعة M من معاملات النموذج (بمعنى k_{ij} و V_i). وعلى ذلك فإن نموذج

المعادلة رقم (٥.١٤) يمكن كتابته على الصورة $y_1 = g_1(t, p)$. سنحدد الآن متجه معاملات الملاحظة $\Phi = [\varphi_1, \varphi_2, \dots, \varphi_R]^T$ بمعلومية معاملات الملاحظة $\varphi_j, j=1, 2, \dots, R$ كمداخل كل تجربة معينة من دخل - خرج ستحقق قيمة معينة Φ من متجه المعاملات Φ ، بمعنى، أن المركبات Φ يمكن تخمينها بطريقة وحيدة من البيانات عن طريق التعريف. وفوق ذلك، فإن معاملات الملاحظة تكون دوال في المعاملات الأساسية للنموذج p_i ، والتي قد تكون قابلة أو غير قابلة للتحديدية:

$$\Phi = \Phi(p) \quad \text{المعادلة رقم (٥.٤٠)}$$

لذلك؛ فإنه لفحص قابلية التحديدية المبدئية لمعاملات النموذج p_i ، فإنه من الضروري حل معادلات النظام غير الخطية في المجهول p_i الذي تم الحصول عليه عن طريق وضع كثيرات الحدود $\Phi(p)$ تساوي متجه معاملات الملاحظة Φ :

$$\Phi(p) = \Phi \quad \text{المعادلة رقم (٥.٤١)}$$

هذه المعادلات يطلق عليها الملخص الشامل.

أمثلة على ذلك تم تحقيقها في تنفيذ الأمثلة ١ و ٢ و ٣ في المعادلات رقم (٥.٢٠) و (٥.٢١)، والمعادلات رقم (٥.٢٥) و (٥.٢٦)، والمعادلات رقم (٥.٣١) و (٥.٣٢)، والمعادلات رقم (٥.٣٨) و (٥.٣٩) على التوالي. يمكننا الآن تعميم هذه التعريفات. دعنا نفترضها أولاً لمعامل واحد من معاملات النموذج، وبعد ذلك سنفترضها للنموذج بالكامل.

المعامل الوحيد p_i يكون قابل للتحديد المبدئي (العالمي) إذا كانت وإذا كانت فقط المعادلة رقم (٥.٤١) لها واحد وواحد فقط من الحلول:

- قابلية للتحديد غير الوحيد والمحلي إذا كان وإذا كان فقط نظام المعادلة رقم (٥.٤١) لها أكثر من واحد ولكن عدداً محدداً من الحلول ل p_i .
- عدم قابلية للتحديد إذا كان وإذا كان فقط نظام المعادلة رقم (٥.٤١) له عدد غير محدد من الحلول ل p_i .
- النموذج يكون مبدئياً.
- قابل للتحديد بطريقة وحيدة وعالمية إذا كانت كل معاملاتنا قابلة للتحديد بطريقة وحيدة.
- قابل للتحديد بطريقة غير وحيدة ومحلية إذا كانت كل معاملاتنا قابلة للتحديد إما بطريقة وحيدة وإما غير وحيدة وعلى الأقل واحد منها يكون قابلاً للتحديد بطريقة غير وحيدة.

(٥،٣،١،٣) طريقة دالة العبور

المشكلة الآن هي فقط تقييم المعارف الأساسية للنموذج تحت الافتراض وللتجربة المختارة وتشكيلها، سواء إذا كان النموذج غير قابل للتحديد المبدئي أو قابل للتحديد بطريقة غير وحيدة، أو قابل للتحديد بطريقة وحيدة. الطريقة الأكثر شهرة لاختبار التحديدية المبدئية للنماذج الخطية الديناميكية هي طريقة دالة العبور. بفرض أنه لدينا عدد r من المداخل وعدد m من المخارج، فإن هذه الطريقة تعتمد على تحليل مصفوفة دالة العبور $r \times m$:

$$(٥.٤٢) \text{ المعادلة رقم } H(s, p) = [H_{ij}(s, p)] = \frac{Y_i(s, p)}{U_j(s)}$$

حيث يكون كل عنصر H_{ij} من H هو تحويل لابلاس للاستجابة في المتغير المقاس عند المخرج i ، و $y_i(t, p)$ هي وحدة الصدمة عند المخرج j ، و $u_j(t) = \delta(t)$. إن طريقة دالة العبور ترجع إلى معاملات كثيرات الحدود في البسط والمقام لكل من عناصر $r \times m$ وهي $H_{ij}(s, p)$ في مصفوفة دالة العبور على التوالي، $\beta_1^{ij}(p), \dots, \beta_n^{ij}(p)$ و $\alpha_1^{ij}(p), \dots, \alpha_n^{ij}(p)$. هذه المعاملات تكون $m \times r \times m$ من معاملات الملاحظة φ_i^{ij} . لذلك؛ فإنه يمكن كتابة الملخص الشامل لذلك؛ كما يلي:

$$\beta_1^{11}(p) = \varphi_1^{11}$$

(٥.٤٣) المعادلة رقم

$$\alpha_n^{11}(p) = \varphi_{2n}^{11}$$

$$\beta_1^{rm}(p) = \varphi_1^{rm}$$

$$\alpha_n^{rm}(p) = \varphi_{2n}^{rm}$$

هذا النظام من المعادلات الجبرية غير الخطية يحتاج للحل للحصول على المعاملات المجهولة p لمعرفة الخواص التحديدية لهذا النموذج.

لقد شرحنا فيما سبق طريقة تحويل لابلاس للحصول على الملخص الشامل للنماذج. هذه الطريقة سهلة الاستخدام، حتى مع أنظمة النماذج ذات الدرجات الأعلى من اثنين. إن ما أصبح الأصعب في هذه الطريقة يكون هو الحل، بمعنى، تحديد أى واحد من هذه المعاملات الأصلية للنموذج يتم تحديدها بطريقة وحيدة أو فريدة عن طريق نظام المعادلات الجبرية غير الخطية. في الحقيقة، لا بد من حل نظام من المعادلات الجبرية غير الخطية والتي تزيد في عدد حدودها وفي درجة غير الخطية مع درجة النموذج. بمعنى آخر، فإن هذه الطريقة تعمل جيدا مع النماذج المنخفضة الأبعاد (مثل الدرجة الثانية أو الثالثة)، ولكنها تفشل عند تطبيقها على النماذج الكبيرة نسبيا لأن نظام المعادلات الجبرية غير الخطية تصبح صعبة الحل.

لكي نتعامل مع المشكلة بصورة عامة ، تكون هناك حاجة للجوء إلى طرق الحساب الجبرية. على وجه الخصوص ، هناك حاجة لوسيلة لاختبار التحديدية المبدئية لنماذج الحجيرات الخطية ذات الشكل العام ، والتي تربط بين طريقة دالة العبور مع طريقة من طرق الحاسب ؛ ولذلك ؛ فقد تم تطوير خوارزم قواعد جروبنر Grobner basis [6]. في النهاية ، فإنه من الجدير بالملاحظة أنه لبعض الأصناف أو الفصائل من نماذج الحجيرات الخطية (بمعنى ، الثنائية والسلسالية) وللنماذج الحجيرية العامة الثنائية والثلاثية ، فإن نتائج التحديدية تكون متاحة [4].

من الاعتبارات السابقة ، نستطيع إن نقول أن التحديدية الوحيدة أو الفريدة تكون متطلبا سابقا للوضع الجيد لتخمين المعاملات ولإعادة التشكيلية للمتغيرات المذكورة في الحجيرات غير الممكن الاتصال بها. من الخطوات الضرورية ، ونتيجة السياق المثالي وضعها ، فإنها لا تضمن التخمين الناجح لمعاملات النموذج من بيانات الإدخال والإخراج.

(٥،٣،٢) تخمين المعاملات

في هذه المرحلة ، تم تشكيل نموذج ، وتم وضع تخمين جيد لهذه المعاملات. في هذا الجزء ، سنصف كيف نحصل على تخمينات عديدة للمعاملات المجهولة من البيانات التجريبية المحاطة بالضوضاء وكيف سنحكم على جودة هذه المعاملات ، بمعنى ، هل النموذج قادر على وصف تخمين المعاملات ، وما هي الدقة التي تم بها تخمين هذه المعاملات؟ سنعرض هنا لطريقة فيشر Fisher للتخمين ، وبالذات طريقة المربعات الصغرى الموزونة weighted least squares, WLS. لمزيد عن العلاقة مع الاحتمالية العظمي maximum likelihood للتخمين وكذلك طريق باي للتخمين Bayesian estimation على القاريء أن يرجع إلى المرجع رقم خمسة.

(٥،٣،٢،١) المربعات الصغرى الموزونة

لقد تم حتى الآن تشكيل نموذج للنظام. هذا النموذج يحتوي على مجموعة من المعاملات المجهولة التي يجب أن نحدد لها قيمة عددية من بيانات أى تجربة. وسنفترض أننا قد اخترنا تحديديتها المبدئية. كذلك سنفترض أن البيانات التجريبية تكون متاحة في صورة حسابية ، فإن المكونات التي لدينا هي خرج النموذج الذي يمكن كتابته كما يلي :

المعادلة رقم (٥.٤٤)

$$y(t) = g(t,p)$$

حيث $g(t,p)$ تكون متعلقة بنموذج النظام وقياسات الخرج الضوضائية في الزمن المتقطع ، z_i :

المعادلة رقم (٥.٤٥)

$$z(t_i) = z_i = y(t_i) + v(t_i) = g(t,p) + v_i \quad i = 1, \dots, N$$

حيث v_i هي الخطأ في القياس رقم i .

المشكلة هي تخصيص قيمة عددية p من البيانات z_i . طريقة التحليل التراجعي هي أشهر طريقة مستخدمة لضبط هذه المعاملات، وتمييز نموذج للحصول على أحسن مطابقة لمجموعة من البيانات. إن طريقة مجموع المربعات المتبقية الموزونة $WRSS$ (weighted residual sum of squares) تعتبر طريقة جيدة وشائعة الاستخدام لقياس مدى التطابق مع البيانات. يمكن كتابة ذلك كما يلي:

$$WRSS = \sum_{i=1}^N w_i (w_i - y_i)^2 \quad \text{المعادلة رقم (٥.٤٦)}$$

حيث N هي عدد الملاحظات و $(z_i - y_i)$ هو الخطأ بين القيمة الملاحظة والقيمة التخمينية لكل عينة زمن t_i ، و w_i هي الوزن المخصص لكل وحدة بيانات. يمكن اعتبار $WRSS$ كدالة في معاملات النموذج: $WRSS = WRSS(p)$. الفكرة هنا هي تقليل قيمة $WRSS$ بالنسبة لقيم المعاملات المميزة للنموذج بحيث تنطبق على البيانات. من الطبيعي أن نوصل اختيار الأوزان إلى ما هو معروف عن دقة كل واحدة من هذه البيانات. بمعنى آخر، إننا نسعي لإعطاء مصداقية، أو أوزانا لهذه البيانات التي تكون دقتها عالية، ومصداقية أو أوزانا أقل لهذه البيانات ذات الدقة الأقل. خطأ القياس هو v_i في المعادلة رقم (٥.٤٥)، وهو متغير عشوائي، ويجب وضع بعض الافتراضات حول خواص هذا المتغير. الافتراض الأكثر شيوعا هو أن تتابع v_i يكون عملية عشوائية بعينات مستقلة متوسطها هو القيمة صفر (بمعنى، أن الخطأ ليس منتظما) وتفاوتها $variance$ يكون معروفا. إن ما يعنيه ذلك هو إمكانية التشكيل في الوضع الإحصائي باستخدام الرموز E و Var و Cov لكي تمثل المتوسط والتفاوت والتغاير على الترتيب. وعلى ذلك فإن:

$$E(v_i) = 0 \quad \text{المعادلة رقم (٥.٤٧)}$$

$$Cov(v_i, v_j) = 0 \quad \text{for } t_i \neq t_j \quad \text{المعادلة رقم (٥.٤٨)}$$

$$Var(v_i) = \sigma_i^2 \quad \text{المعادلة رقم (٥.٤٩)}$$

المعادلة رقم (٥.٤٧) تعني أن الخطأ v_i متوسطه يساوي صفر، والمعادلة (٥.٤٨) تعني أنها غير معتمدة، والمعادلة رقم (٥.٤٩) تعني أن التغاير يكون معلوما. إن القياس النموذجي للخطأ يتم تحقيقه عن طريق الانحراف القياسي الجزئي FSD (fractional standard deviation) أو معامل التغير CV (coefficient of variation):

$$FSD(v_i) = CV(v_i) = \frac{SD(v_i)}{z_i} \quad \text{المعادلة رقم (٥.٥٠)}$$

حيث SD هو الانحراف القياسي للخطأ:

$$SD(v_i) = \sqrt{Var(v_i)}$$

المعادلة رقم (٥.٥١)

الـ FSD أو الـ CV يتم التعبير عنهما عادة كنسبة مئوية، بمعنى، النسبة المئوية للانحراف القياسي أو النسبة المئوية للتغير، عن طريق ضرب الكمية $z_i/SD(v_i)$ في المعادلة (٥.٥٠) في ١٠٠.

لقد افترضنا الحالة التي يكون فيها التفاوت معلوماً (المعادلة رقم ٥.٤٩). على الرغم من ذلك، فإنه يمكن بسهولة التعامل مع الحالة التي يكون فيها التفاوت معلوماً حتى ثابت تناسب معين، $Var(v_i) = b_i \sigma^2$ حيث b_i معلومة و σ^2 مجهولة. إننا لن نفترض هذه الحالة صراحة في الأجزاء التالية حتى لا نجعل الأمور أكثر صعوبة. من يريد المزيد عن ذلك يرجع إلى [4]Cobelli et al.

معرفة شكل الخطأ في البيانات، سنحدد كيفية اختيار الأوزان w_i . الاختيار الطبيعي هو أن نقوم بوزن كل وحدة بيانات على حسب معكوس التفاوت:

$$w_i = \frac{1}{\sigma_i^2}$$

المعادلة رقم (٥.٥٢)

من الممكن توضيح أن هذا الاختيار للأوزان يكون اختياراً مثالياً في حالة التراجع الخطي. ولذلك، فإنه من المهم جداً أن يكون لدينا معرفة صحيحة بخطأ البيانات ونقوم بوزن هذه البيانات على حسب هذا الخطأ. المشكلة الآن هي كيفية تقدير تفاوت هذا الخطأ مثالياً، من المفروض أن يكون لدينا تقدير مباشر للتفاوت في كل مصادر الخطأ، وهذه مشكلة صعبة. على سبيل المثال، فإن خطأ القياس يكون عبارة عن مجرد مركبة واحدة للخطأ، ويمكن استخدامه كتخمين للخطأ فقط إذا كان منفذ التجربة أو الباحث يعتقد أن مصدر الخطأ الأساسي يظهر بعد أخذ العينة. لكي نحصل على تخمين أكثر دقة للخطأ، فإن الباحث يجب أن يكون لديه العديد من الصور أو النسخ التي لا تعتمد على بعضها للقياس z_i عند كل زمن لأخذ العينة t_i والذي منه يمكن تخمين التفاوت σ^2 عند الزمن t_i . إذا كانت هناك مركبة أساسية للخطأ قبل عملية القياس، مثلاً خطأ متعلق بسحب عينة البلازما أو تجهيز عينة البلازما للقياس، فإنه في هذه الحالة لن يكون كافياً أن نكرر نفس القياس على نفس العينة عدد من المرات. نظرياً، في هذه الحالة قد يكون من الضروري أن نكرر التجربة عدة مرات، وهذا التكرار في الغالب يكون من الصعب إجراؤه عملياً. في النهاية، هناك إمكانية أن يكون النظام نفسه قابلاً للتعبير أثناء التجارب المختلفة.

على أية حال، حيث إن الطريقة السالفة الذكر تقوم بتخمين التفاوت عند كل عينة زمن t_i ، فإنها تتطلب العديد من النسخ أو الصور غير المعتمدة لكل واحدة من هذه القياسات. طريقة أخرى بديلة وعملية تتكون من افتراض نموذج لتفاوت الخطأ وتخمين معاملاته المجهولة من البيانات التجريبية. نموذج أكثر مرونة يمكن استخدامه لتفاوت الخطأ هو:

$$\sigma_i^2 = \alpha + \beta(y_i)^\gamma \quad \text{المعادلة رقم (٥.٥٣)}$$

والتي يمكن تقريبها عملياً بالمعادلة التالية:

$$\sigma_i^2 = \alpha + \beta(z_i)^\gamma \quad \text{المعادلة رقم (٥.٥٤)}$$

حيث σ و β و γ كلها معاملات للنموذج موجبة تضع العلاقة بين التفاوت المصاحب مع أى ملاحظة وقيمة الملاحظة نفسها. في العادة يمكن تخصيص قيم لهذه المعاملات، أو يمكن أيضاً تخمينها من البيانات نفسها.

(٥،٣،٢،٢) التراجع الخطي

دعنا نفترض نموذجاً خطياً مع عدد M من المعاملات ونضع مشكلة التراجع في صورة متجه مصفوفة مدججة. يمكن كتابة معادلة القياس كما يلي:

$$z = y + v = G \cdot p + v \quad \text{المعادلة رقم (٥.٥٥)}$$

$$\begin{bmatrix} Z_1 \\ Z_2 \\ \vdots \\ Z_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_N \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ \vdots \\ V_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} P_1 \\ P_2 \\ \vdots \\ P_M \end{bmatrix} \begin{bmatrix} g_{11} & g_{11} & \cdots & g_{1M} \\ g_{21} & g_{22} & \cdots & g_{2M} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ g_{N1} & g_{N2} & \cdots & g_{NM} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ \vdots \\ V_N \end{bmatrix} \quad \text{المعادلة رقم (٥.٥٦)}$$

مع:

$$p = [p_1, p_2, \dots, p_M]^T \quad \text{المعادلة رقم (٥.٥٧)}$$

$$G = \begin{bmatrix} g_{11} & g_{12} & \cdots & g_{1M} \\ g_{21} & g_{22} & \cdots & g_{2M} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ g_{N1} & g_{N2} & \cdots & g_{NM} \end{bmatrix} \quad \text{المعادلة رقم (٥.٥٨)}$$

سيكون خطأ القياس v ، بفرض وصف من الدرجة الثانية (مصفوفة المتوسط والتغاير $[N \times N]$) كالتالي:

المعادلة رقم (٥.٥٩)

$$E[v]=0$$

المعادلة رقم (٥.٦٠)

$$E[vv^T] = \Sigma_v$$

وحيث أننا افترضنا عدم الاعتماد، فإن Σ_v تكون قطرية كما يلي:

المعادلة رقم (٥.٦١)

$$\Sigma_v = \text{diag}(\sigma_1^2, \sigma_2^2, \dots, \sigma_N^2)$$

الآن، إذا افترضنا أن متجه المتبقي r هو:

المعادلة رقم (٥.٦٢)

$$r=z-G.p$$

فإن مجموع مربعات المتبقي الموزون سيكون كما يلي:

المعادلة رقم (٥.٦٣)

$$WRSS(p) = \sum_{i=1}^N \frac{r_i^2}{\sigma_i^2} = r^T \Sigma_v^{-1} r = (z - G.p)^T \Sigma_v^{-1} (z - G.p)$$

إن تخمين الـ WLS في الـ p هو الذي يقلل الـ $WRSS(p)$:

المعادلة رقم (٥.٦٤)

$$\hat{p} = \arg \min_p WRSS(p) = \arg \min_p (z - G.p)^T \Sigma_v^{-1} (z - G.p)$$

يأجراء بعض الحسابات نصل إلى:

المعادلة رقم (٥.٦٥)

$$\hat{p} = (G^T \Sigma_v^{-1} G)^{-1} G^T \Sigma_v^{-1} z$$

من الممكن أيضاً أن نحصل على تعبير لدقة الـ \hat{p} . نتيجة أن البيانات z تتأثر بخطأ القياس v ، فإن \hat{p} ستتأثر أيضاً بخطأ سنطلق عليه خطأ التخمين. يمكن تحديد هذا الخطأ كما يلي:

المعادلة رقم (٥.٦٦)

$$\check{p} = p - \hat{p}$$

\check{p} ستكون متغيراً عشوائياً حيث إن \hat{p} تكون متغيراً عشوائياً. مصفوفة التباين للمتغير \check{p} ستكون:

المعادلة رقم (٥.٦٧)

$$\Sigma_{\check{p}} = \text{cov}(\check{p}) = E[\check{p}.\check{p}^T] = \Sigma_{\hat{p}}$$

ويمكن توضيح التالي :

$$\Sigma_{\hat{p}} = (G^T \Sigma_v^{-1} G)^{-1} \quad \text{المعادلة رقم (٥.٦٨)}$$

إن دقة التخمين \hat{p}_i في p يتم دائما التعبير عنها في الانحراف المعياري، وهو الجذر التربيعي للتفاوت $Var(\hat{p})$:

$$SD(\hat{p}_i) = \sqrt{Var(\hat{p}_i)} \quad \text{المعادلة رقم (٥.٦٩)}$$

يمكن إعطاؤها بدلالة FSD أو CV، التي تقيس الدقة النسبية للتخمين كما يلي :

$$FSD(\hat{p}_i) = CV(\hat{p}_i) = \frac{SD(\hat{p}_i)}{\hat{p}_i} \quad \text{المعادلة رقم (٥.٧٠)}$$

كما لاحظنا مسبقا، فإن FSD و CV يمكن التعبير عنها كنسبة مئوية بالضرب في ١٠٠.

من المعادلات رقم (٥.٦٥) و (٥.٦٨) يمكن رؤية أن كل من \hat{p} و $\Sigma_{\hat{p}}$ تعتمد على σ_i^2 . وهذا يوضح كيف أنه من الضروري أن يقدر الباحث طبيعة الخطأ في البيانات.

حتى هذه النقطة، قد تم افتراض أن النموذج يكون صحيحا في هذه الحالة، ومن المقارنة بين المعادلة التي تصف البيانات $z = G.p + v$ وتعريف المتبقي $\tau = z - G.\hat{p}$ ، يمكن لنا أن نلخص أن المتبقيات τ يجب أن تعكس أخطاء القياس v . لكي يكون ذلك حقيقيا، يجب توافر شرطين: اختيار النموذج الصحيح أو الوصف الوظيفي للبيانات، وأن خطوات تخمين البيانات قد تقاربت إلى قيم أقرب ما يكون من القيم الحقيقية. لذلك؛ فإنه يمكن رؤية تتابع المتبقيات كتقريب لتتابع أخطاء القياس.

يمكن التأكد عما إذا كان الشرطان السابقان متحققين أم لا عن طريق اختبار الافتراضات المقدمة الخاصة بخطأ القياس في تتابع المتبقيات. في العادة يتم افتراض أن خطأ القياس يكون له متوسط يساوي صفراً، والعمليات العشوائية غير المعتمدة يكون لها تفاوت معلوم، وهذه الافتراضات يمكن التأكد منها في حالة المتبقيات عن طريق الاختبارات الإحصائية.

عدم اعتمادية المتبقيات يمكن اختبارها بصريا باستخدام رسم المتبقيات مع الزمن. من المتوقع أن هذه المتبقيات ستأرجح حول متوسطها، الذي يجب أن يكون قريبا من الصفر، بطريقة غير متوقعة. المتبقيات النظامية، بمعنى، عدد كبير من تتابع المتبقيات فوق أو تحت الصفر تقترح أن النموذج عبارة عن وصف غير ملائم لهذا النظام لأنها غير قادرة على وصف المركبة غير العشوائية للبيانات.

إن الاختبار الرسمي لعدم العشوائية في المتبقيات يكون في الاختبار المنفذ. يعرف التنفيذ على أنه تتابع جانبي من المتبقيات التي يكون لها نفس الإشارة (بفرض أن المتبقيات يكون لها متوسط صفري)، ومن البديهي أن العدد الصغير أو العدد الكبير من التنفيذات في تتابع المتبقيات يكون مؤشراً على عدم العشوائية، بمعنى، الأخطاء النظامية فيما سبق وفي الدورية في الحالة الأخيرة. للحصول على تفاصيل أكثر وأمثلة نحيل القراء إلى المرجع [4]Cobelli et al. في حالة تقدير الـ WLS، قد تم اقتراح فرض محدد على التفاوت في أخطاء القياس. إذا كان النموذج صحيحاً، فإن المتبقيات يجب أن تعكس هذا الافتراض، لأن:

$$\text{المعادلة رقم (٥.٧١)} \quad \text{Var}\left(\frac{v_i}{\sigma_i}\right) = \frac{1}{\sigma_i^2} \text{Var}(v_i) = 1$$

إذا حددنا المتبقيات الموزونة كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٥.٧٢)} \quad wres_i = \frac{res_i}{\sigma_i}$$

فإنها يجب أن تكون تحقيقاً لعملية عشوائية ذات تباين يساوي الوحدة. عن طريق رسم المتبقيات الموزونة في مقابل الزمن، فإنه يمكن اختبار هذا الفرض بصرياً على تباين خطأ القياس: حيث المتبقيات الموزونة يجب أن تقع في مجال عرضه -1 و +1. الشكل رقم (٥.٦) يوضح شكلاً للمتبقيات الموزونة.

أي نموذج للمتبقيات يختلف عن النموذج الذي كان متوقفاً يوضح إما وجود أخطاء في الوصف الوظيفي للبيانات، وإما أن النموذج صح ولكن نموذج خطأ القياس يكون غير مناسباً. في هذه الحالة، يكون من الضروري تعديل الافتراضات على هيكل أخطاء القياس، وبعض الافتراضات يمكن استنتاجها عن طريق فحص الرسم. كمثال على ذلك افترض الحالة التي يكون فيها التباين في خطأ القياس من المفترض أن يكون ثابتاً. من المتوقع أن تكون المتبقيات في حدود عرض المنطقة -1 و +1. إذا كان مقدار هذه المتبقيات يميل للزيادة في قيمته المطلقة بالنسبة للقيمة الملاحظة، فإن التوضيح الممكن لذلك؛ هو أن التباين في خطأ القياس لا يكون ثابتاً، ولذلك؛ يتم اقتراح تعديل على الافتراض الموقع على تباين خطأ القياس.

(٥،٣،٢،٣) التراجع غير الخطي

دعنا نتوجه الآن إلى معادلات النموذج غير الخطية:

$$\text{المعادلة رقم (٥.٧٣)} \quad y(t) = g(t, p)$$

$$\text{المعادلة رقم (٥.٧٤)} \quad z_i = y_i + v_i = g(t_i, p) + v_i \quad i = 1, 2, \dots, N$$

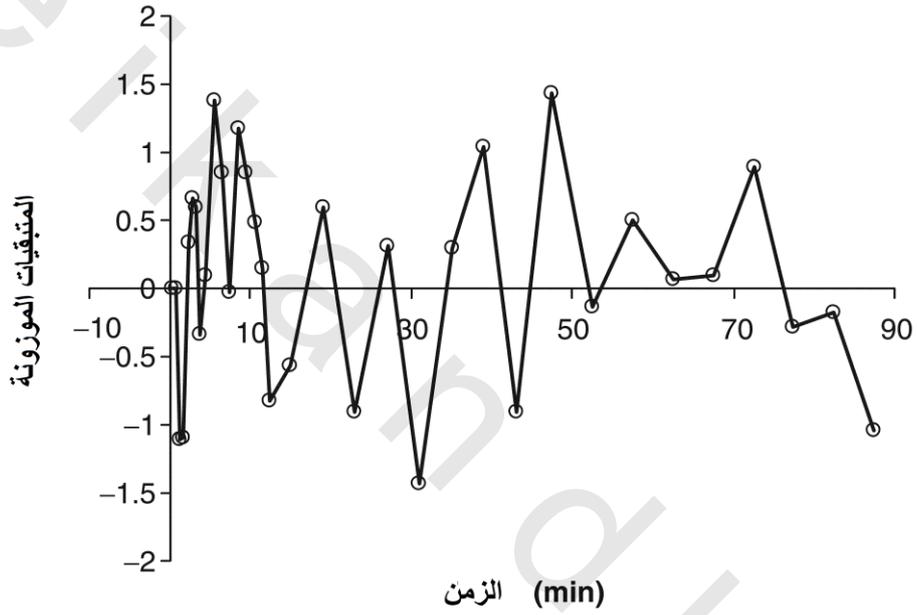
دعنا نضع النموذج في صورة متجه المصفوفة المدمج كما فعلنا مع النموذج الخطي ، كما يلي :

المعادلة رقم (٥.٧٥)

$$y=G(p)$$

المعادلة رقم (٥.٧٦)

$$z=y+v=G(p) + v$$



الشكل رقم (٥.٦) رسم المتبقيات الموزونة في مقابل الزمن.

حيث

المعادلة رقم (٥.٧٧)

$$z = [z_1, z_2, \dots, z_N]^T$$

المعادلة رقم (٥.٧٨)

$$y = [y_1, y_2, \dots, y_N]^T$$

المعادلة رقم (٥.٧٩)

$$p = [p_1, p_2, \dots, p_M]^T$$

المعادلة رقم (٥.٨٠)

$$G[p] = [g(t_1, p), g(t_2, p), \dots, g(t_N, p)]^T$$

المعادلة رقم (٥.٨١)

$$v = [v_1, v_2, \dots, v_N]^T \text{ with } \Sigma_v = \text{cov}(v)$$

القيمة المتوقعة لل WLS لل p تكون هي القيمة التي تقلل :

المعادلة رقم (٥.٨٢)

$$WRSS(p) = [z - G(p)]^T \Sigma_v^{-1} [z - G(p)]$$

يمكن بسهولة باستخدام النموذج غير الخطي البسيط $y(t) = Ae^{-\alpha t}$ أن نوضح أن الحل التحليلي الصريح ل p والمائل للمعادلة رقم (٥.٦٥) يكون غير ممكن.

للوصول إلى قيمة متوقعة لل p، فإن إحدى هذه الوسائل التي تعتمد على الخطية التكرارية للنموذج، هي طريقة جاوس - نيوتن Gauss-Newton. دعنا نرجع للخلف لنموذج المعادلة رقم (٥.٧٣) مع فرض التعبير $y(t)$ الذي يتم الحصول عليه من خلال مفكوك تتابع تيلر الخاص به حول قيمة معينة في p ولتكن :

المعادلة رقم (٥.٨٣)

$$p^0 = [p_1^0, p_2^0, \dots, p_M^0]^T$$

عن طريق إهمال الأجزاء التي تحتوي تفاضلات الدرجة الثانية أو الأعلى نحصل على ما يلي :

المعادلة رقم (٥.٨٤)

$$y_i = g(t_i, p) \cong g(t_i, p^0) + \left[\frac{\partial g(t_i, p^0)}{\partial p_1} \frac{\partial g(t_i, p^0)}{\partial p_2} \dots \frac{\partial g(t_i, p^0)}{\partial p_M} \right] \begin{bmatrix} p_1 - p_1^0 \\ p_2 - p_2^0 \\ \dots \\ p_M - p_M^0 \end{bmatrix}$$

حيث تم تحقيق هذه التفاضلات عند $p=p^0$. لاحظ أن هذه المعادلة أصبحت الآن خطية في p. إن البيانات تتعلق ب y_i كما في المعادلة رقم (٥.٧٥). ولذلك ؛ ؛ فإنه باستخدام المعادلة رقم (٥.٨٤) والانتقال إلى رموز المتجهات يمكن كتابة ما يلي :

$$\begin{bmatrix} Z_1 - g(t_1, P^0) \\ Z_2 - g(t_2, P^0) \\ \dots \\ Z_N - g(t_N, P^0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial g(t_1, P^0)}{\partial P_1} & \frac{\partial g(t_1, P^0)}{\partial P_2} & \dots & \frac{\partial g(t_1, P^0)}{\partial P_M} \\ \frac{\partial g(t_2, P^0)}{\partial P_1} & \frac{\partial g(t_2, P^0)}{\partial P_2} & \dots & \frac{\partial g(t_2, P^0)}{\partial P_M} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial g(t_N, P^0)}{\partial P_1} & \frac{\partial g(t_N, P^0)}{\partial P_2} & \dots & \frac{\partial g(t_N, P^0)}{\partial P_M} \end{bmatrix}$$

المعادلة رقم (٥.٨٥)

$$\begin{bmatrix} P_1 - P_1^0 \\ P_2 - P_2^0 \\ \dots \\ P_M - P_M^0 \end{bmatrix} + , \begin{bmatrix} V_1 \\ V_2 \\ \vdots \\ V_N \end{bmatrix}$$

ولذلك ؛ فإن :

المعادلة رقم (٥.٨٦)

$$\Delta z = S \cdot \Delta p + v$$

وذلك باستخدام التحديد الواضح لكل من Δz و S و Δp من المعادلة (٥.٨٥). الآن، وحيث ان Δz معلومة (p^0) معطاة، و z مقاسة) و S يمكن حسابها، فإنه يمكن استخدام الـ WLS لتخمين Δp بالآلية الخطية عن طريق استخدام المعادلة رقم (٥.٦٥) مع التقابل $z \leftrightarrow \Delta z$ و $p \leftrightarrow \Delta p$ و $S \leftrightarrow g$:

المعادلة رقم (٥.٨٦)

$$\Delta \hat{p} = (S^T \Sigma_v^{-1} S)^{-1} S^T \Sigma_v^{-1} \Delta z$$

وعلى ذلك فيمكن الحصول على تخمين جديد ل p كما يلي :

المعادلة رقم (٥.٨٨)

$$p^1 = p^0 + \Delta \hat{p}$$

الآن، ومع p^1 التي تعتبر بالتحديد تخميننا أفضل من p^0 لأن $WRSS(p^1) < WRSS(p^0)$ ، فإنه يمكن إعادة بدء العملية من جديد. هذا النموذج يتم فرضه خطيا حول p^1 ، حيث يمكن الحصول على تخمين جديد p^2 ، وهكذا تستمر العملية حتى تتوقف دالة التكلفة عن النقصان الواضح، مثلا، عندما يكون هناك قيمتان متتابعتان من $WRSS(p)$ في حدود السماح المطلوب.

بمجرد الحصول على \hat{p} ، عن طريق التوازي مع الحالة الخطية، يمكن الحصول على تباين تخمين هذه المعاملات كما يلي :

المعادلة رقم (٥.٨٩)

$$\Sigma_{\hat{p}} \cong (S^T \Sigma_v^{-1} S)^{-1}$$

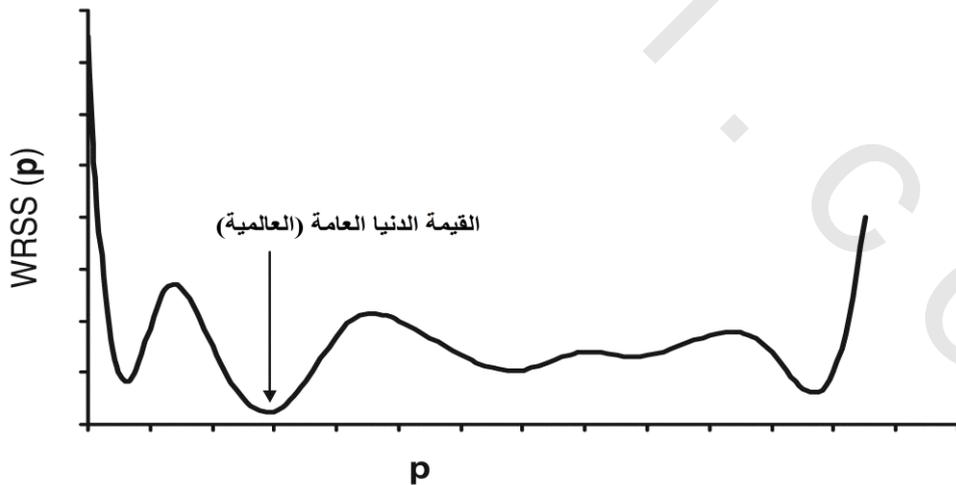
حيث :

المعادلة رقم (٥.٩٠)

$$\begin{bmatrix} \frac{\partial g(t_1, \hat{P})}{\partial P_1} & \frac{\partial g(t_1, \hat{P})}{\partial P_2} & \dots & \frac{\partial g(t_1, \hat{P})}{\partial P_M} \\ \frac{\partial g(t_2, \hat{P})}{\partial P_1} & \frac{\partial g(t_2, \hat{P})}{\partial P_2} & \dots & \frac{\partial g(t_2, \hat{P})}{\partial P_M} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial g(t_N, \hat{P})}{\partial P_1} & \frac{\partial g(t_N, \hat{P})}{\partial P_2} & \dots & \frac{\partial g(t_N, \hat{P})}{\partial P_M} \end{bmatrix} \mathbf{S} =$$

المتبقيات والمتبقيات الموزونة يتم تحديدها مثل الحالة الخطية السابقة.

لقد تم استخدام الآليات الخطية لحل الحالة غير الخطية. وعلى الرغم من ذلك، فإنه من الجدير بالملاحظة أن الحالة غير الخطية تكون أكثر تعقيدا في التناول عن الحالة الخطية، وهذا يعتبر حقيقيا، ليس فقط من وجهة النظر الحسابية، ولكن من المفهوم كنتيجة لوجود القيم الدنيا المحلية لل $WRSS(p)$ وضرورة تحديد تخمين ابتدائي لكل من p و p^0 . لتوضيح هذا التعقيد الإضافي بشكل بياني، دعنا نفترض حالة القيمة العددية الصحيحة باستخدام $WRSS(p)$ كدالة في p كما في الشكل رقم (٥.٧). هناك أكثر من قيمة دنيا لل $WRSS$ ، وهذا بالتأكيد مختلف عن الحالة الخطية، التي تكون فيها قيمة دنيا وحيدة القيم الدنيا الموضحة في الشكل رقم (٥.٧) تسمى القيم الدنيا المحلية. وعلى ذلك، فإن الفرق بين الحالة الخطية وغير الخطية يكون في التراجع الخطي، حيث تكون هناك قيمة دنيا وحيدة في الحالة الخطية لل $WRSS$ بينما في الحالة غير الخطية فقد يكون هناك العديد من القيم الدنيا المحلية لل $WRSS$. من بين هذه القيم الدنيا المحلية، فإن القيمة الصغرى تسمى القيمة الدنيا العامة أو العالمية. إن هذا يستتبعه بعض الآثار الواضحة لاختيار p^0 . للتأكد من أننا لن نصل أو ننتهي عند قيمة دنيا محلية، فإن العديد من القيم المؤقتة أو المترددة ل p^0 يتم استخدامها كنقط بداية.



الشكل رقم (٥،٧) $WRSS$ كدالة في p .

لقد تم توضيح الخطوات اللازمة لتخمين المربعات الصغرى غير الخطية باستخدام طريقة جاوس - نيوتن التكرارية. إن هذا يضع الخطوط العريضة لأساسيات هذا النوع من الخوارزميات التي تتطلب حساب التفاضلات الموجودة في المصفوفة S. إن هذا يتم عادة بالطرق الرقمية باستخدام طريقة الفرق المركزي كمثال على الرغم من وجود الطرق الأخرى مثل طريقة نظام الحساسية. هذا النوع يعرف بأنه خوارزميات طرق التدرج (التفاضل). هناك أيضا الخوارزميات المعدلة رقميا وذات الكفاءة مثل طريقة ليفنبرج - ماركاديت Levenberg-Marquardt التي تعتمد على أساسيات طريقة جاوس - نيوتن وهذه الطرق قد تم تنفيذها بأكثر من أداة من أدوات البرمجة.

نوع آخر من خوارزميات تقليل الـ WRSS التي تم تطبيقها في تخمين معاملات النموذج الفسيولوجي هي الخوارزميات التي لا تتطلب حساب التفاضلات. هذه الخوارزميات تعرف بأنها طرق أو خوارزميات البحث المباشر، وكل من الخوارزميات المحددة والعشوائية من هذا النوع متاحة ومنفذة بأدوات برمجية. من خوارزميات البحث المباشر المحددة خوارزم الطريقة البسيطة. من الجدير التأكيد عليه هو أنه مع طريقة البحث المباشر، فإن حسابات التفاضل لا تكون مطلوبة. إن مقارنة طرق التدرج مع طرق البحث المباشر تكون صعبة وتعتمد على المشكلة التي يتم حلها، كما أن الخبرات الموجودة في تخمين معاملات النموذج الفسيولوجي تفضل طرق الانحدار.

(٤، ٢، ٣، ٥) اختبار درجة النموذج

حتى هذه النقطة، تم فحص مشكلة اختبار إذا كان النموذج المعين عبارة عن وصف مناسب لمجموعة من البيانات أم لا. افترض الآن الحالة التي يكون فيها هناك نماذج مختلفة متاحة، والمشكلة هي اختيار النموذج الذي يحقق أحسن وصف لهذه البيانات. فمثلا، عند أداء النمذجة المتعددة الأسية لمنحنى الاضمحلال التالي:

$$y(t) = \sum_{i=1}^n A_i e^{-\lambda_i t} \quad \text{المعادلة رقم (٥.٩١)}$$

فإن درجة النموذج، بمعنى، العدد n للمكونات الأسية، لا يكون معروفا مقدما. تتم عادة ملاءمة النماذج الأحادية، والثنائية، والثلاثية الأسية على البيانات، ونتائج تخمين المعاملات يتم تحقيقها لاختيار الدرجة المثلى أو القيمة الأفضل للمتغير n.

إن الاعتماد على WRSS وفحص المتبقيات الموزونة فقط لتحديد الدرجة المثلى للنموذج لا تكون مناسبة لأنه مع زيادة درجة النموذج فإن WRSS تقل. فمثلا، عند التعامل مع منحنى اضمحلال أثر بعد الحقن بجرعة معينة، فإن كل كمية أسية إضافية تضاف إلى مجموع الكميات الأسية ستتسبب في نقصان WRSS. وبفسن الطريقة، فإن نموذج المتبقيات سيصبح أكثر عشوائية. على الرغم من ذلك، فإنه في كل مرة تضاف كمية خطية، فإنه سيتم إضافة معاملين، وستقل درجة الحرية بمقدار اثنين. وعلى ذلك، فإنه من البديهي عند مقارنة هيكل نموذج، فإن كل من

الـ WRSS ودرجة الحرية يجب تقييمهما. إن ذلك يتم لاختبار إذا كان تقليل الـ WRSS يعكس حقيقة تمثيل أكثر دقة للبيانات أم إذا كان ذلك مجرد نتيجة لزيادة عدد المعاملات ؛ وبالتالي فإن اختبارات إضافية تكون مطلوبة.

الاختباران اللذان يستخدمان دائما لمقارنة هياكل النموذج هما الاختبار F ، F test، والاختبارات التي تعتمد على أساسيات البخل أو التقدير. سنشرح فيما يلي باختصار النوع الثاني وسنترك للقارى مراجعة الاختبار F في المرجع Cobelli et al.

الاختبارات الأكثر استخداما والتي تعتمد على أساسيات البخل، بمعنى، النموذج الذي يكون الأكثر قدرة على موائمة البيانات بأقل عدد من المعاملات، هي معيار أكاي المعلوماتي AIC، Akaike information criterion، ومعيار شوارز Schwarz criterion، SC. يمكن مقارنة أكثر من نموذج، والنموذج الذي سيكون له أقل معيار يتم اختياره كأحسن نموذج. إذا افترضنا أن أخطاء البيانات تكون غير مترابطة وجاوسية، مع تغاير معلوم لأخطاء القياس، فإن المعايير يمكن كتابتها كالتالي:

$$\text{المعادلة رقم (٥.٩٢)} \quad \text{AIC} = \text{WRSS} + 2.M$$

$$\text{المعادلة رقم (٥.٩٣)} \quad \text{SC} = \text{WRSS} + M.\ln N$$

حيث M هي عدد المعاملات في النموذج، و N هي عدد البيانات. رغم أن الـ AIC والـ SC لها استنتاجات مختلفة، إلا أنهما متشابهان لأن كل منهما منفذ على أساس قياس جودة الملاءمة بالإضافة إلى دالة تكلفة تتناسب مع عدد المعاملات M في النموذج. لاحظ أنه في حالة الـ SC فإن M يتم وزنها بالكمية $\ln N$ ، والذي يكون مهما عندما تكون N كبيرة.

(٥،٤) التحقق من صحة النموذج

إنه ليس من الصعب أن نبني نماذج للأنظمة، الصعوبة تكمن في جعل هذه النماذج دقيقة ويمكن الاعتماد عليها في إجابة الأسئلة المطروحة. لكي يكون النموذج مفيدا، فإنه يجب أن تكون لدينا الثقة في النتائج والتوقعات التي يتم استنتاجها منه، وهذه الثقة يمكن الحصول عليها من التحقق من صحة النموذج. تشمل عملية التحقق على تقييم إذا كان نموذج الحجيرة مناسباً للغرض الذي وضع من أجله أم لا. إن هذه تكون مهمة صعبة وعالية الموضوعية عند نمذجة الأنظمة الفسيولوجية نتيجة أن البديهة وفهم النظام، بجانب بعض العوامل الأخرى، تلعب دورا مهما في هذا التقييم. إنه أيضا من الصعب وضع الصورة الرسمية على المواضيع المتعلقة مثل مصداقية النموذج أو استخدام النموذج خارج حدود الصحة الموضوع على أساسها. لقد بذلت بعض الجهود، على الرغم من ذلك،

لتحقيق المساعدات الرسمية لتقييم قيمة نماذج الأنظمة الفسيولوجية (7) إن معايير الصحة وخطط التحقق من الصحة لنماذج الأنظمة الفسيولوجية التي تأخذ في الاعتبار تعقيدات هيكل النموذج والامتداد لبيانات التجربة المتاحة موجودة بشكل جيد. إن المقدرة على التحقق من النموذج اعتماداً على قياس معاملات النظام عن طريق طرق تجريبية غير معتمدة تكون على جانب كبير من الأهمية. إن النموذج المحقق لا يكون بالضرورة نموذجاً حقيقياً؛ لأن كل النماذج يكون لها نطاق تحقيق، وإنه من الخطورة أو المجازفة أن نستخدم النموذج خارج حدود المساحة التي تم تحقيقه داخلها.

(٥،٥) المحاكاة

افتراض أن أحدهم يريد أن يرى كيف سيتصرف النظام تحت أو كاستجابة لإثارة معينة، ولكنه من غير الممكن أو من غير المناسب أن ننفذ هذه التجربة المطلوبة. إذا كان هناك نموذج محقق للنظام متاحاً، فإنه يمكن أداء تجربة على النموذج عن طريق استخدام الحاسب لنرى رد فعل النظام، وهذا هو ما يسمى المحاكاة. لذلك؛ فإن المحاكاة هي طريقة آمنة وغير مكلفة لإجراء التجارب على النظام. من الواضح أن قيمة نتائج المحاكاة ستعتمد تماماً على جودة التحقق من صحة نموذج النظام.

بمجرد استنتاج نموذج كامل، بما في ذلك تخمين أو توقع كل المعاملات المجهولة واختبار تحقيقه بالترابط مع نطاق التطبيق المطلوب، فإنه من الممكن الآن استخدام ذلك كأداة للمحاكاة. تشتمل المحاكاة على الحاسب على حل النموذج (بمعنى، المعادلات التي تمثل بناء النموذج) لفحص سلوك خرجيه. إن هذا قد يكون تماماً السياق الزمني لواحد أو أكثر من متغيرات النظام، بمعنى آخر، أننا نجري تجارب على الحاسب على النموذج في الحقيقة يمكن استخدام المحاكاة إما في أثناء عملية بناء النموذج وإما بعد اكتمال النموذج. في أثناء بناء النموذج، يمكن استخدام المحاكاة لتوضيح بعض الأشياء في النظام أو جزء منه لتحديد إذا كان النموذج المفترض قد يكون مناسباً أم لا. يمكن عمل ذلك عن طريق مقارنة استجابة النموذج مع البيانات التجريبية من نفس الموقف. عند إجراء المحاكاة على نموذج كامل ومحقق، فإنه يعطي استجابة خرج ينتج عنها معلومات خاصة بسلوك النظام. اعتماداً على الغرض من النمذجة، فإن هذه المعلومات تساعد في وصف النظام، أو توقع سلوكه، أو تعطي مفاهيم أو شروحات إضافية.

لماذا نقوم بإجراء المحاكاة على الحاسب؟ قد تكون الإجابة عن هذا السؤال أنه من غير الممكن، أو غير المناسب، أو غير المريح، أو غير المطلوب أداء تجارب محددة على النظام (مثلاً قد لا يمكن إجراؤها على الإطلاق، لأنها صعبة جداً، أو أنها مكلفة جداً، أو أنها خطيرة جداً، أو أنها غير قانونية، أو أنها قد تأخذ وقتاً طويلاً للحصول على النتائج)، لذلك؛ فإننا نحتاج لطريقة بديلة لإجراء التجارب على النموذج. إن المحاكاة توفر هذه

الطريقة البديلة التي تتغلب على المعوقات السابقة. مثل هذه التجارب يمكنها أن توفر معلومات تكون مهمة بالترابط مع الغرض من النمذجة.

لأداء محاكاة على الحاسب، لابد سنحتاج إلى نموذج حسابي يكون كاملاً من حيث معاملاته التي يتم تعيينها والتي يكون لها أحوال ابتدائية لجميع المتغيرات. إذا كان النموذج غير كامل بمعنى أنه هناك بعض المعاملات غير المحددة القيمة، فإنه يجب استخدام طريقة تخمين رسمية للحصول على مثل هذه القيم، وبعدها يمكن بناء النموذج على الحاسب إن هذا يتم افتراضه بناء على أن معادلات النموذج لم يمكن حلها تحليلياً وأن الحل العددي للنظام لا مفر منه.

يتم حل النموذج على الحاسب، وعملية الحل هذه تعطي كل المدي الزمني لمتغيرات النظام. بالمعنى التقني، إن التنفيذ على الحاسب يتم باستخدام لغة برمجة قياسية مثل الفورتران أو الـ C أو استخدام برمجية محاكاة متخصصة مثل الـ MATLAB.

(٥،٦) حالة دراسية

لتوضيح الخطوات السابقة التي تم شرحها، سنفترض مجموعة البيانات التالية، والتي سيتم وصفها بمجموعة من الأسس. في شرحنا السابق، ركزنا على النماذج الحسابية، وعلى الرغم من ذلك فإنه عند البدء من البداية، فإنه يكون من الحكمة مواءمة البيانات مع مجموعة من الدوال الأسية لأن ذلك يعطي مفتاحاً أو دليلاً على عدد الحجيرات التي سيتم طلبها في النموذج.

افتراض البيانات المعطاة في الجدول رقم (٥،١)، هذه البيانات تمثل أثر لتركيز جلوكوز إشعاعي يتم قياسه في البلازما بعد حقن هذا الأثر عند الزمن صفراً الزمن المقاس بالدقائق [8]، وقياسات البلازما هي المكونات في الدقيقة لكل ميلي لتر. لقد تم إجراء التجربة على شخص عادي في الحالة القاعدية لاختيار درجة النموذج المتعدد الأسس الذي يعطي أفضل وصف لهذه البيانات، فإنه يمكن فرض نماذج من الدرجة الأولى والثانية والثالثة الأسية كما يلي:

المعادلة رقم (٥.٩٤)

$$y(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t}$$

المعادلة رقم (٥.٩٥)

$$y(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t}$$

المعادلة رقم (٥.٩٦)

$$y(t) = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + A_3 e^{-\lambda_3 t}$$

إن أخطاء القياس يفترض أن تكون تراكمية :

المعادلة رقم (٥.٩٧)

$$z_i = y_i + v_i$$

حيث الأخطاء v_i يفترض أنها مستقلة، وجاوسية ولها متوسط يساوي صفر، وقيمة محددة بالتجربة للانحراف المعياري كالتالي :

المعادلة رقم (٥.٩٨)

$$SD(v_i) = 0.02 z_i + 20$$

الجدول رقم (٥،١) بيانات البلازما من تجربة الأثر الإشعاعي .

Time	Plasma	Time	Plasma
2	3993.50	99.87	2252.00
4	3316.50	86.33	2169.50
5	3409.50	88.19	2128.50
6	3177.50	83.55	2085.00
7	3218.50	84.37	2004.00
8	3145.00	82.90	1879.00
9	3105.00	82.10	1670.00
10	3117.00	82.34	1416.50
11	2984.50	79.69	1333.50
13	2890.00	77.80	1152.00
14	2692.00	73.84	1080.50
15	2603.00	72.06	1043.00
17	2533.50	70.67	883.50
19	2536.00	70.72	832.50
21	2545.50	70.91	776.00
23	2374.00	67.48	707.00
25	2379.00	67.58	

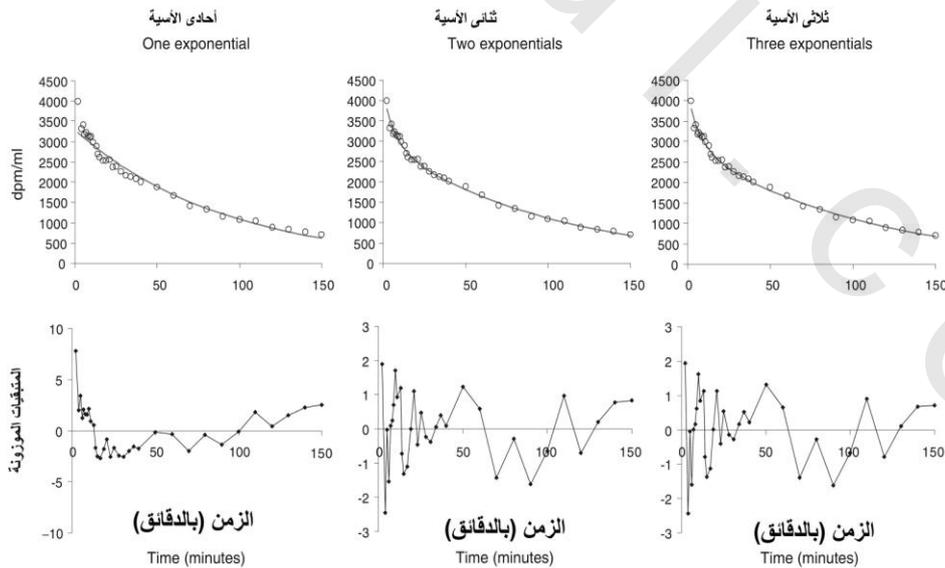
هذه القيم موضحة بمصاحبة كل وحدة بيانات في الجدول رقم (٥.١).مطلوب موازنة النماذج الثلاثة مع البيانات عن طريق تطبيق التراجع غير الخطي الموزون مع اختيار الأوزان مساوية لمعكوس التباين.رسومات البيانات وتوقعات النموذج مع المتبقيات الموزونة المقابلة موضحة في الشكل رقم (٥.٨)، ومعاملات النموذج موضحة في الجدول رقم (٥.٢).

بفحص الجدول رقم (٥.٢) يمكن رؤية أن كل المعاملات يمكن تقديرها بدقة مقبولة في النماذج الأسية الأحادية والثنائية الدرجة، بينما معاملات نموذج الدرجة الثالثة تكون غير مؤكدة إن ذلك يعني أن نموذج الدرجة الثالثة لا يمكن حله بالدقة المطلوبة من البيانات.في الحقيقة، أن الأس من الدرجة الأولي يكون سريعاً جداً، $\lambda_1=4.6\text{min}^{-1}$ ؛ مما يعني أنها تتلاشي عملياً بعد زمن أول وحدة بيانات بمقدار دقيقتان.الكميتان الأسيان الآخرين لهما قيما مماثلة للقيم التي تم الحصول عليها من النموذجين الأسيين. بالإضافة لذلك؛ ، فإن التخمينات

النهائية ل A_1 و λ_1 تعتمد أيضا على التخمينات الأولية، بمعنى، أنه مع البدء من نقط بداية مختلفة في فراغ المعاملات، فإن خطوات التراجع غير الخطي ستعطي تخمينات نهائية مختلفة بينما تعطي قيما متشابهة لل WRSS. لذلك؛ فإن النموذج الأسي الثلاثي لا يمكن تحديده عدديا ويمكن إهماله في هذه المرحلة.

يمكن الآن مقارنة مواءمة النماذج الأسية الأحادية والثنائية. إن العشوائية في المتبقيات للنموذج الأحادي تكون مؤكدة لأن الرسم يوضح فترات زمنية طويلة من المتبقيات المتعاقبة التي لها نفس الإشارة. إن مسار الاختبار يسمح باختبار عدم الخطية رسميا، ومن قيم Z ، يمكن استنتاج أن المتبقيات للنموذج ثنائي الأسية تكون متوافقة مع افتراض الاستقلال لأن قيمة Z تقع في خلال مدى القبول 5% (1.96، -1096)، أو في المقابل، فإن القيمة P عالية. وعلى العكس، فإن القيمة Z للنموذج أحادي الأسية يبين أن افتراض الاستقلالية يجب إهماله، مع $P < 0.5\%$.

معظم المتبقيات للنموذج ثنائي الأسية تقع بين 1 و -1، والذي يبين أنها تكون متوافقة مع الافتراضات عن التباين في خطأ القياس على الجانب الآخر، فإن القليل فقط من المتبقيات للنموذج أحادي الأسية تقع في هذا المدى لاختبار إذا كانت المتبقيات الموزونة لها وحدة تباين، كما هو متوقع إذا كان النموذج والافتراضات على التباين في خطأ القياس صحيحة، فإن اختبار ال X^2 يمكن تطبيقه بالنسبة للنموذج أحادي الأسية، فإن درجة الحرية $df = N - M = 31$ ، والمستوى المعنوي يساوي 5%، ونطاق القبول يكون 16.8 و 47.0. بما أن ال WRSS تكون أكبر من الحد الأعلى 47.0K، فإن افتراض أن تباين المتبقيات يجب إهماله مع $P < 0.5\%$. بالنسبة للنموذج ثنائي الأسية، فإن قيم ال P تكون أعلى وتقع ال WRSS في نطاق ال 5% (16.05، 45.72)؛ مما يبين أن المتبقيات تكون متطابقة مع فرض تباين الوحدة ال WRSS تتناقص كما هو متوقع، عندما يتزايد عدد المعاملات في النموذج.



الشكل رقم (٥،٨) أحسن مواءمة للبيانات المعطاة في الجدول رقم (٥،١) للنماذج أحادية وثنائية وثلاثية الأسية مع رسم المتبقيات الموزونة في كل حالة. المعاملات الأسية والقيم المميزة لكل نموذج معطاة في الجدول رقم (٥،٢).

الجدول رقم (٥،٢) تخمين معاملات النماذج أحادية وثنائية وثلاثية الأسية (أنظر النص لمزيد من الشرح).

	أحادي الأسية	ثنائي الأسية	ثلاثي الأسية
A_1	3288 (1%)	1202 (10%)	724866 (535789%)
λ_1	0.0111 (1%)	0.1383 (17%)	4.5540 (7131%)
A_2		2950 (2%)	1195 (14%)
λ_2		0.0098 (3%)	0.1290 (14%)
A_3			2925 (2%)
λ_3			0.0097 (3%)
Run test:	Z value	-5.13	-1.51
	5% region	[-1.96,1.96]	[-1.96,1.96]
	P value	<0.5%	>6%
χ^2 test	WRSS	167.1	32.98
	5% region	[16.8,47.0]	[16.0,45.7]
	P value	<0.5%	>20%
F test	F ratio	2 vs 1: 29.59 5% region [0,3.33] P value <0.5%	
AIC		171.10	40.98
SC		174.09	46.97

الاختبار F يوضح أن النموذج ثنائي القطبية يقلل الـ WRSS بوضوح عند مقارنته بالنموذج أحادي الأسية لأن قيم الـ F تكون أكبر من $F_{\max}=3.33$ (محققة للمستوى 5% من التوزيع $F_{29,59}$). يمكن استنتاج خلاصة مشابهة من الـ AIC والـ SC والذي يفترض قيمها المنخفضة للنموذج الثنائي الأسية.

(٥،٧) تكميم الصور الطبية

بالوصول بطرق نمذجة الحجيرات إلى أرض صلبة، يمكننا الآن أن نتقل إلى شرح تطبيقاتها في تكميم الـ PET الوظيفي للمخ وبيانات صور الـ MRI.

(٥،٧،١) التصوير المقطعي بالانبعاث البوزيتروني

سنشرح فيما يلي بعض الـ PET الكلاسيكية لنماذج الحجيرات التي تتطلب دم شرياني أو دالة دخل بلازمية (بمعنى، أن تركيز النشاط الإشعاعي المقاس في الدم يتم استخدامه كدخل للنظام). بالنسبة لدراسات المستقبلات الارتباطية، هناك بدائل اجتياحية أقل، والتي يطلق عليها نماذج الأنسجة المرجعية مثل هذه التي تم شرحها عن طريق لاميرتسما et al (Lammertsma et al, 10, 9)، ولكن نظرا لضيق المساحة فلن نشرحها هنا.

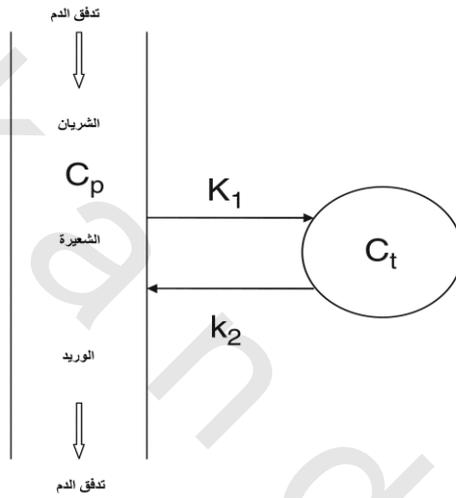
(٥،٧،١،١) تدفق الدم

الشكل رقم (٥،٩) يوضح النموذج المستخدم. معادلة النموذج هي :

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - k_2 C_t(t) \quad C_t(0) = 0$$

المعادلة رقم (٥،٩٩)

حيث C_t هي تركيز الأثر في النسيج، و C_p هي تركيز الأثر في البلازما الشريانية، و K_1 و k_2 هما ثوابت المعدل الحركي من الدرجة الأولى. في العادة يتم قياس تركيزات الأثر بالوحدات [nCi/ml] أو بالوحدات [kBq/ml]، وزمن الاكتساب بالدقائق. وبالتالي؛ فإن K_1 تكون بالـ [ml_{plasm}/ml_{tissue}/min] أو باختصار [ml/ml/min]، و k_2 بالـ [min⁻¹].



الشكل رقم (٥،٩) نموذج حجيرة النسيج الوحيدة.

بعد هذه المقدمة عن أثر الـ PET، فإن التركيز الكلي للنشاط الإشعاعي المقاس بماسح الـ PET، $C(t)$ ، يكون هو مجموع النشاط النسيجي في منطقة الاهتمام، ROI، أو في الفوكسل، وجزء معين من تركيز الأثر الدموي يعطى بالعلاقة:

$$C(t) = (1-V_b) \cdot C_t(t) + V_b \cdot C_b(t)$$

المعادلة رقم (٥،١٠٠)

حيث V_b هو جزء الحجم المقاس المشغول بالدم، و C_b هو تركيز الأثر في كل الدم. معاملات النموذج الثلاثة يمكن تحديدها بطريقة وحيدة مبدئياً ويمكن تقديرها عن طريق المربعات الصغرى الموزونة وغير الخطية. في التصوير العصبي بالـ PET (11)، نتيجة أن أحجام الدم في المخ البشري تكون قليلة، من ٢٪ حتى ٤٪ فإن تأثير حجم الدم يمكن إهماله.

يتم استخدام هيكل هذا النموذج لتكميم تدفق الدم باستخدام أثر الـ PET للـ $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ الحر الانتشار وعن طريق الفرض التالي :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٠١)} \quad K_1 = F$$

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٠٢)} \quad k_2 = \frac{F}{\lambda}$$

حيث F هي معدل تدفق الدم لكل وحدة كتلة للنسيج، و λ هي معامل تجزي النسيج: الدم. لقد تم تحديد معامل التجزىء أصلا على أنه نسبة تركيز الدم النسيجي للدم الوريدي في الـ PET، يقصد بمعامل التجزىء أنه نسبة التركيز بين حجيرة النسيج والبلازما الشريانية عند الاتزان، $\lambda = \frac{C_t}{C_{p|equilibrium}} = K_1/k_2$ ، ويطلق عليها بصحة أكثر حجم التوزيع، ويعطى لها الرمز V_d على العموم. وعلى الرغم من ذلك، فإنه عادة في تكميم الـ PET الـ $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ، فإن النسبة $\lambda = K_1/k_2$ يطلق عليها معامل التجزىء.

في تكميم صور الـ PET الـ $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ، فإن نشاط أثر البلازما يتم الحصول عليه عن طريق أخذ عينات أوتوماتيكيا أو آليا. في هذه الحالة، فإن التأخير والتفرق يؤثران على نشاط البلازما المقاس وبالتالي على تخمين المركبات. على الرغم من ذلك، فإن الانحياز المقدم بسبب التأخير والتشتت يمكن أخذها في الحسبان عن طريق الفرض التالي (12):

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٠٣)} \quad = \frac{1}{d} \int_0^t C_p(\tau + \Delta t) e^{-\frac{1}{d}(t-\tau)} d\tau$$

حيث Δt هو التأخير بالدقيقة، و d هي قيمة التشتت بالدقيقة. بحل المعادلة (٥.١٠٣) باستخدام قيما معلومة لكل من d و Δt ، فإنه يمكننا استنتاج منحنى مصحح $C_p(t)$ للنشاط مع الزمن غير متأثرا بالتأخير والتشتت ويمكن الحصول على قيم غير منحازة للمعاملات للتدفق الدموي ومعامل التجزىء. نتيجة التعارض بين C_p المقاس و C_p الذي يمكن إهماله بعد القليل من الدقائق، فإن تصحيح كل من التأخير والتشتت لن يؤثر على القيم المتوقعة للمعاملات في دراسات الـ PET التي يكون لها فترة مكوث مقدارها ٦٠ دقيقة أو أكثر. ولذلك؛ فإنه في هذه الحالة يتم إهمال التعارض بين C_p المقاسة و C_p .

(٥،٧،١،٢) التمثيل الغذائي للجلوكوز

نموذج الحجرتين النسيجي المقترح عن طريق سوكولوف Sokoloff في عام ١٩٧٧ [13] تم تطويره لغرض دراسات التصوير بالراديو الآلية autoradiographic في المخ باستخدام $[^{14}\text{C}]$ -2 مع الجلوكوز المؤكسج؛ وبالتالي يستخدم لدراسات الـ PET في استخدام الجلوكوز مع $[^{18}\text{F}]\text{fluorodeoxyglucose}$ ، و $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ الـ $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ هو

مكافئ للجلوكوز الذي يعبر الدم - والحاجز المخي عن طريق حاملات قابلة للتشبع خلال عملية نقل التي تتسارع مع الجلوكوز لنفس الحامل. بمجرد وصوله للنسيج، فإن $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ، مثل الجلوكوز، يمكن أن ينتقل مرة أخرى للبلازما أو تتم فسفرته phosphorylated. الشكل رقم (٥.١٠) يبين هيكل هذا النظام، حيث C_p هو $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ، و C_m هو تركيز البلازما الشريانية، C_e هو تركيز النسيج المخي، C_m هو تركيز المخيفي النسيج، و K_1 [ml/100gr/min or ml/ml/min] و k_2 [min⁻¹] هي ثوابت معدل انتقال $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ عبر الغشاء الشعيري الأمامي والعكسي على التوالي، و k_3 [min⁻¹] هي ثابت معدل فسفرة $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$. معادلات النموذج ستكون كما يلي:

$$\frac{dC_e(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_e(t) C_e(0) = 0 \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٠٤)}$$

$$\frac{dC_m(t)}{dt} = k_3 C_m(t) C_m(0) = 0 \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٠٥)}$$

التركيز الكلي للنشاط الإشعاعي المقاس عن طريق ماسح PET، $C(t)$ ، يساوي مجموع النشاط النسيجي في منطقة الاهتمام ROI أو في الفوكسل، وجزء معين من تركيز الأثر الدموي:

$$C(t) = (1 - V_b) \cdot (C_e(t) + C_m(t)) + V_b \cdot C_b(t) \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٠٦)}$$

حيث V_b هو الجزء المقاس من الحجم المشغول بالدم، و C_b هو تركيز الأثر في الدم كله. كل الأربعة معاملات، $[K_1, k_2, k_3, V_b]$ يمكن تحديدها بصورة فريدة مقدما. من الجدير بالملاحظة أن معاملات النموذج تعكس حركة $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ وليس حركة الجلوكوز. وعلى الرغم من ذلك، فإنه من توقع معاملات الـ $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ يمكن استنتاج معدل التمثيل الغذائي المخي لاستهلاك الجلوكوز، CMR_{glu} من المعادلة التالية:

$$\text{CMR}_{glu} = \frac{K_1 k_3 C_p^{glu}}{k_2 + k_3 LC} \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٠٧)}$$

حيث C_p^{glu} هو تركيز الجلوكوز في البلازما الشريانية [mg/dl] و LC هو ثابت كتلة بدون وحدات (بمعنى، أنه المعامل الذي يصف العلاقة بين مكافئ الجلوكوز $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ والجلوكوز نفسه). الثابت LC يعطى بالعلاقة:

$$LC = \frac{E^{FDG}}{E^{GLU}} \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٠٨)}$$

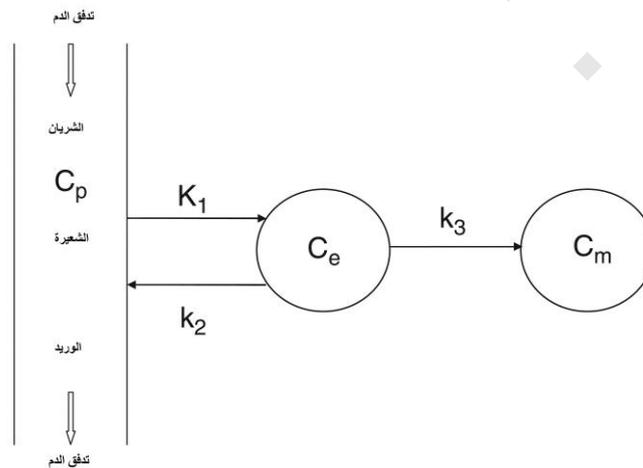
حيث E^{GLU} و E^{FDG} هما استخلاص كل من $[^{18}F]FDG$ والجلوكوز على التوالي. الـ LC في المخ البشري وفي الظروف الفسيولوجية العادية يكون له قيمة في المدى 0.85 [14، 15] من تخمين معاملات النموذج، من الممكن أيضا أن نستنتج التوزيع الحجمي الحجيري C_e كما يلي:

$$V_d = \frac{K_1}{k_2+k_3} \left[\frac{ml}{100gr} \right] \text{ or } \left[\frac{ml}{ml} \right]$$

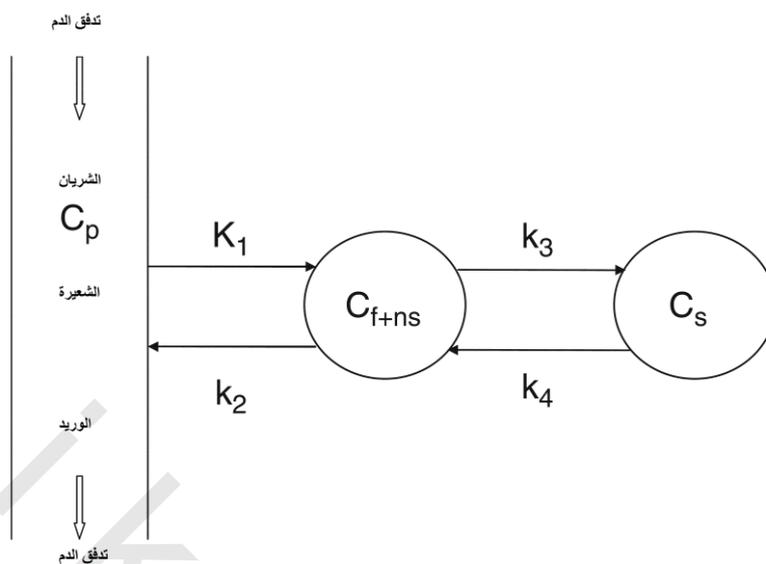
المعادلة رقم (٥.١٠٩)

(٥،٧،١،٣) تغليف المستقبلات

يسمح الـ PET بدراسة كثافة واتحاد المستقبلات في المخ. تكميم نظام المستقبلات المتحددة يكون ذو أهمية أساسية ليس فقط لفهم كيفية عمل المخ (مثلا، كيفية أداء الأوامر المختلفة ورد الفعل على المؤثرات)، ولكن أيضا في فحص بعض الأمراض المهمة مثل أمراض الزهايمر وباركنسون. في السنوات الأخيرة، أصبح الـ PET أداة متصاعدة الاستخدام لتكميم المعاملات المهمة مثل كثافة المستقبلات. من أشهر النماذج المستخدمة نموذج النسيج الثنائي الموضح في الشكل رقم (٥.١١)، حيث C_{f+ns} هو التركيز النسيجي الحر وغير المرتبط بالضرورة في الـ PET المتحد، و C_s هو تركيز النسيج لليجند مرتبط معين. المعاملات $K_1 [ml \cdot ml^{-1} \cdot min^{-1}]$ و $k_2 [min^{-1}]$ تمثل ثابت معدل انتقال الليجند من البلازما للنسيج والعكس، و $k_3 [min^{-1}]$ تمثل معدل انتقال الأثر إلى الحجيرة المرتبطة، و $k_4 [min^{-1}]$ هو العودة من الحجيرة المرتبطة إلى الحجيرة الحرة وغير المرتبطة. في الحقيقة، فإن نموذج الحجيرة المكثف لدراسات ليغند الـ PET يتطلب ثلاث حجيرات كما هو موضح في الشكل رقم (٥.١٢) حيث C_p هو تركيز البلازما الشريانية المصححة للتمثيل الغذائي، و C_f هو تركيز الليجند الحر، و C_{ns} هو تركيز الليجند غير المحدد الارتباط، و C_s هو تركيز الليجند المحدد الارتباط. معادلات النموذج هي كما يلي:



الشكل رقم (٥.١٠) نموذج الحجيرة النسيجي الثنائي.



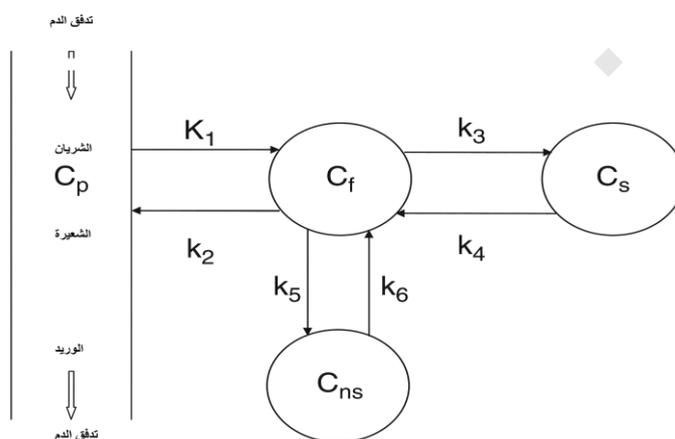
الشكل رقم (٥،١١) نموذج الحجيرة النسيجي الثنائي.

$$\frac{dC_f(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3 + k_5) C_f(t) + k_4 C_s(t) + k_6 C_{ns}(t)$$

المعادلة رقم (٥،١١٠)

$$\frac{dC_s(t)}{dt} = k_3 C_f(t) - k_4 C_s(t)$$

مع القيم الابتدائية $C_f(0)=C_s(0)=C_{ns}(0)=0$ و K_1 [ml/ml/min] هي ثابت معدل الانتقال من البلازما إلى حجيرة نسيج الليجند الحر، و k_2, k_3, k_4, k_5, k_6 [min^{-1}] هي ثوابت معدل انتقال الليجند من النسيج إلى البلازما وفي داخل النسيج.



الشكل رقم (٥،١٢) نموذج الحجيرة النسيجي الثلاثي.

من أجل الفهم الجيد للمعنى الفسيولوجي للمعاملات k_3 و k_4 دعنا نفترض أن ارتباط الليجند لمواقع المستقبلات يمكن وصفه على أنه تفاعل ثنائي الجزيء كما يلي:



حيث L تمثل الليجند، و R هي موقع المستقبل، و LR هي ناتج الارتباط، k_{on} هي معدل اتحاد الليجند مع مواقع المستقبلات، و k_{off} هو معدل انحلال ناتج التفاعل المحدد الارتباط. طبقاً للرموز الموجودة في الشكل رقم (٥.١٢) نرى أن C_s و C_f تمثل L و LR على التوالي. لذلك:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١١٢)} \quad \frac{dC_s(t)}{dt} = k_{on}C_f(t)C_r(t) - k_{off}C_s(t)$$

حيث C_r تمثل تركيز المستقبلات. إذا كانت B_{max} تمثل العدد الكلي لمواقع التفاعلات المتاحة، فإن:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١١٣)} \quad B_{max} = C_s + C_r$$

وإذا كان الليجند موجوداً في تركيز الأثر، فإن التركيز C_s يكون مهملاً؛ وبالتالي فإن:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١١٤)} \quad B_{max} \approx C_r$$

والمعادلة رقم (٥.١١٢) تصبح:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١١٥)} \quad \frac{dC_s(t)}{dt} = k_{on}B_{max}C_f(t) - k_{off}C_s(t) = k_3C_f(t) - k_4C_s(t)$$

حيث $k_4 = k_{off}$ و $k_3 = k_{on}B_{max}$.

من المعاملات المهمة أيضاً ثابت ارتباط الاتزان K_d ، والتي يتم تحديدها بتفاعل الليجند مع المستقبل في حالة الاتزان كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١١٦)} \quad K_d = \frac{C_s}{C_r C_f} = \frac{k_{on}}{k_{off}}$$

قياسات PET هي ناتج الأثر الموجود في النسيج والموجود في الدم في منطقة الاهتمام. بالتالي ؛ فإن معادلة القياس لنموذج الحجيرة النسيجي الثلاثي ستكون :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١١٧)} \quad C(t) = (1 - V_b)(C_f(t) + C_{ns}(t) + C_s(t)) + V_b C_b(t)$$

حيث C_b هو تركيز الأثر في كل الدم، و V_b هو الجزء من حجم القياس المشغول بالدم. على الرغم من ذلك فإن نموذج النسيج الثلاثي غير وحيد التحديد المبدئي، وبالذات، أنه يسمح بحلين لكل معامل. لكي نؤكد على التحديدية الوحيدة، فإنه في العادة يتم افتراض أن معدلات الاستبدال بين النسيج الحر وتجمعات الارتباط غير المحدد تكون سريعة بما فيه الكفاية (بالمقارنة مع المعدلات الأخرى للنموذج) بحيث أن نموذج الحجيرة الثلاثي يؤول إلى نموذج النسيج الثنائي حيث $C_{f+ns}(t) = C_f(t) + C_{ns}(t)$ هو تركيز الأثر الحر وغير محدد الارتباط. لهذا السبب، فإن نموذج النسيج الثنائي هو الأكثر استخداماً لتكميم دراسات ارتباط المستقبلات. معادلتا النموذج النسيجي الثنائي هما :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١١٨)} \quad \frac{dC_{f+ns}(t)}{dt} = k_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_{f+ns}(t) + k_4 C_s(t)$$

مع القيم الابتدائية $C_{f+ns}(0) = C_s(0) = 0$ و :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١١٩)} \quad k_3 = k_{on} B_{max} f$$

حيث f تعطى بالمعادلة التالية :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٢٠)} \quad F = \frac{C_f}{C_f + ns} = \frac{C_f}{C_f + C_{ns}} = \frac{C_f}{C_f(1 + \frac{C_{ns}}{C_f})} = \frac{1}{1 + \frac{K_5}{K_6}}$$

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٢١)} \quad C(t) = (1 - V_b)(C_{f+ns}(t) + C_s(t)) + V_b C_b(t)$$

الآن أصبح النموذج قابلاً للتحديد الفريد مبدئياً، بالإضافة إلى k_1, k_2, k_3, k_4, V_b ، من الممكن أيضاً تقدير إمكانية أو جهد الاتحاد BP، binding potential :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٢٢)} \quad BP = f \frac{B_{max}}{K_d} = \frac{k_3}{k_4}$$

وأحجام التوزيع ستكون كما يلي :

المعادلة رقم (٥.١٢٣)

$$V_{d-Cf+ns} = \left. \frac{C_{f+ns}}{C_p} \right|_{equilibrium} = \frac{K_1}{k_2}$$

المعادلة رقم (٥.١٢٤)

$$V_{d-Cf+cs} = \left. \frac{C_s}{C_p} \right|_{equilibrium} = \frac{K_1 k_3}{k_2 k_4}$$

المعادلة رقم (٥.١٢٥)

$$V_d = \left. \frac{C_s + C_{f+ns}}{C_p} \right|_{equilibrium} = \frac{K_1}{k_2} + \frac{K_1 k_3}{k_2 k_4} = \frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right)$$

عندما تكون منطقة خالية من مستقبلات معينة، فإن نموذج الحجيرة المزدوج ينهار إلى نموذج أحادي نسيجي لأنه في هذه الحالة $k_3=k_4=0$ وحجمها التوزيعي الكلي V_d يعطى بالعلاقة $V_d^{void} = K_1/k_2$ في هذه الحالة، بمعنى، في وجود مناطق خالية من مستقبلات معينة BP في منطقة أو فوكسيل بها مستقبلات معينة يمكن تخمينها من:

المعادلة رقم (٥.١٢٦)

$$BP = \frac{V_d - V_d^{void}}{V_d^{void}} = \frac{\frac{K_1}{k_2} \left(1 + \frac{k_3}{k_4} \right) - \frac{K_1^{void}}{k_2^{void}}}{\frac{K_1^{void}}{k_2^{void}}} = \left[\text{assuming } \frac{K_1}{k_2} = \frac{K_1^{void}}{k_2^{void}} \right] = \frac{K_3}{K_4}$$

للحصول على معاملات نموذج غير منحازة، فإنه ليس مطلوباً فقط اختيار النموذج الأكثر مناسبة أو الأكثر كفاءة لليجند PET معين، ولكن يجب الحرص الخاص عند تناول الممثلات الغذائية التي قد توجد في قياسات البلازما. بالاختلاف مع بيانات البلازما $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ و $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ، فإن التمثيل الغذائي للأثار الأخرى، وبالذات المستخدمة في الدراسات الارتباطية، تؤدي دائماً إلى ممثلات غذائية معلمة في البلازما. في هذه الحالة، وباستخدام نموذج المعادلة رقم (٥.١١٨) فإنه يجب فرض أن الممثلات الغذائية لا تدخل إلى النسيج وأن هذه الممثلات يجب إزالتها من قياسات الدم قبل تحديد معاملات النموذج.

(٥،٧،٢) تعليم أو توسيم الدوران الشرياني - التصوير بالرنين المغناطيسي

إن تكميم صور توسيم الدوران الشرياني arterial spin labeling, ASL يسمح بالحصول على تدفق الدم المخي cerebral blood flow, CBF [17، 16] يعتمد الـ ASL على فكرة التوسيم أو وضع علامة مغناطيسية على الدم المتدفق في الشرايح تحت الاهتمام [17، 16] نتيجة أن الدم يتبادل مع الماء الموجود في الأنسجة، مغيراً الخواص المغناطيسية للنسيج، فإنه يمكن توليد صورة موزونة الرذاذ عن طريق طرح صورة يكون فيها الدوار الداخل قد تم توسيمه من صورة أخرى لم يتم توسيم الدورات فيها. في صورة هذه الشريحة، فإن نشوء المغنطة النسيجية يمكن وصفها عن طريق معادلة بلوش Bloch المعدلة التالية:

المعادلة رقم (٥.١٢٧)

$$\frac{dM_t(t)}{dt} = \frac{M_t^0 - M_t(t)}{T_{1t}} + CBF[m_a(t) - m_v(t)]$$

حيث M_t هي المغنطة الطولية للنسيج المخي لكل وحدة كتلة، و m_t^0 هي المغنطة للنسيج التام الاسترخاء لكل وحدة كتلة، و T_{1t} هو زمن الاسترخاء الطولي لماء النسيج المخي، و CBF هو التدفق الدموي (رذاذ) ($ml\ 100g^{-1}\ min^{-1}$)، و m_a هي مغنطة الماء في التدفق الشرياني الدموي الداخل لكل وحدة حجم للدم، و m_v هو الكمية المقابلة للتدفق الدموي الخارج من الوريد. عند الاتزان يمكن كتابة ما يلي:

$$m_v^0 = m_a^0 = m_a(t) = \frac{M_t^0}{\lambda} \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٢٨)}$$

حيث λ هي معامل التجزء للدم المخي، والتي تمثل الفرق بين تركيزات المياه في الدم وفي النسيج. بفرض التبادل التام بين الدم ومياه النسيج يمكن كتابة:

$$m_v(t) = \frac{M_t(t)}{\lambda} \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٢٩)}$$

ومنها يمكن كتابة:

$$\frac{dM_t(t)}{dt} = \frac{M_t^0 - M_t(t)}{T_{1t}} + rCBF \left[\frac{M_t^0}{\lambda} - \frac{M_t(t)}{\lambda} \right] = \left(\frac{1}{T_{1t}} + \frac{rCBF}{\lambda} \right) M_t^0 - \left(\frac{1}{T_{1t}} + \frac{rCBF}{\lambda} \right) M_t(t)$$

المعادلة رقم (٥.١٣٠)

بكتابة:

$$T_{1tapp} = \left[\frac{1}{T_{1t}} + \frac{rCBF}{\lambda} \right]^{-1} \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٣١)}$$

نحصل على:

$$\frac{dM_t(t)}{dt} = \frac{1}{T_{1app}} M_t^0 - \frac{1}{T_{1app}} M_t(t) \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٣٢)}$$

بفرض أن نبضة اختيار الشريحة المنعكسة قد تم تطبيقها عند الزمن $t=0$ على المغنطة النسيجية، فإن المعادلة رقم (٥.١٣٢) تعطي الآتي:

$$M_t(t) = M_t^0 [1 - 2e^{-t/T_{1app}}] \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٣٣)}$$

بمجرد تخمين T_{1app} ، يمكن الحصول على CBF من المعادلة التالية :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٣٤)} \quad CBF = \frac{\lambda}{T_{1app}} \left(1 - \frac{M_t^{lab}}{2M_t^0} \right)$$

حيث M_t^{lab}/M_t^0 هي نسبة المغنطة مع وبدون تشبع الدوران الشرياني، وعلى الخصوص فإن M_t^{lab} هي المغنطة النسيجية بعد أن تصل إلى حالة الاستقرار.

(٥،٧،٣) تأثيرية التباين الديناميكية - التصوير بالرنين المغناطيسي

إن النموذج المستخدم لتكميم ديناميكية دم المخ من تأثيرية التباين الديناميكية dynamic susceptibility contrast, DSC-MRI في صور الرنين المغناطيسي تعتمد على أساسيات حركة الأثر للأثار غير القابلة للانتشار [18]. إنها تعتمد على أن معامل التباين يكون غير قابل للانتشار تماما، بمعنى أنه ليس هناك إعادة تدوير لمعامل التباين، وبمعنى آخر أن معامل التباين يكون مقتصرًا على الفراغ داخل الأوعية فقط، وأن النظام يكون في حالة استقرار أثناء التجربة على الخصوص، في حالة الحاجز الدموي - المخي blood-brain barrier, BBB، فإن النموذج يتيح إمكانية إيجاد علاقة بين CBF مع منحنى زمن التركيز للأثر خلال الحجم تحت الاهتمام VOI ، C_{VOL} عن طريق الضرب الالتفافي بين دالة المتبقيات R ، (نسبة الأثر لا تزال موجودة داخل حجم الاهتمام عند الزمن t بعد الحقن بجرعة مثالية) ودالة الدخل الشريانية، C_{AIF} كما يلي :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٣٥)} \quad C_{VOI}(t) = \frac{\rho}{k_H} CBF \int_0^t C_{AIF}(\tau) R(t - \tau) d\tau$$

حيث $R(t)$ مجهولة، وبدون أبعاد، وموجبة، وهي دالة تناقصية في الزمن قيمتها الابتدائية :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٣٦)} \quad R(0)=1$$

الكمية C_{VOI} في المعادلة رقم (٥.١٣٥) من المفترض أنها معلومة، ولكن مطلوب الحصول عليها من إشارة الـ DSC-MRI. في الـ DSC-MRI فإن كمية معامل التباين المتواجدة محليا داخل الفوكسل تشوش أو تعمل على اضطراب المجال المغناطيسي الكلي؛ ولذلك؛ فإنها تقلل من ثوابت زمن الاستقرار وتؤثر على قيم الإشارة الموزونة بالزمن T_2^* المقاسة من الفوكسل، $S(t)$ ، كما يلي :

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٣٧)} \quad S(t) = S_0 e^{-\Delta R_2^*(t) T_E}$$

حيث :

١ - $S_0 = S(0)$ هي قيمة الإشارة من بروتومات الماء عند الزمن $t=0$ ، عندما لا يكون معامل التباين موجوداً.

٢ - $\Delta R_2^*(t) = R_2^*(t) - R_2^*(0)$ هي التغير في معدل الاستقرار المستعرض، بمعنى، الفرق بين معدل

استقرار $T2^*$ للماء، وهو $R_2^*(t) = 1/T2^*(t)$ ، وقيمته عند الزمن $t=0$.

٣ - T_E هي زمن الصدى، بمعنى، معامل زمني مخصوص لتتابع الصدى الانحداري المعين الذي يتم

استخدامه.

في خلال الجرعات المنخفضة التي يتم استخدامها باستمرار من معامل التباين عند شدة المجال المعتادة B_0 ، فإنه

يمكن افتراض علاقة خطية بين التغير في معدل الاستقرار المستعرض وتركيز الأثر C_{VOI} داخل الفوكسل كما يلي :

$$C_{VOI}(t) = k_{VOI} \Delta R_2^*(t) \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٣٨)}$$

حيث k_{VOI} هو ثابت نسبي مجهول يعتمد على النسيج، ومعامل التباين، وشدة المجال، وتتابع النبضات. من

المعادلتين رقمي (٥.١٣٧) و (٥.١٣٨) يمكن استنتاج ما يلي :

$$C_{VOI}(t) = -\frac{k_{VOI}}{T_E} \ln\left(\frac{S(t)}{S_0}\right) \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٣٩)}$$

وهي المعادلة الأساسية لل DSC-MRI، التي تربط شكل تركيز الأثر خلال الفوكسل مع الإشارة المقاسة

الناجمة عن طريق بروتونات الماء المثارة بنظام spin-1/2. المعادلة رقم (٥.١٣٩) تستخدم لتحويل كل من إشاراتي

ال DSC-MRI الشريانية والنسجية نتيجة تعقيد آلية الاستقرار الأساسية في توليد إشارة ال DSC-MRI والصعوبة

المصاحبة في استرجاع قيمة ال k_{VOI} الصحيحة، حيث تكون هناك قيمة لكل فوكسل، فإن نفس ثابت التناسب

$k = k_{VOI}$ يتم افتراضه عامة لكل من تركيز النسيج والشريان. وعلى الرغم من ذلك، فإن هذا الافتراض يمكن أن يؤثر

على التكميم الصحيح للمعاملات المستنتجة التالية :

(٥،٧،٣،١) تدفق الدم المخي

للحصول على ال CBF، فإننا نحتاج إلى عكس المعادلة رقم (٥.١٣٥) (معكوس الضرب الالتفافي) للحصول

على $R'(t) = CBF \cdot R(t)$ وبالتالي CBF من قيمة $R'(t)$ عند الزمن $t=0$:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٤٠)}$$

$$CBF = R'(0)$$

على العموم، فإن الحل التحليلي يكون غير ممكنا، ومن الممكن استخدام العديد من الطرق لحساب حل تقريبي. واحدة من الطرق البسيطة لحل المسألة العكسية هي استخدام نظرية الضرب الالتفافي لتحويل فورير، والتي تنص على أن تحويل دالتين بينهما ضرب التفافي يساوي حاصل ضرب تحويل كل دالة على حدة كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٤١)} \quad F\{CBF.R(t) \otimes C_{AIF}(t)\} = F\{C_{VOI}(t)\}$$

ومن المعادلة رقم (٥.١٤١) يمكننا الحصول على ما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٤٢)} \quad CBF.R(t) = F^{-1} \left\{ \frac{F\{C_{VOI}(t)\}}{F\{C_{AIF}(t)\}} \right\}$$

حيث F^{-1} هي رمز تحويل فورير العكسي. إن طريقة تحويل فورير لها جاذبية هنا حيث إنها سهلة التنفيذ وغير حساسة للتأخير بين دالة الدخل الشريانية والنسيج. وعلى الرغم من ذلك، فإن استخدامها لا يخلو من مشاكل، وتم الحصول منها على نتائج متضاربة في المطبوعات العلمية. فمثلا، أوسترجارد Ostergaard et al أوضح أن استخدام تحويل فورير يسبب انحيازاً لل CBF، وخاصة، أنه يخفض من قيمتها في حالة التدفق العالي [21، 22]. وعلى الطرف الآخر، فقد وجد باحثون آخرون توقعات مرضية لل CBF باستخدام تحويل فورير بالمقارنة بطرق أخرى لمعكوس الضرب الالتفافي الأكثر تطوراً [23].

طريقة أخرى لحل المعادلة رقم (٥.١٣٥) هي العودة إلى طريقة المعادلات الجبرية الخطية بدقة أكثر، بافتراض

$$\text{أن التركيزات الشريانية والنسجية قد تم قياسها عند أزمنة متساوية } t_i = t_{i-1} + \Delta t$$

مع اختيار Δt بحيث تكون $CBF.R(t)$ ممكن تقريبها إلى حد ما كدالة سلاسل، فإنه يمكن كتابة صورة متقطعة للمعادلة رقم (٥.١٣٥) على صورة مصفوفة كما يلي:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٤٣)} \quad C_{VOI}(t_j) \approx CBF \cdot \Delta t \cdot \sum_{i=0}^j C_{AIF}(t_i) \cdot R(t_j - t_i)$$

ولذلك؛ يمكن كتابة:

$$\text{المعادلة رقم (٥.١٤٤)} \quad \begin{Bmatrix} C_{VOI}(t_1) \\ C_{VOI}(t_2) \\ \dots \\ C_{VOI}(t_N) \end{Bmatrix} = CBF \cdot \Delta t \cdot \begin{Bmatrix} R(t_1) \\ R(t_2) \\ \dots \\ R(t_N) \end{Bmatrix} \cdot \begin{Bmatrix} C_{AIF}(t_1) & 0 & \dots & 0 \\ C_{AIF}(t_2) & C_{AIF}(t_1) & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ C_{AIF}(t_N) & C_{AIF}(t_{N-1}) & \dots & C_{AIF}(t_1) \end{Bmatrix}$$

أو على الصورة المدججة كما يلي:

$$C_{VOI} = CBF \cdot \Delta t \cdot C_{AIF} \cdot R \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٤٥)}$$

حيث $C_{VOI} \in \mathbb{R}^{N \times 1}$, $C_{AIF} \in \mathbb{R}^{N \times N}$, $R \in \mathbb{R}^{N \times 1}$ هي التزامن بين العينات. المعادلة رقم (٥.١٤٥) عبارة عن معادلة مصفوفة قياسية يمكن عكسها للحصول على $CBF \cdot R$ إذا كانت $\det(C_{AIF}) \neq 0$ كما يلي :

$$CBF \cdot \Delta t \cdot R = C_{AIF}^{-1} \cdot C_{VOI} \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٤٦)}$$

لقد سميت هذه الطريقة في المطبوعات العلمية بالضرب الالتفافي العكسي الخام [24] على الرغم من بساطتها، إلا أنه من المعروف أن أداءها يكون فقيراً أو سيئاً نتيجة حساسيتها العالية جداً للضوضاء.

من الطرق الكثيرة الاستخدام لحل المعادلة رقم (٥.١٤٥) والتي تتجنب القصور في طريقة الضرب الالتفافي العكسي الخام هي طريقة تحليل القيمة الأحادية SVD, singular value decomposition. لقد تم تقديم طريقة الـ SVD كطريقة لتوقع $R(t)$ عن طريق أوسترجارد [21, 22]. طريقة الـ SVD تكون المصفوفات V , W و U^T بحيث يمكن كتابة معكوس الـ C_{AIF} كما يلي :

$$C_{AIF}^{-1} = V \cdot W \cdot U^T \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٤٧)}$$

حيث W عبارة عن مصفوفة قطرية، و V و U^T عبارة عن مصفوفة متعامدة، ومتعامدة مبدلة الصفوف والأعمدة على التوالي. بمعلومية هذه المصفوفة المعكوسة فإن $CBF \cdot R$ يمكن حسابها كما يلي :

$$CBF \cdot R = \frac{V \cdot W \cdot U^T \cdot C_{VOI}}{\Delta t} \quad \text{المعادلة رقم (٥.١٤٨)}$$

لقد تم توضيح أن طريقة الـ SVD طريقة يعتمد عليها للضرب الالتفافي المعكوس؛ لأنها تقلل تأثير الضوضاء على تقدير الـ $R(t)$. يتم ذلك عن طريق وضع أصفار في عناصر المصفوفة القطرية W التي يتم الحصول عليها عن طريق الـ SVD عندما تكون أقل من قيمة تشبعية معطاة.

إن طريقة الـ SVD تعتبر أكثر الطرق استخداماً لتكميم تتبع جرعة في بيانات الـ MRI، على الرغم من أنها لها بعض القيود كما ورد في بعض المراجع (25-27).

(٥،٧،٣،٢) حجم الدم المخي

في حالة الـ BBB السليم أو الصحيح، يمكن أيضاً قياس حجم الدم المخي cerebral blood volume, CBV عن طريق صور الـ DSC-MRI، باستخدام نسبة المساحات تحت منحنى التركيز الزمن للأثر في حجم الاهتمام VOI , C_{VOI} ، والتركيز الشرياني C_{AIF} وتطبيعها على كثافة نسيج المخ ρ كما يلي :

المعادلة رقم (٥.١٤٩)

$$CBV = \frac{k_H \int_0^{\infty} C_{VOI}(\tau) d\tau}{\rho \int_0^{\infty} C_{AIF}(\tau) d\tau}$$

حيث k_H تأخذ في الاعتبار الفرق في الهيماتوكريت بين الأوعية الكبيرة LV والأوعية الصغيرة SV لأن حجم البلازما فقط هو المتصل بالأثر، $k_H = (1 - H_{LV}) / (1 - H_{SV})$.

(٥،٧،٣،٣) متوسط زمن العبور

معامل إضافي يمكن استنتاجه هو متوسط زمن العبور MTT، mean transit time. يمكن حساب MTT باستخدام نظرية الحجم المركزي في نظرية مؤشر التخفيف (28) والتي يكون فيها MTT هو نسبة CBV إلى الـ CBF في حجم الاهتمام VOI.

المعادلة رقم (٥.١٥٠)

$$MTT = \frac{CBV}{CBF}$$

(٥،٨) تمارين

١ - حلل التحديدية المبدئية للنماذج التالية:

$$\begin{aligned} \dot{C}_e(t) &= K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_e(t) & C_e(0) &= 0 \\ \dot{C}_m(t) &= k_3 C_m(t) C_m(0) = 0 \\ y(t) &= (1 - V_b)(C_e(t) + C_m(t)) + V_b C_b(t) \end{aligned}$$

حيث $C_p(t)$ و $C_b(t)$ عبارة عن دوال معلومة.

- ٢ - اشرح لماذا تكون نمذجة الحجرات هي الأكثر استخداما في تكيميم التصوير الطبي .
- ٣ - اشرح لماذا يكون من المهم وزن البيانات المقاسة لتخمين معاملات النموذج بطريقة صحيحة.
- ٤ - اشرح تحت أي افتراضات يمكن استخدام نموذج حجيرات النسيج الثنائي بدلا من نموذج حجيرات النسيج الثلاثي لتخمين جهد الارتباط مع صور مستقبلات الـ PET.
- ٥ - كيف يمكن توقع تدفق الدم المخي عندما يكون حاجز المخ - الدم غير سليم ؟
- ٦ - اشرح لماذا نحتاج إلى الضرب الالتفافي العكسي لتكيميم صور الـ DSC-MRI ؟

(٥،٩) المراجع

1. E. R. Carson, C. Cobelli, and L. Finkelstein. The Mathematical Modeling of Metabolic and Endocrine Systems. John Wiley, 1983.
2. K. R. Godfrey. Compartmental Models and Their Application. Academic Press, 1983.
3. J. A. Jacquez. Compartmental Analysis in Biology and Medicine. 3rd ed. Biomedware, 1996. 4. C. Cobelli, D. M. Foster, and G. ToVolo. Tracer Kinetics in Biomedical Research: From Data to Model. Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002.
5. C. Carson and C. Cobelli. Modeling Methodology for Physiology and Medicine. Academic Press, 2001.

6. S. Audoly et al. Global identifiability of linear compartmental models—A computer algebra algorithm. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 45:36–47, 1998.
7. C. Cobelli et al. Validation of simple and complex models in physiology and medicine. *Am. J. Physiol.* 246:R259–R266, 1984.
8. C. Cobelli and G. ToVolo. Compartmental vs. noncompartmental modeling for two accessible pools. *Am. J. Physiol.* 247:R488–R496, 1984.
9. A. A. Lammertsma et al. Comparison of methods for analysis of clinical [¹¹C]raclopride studies. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16:42–52, 1996.
10. A. A. Lammertsma and S. P. Hume. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage*. 4:153–158, 1996.
11. D. E. Kuhl et al. Local cerebral blood volume determined by 3-dimensional reconstruction of radionuclide scan data. *Circ. Res.* 36:610–619, 1975.
12. H. Iida et al. Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H²¹⁵O autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 6:536–545, 1986.
13. L. Sokoloff et al. The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem.* 28:897–916, 1977.
14. M. M. Graham et al. The FDG lumped constant in normal human brain. *J. Nucl. Med.* 43:1157–1166, 2002.
15. S. G. Hasselbalch et al. The (18)F-fluorodeoxyglucose lumped constant determined in human brain from extraction fractions of (18)F-fluorodeoxyglucose and glucose. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 21:995–1002, 2001.
16. L. M. Parkes. Quantification of cerebral perfusion using arterial spin labeling: Two-compartment models. *J. Magn. Reson. Imaging.* 22:732–736, 2005.
17. E. L. Barbier, L. Lamalle, and M. Decorps. Methodology of brain perfusion imaging. *J. Magn. Reson. Imaging.* 13:496–520, 2001.
18. K. L. Zierler. Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ. Res.* 10:393–407, 1962.
19. B. R. Rosen et al. Contrast agents and cerebral hemodynamics. *Magn. Reson. Med.* 19:285–292, 1991.
20. V. G. Kiselev. On the theoretical basis of perfusion measurements by dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn. Reson. Med.* 46:1113–1122, 2001.
21. L. Ostergaard et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn. Reson. Med.* 36:715–725, 1996a.
22. L. Ostergaard et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results. *Magn. Reson. Med.* 36:726–736, 1996b.
23. A. M. Smith et al. Whole brain quantitative CBF and CBV measurements using MRI bolus tracking: comparison of methodologies. *Magn. Reson. Med.* 43:559–564, 2000.
24. G. De Nicolao, G. Sparacino, and C. Cobelli. Nonparametric input estimation in physiological systems: Problems, methods, and case study, *Automatica.* 33:851–870, 1997.
25. K. Murase, M. Shinohara, and Y. Yamazaki. Accuracy of deconvolution analysis based on singular value decomposition for quantification of cerebral blood flow using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Phys. Med. Biol.* 46:3147–3159, 2001.
26. R. Wirestam et al. Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques. *Magn. Reson. Med.* 43:691–700, 2000.
27. M. R. Smith et al. Removing the effect of SVD algorithmic artifacts present in quantitative MR perfusion studies. *Magn. Reson. Med.* 51:631–634, 2004.
28. P. Meier and K. L. Zierler. On the theory of the indicator dilution method for measurement of blood flow and volume. *J. Appl. Physiol.* 6:731–744, 1954.