

Математическое моделирование дренажной функции лимфатического узла с помощью нейронных сетей

Третьякова Р.М.

Москва, 2021

Постановка задачи

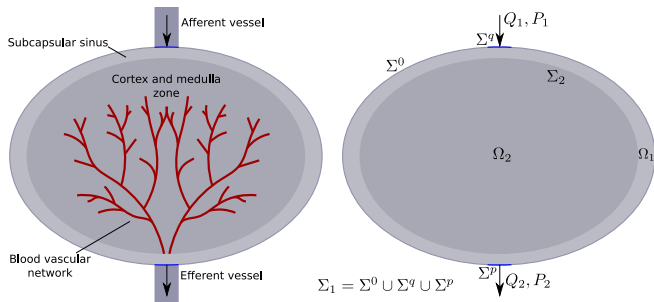


Рис.: Схематичное упрощенное представление ЛУ: внешняя область с низким гидравлическим сопротивлением и внутренняя область, в которой лимфа всасывается в кровь

Постановка задачи

Фильтрация описывается законом Дарси, во внутренней области происходит абсорбция:

$$\begin{cases} \mathbf{v}(x) = -\frac{\kappa_i}{\mu} \nabla p(x) & x \in \Omega_i, \quad i = 1, 2. \\ \nabla \cdot \mathbf{v}(x) = 0, & x \in \Omega_1, \\ \nabla \cdot \mathbf{v}(x) = -L_b A(p(x) - p_b + \sigma \cdot \Delta \pi), & x \in \Omega_2; \end{cases}$$

Параметры модели: κ_i – коэффициент гидравлической проводимости в области Ω_i , $i = 1, 2$, μ – динамическая вязкость лимфы, L_b – коэффициент всасывания в кровь, A – площадь поверхности капилляров, p_b – давление в КС, $\Delta \pi$ средняя разность онкотического давления в крови и лимфе, σ – коэффициент онкотического отражения.

Внешняя граница разделяется на три части:

$\Sigma_1 = \Sigma^0 \cup \Sigma^q \cup \Sigma^p$. Внутренняя граница Σ_2 однородна.

$$\begin{cases} \mathbf{n}(x) \cdot \mathbf{v}^-(x) - \xi(x) = f_0(x), & x \in \Sigma_1; \\ p^-(x) = \psi(x), & x \in \Sigma^p; \\ \mathbf{n}(x) \cdot (\mathbf{v}^+(x) - \mathbf{v}^-(x)) = 0, & x \in \Sigma_2; \\ p^+(x) - p^-(x) = 0, & x \in \Sigma_2. \end{cases}$$

Здесь $f_0(x)$ – известная скорость течения лимфы,
 $f_0(x) \equiv 0, x \notin \Sigma^q$. $\psi(x)$ – известное давление на Σ^p ,
 $\xi(x)$ – неизвестная скорости течения через Σ^p ,
 $\xi(x) \equiv 0, x \notin \Sigma^p$.

Потенциалы простого и двойного слоя с ядром Гельмгольца

$$W_\lambda[\Sigma, h](x) = \int_\Sigma h(y) F_\lambda(x - y) d\sigma_y, \quad F(r) = \frac{e^{-\lambda r}}{4\pi r},$$

$$U_\lambda[\Sigma, g](x) = \int_\Sigma g(y) \frac{\partial F_\lambda(x - y)}{\partial n_y} d\sigma_y, \quad x \in \mathbb{R}^3 \setminus \Sigma.$$

Поле скоростей и давлений в областях Ω_1 , Ω_2 ищутся в следующем виде:

$$\mathbf{v} = \nabla W_{\lambda_i}[\Sigma_1, h] + \nabla U_{\lambda_i}[\Sigma_2, g] + \nabla W_{\lambda_i}[\Sigma_2, h],$$

$$p = -\alpha_i (W_{\lambda_i}[\Sigma_1, h] + U_{\lambda_i}[\Sigma_2, g] + W_{\lambda_i}[\Sigma_2, h]) + \chi_{\Omega_2} p_v.$$

Параметры:

$$\alpha_i = \frac{\mu}{\kappa_i}, \quad L = L_b A, \quad p_v = p_b - \sigma \cdot \Delta \pi,$$

$\lambda_1 = 0$ в Ω_1 и $\lambda_2 = \sqrt{L\alpha_2}$ в Ω_2 , χ_{Ω_2} – индикатор Ω_2 .

Система интегральных уравнений

$$\frac{h^1}{2} + \mathbf{n} \cdot \nabla W_0[\Sigma_1, h] + \mathbf{n} \cdot \nabla U_0[\Sigma_2, h] + \mathbf{n} \cdot \nabla W_0[\Sigma_2, h] - \xi = f_0$$

$$\alpha_1 W_0[\Sigma_1, h] - \alpha_2 W_\lambda[\Sigma_1, h] + \alpha_1 U_0[\Sigma_2, h] - \alpha_2 U_\lambda[\Sigma_2, h] + \\ + \frac{\alpha_1 + \alpha_2}{2} g + \alpha_1 W_0[\Sigma_2, h] - \alpha_2 W_\lambda[\Sigma_2, h] = -p_v$$

$$\mathbf{n} \cdot (\nabla W_0[\Sigma_1, h] - \nabla W_\lambda[\Sigma_1, h]) + \mathbf{n} \cdot (\nabla U_0[\Sigma_2, h] - \nabla U_\lambda[\Sigma_2, h]) - \\ - h^2 + \mathbf{n} \cdot (\nabla W_0[\Sigma_2, h] - \nabla W_\lambda[\Sigma_2, h]) = 0$$

Результаты

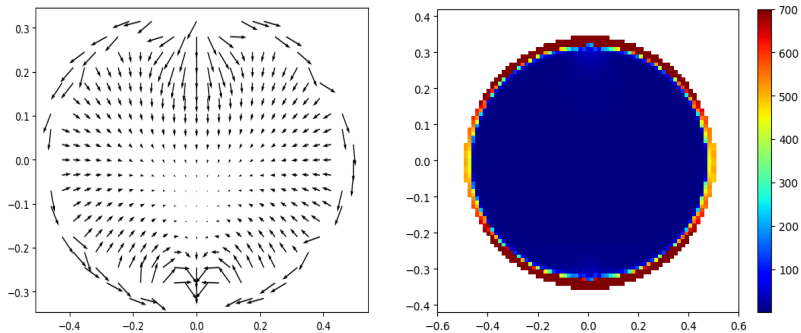


Рис.: Поле скоростей и давлений в центральном сечении ЛУ

Экспериментальные данные

- Q_1 – поток лимфы через афферентное (входное) отверстие,
- Q_2 – поток лимфы через эфферентное (выходное) отверстие
- p_b – давление в к.с.,
- $\Delta\pi$ – разность онкотических давлений в крови и лимфе,
- P_1 – давление в афферентном отверстии,
- P_2 – давление в эфферентном отверстии.

Параметры модели

- $L \in [10^{-1}, 10^2]$ – коэффициент всасывания лимфы в кровь;
- $\alpha_1 \in [10^{-5}, 10^{-2}]$ – гидравлическое сопротивление во внешней области Ω_1 ;
- $\alpha_2 \in [10^{-4}, 10^2]$ – гидравлическое сопротивление во внутренней области Ω_2 .

Приближение экспериментальных данных

Правая часть системы выражается через Q_1 , P_2 , p_b , $\Delta\pi$.

$$f_0(x) = -Q_1 \frac{r_0^2 - |x - x_{in}|^2}{S_1}, \quad S_1 = \int_{\Sigma^q} (r_0^2 - |x - x_{in}|^2) d\sigma;$$

$$\psi(x) = P_2, \quad x \in \Sigma^p;$$

$$p_v = p_b - \sigma \cdot \Delta\pi, \quad \sigma \in [0.8, 0.9].$$

После решения системы и нахождения \mathbf{v} , ρ , вычисляются \bar{Q}_2 , \bar{P}_1 .

$$\bar{Q}_2 = \sum_{\sigma_i \in \Sigma_1^p} n_i \cdot \mathbf{v}_i^- \cdot s_i, \quad \bar{P}_1 = \frac{\sum_{\sigma_i \in \Sigma_1^q} p_i^- \cdot s_i}{\sum_{\sigma_i \in \Sigma_1^q} s_i}$$

Приближение экспериментальных данных

Экспериментальные данные Q_2 , P_1 сравнивались с результатами расчетов \bar{P}_1 и \bar{Q}_2 . Оптимальные значения $\theta = (L, \alpha_1, \alpha_2)$ – минимум функционала Φ_{err} по всем экспериментам.

$$\Phi_{err}(\theta) = \left(\sum_{i=1}^{N_{exp}} \frac{(Q_2^i - \bar{Q}_2^i(\theta))^2}{mean_i(Q_2^i)^2} + \frac{(P_1^i - \bar{P}_1^i(\theta))^2}{mean_i(P_1^i)^2} \right)^{\frac{1}{2}},$$

где *mean* – среднее арифметическое. Использовался метод Нелдера-Мида.

Dog	Φ_{err}	L	α_1	α_2
1	0.16	6.22	$1.2 \cdot 10^{-3}$	3.08
2	0.26	8.42	$0.7 \cdot 10^{-3}$	4.46
3	0.24	7.94	$0.6 \cdot 10^{-3}$	3.67
4	0.19	6.17	$0.7 \cdot 10^{-3}$	3.49
5	0.45	6.89	$0.7 \cdot 10^{-3}$	3.11
6	0.38	10.66	$0.5 \cdot 10^{-3}$	2.05

Таблица: Параметры, обеспечивающие оптимальное приближение к экспериментальным данным по шести животным

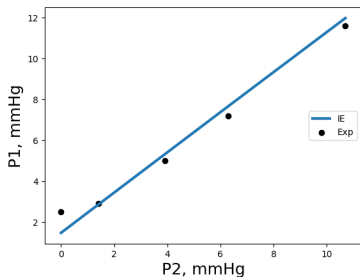
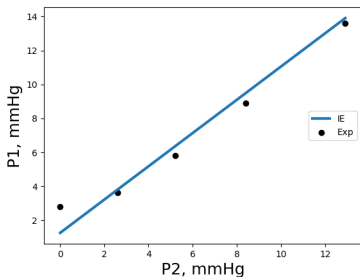
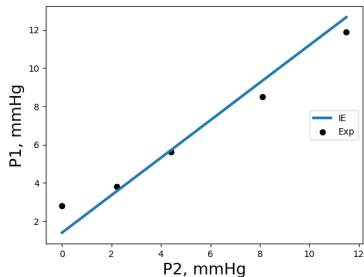
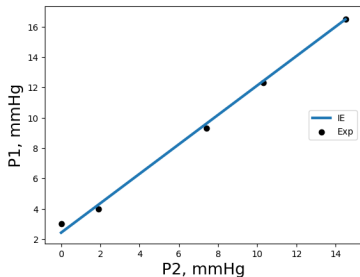


Рис.: Значения P_1 в зависимости от P_2 для первых 4 собак

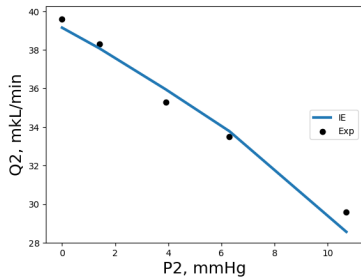
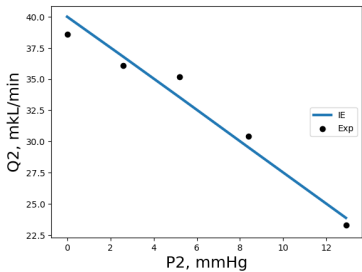
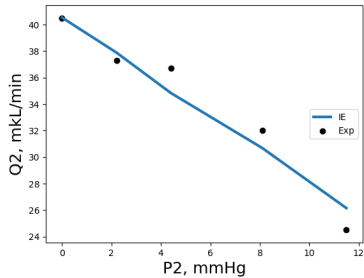
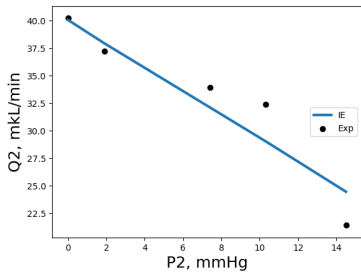


Рис.: Значения Q_2 в зависимости от P_2 для первых 4 собак

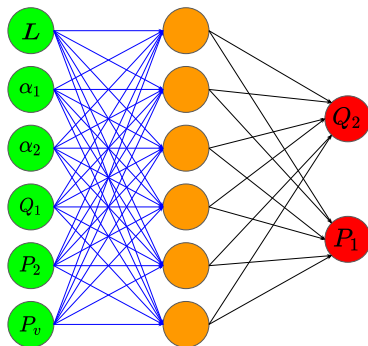
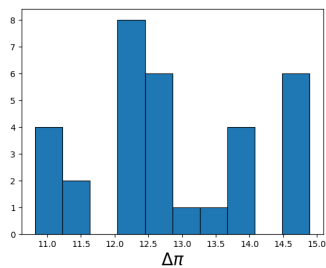
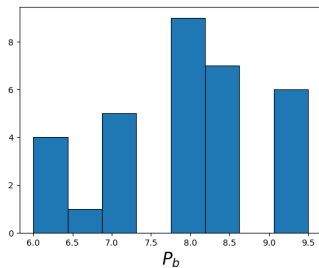
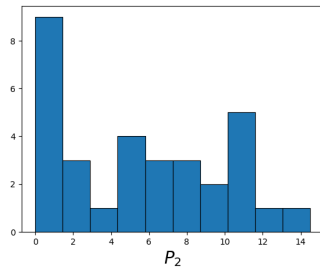
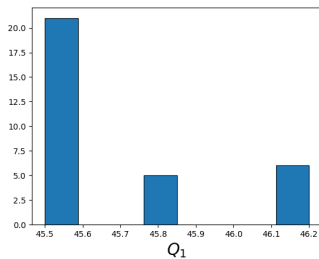


Рис.: Нейронная сеть предсказывающая всасывание лимфы в кровь при прохождении лимфоузла

Параметры правых частей



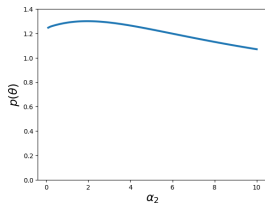
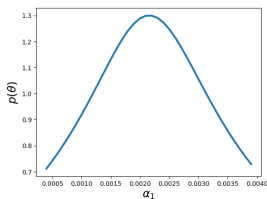
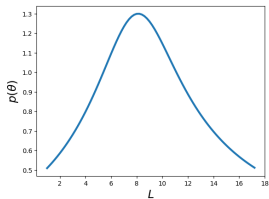
	Measure	mean	min	max	Distribution
Q_1	$\mu L/min$	45.5	45.0	46.5	Uniform
P_2	$mmHg$	7	1	13	Uniform
p_b	$mmHg$	8.0	6	20.5	Triangular
$\Delta\pi$	$mmHg$	12.7	10.7	14.9	Triangular
σ	–	0.85	0.8	0.9	Uniform

Таблица: Экспериментальные данные: среднее значение, минимум, максимум и полагаемое распределение

Параметры уравнений

Плотность вероятности можно положить как обратную к функции максимального правдоподобия (без учета нормировки):

$$p(\theta) = \frac{1}{\Phi_{err}(\theta)}.$$



	Measure	Optimal	Interval	Distribution
L	$(mmHg \cdot min)^{-1}$	8	[1, 20]	Normal
α_1	$mmHg \cdot min/mm^2$	$2.2 \cdot 10^{-3}$	$[1 \cdot 10^{-4}, 4 \cdot 10^{-3}]$	Normal
α_2	$mmHg \cdot min/mm^2$	2.2	[0.1, 10]	Uniform

Таблица: Параметры уравнений: оптимальное значение по всем экспериментам, интервал в котором параметры приближают эксперимент, предполагаемое распределение

Латинский гиперкуб

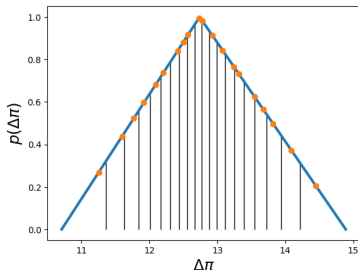
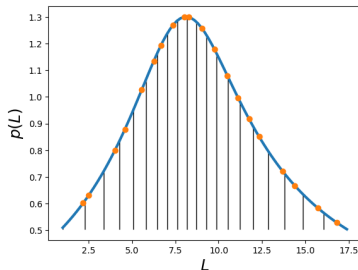


Рис.: Интервал значений параметра разбивается на равновероятные, на каждом выбирается случайная точка. Далее значения перемешиваются и генерируются случайные наборы параметров.

Нейронная сеть

Обозначим $x = (L, \alpha_1, \alpha_2, Q_1, P_2, P_v)^T$ – входы нейросети, x_h – нейроны скрытого слоя, $y = (Q_2, P_1)^T$ – выходы.

$$\begin{cases} x_h = \xi \left(W_1 \frac{x - a_1}{a_2} + b_1 \right), & \xi(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \\ y = W_2 x_h + b_2, \end{cases}$$

где W_1, W_2 – матрицы весов, b_1, b_2 – векторы констант, a_1, a_2 – нормировочные коэффициенты.

Оценка ошибки:

$$E_2 = \frac{(X_{IE} - X_{NN})^2}{X_{IE}^2}, \quad E_{lg} = -10 \lg(E_2),$$

где $X_{IE} = Q_2$ or P_1 – результат модели на основе интегральных уравнений, X_{NN} – результат нейросети.

Результаты

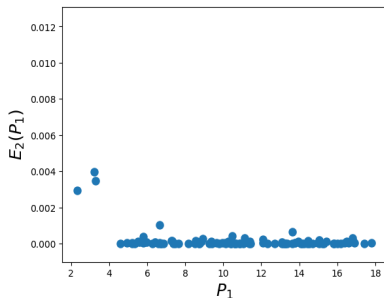
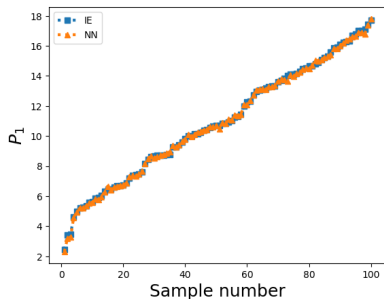


Рис.: Слева: значение P_1 интегральной и нейросетевой модели, отсортированные по возрастанию. Справа: относительная ошибка E_2 для значений P_1 .

Результаты

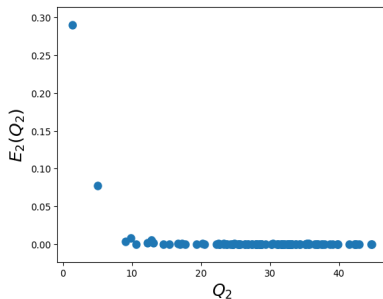
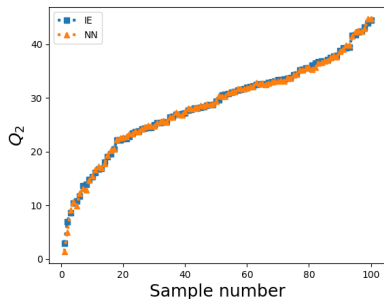


Рис.: Слева: значение Q_2 интегральной и нейросетевой модели, отсортированные по возрастанию. Справа: относительная ошибка E_2 для значений Q_2 .

Результаты

X	$\max(E_2)$	$\text{mean}(E_2)$	$\min(E_{lg})$	$\text{mean}(E_{lg})$
Q_2	0.22	$4 \cdot 10^{-3}$	6.5	43.1
P_1	$1 \cdot 10^{-2}$	$2 \cdot 10^{-4}$	20.2	47.5

Таблица: Среднее и максимальное значение функционалов ошибки (квадратичного и логарифмического)

Сравнение с экспериментальными данными

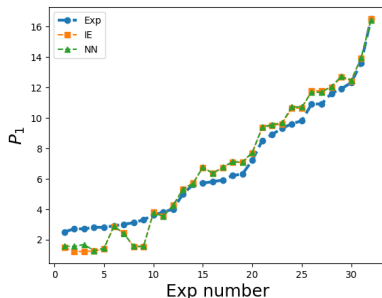
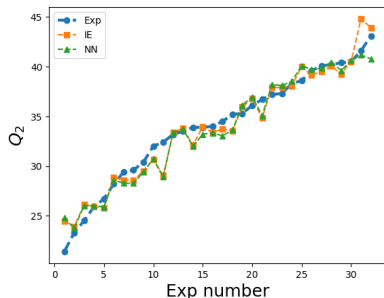


Рис.: Значение Q_2 (слева) и P_1 (справа). Обозначения: Exp – экспериментальные данные, IE – интегральная модель, NN – нейросетевая модель.

It's not the destination,
it's the journey.