

Presentata in Segreteria il di

6/12/1976
IL SEGRETARIO

UNIVERSITA DEGLI STUDI DI PISA

Corso di laurea in Ingegneria Elettronica



Tesi di Laurea: "STUDIO , PROGRAMMAZIONE E SPERIMENTAZIONE DI UN METODO DI ANALISI DI CINETICHE MULTIDIMENSIONALI. UNA APPLICAZIONE ALLA DETERMINAZIONE DI MODELLI FISIOPATOLOGICI DEL SISTEMA CARDIORESPIRATORIO UMANO."

FRANCO SIMINI

RELATORE:

Prof. Paolo MANCINI

Scuola Normale Superiore e
Laboratorio di Fisiologia Clinica

Prof. Umberto MENGALI

Istituto di Elettronica
Facoltà di Ingegneria

Ing. Carlo MARCHESI

Laboratorio di Fisiologia
Clinica (C.N.R.)

Prof. Paolo CORSINI

Istituto di Elettronica
Facoltà di Ingegneria

Scopo di questo lavoro è di determinare un modello dinamico lineare del sistema cardiorespiratorio elaborando esclusivamente le variabili fisiologiche note sotto forma di successioni temporali. Si ricorre alla tecnica geometrico-statistica delle "componenti principali" per mettere in evidenza le relazioni esistenti tra variabili fisiologiche. Operiamo dapprima su dati forniti da un modello noto per poter convalidare tutto il procedimento, confrontando il modello di prova col modello ottenuto.

I N D I C E

INTRODUZIONE	1
PARTE I Metodo generale proposto	
I.1 Descrizione dei dati	5
I.2 Riduzione del numero di dimensioni con la tecnica delle componenti principali	7
I.3 Sottoinsiemi funzionali	13
I.4 Legami statici - legami dinamici	17
I.5 Determinazione di un modello	20
PARTE II Applicazione ad un modello di prova	
II.1 Necessità di una verifica	28
II.2 Il modello adoperato	30
II.3 Descrizione dei dati analizzati	32
PARTE III Risultati ottenuti	34
III.1 Legami statici	34
III.2 Legami dinamici	38
III.3 Conclusione	49
PROGRAMMI PER CALCOLATORE	
IV.1 Programma "Filtro"	50
IV.2 Programma "Simple"	52
APPENDICI	
Le componenti principali	53
Tabulati dei programmi	60

INTRODUZIONE

Un sistema descritto da molte variabili in evoluzione nel tempo (quale l'apparato cardiorespiratorio che qui si considera) può ricondursi al seguente modello di validità generale:

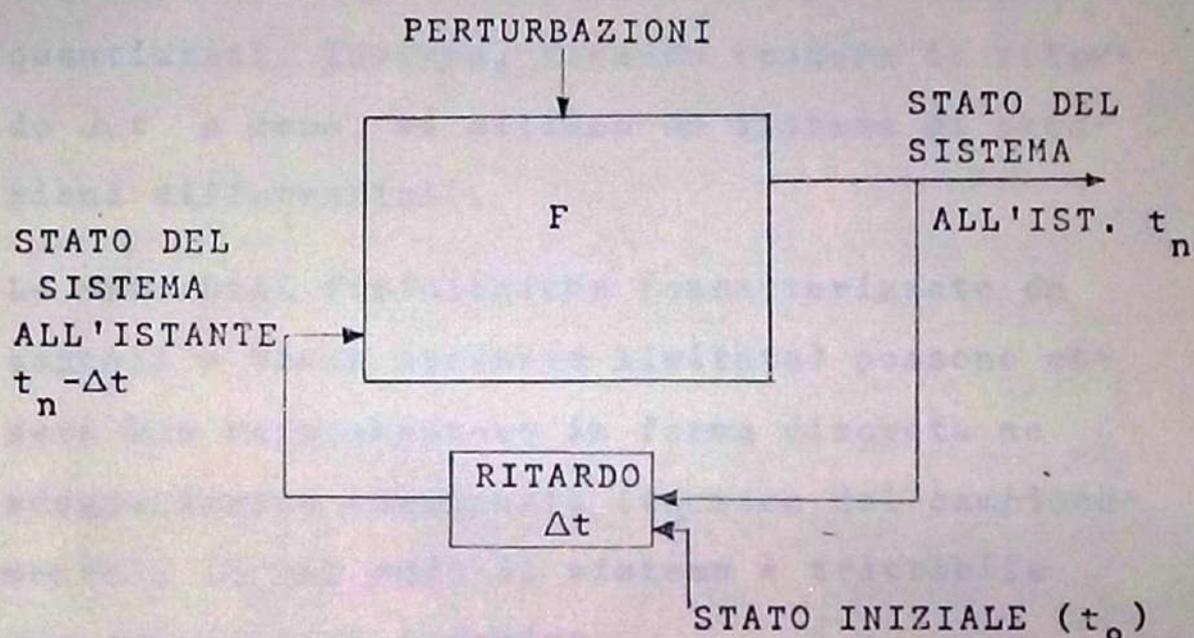


Figura A

Lo stato del sistema è definito come insieme di variabili (alcune osservabili dall'esterno, altre no) codificate in livelli significativi. Il sistema procede per situazioni di equilibrio separate dall'intervallo di tempo Δt e durante le quali possono manifestarsi delle perturbazioni.

L'operatore F calcola lo stato del sistema in funzione dello stato all'istante precedente e delle perturbazioni imposte. Questa schematizzazione è nota come macchina sequenziale a livelli operante in modo fondamentale.

L'operatore F può porsi sotto la forma di un sistema di equazioni alle differenze finite che caratterizza i sistemi dinamici a tempi quantizzati. Inoltre, facendo tendere il ritardo Δt a zero, si ottiene un sistema di equazioni differenziali.

Le variabili fisiologiche (caratterizzate da segnali a banda passante limitata) possono essere ben rappresentate in forma discreta se adeguatamente campionate (teorema del campionamento). In tal modo il sistema è trattabile con calcolatore numerico.

Nell'ambito di questa tesi viene proposto un metodo per la determinazione automatica dello operatore F nelle ipotesi di linearità e stazionarietà. La particolarità di questo lavoro consiste nell'aver considerato le registrazioni

delle variabili osservabili come unico ingresso
al metodo proposto. Si escludono cioè le fasi di
aggiustamento critico umano tipiche della determi-
nazione di un modello. Si prevedono delle applica-
zioni del presente metodo alla determinazione qua-
si istantanea (con calcolatore numerico dedicato)
del modello di un paziente in condizioni critiche.

Il sistema multivariato considerato riguarda l'ap-
parato cardiorespiratorio definito dalle grandezze
comunemente misurate. Il procedimento consiste nel
mettere in evidenza le correlazioni esistenti tra
variabili per poi stabilire le leggi che permetto-
no di calcolarne una conoscendole tutte (in gene-
rale) all'istante precedente. Il modello così
trovato si riferisce alle particolari osservazio-
ni fatte (cioè al paziente nelle date condizioni).
Abbiamo studiato le osservazioni relative alla
zona di normalità fisiologica. L'integrazione del-
le varie approssimazioni lineari del modello nel-
le diverse situazioni patologiche renderà conto,
in sviluppi futuri della ricerca, della comples-
sità del sistema cardiorespiratorio.

La finalizzazione del metodo rimane quella dello

ausilio diagnostico per un paziente sottoposto ad un controllo accurato quale si ha clinicamente nel "monitoraggio" nelle unità di cura intensiva. Per valutare la efficacia del metodo proposto è stato eseguito uno studio preliminare a partire dalle cinetiche fornite da un simulatore numerico del sistema cardiorespiratorio umano. I risultati dell'applicazione del nostro procedimento di analisi al simulatore sono positivi e lasciano prevedere la sua applicabilità clinica.

Questo lavoro è stato possibile grazie ai mezzi di calcolo messi a disposizione da due Istituti del C.N.R. situati in Pisa, il Laboratorio di Fisiologia Clinica e il C.N.U.C.E.

I.1 Descrizione dei dati

Siano $\{U_j(t_n)\}$, $n=1,2, \dots, N$; $j=1,2, \dots, J$

J successioni temporali (di lunghezza N) ottenute campionando (con passo di campionamento $\Delta t = t_{n+1} - t_n$) altrettante variabili continue.

Siano e_j , $j=1,2, \dots, J$ gli errori assoluti con i quali sono note le misure delle variabili campionate. Questi errori rendono conto sia dell'incertezza di misura (e_{sj}) che dell'arrotondamento (e_{aj}) nella rappresentazione numerica :

$$e_j = e_{sj} + e_{aj}$$

Siano \bar{U}_j , $j=1,2, \dots, J$ i valori medi delle successioni $\{U_j(t_n)\}$:

$$\bar{U}_j = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N U_j(t_n)$$

Le successioni vengono trasformate in punteggi adimensionali $\{U'_j(t_n)\}$:

$$U'_j(t_n) = \frac{U_j(t_n) - \bar{U}_j}{e_j} \quad j=1,2, \dots, J$$

Gli elementi delle successioni così normalizzate sono tutti noti con un errore assoluto $E_a = 1$;

ogni successione può dunque assumere esattamente il numero di livelli discriminabili con fiducia.

Il campione che analizziamo si può porre in forma matriciale:

$$\underline{U}' = \begin{matrix} U'_1(t_1) & U'_1(t_2) & U'_1(t_3) & \dots & \dots & \dots & U'_1(t_N) \\ U'_2(t_1) & U'_2(t_2) & U'_2(t_3) & \dots & \dots & \dots & U'_2(t_N) \\ \dots & & & & & & \\ \dots & & & & & & \\ \dots & & & & & & \\ U'_J(t_1) & U'_J(t_2) & U'_J(t_3) & \dots & \dots & \dots & U'_J(t_N) \end{matrix}$$

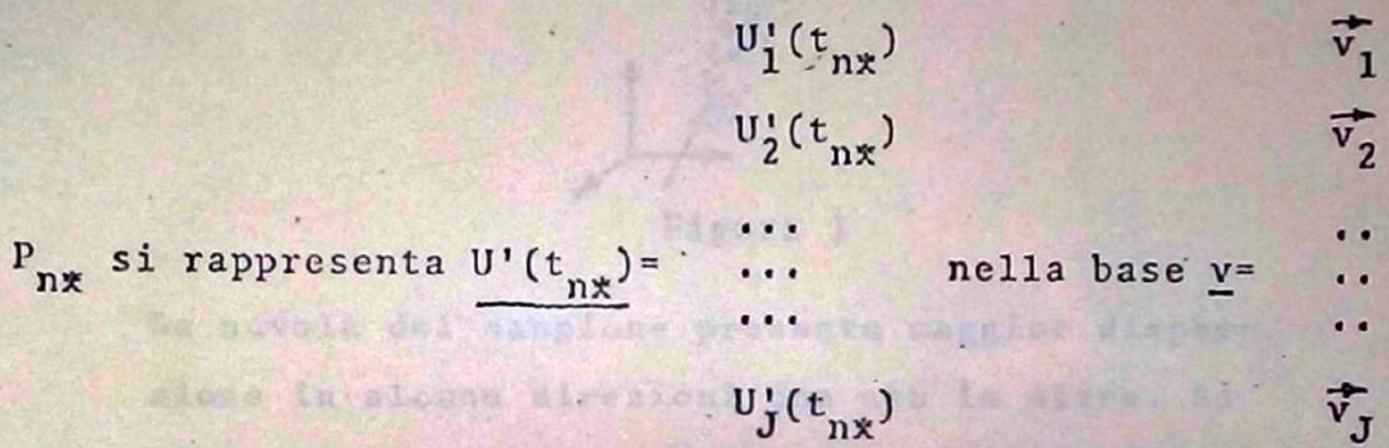
Supponiamo (come è verificato per i sistemi biologici che a noi interessano) che per ogni successione i campioni siano contenuti in un intervallo piccolo da poter considerare lineare il comportamento del sistema intorno allo stato-media. Cerchiamo dunque i legami tra successioni del tipo:

$$\sum_{j=1}^J b_j U'_j(t_n) = K \quad \forall n \in \{1, 2, \dots, N\}$$

dove le b_j , $j=1, 2, \dots, J$ sono dei coefficienti da applicare alle variabili e K una costante reale.

I.2 Riduzione del numero di dimensioni con la tecnica delle componenti principali

Associamo ad ogni successione $\{U_j^!(t_n)\}$
 $j=1,2, \dots, J$ un versore \vec{v}_j dello spazio
 a J dimensioni. Il campione \underline{U}' sarà rap-
 presentato da una nuvola di N punti P_n
 $n=1,2, \dots, N$



Stabilire le relazioni (tra le successioni)
 quali appaiono dai valori assunti dalle suc-
 cessioni stesse non è altro che ridurre la
 complessità del campione. Trovare un legame tra
 le successioni $\{U_j^!(t_n)\}$ significa ridurre da
 J a $J-1$ le dimensioni effettive del campione.⁽¹⁾

(1) Per esempio, nello spazio a $J=3$ dimensioni

Definiamo in modo geometrico le componenti principali del campione \underline{U}' prima di esporre le indicazioni che esse ci forniscono.

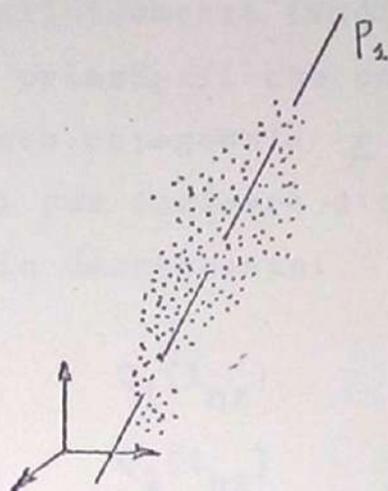


Figura I

La nuvola del campione presenta maggior dispersione in alcune direzioni che non in altre. Si dice prima componente principale la direzione di maggior dispersione (p_1 in figura I che si riferisce a $J=3$)

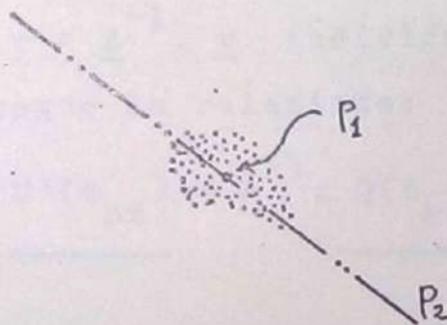


Figura II

Proiettando la nuvola parallelamente a p_1 si ot-

(1) cont. corrispondente alle variabili $x, y, e z$ consideriamo $N=1000$ punti le cui coordinate verifi-

tiene un sottoinsieme a $J-1$ dimensioni nel quale la direzione di maggior dispersione è la seconda componente principale (p_2 in figura II).

Si determinano analiticamente (vedi Appendice) le J componenti principali che costituiscono un nuovo riferimento ortogonale \underline{r} i cui versori sono ordinati per indicare direzioni di dispersione via via decrescente:

$$P_{n\mathbf{x}} \text{ si rappresenta } \underline{Q}'(t_{n\mathbf{x}}) = \begin{matrix} Q_1(t_{n\mathbf{x}}) \\ Q_2(t_{n\mathbf{x}}) \\ \dots \\ \dots \\ \dots \\ Q_J(t_{n\mathbf{x}}) \end{matrix} \text{ nella base } \underline{r} = \begin{matrix} \vec{r}_1 \\ \vec{r}_2 \\ \dots \\ \dots \\ \dots \\ \vec{r}_J \end{matrix}$$

La trasformazione $\underline{r} = \underline{A}^{-1} \cdot \underline{v}$ individua il riferimento \underline{r} . Ne segue la relazione:

$$\underline{U}'(t_{n\mathbf{x}}) = \underline{A}^{-1} \cdot \underline{Q}(t_{n\mathbf{x}})$$

(1) cont. cano il legame $ax + by + cz = d$. La vera dimensione del campione è 2 (il piano di equazione $ax + by + cz = d$).

Trattandosi di una rotazione, $\det(\underline{A}^{-1})=1$ e si può invertire ottenendo:

$$\underline{Q}(t_{nx}) = \underline{A} \cdot \underline{U}'(t_{nx})$$

$$\text{dove } \underline{A} = \begin{matrix} a_{11} & a_{12} & \dots & \dots & \dots & a_{1J} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & \dots & \dots & a_{2J} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{J1} & a_{J2} & \dots & \dots & \dots & a_{JJ} \end{matrix}$$

La j -esima componente principale è la combinazione lineare:

$$Q_j(t_n) = \sum_{i=1}^J a_{ji} \cdot U_i'(t_n)$$

Ci accingiamo a stabilire un criterio per dividere in due gruppi le componenti principali:

- quelle lungo le cui direzioni il campione presenta una notevole dispersione.
- quelle che corrispondono a dimensioni praticamente non occupate dal campione ⁽²⁾.

(2) Se il campione fosse contenuto in un piano dello spazio a 3 dimensioni, una tale componente principale sarebbe la perpendicolare al piano.

Sia $Q_k(t_n)$ $k = 1, 2, \dots, K_0$ una delle componenti che rendono conto insieme della quasi totalità della varianza (95%). Al variare di t_n $n=1, 2, \dots, N$, $Q_k(t_n)$ assumerà valori compresi in un ampio intervallo. Non più di 5 o 6 tali componenti sono di solito necessarie a descrivere un fenomeno multivariato⁽³⁾. Le componenti principali importanti permettono dunque di descrivere adeguatamente il campione in uno spazio di dimensioni ridotte. Le componenti principali godono di scarso successo nella letteratura perché lo spazio di dimensioni ridotte non è descrivibile con entità fisiche (ogni componente principale è una combinazione lineare di diverse variabili fisiche). Abbiamo però trovato che le componenti principali trascurabili dal punto di vista della dispersione del campione sono di grande utilità al

(3) D.F. Morrison : 'Metodi di analisi statistica multivariata' Casa editrice ambrosiana Milano 1976

nostro scopo. Infatti vediamo adesso come queste componenti principali non sono altro che combinazioni lineari di valore costante per tutto il campione (cioè per tutti gli istanti di tempo).

Consideriamo $Q_k(t_n) \quad k \in \{K_0+1, K_0+2, \dots, J\}$

una delle $(J-K_0)$ componenti di scarsa varianza⁽⁴⁾. L'intervallo dei valori assunti da $Q_k(t_n)$

è piccolo al variare di t_n . Indichiamo con $D(t_n)$

la generica di tali componenti principali $Q_k(t_n)$,

con $k > K_0$ ⁽⁵⁾.

$$D(t_n) = \sum_{i=1}^J a_{ji} \cdot U_i'(t_n) \approx D$$

(4) Sia σ_k^2 la varianza del campione nella direzione principale k-esima.

Sia σ_e^2 la varianza corrispondente alla distribuzione di probabilità uniforme di ampiezza e_a

$\sigma_e^2 = \frac{e_a^2}{3}$. Allora la direzione k-esima è di poca significatività se $\sigma_k^2 < \sigma_e^2$

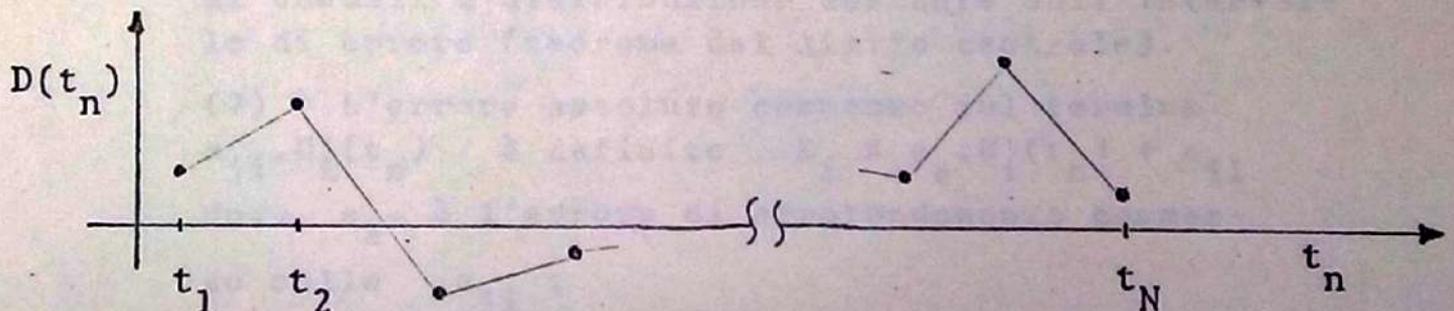
(5) L'intervallo in cui varia $D(t_n)$ rappresenta lo "spessore del piano" che siamo disposti a ignorare nell'esempio delle note (1) e (2). Naturalmente lo spessore accettabile dipende dagli errori commessi sui dati.

I.3 Sottoinsiemi funzionali

Consideriamo l'insieme j -esimo dei coefficienti a_{ji} da applicare alle successioni primitive per ottenere una componente principale $D(t_n)$ di bassa dispersione:

$$\{a_{ji}, i=1,2, \dots, J\}$$

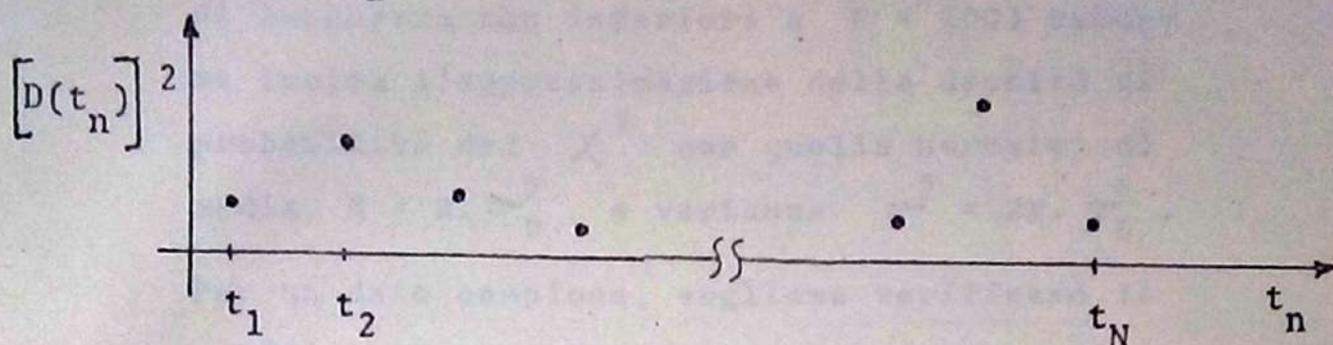
Vogliamo stabilire un criterio che ci permetta di asserire che $\{a_{ji}, i=1,2, \dots, J\}$ (che chiameremo sottoinsieme funzionale) caratterizzi effettivamente un legame tra le J successioni. Consideriamo la $D(t_n)$ corrispondente ad un particolare sottoinsieme e al campione \underline{U}' ; sarà del tipo:



$$\text{con } -\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N D(t_n) = 0$$

Si tratta di verificare l'approssimazione di $D(t_n)$ con la funzione identicamente nulla. Scegliamo come misura di bontà l'area sottesa

da $[D(t_n)]^2$:



$$\text{L'area } S = \sum_{n=1}^N [D(t_n)]^2 \cdot \Delta t$$

Riconosciamo in S la forma di una statistica del χ^2 delle N variabili aleatorie $D(t_n)$ normali⁽⁶⁾, a media nulla e varianza σ_D^2 ⁽⁷⁾.

(6) Normali perché somme ognuna di J variabili casuali a distribuzione costante sull'intervallo di errore (teorema del limite centrale).

(7) L'errore assoluto commesso sul termine $a_{ji} \cdot U_i'(t_n)$ è definito $E_i = e_a \cdot U_i'(t_n) + a_{ji}$ dove e_a è l'errore di arrotondamento commesso sulle a_{ji} ;

l'errore assoluto sulle $U_i'(t_n)$ è 1.

Dati il campione e il sottoinsieme da verificare è facile calcolare E_i e la rispettiva varianza

$$\sigma_{E_i}^2 = \frac{E_i^2}{3}$$

si deduce infine la varianza di errore per ogni valore di $D(t_n)$:

$$\sigma_D^2 = \sum_{i=1}^J \sigma_{E_i}^2$$

I gradi di libertà (consideriamo delle sedute di lunghezza non inferiore a $N = 200$) rendono lecita l'approssimazione della densità di probabilità del χ^2 con quella normale di media $M = N \cdot \sigma_D^2$ e varianza $\sigma^2 = 2N \cdot \sigma_D^4$.

Per un dato campione, vogliamo verificare la validità di un sottoinsieme funzionale; per questo calcoliamo l'area S :

- $S = 0$ il sottoinsieme è valido.
- S molto grande l'insieme di coefficienti non corrisponde ad alcun legame lineare tra le successioni di questo campione.
- I casi intermedi devono essere discriminati con criteri statistici.

Stabilito un livello di confidenza del 95% , determiniamo la soglia S^* di accettabilità. Le tavole della funzione cumulativa F della variabile normale standard indicano⁽⁸⁾

$$F(1,64) = 0,95$$

In figura III si vede la soglia S^* riferita

(8) K. Diem "Tables scientifiques" Documenta Geigy Basilea 1963 .

ai parametri M e σ .

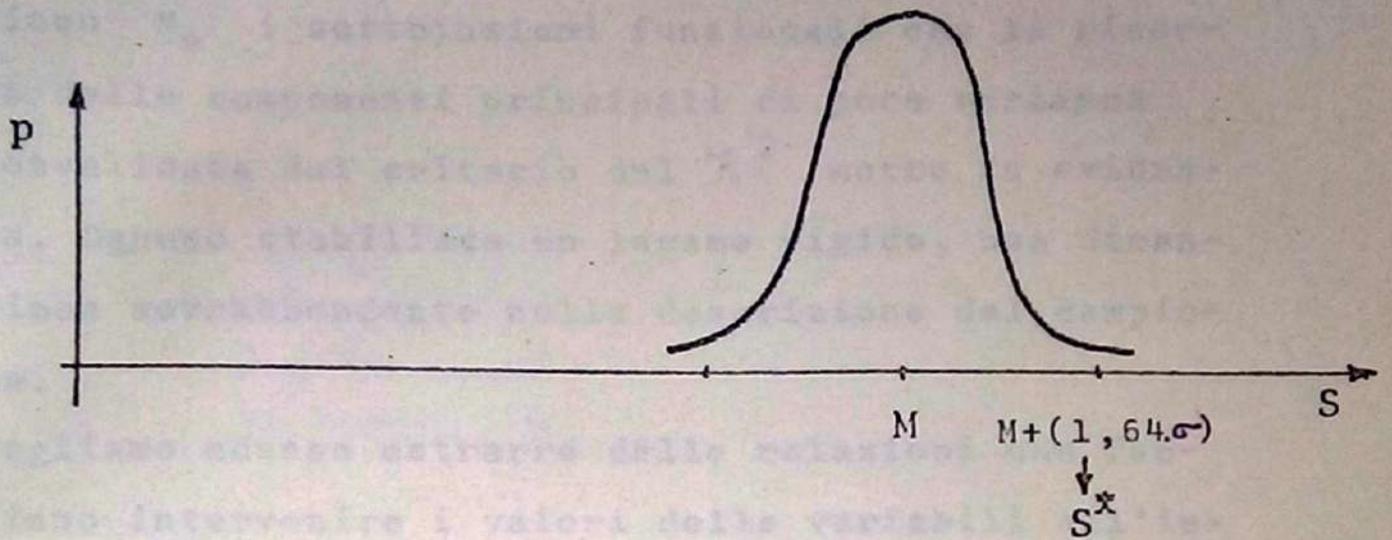


Figura III

Esplicitiamo S^* :

$$S^* = \left[N + 1,64 \cdot \sqrt{2N} \right] \sigma_D^2$$

I.4 Legami statici - legami dinamici

Siano N_0 i sottoinsiemi funzionali che la ricerca delle componenti principali di poca varianza convalidata dal criterio del χ^2 mette in evidenza. Ognuno stabilisce un legame rigido, una dimensione sovrabbondante nella descrizione del campione.

Vogliamo adesso estrarre delle relazioni che facciano intervenire i valori delle variabili all'istante precedente. Aumentiamo a questo scopo il campione \underline{U}' con le successioni ritardate di Δt ottenendo \underline{U}'' . Nel campione \underline{U}'' sono state azzerate le N_0 successioni calcolabili ad ogni istante grazie agli N_0 sottoinsiemi statici trovati.

(\underline{U}'' è rappresentato nella pagina seguente.)

In questo modo si scoprono le correlazioni tra una successione e se stessa (oltre alle altre) all'istante precedente:

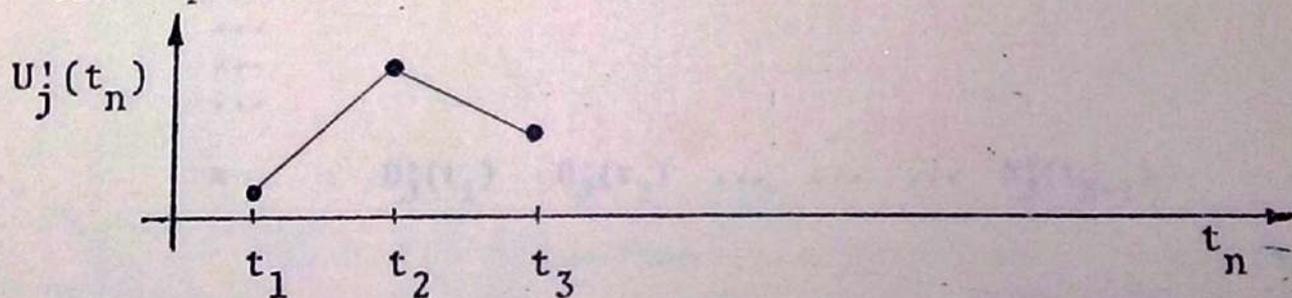
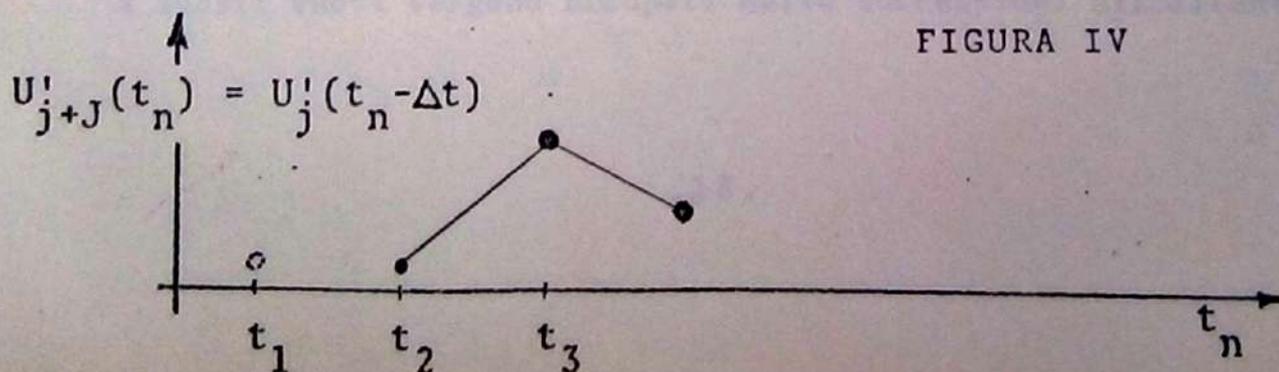


FIGURA IV



$$\begin{array}{cccccc}
 U'_1(t_1) & U'_1(t_2) & U'_1(t_3) & \dots & \dots & \dots & U'_1(t_N) \\
 U'_2(t_1) & U'_2(t_2) & U'_2(t_3) & \dots & \dots & \dots & U'_2(t_N) \\
 \dots & & & & & & \\
 \dots & & & & & & \\
 \dots & & & & & & \\
 U'_{k-1}(t_1) & U'_{k-1}(t_2) & U'_{k-1}(t_3) & \dots & \dots & \dots & U'_{k-1}(t_N) \\
 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\
 U'_{k+1}(t_1) & U'_{k+1}(t_2) & U'_{k+1}(t_3) & \dots & \dots & \dots & U'_{k+1}(t_N) \\
 \dots & & & & & & \\
 \dots & & & & & & \\
 \dots & & & & & & \\
 U'_j(t_1) & U'_j(t_2) & U'_j(t_3) & \dots & \dots & \dots & U'_j(t_N) \\
 \times & U'_1(t_1) & U'_1(t_2) & \dots & \dots & \dots & U'_1(t_{N-1}) \\
 \times & U'_2(t_1) & U'_2(t_2) & \dots & \dots & \dots & U'_2(t_{N-1}) \\
 \dots & & & & & & \\
 \dots & & & & & & \\
 \dots & & & & & & \\
 \times & U'_{k-1}(t_1) & U'_{k-1}(t_2) & \dots & \dots & \dots & U'_{k-1}(t_{N-1}) \\
 \times & 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\
 \times & U'_{k+1}(t_1) & U'_{k+1}(t_2) & \dots & \dots & \dots & U'_{k+1}(t_{N-1}) \\
 \dots & & & & & & \\
 \dots & & & & & & \\
 \dots & & & & & & \\
 \times & U'_j(t_1) & U'_j(t_2) & \dots & \dots & \dots & U'_j(t_{N-1})
 \end{array}$$

× questi vuoti vengono occupati dalle successioni all'istante t_1 .

Applichiamo il procedimento di ricerca di sottoinsiemi al campione \underline{U}'' di $2J$ dimensioni ⁽⁹⁾. Otteniamo N_1 sottoinsiemi funzionali:

$$\{a_{ji}, i=1,2, \dots, 2J\} \quad j=1,2, \dots, N_1$$

che esprimono ognuno un legame del tipo:

$$\sum_{i=1}^J a_{ji} \cdot U'_i(t_n) + \sum_{i=1}^J a_{j \ i+J} \cdot U'_i(t_n - \Delta t) = 0$$

Consideriamo anche le successioni ritardate di due passi di campionamento, e costruiamo il nuovo campione \underline{U}''' di dimensione nominale $3J$. Applichiamo di nuovo la ricerca di sottoinsiemi funzionali col metodo delle componenti principali e otteniamo N_2 insiemi del tipo:

$$\{a_{ji}, i=1,2, \dots, 3J\} \quad j=1,2, \dots, N_2$$

Il sottoinsieme j -esimo mette in evidenza la seguente relazione:

$$\sum_{i=1}^J a_{ji} \cdot U'_i(t_n) + \sum_{i=1}^J a_{j \ i+J} \cdot U'_i(t_n - \Delta t) + \sum_{i=1}^J a_{j \ i+2J} \cdot U'_i(t_n - 2\Delta t) = 0$$

(9) In realtà le dimensioni rimanenti sono $2(J-N_0)$ dove N_0 è il numero di relazioni statistiche trovate.

I.5 Determinazione di un modello

Il modello che otteniamo è la formulazione di una macchina sequenziale a livelli operante in modo fondamentale⁽¹⁰⁾:

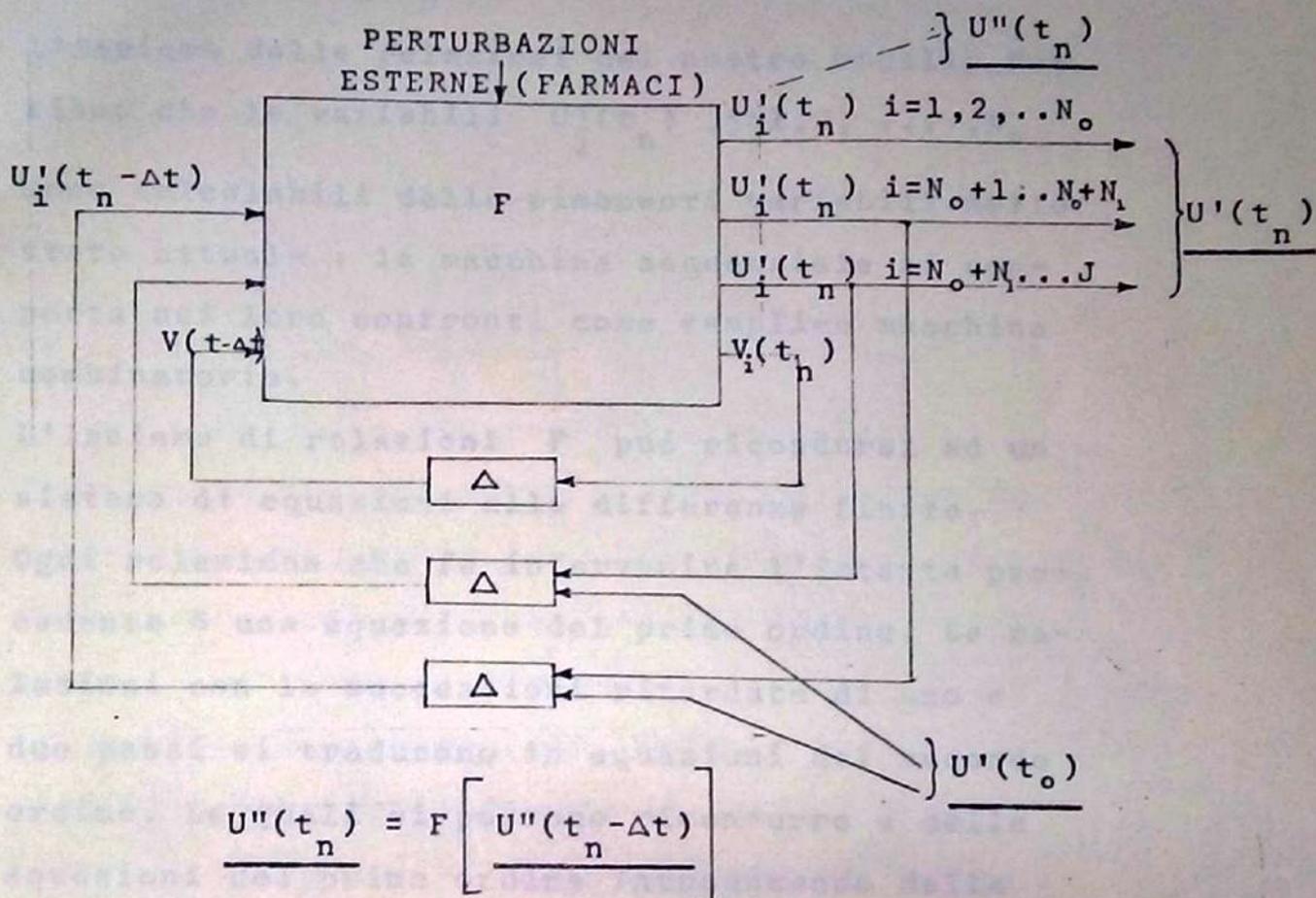


Figura V

(10) La normalizzazione delle successioni di cui al paragrafo I.1 le vincola ad un insieme finito di livelli significativi. "Modo fondamentale" perché non si applicano perturbazioni finché non è stato calcolato lo stato interno della macchina.

dove $\underline{U''(t_n)}$ indica l'insieme delle $U'_i(t_n)$ e delle variabili non osservabili $V_i(t_n)$ introdotte per rendere conto di effetti differiti nel tempo tra le $U'_i(t_n)$; e dove F rappresenta l'insieme delle relazioni del nostro modello. Notiamo che le variabili $U'_j(t_n)$, $j=1,2, \dots, N_0$ sono calcolabili dalle rimanenti variabili nello stato attuale: la macchina sequenziale si comporta nei loro confronti come semplice macchina combinatoria.

L'insieme di relazioni F può ricondursi ad un sistema di equazioni alle differenze finite. Ogni relazione che fa intervenire l'istante precedente è una equazione del primo ordine. Le relazioni con le successioni ritardate di uno e due passi si traducono in equazioni del secondo ordine. Le quali si possono ricondurre a delle equazioni del primo ordine introducendo delle nuove variabili. Queste variabili corrispondono alle $V_i(t_n)$ definite nella macchina sequenziale.

Vogliamo esprimere in modo semplice le relazioni

della macchina F elaborando i sottoinsiemi funzionali trovati nel paragrafo I.4 .

Consideriamo i sottoinsiemi ottenuti tra successioni prese nello stesso istante. Ognuno esprime un legame statico interno al campione \underline{U}' . Possiamo dunque esplicitare una variabile in funzione delle altre:

$$U'_k(t_n) + \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq k}}^J -\frac{a_{ji}}{a_{jk}} \cdot U'_i(t_n) = 0$$

La scelta della variabile $U'_k(t_n)$ da esprimere in funzione delle rimanenti è matematicamente irrilevante, mentre potrà rispondere a particolari esigenze descrittive. Per esempio si manterranno le variabili che caratterizzano usualmente il sistema, esprimendo in funzione di esse le variabili secondarie. Infatti queste variabili meno importanti sono determinate dal punto di vista della ricerca del modello; le eliminiamo da ulteriori indagini essendo ad ogni istante calcolabili dalle altre.

Sono N_0 le relazioni statiche trovate, dunque N_0 le variabili esplicitabili in funzione delle

rimanenti $J-N_0$. Poniamo le N_0 relazioni in forma matriciale:

$$\underline{B} \cdot \underline{U'(t_n)} = \underline{0}$$

$$a_{11} \quad a_{12} \quad \dots \quad \dots \quad \dots \quad a_{1J}$$

$$a_{21} \quad a_{22} \quad \dots \quad \dots \quad \dots \quad a_{2J}$$

dove $\underline{B} =$

\dots
 \dots
 \dots

$$a_{N_0 1} \quad a_{N_0 2} \quad \dots \quad \dots \quad \dots \quad a_{N_0 J}$$

e $\underline{0}$ è la matrice colonna di ordine N_0 , mentre $\underline{U'(t_n)}$ è stato definito nel paragrafo I.2. Supponiamo che le variabili $U'_i(t_n)$ siano ordinate secondo la priorità descrittiva crescente. Alla matrice \underline{B} possiamo applicare le tre operazioni elementari che permettono di passare da un sistema di equazioni lineari ad un sistema equivalente:

- scambio di due righe
- moltiplicazione di una riga per un fattore non nullo
- sostituzione di una riga con la somma di sé stessa e un' altra riga

Nei casi in cui nessuna delle prime N_0 colonne di

\underline{B} è tutta di elementi nulli, otteniamo una matrice \underline{B}' del tipo:

$$\underline{B}' = \begin{pmatrix} 1 & 0 & \dots & 0 & b_{1 N_0+1} & b_{1 N_0+2} & \dots & \dots & b_{1J} \\ 0 & 1 & \dots & 0 & b_{2 N_0+1} & b_{2 N_0+2} & \dots & \dots & b_{2J} \\ \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 1 & b_{N_0 N_0+1} & b_{N_0 N_0+2} & \dots & \dots & b_{N_0 J} \end{pmatrix}$$

che si traduce in N_0 relazioni semplici:

$$U'_k(t_n) + \sum_{i=N_0+1}^J b_{ki} \cdot U'_i(t_n) = 0 \quad k=1, 2, \dots, N_0$$

Consideriamo gli N_1 sottoinsiemi funzionali che legano $(J-N_0)$ successioni ritardate di Δt :

$$\sum_{i=N_0+1}^J a_{ji} \cdot U'_i(t_n) + \sum_{i=N_0+1}^J a_{j i+J} \cdot U'_i(t_n - \Delta t) = 0$$

Ognuno permette di esprimere una variabile in funzione dei valori delle altre all'istante pre-

cedente. Applichiamo a questo scopo lo stesso procedimento di trasformazione esposto per i legami statici. Cambiano soltanto le dimensioni dei sottoinsiemi da semplificare: qui ogni sottoinsieme è composto da $2J$ coefficienti. Si possono così esprimere N_1 variabili fisiologiche in funzione di $(J-N_0)$ variabili all'istante precedente e $(J-N_0-N_1)$ allo stesso istante:

$$U'_R(t_n) + \sum_{i=N_0+1}^J b_{Ri} \cdot U'_i(t_n) + \sum_{i=N_0+1}^J b_{R \ i+J} \cdot U'_i(t_n - \Delta t) = 0$$

$$R = N_0+1, N_0+2, \dots, N_0+N_1$$

Rimangono alcune variabili che non sappiamo ricostruire col semplice ausilio dell'istante precedente. Abbiamo dovuto esplorare le relazioni esistenti tra successioni non ritardate e ritardate di uno e due istanti:

$$\sum_{i=N_0+1}^J a_{ji} \cdot U'_i(t_n) + \sum_{i=N_0+1}^J a_{j \ i+J} \cdot U'_i(t_n - \Delta t) +$$

$$+ \sum_{i=N_0+1}^J a_{j \ i+2J} \cdot U'_i(t_n - 2\Delta t) = 0$$

Si deduce che esistono delle variabili non os-

servabili $V_i(t_n)$ $i=1,2, \dots, (J-N_0-N_1)$ che fungono da intermediari tra le variabili note $U_i'(t_n)$ $i= (N_0+N_1+1), \dots, J$

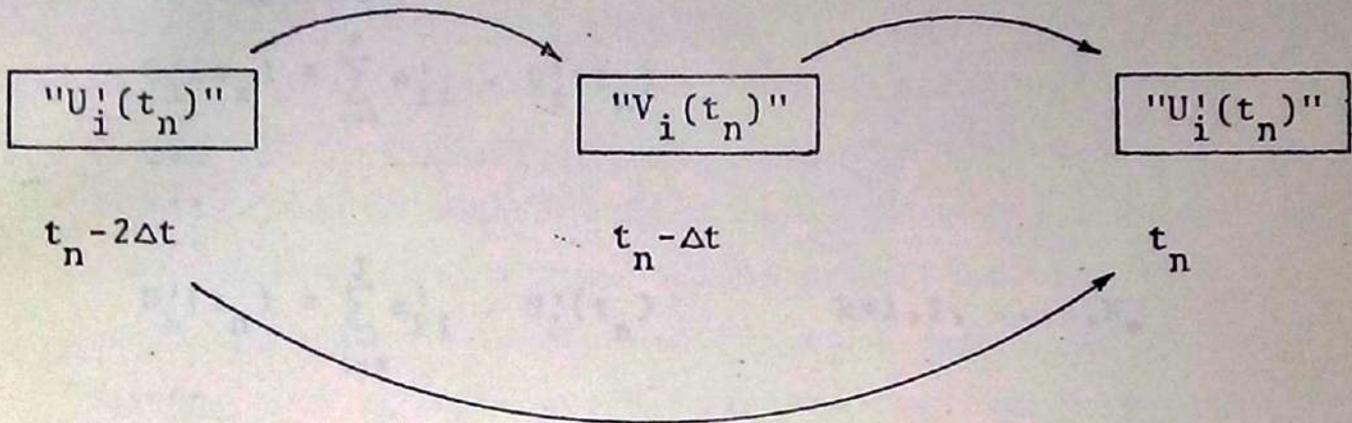


Figura VI

In figura VI le frecce indicano le influenze tra variabili in istanti di tempo differenti. Col solito procedimento di semplificazione, isoliamo le variabili non ancora esplicitate:

$$U_W'(t_n) + \sum_{i=N_0+N_1+1}^J b_{W i+J} \cdot U_i'(t_n - \Delta t) + \sum_{i=N_0+N_1+1}^J b_{W i+2J} U_i'(t_n - 2\Delta t) = 0 \quad (11)$$

$$W = (N_0+N_1+1), \dots, J$$

(11) Non figurano in questa relazione le altre variabili all'istante t_n ; infatti abbiamo supposto che l'analisi ai due istanti precedenti bastasse ad esprimere tutte le J variabili.

Supponendo che la lista di priorità tra variabili coincida con il crescere dello indice i della variabile U_i' , il modello che abbiamo determinato assume la forma seguente:

$$U_1'(t_n) = \sum_{i=2}^J a'_{1i} \cdot U_i'(t_n)$$

...
...
...

$$U_k'(t_n) = \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq k}}^J a'_{ki} \cdot U_i'(t_n) \quad k=1, 2, \dots, N_0$$

...
...
...

$$U_R'(t_n) = \sum_{i=N_0+N_1+1}^J a'_{Ri} \cdot U_i'(t_n) + \sum_{i=N_0+1}^J a'_{R, i+J} \cdot U_i'(t_n - \Delta t)$$

...
...
...

$$R = N_0 + 1, N_0 + 2, \dots, N_0 + N_1$$

$$U_W'(t_n) = \sum_{i=N_0+N_1+1}^J a'_{W, i+J} \cdot U_i'(t_n - \Delta t) + \sum_{i=N_0+N_1+1}^J a'_{W, i+2J} \cdot U_i'(t_n - 2\Delta t)$$

...
...
...

$$W = (N_0 + N_1 + 1), (N_0 + N_1 + 2), \dots, J$$

$$U_J'(t_n) = \sum_{i=N_0+N_1+1}^J a'_{J, i+J} \cdot U_i'(t_n - \Delta t) + \sum_{i=N_0+N_1+1}^J a'_{J, i+2J} \cdot U_i'(t_n - 2\Delta t)$$

PARTE II APPLICAZIONE AD UN MODELLO

DI PROVA

II.1 Necessità di una verifica

La ricerca di relazioni e influenze esistenti tra variabili fisiologiche necessita di una qualche verifica. Infatti, analizzando i dati provenienti da un sistema complesso e sconosciuto quantitativamente quale l'apparato cardiorespiratorio, non si ha la possibilità di valutare i risultati ottenuti. Abbiamo considerato invece un sistema dalla struttura matematica nota. Un simulatore dello stato cardiopolmonare ⁽¹⁾ su calcolatore numerico ci è servito di base in questo lavoro. Abbiamo dunque operato su dati svincolati dalla realtà biologica. In figura VII si rappresentano schematicamente i flussi di informazione connessi con la presente ricerca.

(1) P. Mancini e coll.: "Metodi di raccolta e trattamento della informazione biomedica e programmazione di un modello dinamico di simulazione numerica ad elementi stocastici" Scuola Normale Superiore e Laboratorio di Fisiologia Clinica - Rapporto Interno Pisa, 20 dicembre 1975.

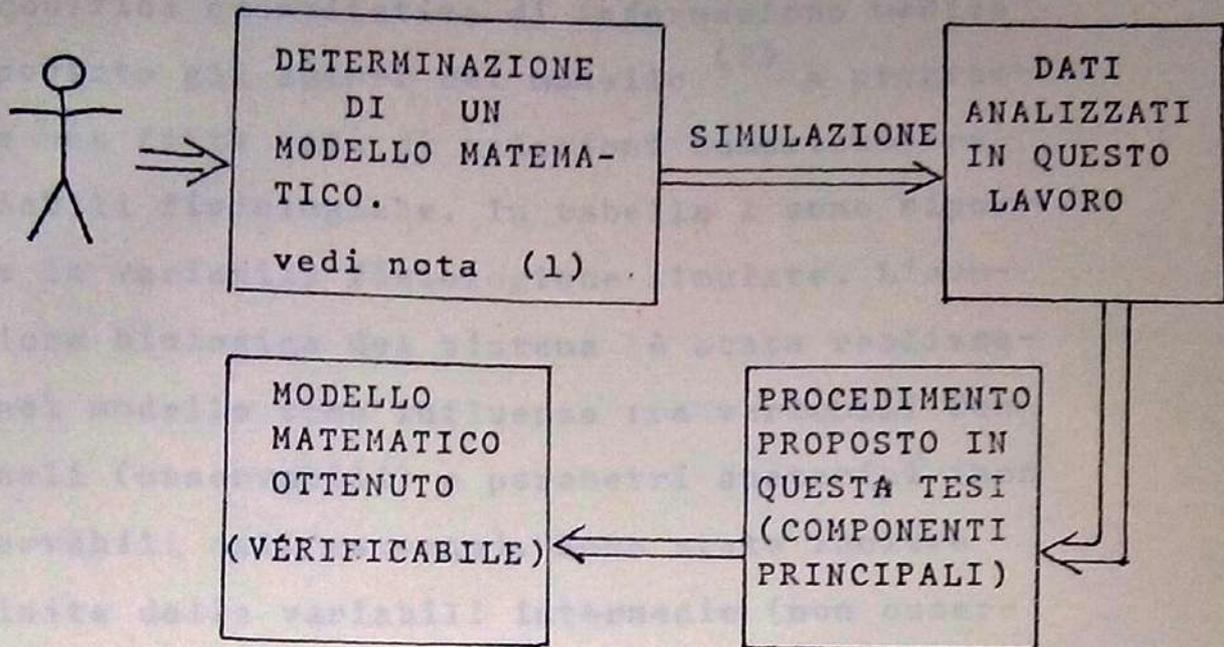


Figura VII

Il metodo proposto e verificato potrà in seguito essere applicato a dati clinici, ottenendo valide informazioni sui meccanismi di regolazione interna del particolare paziente in osservazione. Il modello dedotto è una rappresentazione sintetica dello stato del paziente.

II.2 Il modello adoperato

La codifica quantitativa di informazione medica ha portato gli autori del modello ⁽²⁾ a programmare una fitta rete di relazioni numeriche tra variabili fisiologiche. In tabella I sono riportate le variabili fisiologiche simulate. L'evoluzione biologica del sistema è stata realizzata nel modello come influenze tra variabili funzionali (osservabili) e parametri anatomici (non osservabili dall'esterno). Sono state inoltre definite delle variabili intermedie (non osservabili) allo scopo di differire nel tempo l'azione di una variabile su un'altra. In questo modo il simulatore, che calcola lo stato (insieme dei valori assunti dalle variabili funzionali) in funzione dello stato all'istante precedente e delle influenze esterne (farmaci), tiene conto automaticamente anche di valori assunti due istanti di tempo prima.

(2) vedi nota (1) del paragrafo II.1

abbreviazione	denominazione
PAS	pressione dell'atrio sinistro
PMA	pressione arteriosa media
PMS	pressione sistemica media
SS	stimolazione simpatica
RPS	resistenza periferica sistemica
RCC	resistenze coronariche
STC	forza di contrazione
HR	frequenza cardiaca
CO	portata cardiaca
RV	ritorno venoso
FC	flusso coronarico
O2A	apporto di ossigeno al cuore
VT	volume totale di sangue
OAT	ossigeno arterioso
O2V	ossigeno venoso
COR	riserva di ossigeno del cuore
TOC	tasso di metabolismo
PO2	pressione arteriosa di ossigeno
PC2	pressione arteriosa di CO ₂
O2C	consumo di ossigeno del cuore
PH	PH arterioso
AV	ventilazione alveolare

TABELLA I

II.3 Descrizione dei dati analizzati

La natura interattiva del programma di simulazione ha permesso di analizzare una vasta casistica di sollecitazioni esterne. Le sedute di simulazione che abbiamo registrato per il nostro lavoro verificano le seguenti condizioni:

- la perturbazione esterna influenza gran parte delle variabili

- assenza di forti e brusche variazioni (morte) che invaliderebbero l'ipotesi di linearità del sistema.

In tabella II sono riportate le caratteristiche di alcuni stimoli che abbiamo dato al paziente simulato.

Farmaco somministrato	Dose in mg.	Durata iniezione in sec.	Durata della registrazione in sec.
Propanololo	5	2	622
Trinitroglicerina	0,2	4	740
Clonitidina	3	8	724
Ripetute trasfusioni di	500	10	810
Furosemide	10	60	
Trasfusione	500	30	770
...			
Trinitroglicerina	0,1	4	660

TABELLA II

Le sedute di simulazione dalle quali ci proponiamo di estrarre informazione strutturale sono in memoria del calcolatore sotto forma di matrici definite campioni nella prima parte. Abbiamo adottato come "intervallo di campionamento" il passo di simulazione del simulatore di paziente.

L'analisi delle diverse sedute viene fatta in modo sequenziale, accumulando informazione. Infatti le relazioni dedotte dalle sedute precedenti sono sottoposte, col criterio di validità statistica esposto, alle cinetiche della seduta attuale. Alle relazioni valide anche per questa seduta (cioè confermate) si aggiungono le nuove relazioni trovate. Un semplice confronto permette di eliminare le relazioni ripetute. In questo modo abbiamo ottenuto una sintesi dell'esplorazione di un intorno "sferico" del punto di normalità. Dopo un discreto numero di prove (20) possiamo fare affidamento sulle relazioni sempre confermate.

Di tutte le relazioni trovate, consideriamo solo quelle dimostrate valide per la quasi totalità degli stimoli imposti (farmaci). Sono state trovate relazioni di tre tipi:

- relazioni di livello zero (sono relazioni statiche tra variabili fisiologiche)
- relazioni di livello uno (permettono di calcolare variabili conoscendone un certo numero all'istante precedente)
- relazioni di livello due (coinvolgono anche valori assunti due istanti prima)

III.1 Legami statici

Il procedimento ha riconosciuto la sovrabbondanza di due delle $J=22$ variabili per la descrizione delle sedute. È stata stabilita l'uguaglianza:

$$CO(t_n) = RV(t_n) \quad \forall n \in \{1, \dots, N\}$$

tra portata cardiaca e ritorno venoso come mostra il tabulato della tabella III. Questa identità è

contenuta nel simulatore adoperato. D'altra parte il simulatore non presenta altri vincoli statici, per cui il procedimento è verificato al livello di relazioni statiche.

E' stata trovata un'altra relazione indicata nella tabella IV. In questo caso la verifica non è possibile a causa della complessità del simulatore. Si può affermare che per tutte le sedute analizzate vi è una variabile dipendente dalle altre. E' stata scelta la forza di contrazione (STC) come variabile dipendente⁽¹⁾:

$$\begin{aligned} \text{STC}(t_n) = & -2,9 \cdot \text{PMS}(t_n) + 0,75 \cdot \text{SS}(t_n) - 0,07 \cdot \text{RCC}(t_n) - \\ & -0,13 \cdot \text{HR}(t_n) + 0,25 \cdot \text{OAT}(t_n) - 0,07 \cdot \text{PO2}(t_n) \end{aligned}$$

Le dimensioni CO e STC sono state eliminate per le indagini successive. Sono state messe cioè CO=0 e STC=0 per tutto il campione in esame.

(1) Non vi è incongruenza dimensionale perché i simboli "STC" "PMS" ... rappresentano i punteggi adimensionali definiti nel paragrafo I.1 .

I COEFFICIENTI E RITARDI DATI COSTITUISCONO UN INSIEME PERFETTO: CRIGLO=ZERO.
 ECCO UN NUOVO SOTTOINSIEME. SI HA CRIGLO= 0.0 :CORRISPONDE ALLA 35ESIMA COMPONENTE PRINCIPALE
 CHE RENDE CONTO DI 0.0 % DELLA VARIANZA TOTALE.
 VARIABILI FISIOLOGICHE VF(I) , COEFFICIENTI B(I) E RITARDI ALFA(I) :

VF	B	ALFA
PAS	0.0	0.0
PMA	0.0	0.0
PMS	0.0	0.0
SS	0.0	0.0
RPS	0.0	0.0
RCC	0.0	0.0
STC	1.00	0.0
HR	0.0	0.0
CO	0.0	0.0
RV	0.0	0.0
FC	0.0	0.0
O2A	0.0	0.0
VT	0.0	0.0
OAT	0.0	0.0
O2V	0.0	0.0
COR	0.0	0.0
TOC	0.0	0.0
PO2	0.0	0.0
PC2	0.0	0.0
O2C	0.0	0.0
PH	0.0	0.0
AV	0.0	0.0

CONTINUA CON I COEFFICIENTI DELLE VARIABILI RITARDATE DI 1 PASSO:

PAS	0.0	1.00
PMA	0.0	1.00
PMS	0.0	1.00
SS	0.0	1.00
RPS	0.0	1.00
RCC	0.0	1.00
STC	0.0	1.00
HR	0.0	1.00
CO	0.0	1.00
EV	0.0	1.00
FC	0.0	1.00
O2A	0.0	1.00
VT	0.0	1.00
OAT	0.0	1.00
O2V	0.0	1.00
COR	0.0	1.00
TOC	0.0	1.00
PO2	0.0	1.00
PC2	0.0	1.00
O2C	0.0	1.00
PH	0.0	1.00
AV	0.0	1.00

TABELLA V

III.2 Legami dinamici

Il procedimento riconosce la costanza delle variabili azzerate CO e STC come mostra l'esempio della tabella V.

Per tutte le sedute analizzate la pressione dello atrio sinistro (PAS) ed il PH hanno subito variazioni trascurabili. Il procedimento ce lo ha indicato in due forme diverse come si vede nelle tabelle VI e VII.

$$\begin{aligned} \text{PAS}(t_n) &= 0 & \forall n \in \{1, \dots, N\} \\ \text{PH}(t_n) &= \text{PH}(t_n - \Delta t) & \forall n \in \{1, \dots, N\} \end{aligned}$$

Un tipico legame dinamico è quello della tabella VIII. Abbiamo considerato in tutto 22 legami in forma non semplificata (comprendendo le forme particolari di PAS, STC, CO e PH). Semplificare una matrice B di 22 righe ⁽²⁾ significa ottenere una relazione per ogni variabile in funzione esclusivamente di variabili all'istante precedente. Per ottenere 22 legami abbiamo dovuto alzare momentaneamente la soglia teorica senza perdere in accuratezza, visto

(2) nel modo esposto nel paragrafo I.5 .

1ESIMO INSIEME DI COEFFICIENTI E RITARDI TROVATO SU SEDUTE PRECEDENTI E' FUNZIONALE ANCHE QUI:
 0.0 MINORE DI SOGLIA = $0.243E+03$
 SOTTOINSIEME CONFERMATO PER LA 9ESIMA VOLTA:
 ILLI FISIologiche VF(I) , COEFFICIENTI B(I) E RITARDI ALFA(I) DA APPLICARGLI

	VF	B	ALFA
PAS	1.00	0.0	0.0
PMA	0.0	0.0	0.0
PMS	0.0	0.0	0.0
SS	0.0	0.0	0.0
RPS	0.0	0.0	0.0
RCC	0.0	0.0	0.0
STC	0.0	0.0	0.0
HE	0.0	0.0	0.0
CO	0.0	0.0	0.0
RV	0.0	0.0	0.0
FC	0.0	0.0	0.0
O2A	0.0	0.0	0.0
VT	0.0	0.0	0.0
OAT	0.0	0.0	0.0
O2V	0.0	0.0	0.0
COR	0.0	0.0	0.0
TOC	0.0	0.0	0.0
PO2	0.0	0.0	0.0
PC2	0.0	0.0	0.0
O2C	0.0	0.0	0.0
PH	0.0	0.0	0.0
AV	0.0	0.0	0.0
PAS	0.0	1.00	1.00
PMA	0.0	1.00	1.00
PMS	0.0	1.00	1.00
SS	0.0	1.00	1.00
RPS	0.0	1.00	1.00
RCC	0.0	1.00	1.00
STC	0.0	1.00	1.00
HR	0.0	1.00	1.00
CO	0.0	1.00	1.00
RV	0.0	1.00	1.00
FC	0.0	1.00	1.00
O2A	0.0	1.00	1.00
VT	0.0	1.00	1.00
OAT	0.0	1.00	1.00
O2V	0.0	1.00	1.00
COR	0.0	1.00	1.00
TOC	0.0	1.00	1.00
PO2	0.0	1.00	1.00
PC2	0.0	1.00	1.00
O2C	0.0	1.00	1.00
PH	0.0	1.00	1.00
AV	0.0	1.00	1.00

H = 0.0

TABELLA VI

IL ** 10ESIMO INSIEME DI COEFFICIENTI E RITARDI TROVATO SU SEDUTE PRECEDENTI E' FUNZIONALE ANCHE QUESTO
 CRIGLO= 0.3682+00 MINORE DI SOGLIA = 0.469E+03
 SESIMA VOLTA:
 ECCO UN SOTTOINSIEME CONFERMATO PER LA
 VARIABILI FISIOLOGICHE VF(I) , COEFFICIENTI B(I) E RITARDI ALFA(I) DA APPLICARGLI

	B	ALFA
VF	0.0	0.0
PAS	0.0	0.0
PMA	0.0	0.0
PMS	0.0	0.0
SS	0.0	0.0
RPS	0.0	0.0
ECC	0.0	0.0
STC	0.0	0.0
HR	0.0	0.0
CO	0.0	0.0
RV	0.0	0.0
FC	0.0	0.0
O2A	0.0	0.0
VT	0.0	0.0
OAT	0.0	0.0
O2V	0.0	0.0
COR	0.0	0.0
TOC	0.0	0.0
PO2	0.0	0.0
PC2	0.0	0.0
O2C	0.0	0.0
PH	1.00	0.0
AV	0.0	0.0
PAS	0.0	1.00
PMA	0.0	1.00
PMS	0.0	1.00
SS	0.0	1.00
RPS	0.0	1.00
ECC	0.0	1.00
STC	0.0	1.00
HR	0.0	1.00
CO	0.0	1.00
RV	0.0	1.00
FC	0.0	1.00
O2A	0.0	1.00
VT	0.0	1.00
OAT	0.0	1.00
O2V	0.0	1.00
COE	0.0	1.00
TOC	0.0	1.00
PO2	0.0	1.00
PC2	0.0	1.00
O2C	0.0	1.00
PH	-1.00	1.00
AV	0.0	1.00

B = -0.0021

TABELLA VII

ECCO UN NUOVO SOTTOINSIEME. SI HA CRIGLO= 0.374E+04:CORRISPONDE ALLA 44ESIMA COMPONENTE PRINCIPALE
 CHE RENE CONTO DI 0.0 % DELLA VARIANZA TOTALE.

VARIABILI FISILOGICHE VF(I) , COEFFICIENTI B(I) E RITARDI ALFA(I) :

VF	B	ALFA
PAS	0.0	0.0
FMA	-0.02	0.0
FMS	0.01	0.0
SS	0.21	0.0
RPS	0.06	0.0
BCC	0.33	0.0
STC	0.0	0.0
HR	0.23	0.0
CO	0.0	0.0
RV	0.11	0.0
FC	0.99	0.0
O2A	-0.38	0.0
VT	-0.24	0.0
OAT	-0.38	0.0
O2V	-0.02	0.0
COR	0.02	0.0
TOC	-0.03	0.0
PO2	1.00	0.0
PC2	-0.01	0.0
O2C	0.01	0.0
PH	-0.01	0.0
AV	-0.02	0.0

CONTINUA CON I COEFFICIENTI DELLE VARIABILI RITARDATE DI 1 PASSO:

PAS	0.0	1.00
FMA	-0.06	1.00
FMS	0.01	1.00
SS	0.23	1.00
RPS	0.06	1.00
BCC	0.34	1.00
STC	0.0	1.00
HR	0.26	1.00
CO	0.0	1.00
RV	0.09	1.00
FC	0.95	1.00
O2A	-0.39	1.00
VT	-0.25	1.00
OAT	-0.38	1.00
O2V	-0.03	1.00
COR	0.02	1.00
TOC	0.01	1.00
PO2	1.00	1.00
PC2	-0.00	1.00
O2C	-0.03	1.00
PH	-0.01	1.00
AV	-0.03	1.00

H= 0.0

TABELLA VIII

15ESIMA RELAZIONE.

NOME DELLA VARIABILE FISILOGICA: VF
 COEFFICIENTE DA APPLICARGLI: B
 RITARDI RISPETTO AL RIFERIMENTO: ALFA.

VF	B	ALFA
PAS	0.0	0.0
PMA	0.0	0.0
PMS	0.0	0.0
SS	0.0	0.0
RPS	0.0	0.0
RCC	0.0	0.0
STC	0.0	0.0
HR	0.0	0.0
CO	0.0	0.0
RV	0.0	0.0
FC	0.0	0.0
O2A	0.0	0.0
VT	0.0	0.0
OAT	0.0	0.0
O2V	1.000	0.0
COR	0.0	0.0
TOC	0.0	0.0
PO2	0.0	0.0
PC2	0.0	0.0
O2C	0.0	0.0
PH	0.0	0.0
AV	0.0	0.0
PAS	0.0	1.00
PMA	0.203	1.00
PMS	-0.018	1.00
SS	-0.025	1.00
RPS	0.101	1.00
RCC	0.069	1.00
STC	0.0	1.00
HR	0.018	1.00
CO	0.0	1.00
RV	-0.967	1.00
FC	-0.601	1.00
O2A	-0.268	1.00
VT	-3.623	1.00
OAT	2.464	1.00
O2V	-1.036	1.00
COR	0.083	1.00
TOC	0.054	1.00
PO2	-0.522	1.00
PC2	-0.018	1.00
O2C	0.018	1.00
PH	-0.004	1.00
AV	0.040	1.00
TERMINE NOTO	H=	0.0

TABELLA IX

che i legami in forma semplificata sono poi discriminati col criterio di bontà del χ^2 del paragrafo I.3 . Dei 22 legami in forma semplificata il procedimento accerta la validità di 10 relazioni (tra le quali naturalmente quelle delle tabelle V , VI e VII). Il confronto con il simulatore rivela un perfetto accordo di influenze per due legami trovati (tabella IX) mentre l'accordo è solo parziale per gli altri quattro. La tabella IX esprime la relazione:

$$02V(t_n) = 3,6.VT(t_n - \Delta t) - 2,5.OAT(t_n - \Delta t) + \\ + 02V(t_n - \Delta t) - CO(t_n - \Delta t)$$

relazione nella quale riconosciamo le variabili influenzanti del simulatore di cui alla nota (1) del paragrafo II.1 .

Il procedimento indica che le seguenti variabili sono calcolabili conoscendo lo stato osservabile all'istante precedente:

PAS	pressione dell'atrio sinistro	(è costante)
PMS	pressione sistemica media	
SS	stimolazione simpatica	
RPS	resistenza periferica sistemica	
HR	frequenza cardiaca	

RV ritorno venoso
FC flusso coronarico
O2V ossigeno venoso
PH pH

(è costante)

Il campione in esame è modificato azzerando le variabili ora scritte. Il procedimento individua a questo punto dei sottoinsiemi comprendenti gli istanti $(t_n - \Delta t)$ e $(t_n - 2\Delta t)$. Come nel caso precedente, sarà messa in evidenza la costanza delle variabili azzerate oltre all'esistenza di legami del tipo indicato in tabella X. In modo del tutto analogo si procede alla semplificazione, ottenendo delle relazioni semplici per le rimanenti variabili come quella della tabella XI. Per queste la verifica non è possibile giacché il simulatore è formulato in sole relazioni a $(t_n - \Delta t)$.

ECCE UN NUOVO SOTTOINSIEME. SI HA CRIGLO= 0.834E+03: CORRISPONDE ALLA 17ESIMA COMPONENTE PRINCIPALE CHE RENDE CONTO DI 0.000117 % DELLA VARIANZA TOTALE.

VARIABILI FISILOGICHE VP(1) , COEFFICIENTI B(I) E RITARDI ALFA(I) :

VF	B	ALFA
PAS	0.0	0.0
PMA	0.07	0.0
PMS	0.0	0.0
SS	0.0	0.0
RPS	0.0	0.0
RCC	0.20	0.0
STC	0.0	0.0
HR	0.0	0.0
CO	0.0	0.0
RV	0.0	0.0
FC	0.0	0.0
O2A	-0.09	0.0
VT	0.00	0.0
OAT	-0.05	0.0
O2V	0.0	0.0
COR	0.06	0.0
TOC	0.46	0.0
PO2	0.06	0.0
PC2	-0.00	0.0
O2C	-0.52	0.0
PH	0.0	0.0
AV	0.06	0.0

CONTINUA CON I COEFFICIENTI DELLE VARIABILI RITARDATE DI 1 PASSO:

PAS	0.0	1.00
PMA	0.02	1.00
PMS	0.0	1.00
SS	0.0	1.00
RPS	0.0	1.00
RCC	0.02	1.00
STC	0.0	1.00
HE	0.0	1.00
CO	0.0	1.00
RV	0.0	1.00
FC	0.0	1.00
O2A	0.22	1.00
VT	0.02	1.00
OAT	0.11	1.00
O2V	0.0	1.00
COR	0.18	1.00
TOC	-0.60	1.00
PO2	0.00	1.00
PC2	0.05	1.00
O2C	-0.10	1.00
PH	0.0	1.00
AV	-0.12	1.00

TABELLA X

CONTINUA CON I COEFFICIENTI DELLE VARIABILI RITARDATE DI 2 PASSO:

PAS	0.0	2.00
PNA	-0.12	2.00
FMS	0.0	2.00
SS	0.0	2.00
RPS	0.0	2.00
RCC	0.01	2.00
STC	0.0	2.00
HR	0.0	2.00
CO	0.0	2.00
RV	0.0	2.00
FC	0.0	2.00
O2A	0.02	2.00
VT	0.01	2.00
OAT	-0.01	2.00
O2V	0.0	2.00
COR	-0.23	2.00
TOC	-0.22	2.00
PO2	-0.04	2.00
PC2	-0.05	2.00
O2C	1.00	2.00
PH	0.0	2.00
AV	0.07	2.00
	H=	0.0

13ESIMA RELAZIONE.

NOME DELLA VARIABILE FISIOLGICA: VF
 COEFFICIENTE DA APPLICARGLI: B
 RITARDI RISPETTO AL RIFERIMENTO: ALFA.

VF	B	ALFA
PAS	0.0	0.0
PMA	0.0	0.0
PMS	0.0	0.0
SS	0.0	0.0
RPS	0.0	0.0
RCC	0.0	0.0
STC	0.0	0.0
HR	0.0	0.0
CO	0.0	0.0
RV	0.0	0.0
FC	0.0	0.0
O2A	0.0	0.0
VT	1.000	0.0
OAT	0.0	0.0
O2V	0.0	0.0
COR	0.0	0.0
TOC	0.0	0.0
PO2	0.0	0.0
PC2	0.0	0.0
O2C	0.0	0.0
PH	0.0	0.0
AV	0.0	0.0
PAS	0.0	1.00
PMA	-0.048	1.00
PMS	0.0	1.00
SS	0.0	1.00
RPS	0.0	1.00
RCC	-1.797	1.00
STC	0.0	1.00
HR	0.0	1.00
CO	0.0	1.00
RV	0.0	1.00
FC	0.0	1.00
O2A	-1.204	1.00
VT	-2.265	1.00
OAT	0.219	1.00
O2V	0.0	1.00
COR	0.508	1.00
TOC	0.129	1.00
PO2	-0.648	1.00
PC2	0.042	1.00
O2C	-0.276	1.00
PH	0.0	1.00
AV	-0.015	1.00

TABELLA XI

PAS	0.0	2.00
PMA	0.171	2.00
PMS	0.0	2.00
SS	0.0	2.00
BPS	0.0	2.00
RCC	-0.029	2.00
STC	0.0	2.00
HR	0.0	2.00
CO	0.0	2.00
RV	0.0	2.00
FC	0.0	2.00
J2A	-0.924	2.00
VT	1.842	2.00
JAT	0.193	2.00
J2V	0.0	2.00
DOB	-0.639	2.00
FOC	0.120	2.00
PO2	-0.063	2.00
PC2	-0.028	2.00
J2C	0.007	2.00
PH	0.0	2.00
AV	-0.009	2.00
TERMINE NOTO H=		0.0

III.3 Conclusione

I risultati ottenuti mostrano che un procedimento automatico può estrarre la struttura latente di un insieme di cinetiche. Questo primo approccio dovrà essere seguito da una indagine sulle variabili intermedie ($V_i(t_n)$) da definire.

Con queste si otterrà un modello costituito da sole relazioni di livello uno.

Per l'analisi di cinetiche molto lunghe l'ipotesi di stazionarietà del modello cade. Sarà interessante affrontare il problema delle influenze a lungo termine tra variabili.

Si renderà conto della non linearità "in grande" dei sistemi biologici collegando i vari modelli lineari corrispondenti a situazioni tipiche.

IV.1 Programma "Filtro"

Il programma Filtro è stato scritto in linguaggio "Fortran" ed esegue le seguenti funzioni:

- lettura delle cinetiche da analizzare sui file riempiti dal simulatore.
- valutazione della variabilità di ogni successione (escursione tra massimo e minimo raggiunti)
- creazione delle successioni ritardate di uno e due passi di campionamento e loro inserzione al seguito delle successioni primitive.
- lettura dei sottoinsiemi funzionali trovati analizzando altre sedute.
- acquisizione delle caratteristiche di affidabilità dei dati, soglie di varianza e percentuali di confidenza statistica. Tipicamente si sono posti:
confidenza statistica 95%
varianza di errore su $U'_i(t_n)$ VARIER = 0,33

indistinguibilità tra coefficienti ed errore assoluto commesso su ognuno di essi

$$\text{CRIUG} = 5.10^{-3}$$

- verifica dei sottoinsiemi con le cinetiche acquisite e stampa dei sottoinsiemi ancora validi.

- ricerca delle componenti principali del campione in $J=22$ poi $J=44$ e $J=66$ dimensioni. Per questo il programma calcola la matrice dei coefficienti di correlazione tra variabili ed i suoi autovalori ed autovettori ricorrendo a sottoprogrammi di libreria. Ogni autovettore è etichettato con la varianza del campione corrispondente alla sua direzione principale.

- discriminazione tra componenti principali di molta varianza e le altre che suggeriscono legami rigidi.

- verifica delle componenti principali di poca varianza come sottoinsiemi funzionali col criterio del χ^2 . Stampa dei nuovi sottoinsiemi trovati.

- aggiornamento degli archivi di sottoinsiemi: eliminazione di sottoinsiemi non più validi, introduzione dei nuovi e depennamento di eventuali ripetizioni. Si mantiene la contabilità del numero di conferme di ogni sottoinsieme.

Il programma Filtro ha girato su calcolatore IBM370 ed è stata necessaria una memoria di 1024K. Il tempo di compilazione si aggira sui 10 secondi di tempo macchina mentre in alcune versioni il tempo di esecuzione supera i 200 secondi di tempo macchina.

IV. Programma "Simple"

Il programma Simple (Fortran) esegue la semplificazione della matrice di sottoinsiemi propostagli secondo le modalità del paragrafo I.5 .

I tabulati dei programmi sono riportati in Appendice.

Partendo dalla descrizione data nel testo, vogliamo formulare una definizione operativa delle J componenti principali $Q_j(t_n)$

$j=1,2, \dots, J$ del campione \underline{U}' .

Calcoliamo i coefficienti di correlazione

ρ_{jk} tra le successioni $U'_j(t_n)$ e $U'_k(t_n)$:

$$\rho_{jk} = \frac{s_{jk}}{\sqrt{s_{jj} \cdot s_{kk}}}$$

dove s_{jk} è la covarianza campionaria calcolata sugli N elementi:

$$s_{jk} = E \left\{ \left[U'_j(t_n) - E(U'_j) \right] \cdot \left[U'_k(t_n) - E(U'_k) \right] \right\}$$

E essendo l'operatore di media sugli N elementi.

Raggruppando i coefficienti ρ_{jk} si ot-

tiene la matrice \underline{R} :

$$\underline{R} = \begin{matrix} & 1 & \rho_{12} & \rho_{13} & \dots & \dots & \dots & \rho_{1J} \\ \rho_{21} & & 1 & \rho_{23} & \dots & \dots & \dots & \rho_{2J} \\ \dots & & & & & & & \\ \dots & & & & & & & \\ \dots & & & & & & & \\ \rho_{J1} & \rho_{J2} & \rho_{J3} & \dots & \dots & \dots & & 1 \end{matrix}$$

Consideriamo la prima componente principale:

$$Q_1(t_n) = \sum_{i=1}^J a_{1i} \cdot U_i'(t_n)$$

Scegliamo come indice di dispersione del campione lungo r_1 , il seguente "coefficiente di correlazione campionario":

$$\rho_{Q1} = \underline{a}_1^* \cdot \underline{R} \cdot \underline{a}_1$$

dove $\underline{a}_1 = \begin{matrix} a_{11} \\ a_{12} \\ \dots \\ \dots \\ \dots \\ a_{1J} \end{matrix}$, $\underline{a}_1^* = a_{11} \ a_{12} \ \dots \ a_{1J}$

e imponiamo che sia $\underline{a}_1^* \cdot \underline{a}_1 = 1$.

Vogliamo determinare il vettore \underline{a}_1 che rende φ_{Q1} massimo. Introduciamo il moltiplicatore di Lagrange l_1 :

$$\begin{aligned} L(\underline{a}_1) &= \varphi_{Q1} + l_1 \cdot (1 - \underline{a}_1^* \underline{a}_1) \\ &= \underline{a}_1^* \cdot \underline{R} \cdot \underline{a}_1 + l_1 \cdot (1 - \underline{a}_1^* \underline{a}_1) \end{aligned}$$

e derivando rispetto ad \underline{a}_1 si ha:

$$\frac{\partial}{\partial \underline{a}_1} L(\underline{a}_1) = 2(\underline{R} - l_1 \cdot \underline{I}) \cdot \underline{a}_1$$

dove \underline{I} è la matrice identità $J \times J$.

Le condizioni su \underline{a}_1 sono imposte da:

$$\frac{\partial}{\partial \underline{a}_1} L(\underline{a}_1) = \underline{0}$$

scartando la soluzione $\underline{a}_1 = \underline{0}$, deve essere:

$$|\underline{R} - l_1 \cdot \underline{I}| = 0$$

dove si riconosce in l_1 un autovalore di \underline{R} ; si deduce che \underline{a}_1 è il corrispondente autovettore.

Poniamo il legame tipico tra \underline{a}_1 ed l_1 :

$$\underline{R} \cdot \underline{a}_1 = \lambda_1 \cdot \underline{a}_1$$

moltiplicando per \underline{a}_1^x si ha:

$$\underline{a}_1^x \cdot \underline{R} \cdot \underline{a}_1 = \underline{a}_1^x \cdot \lambda_1 \cdot \underline{a}_1$$

Il primo membro non è altro che ρ_{Q1} . Si ha

dunque $\rho_{Q1} = \lambda_1$

da cui si deduce che λ_1 è il massimo autovalore. Sappiamo scegliere il corrispondente autovettore \underline{a}_1 di \underline{R} che indica la direzione per la quale ρ_{Q1} è massimo.

In maniera del tutto analoga si determina la seconda componente principale

$$Q_2(t_n) = \sum_{i=1}^3 a_{2i} \cdot U_i'(t_n)$$

che è caratterizzata da:

$$\rho_{Q2} = \underline{a}_2^x \cdot \underline{R} \cdot \underline{a}_2$$

dove

$$\underline{a}_1^x \cdot \underline{a}_2 = 0$$

ortogonalità con Q_1

$$\underline{a}_2^x \cdot \underline{a}_2 = 1$$

normalizzazione.

Per individuare il vettore \underline{a}_2 che rende

ρ_{Q2} massimo, introduciamo i moltiplicatori

l_2 e μ :

$$L(\underline{a}_2) = \rho_{Q2} + l_2 \cdot (1 - \underline{a}_2^* \cdot \underline{a}_2) + \mu \cdot \underline{a}_1^* \cdot \underline{a}_2$$

La derivata parziale rispetto a \underline{a}_2 assume la forma:

$$\frac{\partial}{\partial \underline{a}_2} L(\underline{a}_2) = 2(\underline{R} - l_2 \cdot \underline{I}) \cdot \underline{a}_2 + \mu \cdot \underline{a}_1$$

Le condizioni su \underline{a}_2 sono contenute nella relazione

$$\frac{\partial}{\partial \underline{a}_2} L(\underline{a}_2) = 0$$

Moltiplicando per \underline{a}_1^* :

$$2 \cdot \underline{a}_1^* \cdot \underline{R} \cdot \underline{a}_2 - 2 \cdot \underline{a}_1^* \cdot \underline{I} \cdot \underline{a}_2 + \mu = 0$$

$$\text{ovvero } 2 \cdot \underline{a}_1^* \cdot \underline{R} \cdot \underline{a}_2 + \mu = 0$$

$$\text{da cui } \begin{cases} \underline{a}_1^* \cdot \underline{R} \cdot \underline{a}_2 = 0 \\ \mu = 0 \end{cases}$$

In definitiva \underline{a}_2 deve soddisfare:

$$(\underline{R} - l_2 \cdot \underline{I}) \cdot \underline{a}_2 = 0$$

dove si riconoscono l'autovettore \underline{a}_2 e

l'autovalore l_2 di \underline{R} . Come nel caso della prima componente, si vede che l_2 è il maggior autovalore di \underline{R} escludendo l_1 .

Definizione: La j -esima componente principale del campione \underline{U}' è la combinazione lineare

$$Q_j(t_n) = \sum_{i=1}^J a_{ji} \cdot U'_i(t_n)$$

i cui coefficienti sono gli elementi dell'autovettore \underline{a}_j di \underline{R} corrispondente allo j -esimo autovalore l_j in ordine decrescente (ovvero $\forall i > j$ si ha $l_i < l_j$, mentre per $\forall i < j$ è $l_i > l_j$).

La matrice \underline{A} è dunque definita come segue:

$$\underline{A} = \begin{matrix} \underline{a}_1^* \\ \underline{a}_2^* \\ \dots \\ \dots \\ \dots \\ \underline{a}_J^* \end{matrix}$$

dove \underline{a}_j^* contiene gli elementi dello

j-esimo autovettore di \underline{R} ; cioè

$$\underline{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & \dots & \dots & a_{1J} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & \dots & \dots & a_{2J} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{J1} & a_{J2} & \dots & \dots & \dots & a_{JJ} \end{pmatrix}$$

Si dimostra⁽¹⁾ che la percentuale della varianza totale del campione attribuibile alla direzione principale k-esima è data da:

$$\frac{l_k}{J} \quad \text{dove } l_k \text{ è l'auto-}$$

valore k-esimo della matrice \underline{R} per la quale è: $\text{tr}(\underline{R}) = J$.

(1) vedi nota (3) del paragrafo I.2

PROGRAMMA PER LA RICERCA DI SOTTOINSIEMI FUNZIONALI TRA LE 22 VARIABILI DEL SISTEMA CARDIOPOLMONARE CONSIDERATE DURANTE UNA SEDUTA DI AL PIU' 1000 SECONDI.

LE VARIABILI VPPF(1000, J) J=1,22 SONO LETTE SUL FILE VFJ GRAF POSTO UGUALE A '9' DOVE LE HA SCRITTE IL MODELLO DI PROVA. IL MODELLO FORNISCE ANCHE IL VALORE DEL PASSO DI CAMPIONAMENTO.

IL PROGRAMMA LEGGE SUI FILE COEFF GRAF (POSTI UGUALI A '10', '44', '66', '88') I SOTTOINSIEMI FUNZIONALI (COSTITUITI DA COEFFICIENTI E RITARDI) DETERMINATI ANALIZZANDO SEDUTE PRECEDENTI.

1 IL PROGRAMMA VERIFICA I RISULTATI OTTENUTI LAVORANDO SU SEDUTE PRECEDENTI E INDICA QUANTE VOLTE OGNI SOTTOINSIEME E' STATO CONFERMATO.

2 IL PROGRAMMA CERCA NUOVI SOTTOINSIEMI FUNZIONALI TRA GLI INSIEMI DI COEFFICIENTI CHE CORRISPONDONO AI COSENI DIRETTORI DI NUOVI ASSI ORTOGONALI CHE TENGONO CONTO DI POCA VARIANZA DELLA SEDUTA. OGNI NUOVO ASSE CONSIDERATO CORRISPONDE AD UNA COMPONENTE PRINCIPALE DI POCA SIGNIFICATIVITA'. IN ALTRE PAROLE IL PROGRAMMA ESPLORA I LEGAMI RIGIDI (A MENO DI UN CERTO ERRORE CALCOLATO SULLA BASE DELL'AFFIDABILITA' DEI DATI SPERIMENTALI) TRA LE VARIABILI FISILOGICHE.

3 IL PROGRAMMA CERCA NUOVI SOTTOINSIEMI FUNZIONALI TRA LE DIREZIONI DI MOLTA VARIANZA GENERANDO A CASO UN RITARDO PER OGNI VARIABILE FISILOGICA.

4 IL PROGRAMMA CREA LE 22 SERIE TEMPORALI RITARDATE DI UN PASSO DI CAMPIONAMENTO RISPETTO ALLE VENTIDUE SERIE TEMPORALI DELLE VARIABILI FUNZIONALI (VPPF). CONSIDERANDO LO SPAZIO A 44 DIMENSIONI, SI APPLICA LA RICERCA DELLE COMPONENTI PRINCIPALI FATTA PER 22. SI INDIVIDUANO ANCHE QUI I LEGAMI RIGIDI GRAZIE ALLO STESSO CRITERIO. SI OTTENGONO DEI SOTTOINSIEMI FUNZIONALI DI VARIABILI E VARIABILI RITARDATE DI UN PASSO.

5 COME SOPRA CONSIDERANDO RITARDI DI UNO E DUE PASSI. SI OTTENGONO SOTTOINSIEMI FUNZIONALI DI VARIABILI E LE STESSO RITARDATE DI UNO E DUE PASSI.

ALLA FINE DELLA ESECUZIONE I FILE COEFF GRAF VENGONO AGGIORNATI, INSERENDO NUOVI SOTTOINSIEMI ED ELIMINANDO DOPPIONI (IL CRITERIO DI UGUAGLIANZA TRA COEFFICIENTI DIPENDE DALL'ERRORE SISTEMATICO) LA SEDUTA DI MONITORAGGIO ANALIZZATA AGISCE DA FILTRO DEI SOTTOINSIEMI PRECEDENTI E POI DA GENERATORE DI NUOVI.

DIMENSION VPPF(88000)
DIMENSION A(88), ALFA(88), B(88), DIFF(88)

READ (9,1) N

FORMAT (15)

IF (N.GT.1000) WRITE (6,2) N
N = '15'; SEDUTA DI SIMULAZIONE TROPPO LUNGA, SI A

FORMAT (1X, ' N = ', 15, ' ;
C N = 1000 ')