Biomarkerek elemzése Kálmán-szűréssel

Rakovics Márton

KBT előadás, 2017.10.27.

Áttekintés

- A doppingtesztelés két paradigmája
- A Biológiai Útlevél Program (ABP)
    - A hematológiai modul
- A jelenlegi módszer kritikái
    - Továbblépési lehetőségek
- Elemzés Kálmán-szűréssel
    - Lineáris dinamikus modellek
    - Az eritropoiézis modellezése
    - Előzetes eredmények
- Szimulációs vizsgálatok lehetőségei

Két paradigma

Analitikus tesztelés:

- Tiltólistás xenobiotikus anyag kimutatása a cél – az „ok” keresése
- Dilemmák:
  - Milyen mennyiség szankcionálandó?
  - Új tesztek fejlesztésének korlátai

A biológiai útlevél:

- A „hatás” irányából következtetni a doppingvétségre
- Valószínűségi bizonyíték értékelése:
  - Nem a vétség valószínűsége, hanem a mért markeré:

    $P(x_n | \{x_1, \dots, x_{n-1}\}, G, \dots, Al)$

    x_n: markerérték az n-ik teszt során; $G, \dots, Al$: háttértényezők

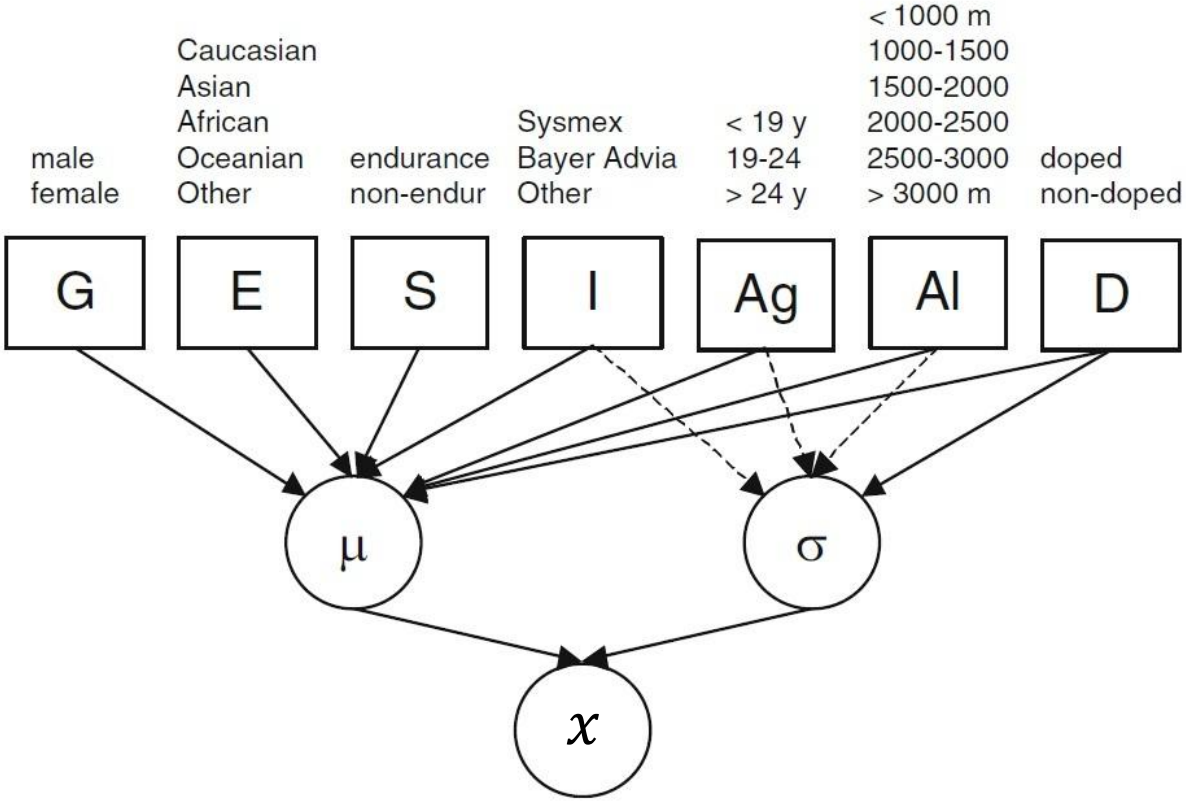
Az ABP hematológiai modulja

Lényegi elemek:

- Markerek azonosítása a vérdopping – EPO kezelés és vértranszfúzió – detektálásához:
  - Hct [%], Hgb [g/dl], RBC [10^9/ml], RET# [1/nl], RET% (stb.)
- Feltételezi a dinamikus homeosztázist az egyes markerek szintjén
- A méréseket egy adaptív modellből számolt egyéni referenciaértékekhez viszonyítja:
  - Többszintű bayesi hálózat-modell a markerekre

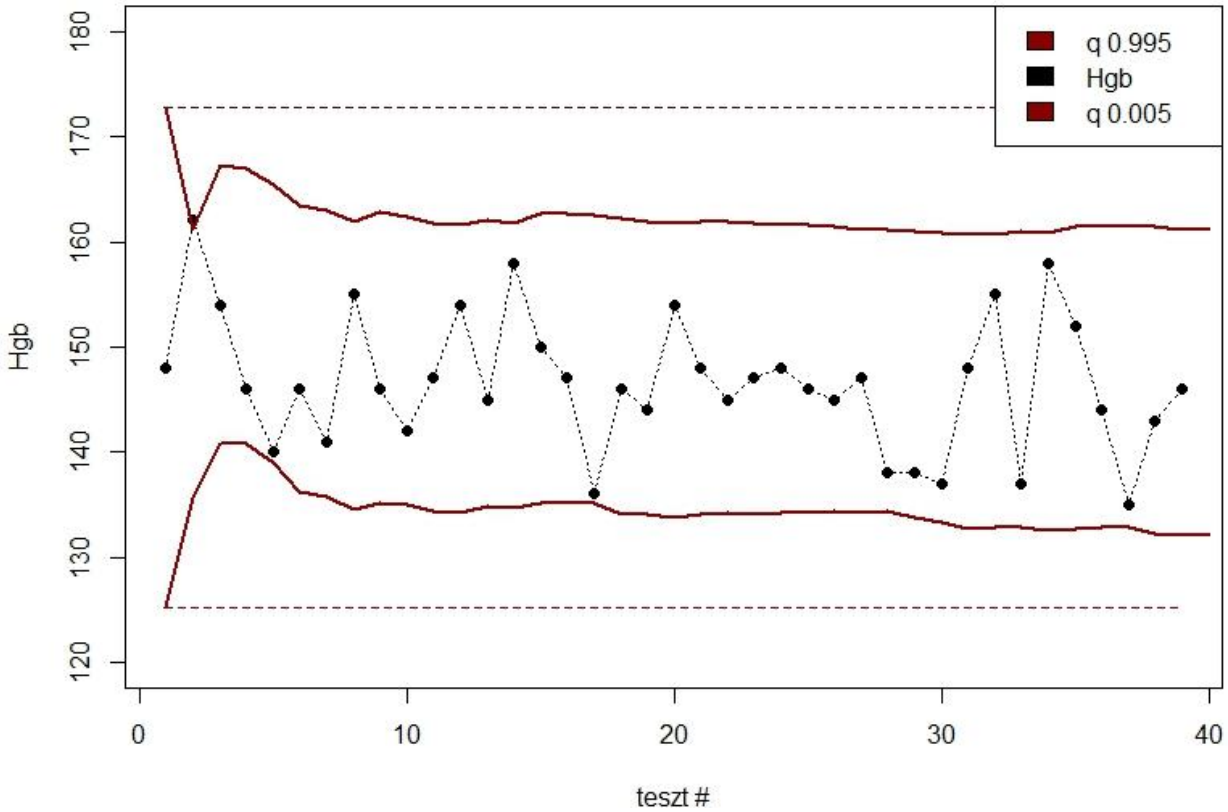
Egyéni szint	Egyének közötti szint	
$x_n \mid \mu, \sigma \sim N(\mu, \sigma^2)$	$\mu \mid \bar{\mu}, \tau \sim N(\bar{\mu}, \tau^2)$	$\sigma \mid \phi, \varphi \sim LogN(\phi, \varphi)$

Az ABP bayesi hálózata:



(Ábra: Sottas *et al*. 2008)

ABP modell output:



Kezdeti paraméterek: $\mu = 149$, $\sigma = 9{,}24$. Egyéni paraméterek: $\mu \cong 146{,}8$, $\sigma \cong 5{,}54$.

A Biológiai Útlevéllel szembeni kritikák

Alkalmazási problémák:

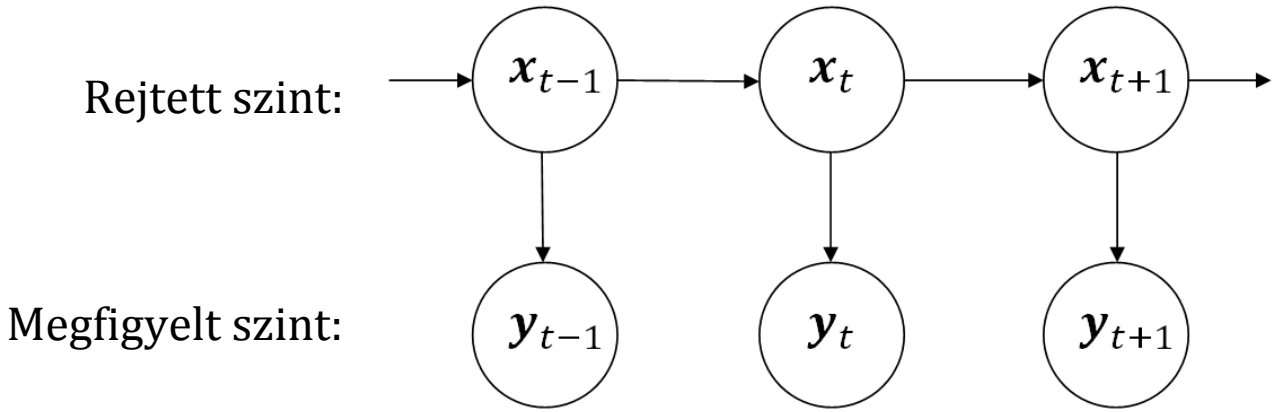
- Szakértői vélemények szubjektivitása:
  - Analitikus pozitív tesztek vs. ABP „gyanús” esetek értékelése
- Transzparencia hiánya:
  - „Problémás” minták törlése a rendszerből

Statisztikai problémák:

- Nem a célpopuláció alapján meghatározott paraméterek
  - Apriori eloszlások hiper-paraméterei
  - Korrekciós tényezők a bayesi hálózatban
- Mért értékek autokorrelációja
- Plazmatérfogat varianciájának figyelmen kívül hagyása

A Kálmán-szűrő

Általánosan egy rejtett Markov-modell (HMM)



$$\boldsymbol{x}_t = \boldsymbol{G}_t \boldsymbol{x}_{t-1} + \boldsymbol{w}_{t-1} \qquad \boldsymbol{w}_t \sim N(0, \boldsymbol{W}_t)$$

$$\boldsymbol{y}_t = \boldsymbol{F}_t \boldsymbol{x}_t + \boldsymbol{v}_t \qquad \boldsymbol{v}_t \sim N(0, \boldsymbol{V}_t)$$

A $\boldsymbol{G}_t$ a rendszer átmenetmátrixa, ez írja le a „fizikai” modellt.

A Kálmán-szűrő rekurziós lépései:

$\hat{\boldsymbol{x}}_t^-$ az apriori becslés, $\hat{\boldsymbol{x}}_t$ az aposteriori becslés, ismerve $\boldsymbol{y}_t$-t.

$$\boldsymbol{e}_t^- = \boldsymbol{x}_t - \hat{\boldsymbol{x}}_t^- \qquad \boldsymbol{P}_t^- = E(\boldsymbol{e}_t^- \boldsymbol{e}_t^{-'})$$

$$\boldsymbol{e}_t = \boldsymbol{x}_t - \hat{\boldsymbol{x}}_t \qquad \boldsymbol{P}_t = E(\boldsymbol{e}_t \boldsymbol{e}_t')$$

$\boldsymbol{K}_t$ az ún. Kálmán-nyereség: az új mérés / információ súlya.

Kezdő $\hat{\boldsymbol{x}}_{t-1}$ és $\boldsymbol{P}_{t-1}$ becslések

Idő-frissítési lépés:

1) $\hat{\boldsymbol{x}}_t^- = \boldsymbol{G}\hat{\boldsymbol{x}}_{t-1}$

2) $\boldsymbol{P}_t^- = \boldsymbol{G}\boldsymbol{P}_{t-1}\boldsymbol{G}' + \boldsymbol{W}$

Mérési-frissítési lépés:

1) $\boldsymbol{K}_t = \boldsymbol{P}_t^- \boldsymbol{F}' (\boldsymbol{F}\boldsymbol{P}_t^- \boldsymbol{F}' + \boldsymbol{V})^{-1}$

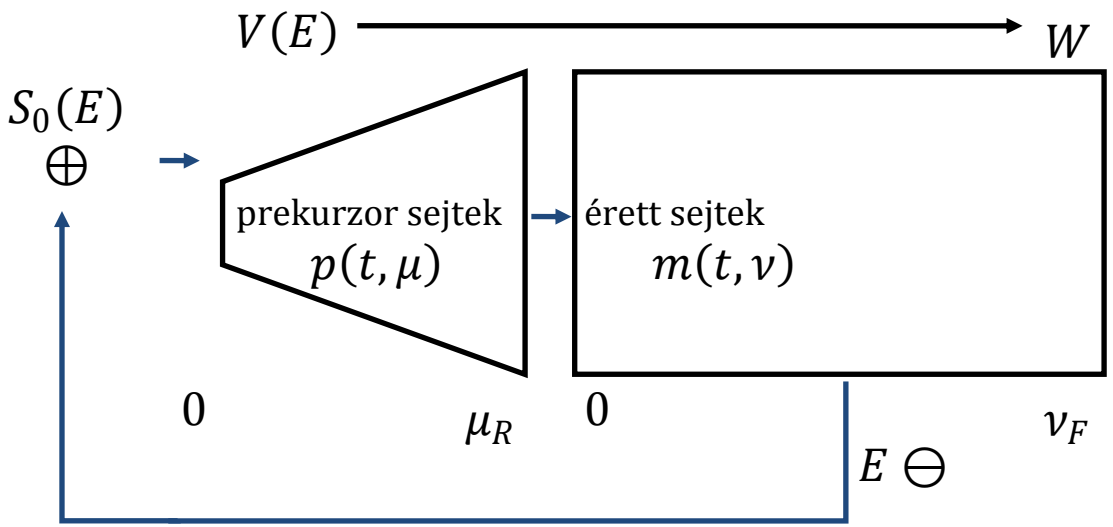
2) $\hat{\boldsymbol{x}}_t = \hat{\boldsymbol{x}}_t^- + \boldsymbol{K}_t(\boldsymbol{y}_t - \boldsymbol{F}\hat{\boldsymbol{x}}_t^-)$

3) $\boldsymbol{P}_{\mathrm{t}} = (\boldsymbol{I} - \boldsymbol{K}_t\boldsymbol{F})\boldsymbol{P}_t^-$

Az eritropoiézis korstruktúra modellje

Flebotómia hatásának vizsgálatához kifejlesztett dinamikus modell:

- Endogén változók: Hgb, Hct, EPO, RET#, RET%
  - Perturbáló változó: PV
- Eritrociták két korkategória szerint:
  - $p(t,\mu)$ a μ korú prekurzor sejtek populációja a t-időpontban
  - $m(t,\nu)$ a ν korú érett sejtek populációja a t-időpontban



Csatolt késleltetéses differenciálegyenletek:

$$\frac{d\mathrm{M}(t)}{dt} = \underbrace{e^{\beta\mu_R} S_0\big(E(t-T)\big)}_{\substack{\text{a prekurzor populációból} \\ \text{belépő sejtek}}} - \underbrace{\gamma\mathrm{M}(t) - Q}_{\substack{\text{a kilépő érett} \\ \text{sejtek száma}}}$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = \underbrace{\frac{a}{1 + K(\mathrm{Hgb})^r}}_{\substack{\text{a Hill}-\text{fv.szerinti} \\ \text{növekmény}}} - \underbrace{kE(t)}_{\substack{\text{az EPO felezési idejével} \\ \text{skálázott csökkenés}}}$$

A Hct-t az érett eritrociták összessége adja: $\mathrm{M}(t) = \int_0^{\nu_F} m(t,\nu)\, d\nu$.

Problémák a modellel:

- 10 paraméter becslése, melyek egy része orvosilag nem értelmezhető
- Irreális egyszerűsítések (pl. konstans V érési sebesség)
- A modellt perturbáló rögzített plazmafüggvény:

$$q(t) = \alpha_1(1 + (\alpha_2 t - 0.08)e^{-\alpha_3 t})$$

A plazmafüggvény általánosítása

A fenti $q(t)$ partikuláris megoldása egy csillapított harmonikus oszcillátor differenciálegyenletének:

$$m\frac{d^2q}{dt^2} + c\frac{dq}{dt} + kq = 0$$

- A korstruktúra modellben a Hgb és Hct
  csak amplitúdóban és fázisban tér el a plazmafüggvénytől.

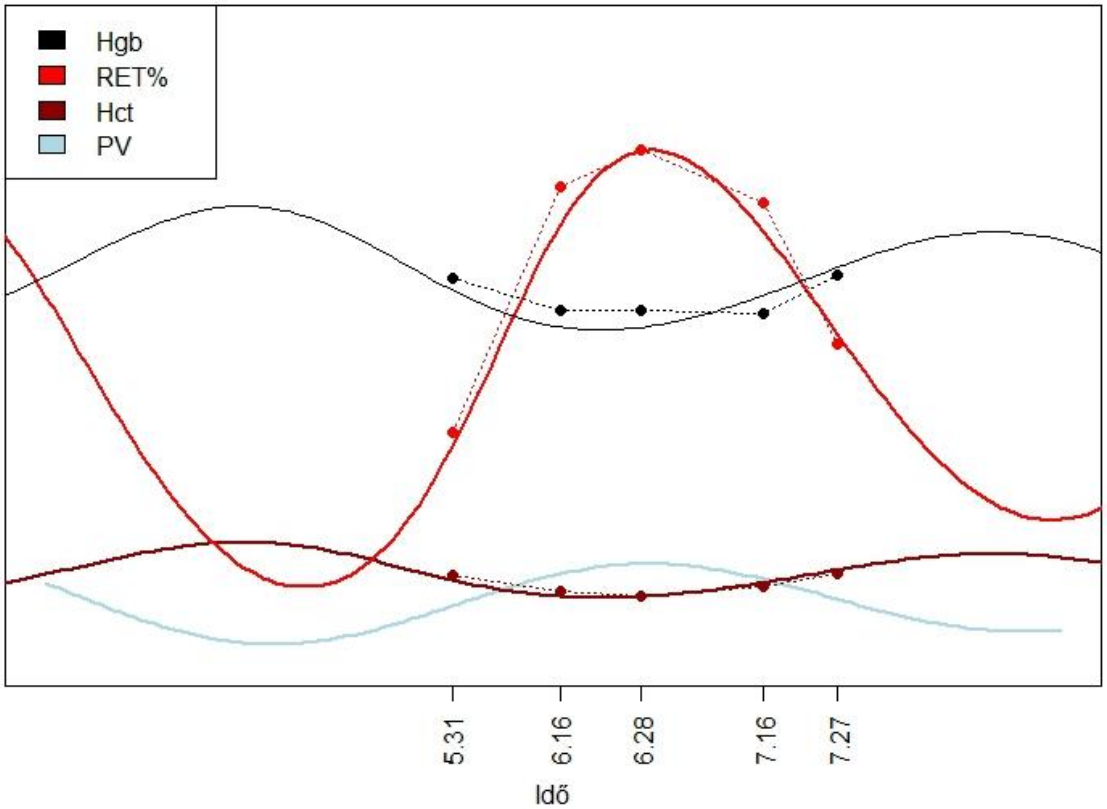
Átírva az általános alakot két elsőrendű egyenletté:

$$\begin{pmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{k}{m} & \frac{c}{m} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}$$

- A k, c és m paraméterek illeszteni kell. $x_1 = \mathrm{Hgb}$ és $x_2 = \dot{\mathrm{Hgb}} = d\mathrm{Hgb}$; $d\mathrm{Hgb}$ becsülhető a RET# értékekből

A korstruktúra modell illeszkedése:

1 változó alapján ad hoc illesztés Chris Horner adataira:

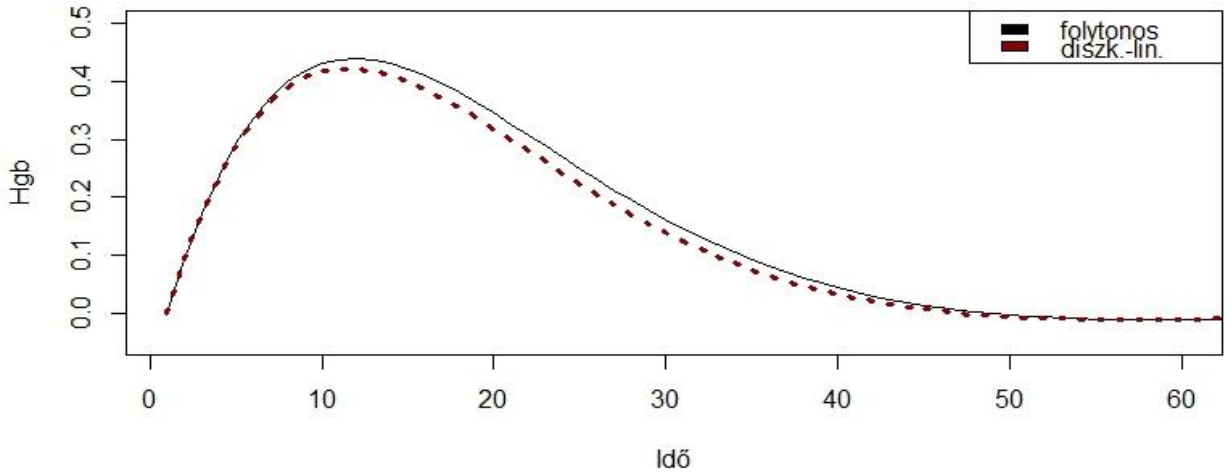


Diszkretizált-linearizált alak:

A Kálmán-szűrőbe illesztéshez szükséges alakban ($\boldsymbol{G}$):

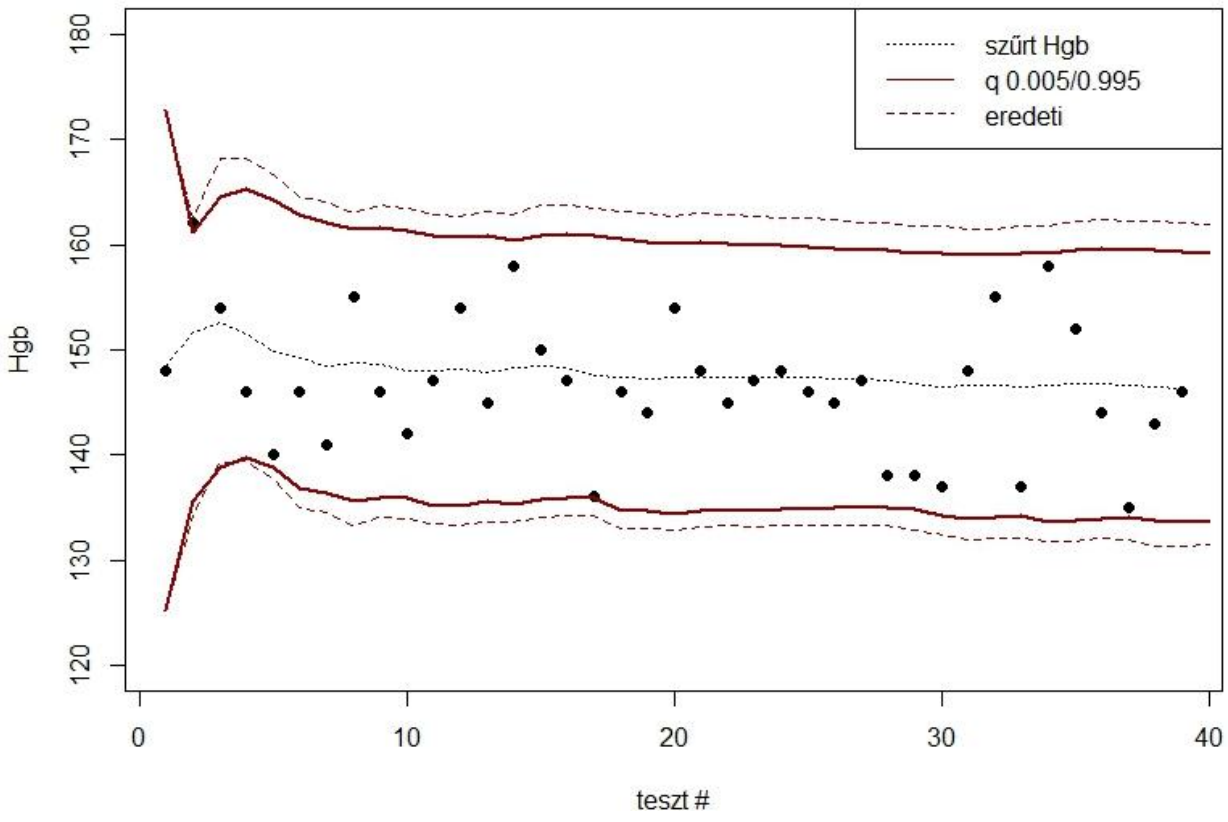
- $A = \frac{k}{m}$ és $B = \frac{c}{m}$ paraméterezéssel; $T = 1$ a mintavételi ablak
- $\boldsymbol{x} = (\mathrm{Hgb}, \mathrm{dHgb})'$

$$\boldsymbol{x}\big((t+1)T\big) = \begin{pmatrix} 1 - \frac{B}{2} & 1 - \frac{\mathrm{A}}{2} \\ -\mathrm{B} & 1 - \mathrm{A} \end{pmatrix} \boldsymbol{x}(tT) = \boldsymbol{G}\boldsymbol{x}(tT)$$



Előzetes eredmények

ABP modellből output eredeti és Kálmán-szűrt adatokra:



Az eredmények értékelése és további lehetőségek:

- Kálmán-szűrő + ABP modell specificitásának és szenzitivitásának értékeléséhez kísérleti adatok szükségesek
  - A korstruktúra modellből lehetne tiszta és EPO-kezelt mintákat is szimulálni az teszteléshez
- További külső validálás
  - Beidelman *et al*. (2017). Quantitative model of hematologic and plasma volume responses after ascent and acclimation to moderate to high altitudes
- Új kutatási eredmények beépítése
  - Lobigs *et al*. (2017). The use of biomarkers to describe plasma-, red cell-, and blood volume from a simple blood test
  - Lobigs *et al*. (2017). A step towards removing plasma volume variance from the Athlete's Biological Passport

Fontosabb szakirodalmak:

ABP modell:

- Sottas, P. E., Robinson, N., Saugy, M., & Niggli, O. (2008). A forensic approach to the interpretation of blood doping markers. Law, Probability & Risk, 7(3), 191-210.
- Sottas, P. E., Robinson, N., Rabin, O., & Saugy, M. (2011). The athlete biological passport. Clinical chemistry, 57(7), 969-976.
- Lombardi, G., Lanteri, P., Colombini, A., Lippi, G., & Banfi, G. (2011). Stability of haematological parameters and its relevance on the athlete's biological passport model. Sports Medicine, 41(12), 1033-1042.
- Schumacher, Y. O. (2012). Scientific expertise and the Athlete Biological Passport: 3 years of experience. Clinical chemistry, 58(6), 979-985.
- Ashenden, M., Gough, C. E., Garnham, A., Gore, C. J., & Sharpe, K. (2011). Current markers of the Athlete Blood Passport do not flag microdose EPO doping. European journal of applied physiology, 111(9), 2307-2314.

ABP kritika:

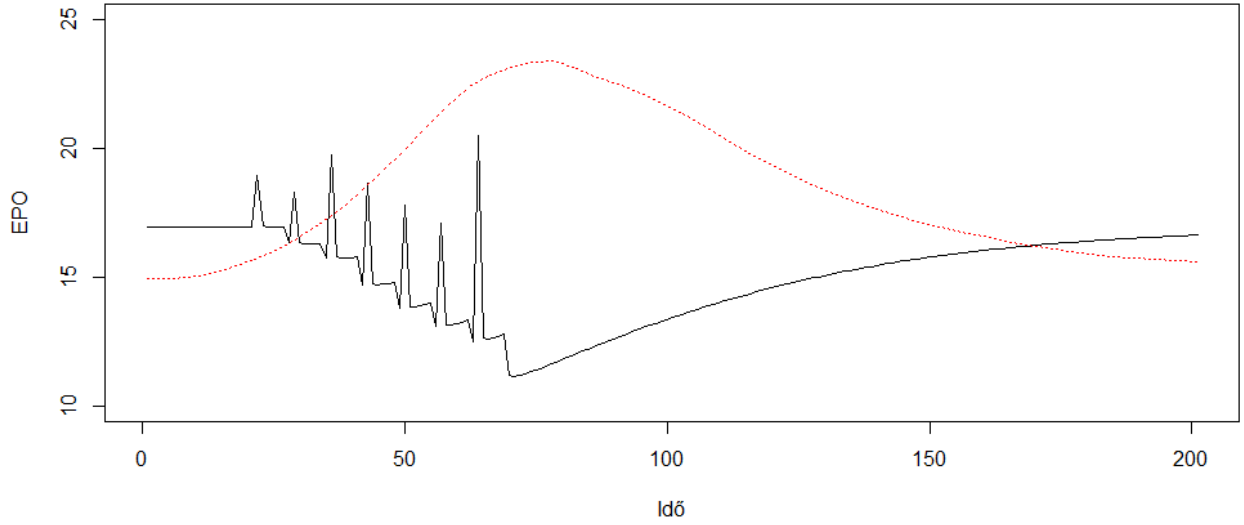
- Sanchis-Gomar, F., Martinez-Bello, V. E., Gomez-Cabrera, M. C., & Vina, J. (2011). Current limitations of the Athlete's Biological Passport use in sports. Clinical chemistry and laboratory medicine, 49(9), 1413-1415.
- Banfi, G. (2011). Limits and pitfalls of Athlete's Biological Passport. Clinical chemistry and laboratory medicine, 49(9), 1417-1421.

Kálmán-szűrés:

- Kalman, R. E. (1960). A new approach to linear filtering and prediction problems. Journal of basic Engineering, 82(1), 35-45.
- Petris, G., Petrone, S., & Campagnoli, P. (2009). Dynamic linear models. Dynamic Linear Models with R, 31-84.

Eritropoiézis modell:

- Mahaffy, J. M., Polk, S. W., & Roeder, R. K. (1999). An age-structured model for erythropoiesis following a phlebotomy. Tech. Rep. CRM-2598, Department of Mathematical Sciences, San Diego State University, San Diego, CA 92182-0314.
- Mahaffy, J. M., Bélair, J., & Mackey, M. C. (1998). Hematopoietic model with moving boundary condition and state dependent delay: applications in erythropoiesis. Journal of theoretical biology, 190(2), 135-146.

Köszönöm a figyelmet!

Email: marton.rakovics@tatk.elte.hu