

# Forløb: Toksikologi

## Fag og emner

Forløbet kan laves udelukkende i matematik og bioteknologi, men der er oplagt, at det implementeres i andre fag.

- Matematik – modellering, differenceligninger, sandsynlighed, evt. differentialligninger
- Kemi - reaktionskinetik (B og især A)
- Biologi – toksikologi, menneskets anatomi (fra C)
- Informatik eller Programmering – opbygning af simuleringsprogram: FOR-løkke, IF-sætninger, Random number generator

## Forudsætninger

Forløbet er rettet mod elever i 2. og helst 3.g, men i en forsimplet variant kan det gennemføres i 1.g.

## Varighed

### Forløbets trin

I udgangspunkt med formålet af de forskellige dele af forløbet som helhed skelner vi mellem følgende trin:

- Skabe forforståelse for, hvad simulering er og opbygning af en simulering.
- Forskelle mellem simuleringer, hvor der arbejdes mean field (alle agenter har lige sandsynlighed til at møde hinanden), og hvor reglerne involverer rummet (nærmeste nabo interaktion).
- Skabe forskellige scenarier for udvikling ved at ændre på parametrene i begge typer modeller.
- Anvende det lærte på et nyt system fx sø med vandløb med en forurening.

De enkelte formål er en blanding af udvikling af digitale kompetencer, samt matematiske kompetencer, da der er en relativt stort overlap imellem.

## Trin 1 – Forforståelse

### Formål

- Hvad er en simulering?
- Opstilling af model vha. compartment-modeller
- Navngivning af parametre og variable.
- Undersøgelse af system med flere parametre
- Simulering

### Indhold

Compartment-modeller (CM), (differenceligninger), tilvækst, fremskrivning, (Eulers metode eller andre **skal ikke** inddrages)

### Metode

1. Præsentation af CM (med udgangspunkt i den viste NetLogo modelsystemet) som modelleringsredskab og begrebet simulering.
2. I grupper under vejledning – opstilling af skematisk compartment-modellen for det simple system blod-væv-gift
  - a. med én gangs mave-input
  - b. med mave-input
3. Opstilling af differenceligningerne for systemet

4. Implementering af ligningerne (fremskrivning) i Excel først med simpel model (a) og derefter som input giftkoncentration som funktion af tiden.
5. Undersøgelser af forskellige scenarier med startkoncentrationer og tidsskridtslængder

### Materiale

Maple-dokument: Beskrivelse af en-to simple systemer, deres compartment-modeller, opstilling af differenciligninger.

Guide til Excel i form af et eksempel

Beskrivelse af systemet blod-væv-gift – fænomenologisk

Elever skal føre logbog for de ændringer, som eleverne foretager og konsekvenserne heraf grafisk.

## Trin 2 – Simulering hvor rummet spiller en rolle

### Formål

- Hvad er rum med agenter? – fra koordinatsystem til graf (blot samling af punkter)
- Mobilitet
- Begreberne sandsynlighed og betinget sandsynlighed
- Opstilling af regler for interaktion - skema med algoritme med udgangspunkt i CM (fra sprog til symboler/koder)
- NetLogo introduktion

### Indhold

Sandsynlighed for en hændelse (på et grundlæggende niveau)

### Metode

1. Præsentation af sandsynlighed for hændelse - rater vs sandsynligheder
2. Introduktion af system graf og agenter
3. Analyse af system og opstilling af regler for interaktion sprogligt- udvidelse af CM. Evt. opstilling af flowchart, hvor eleverne kan overveje en logisk rækkefølge for hændelser/kommandoer, samt at gøre sig klare over, hvilke variable der skal oprettes.
4. Præsentation af NetLogo-eksempel: en forsimplet variant, som eleverne skal udvide. På dette stadium skal de kunne forstå og lære forbindelsen mellem interface kildekode og sammenligne det med deres egne flowcharts.  
Læse-forstå-øvelse – Koden læses og sammenligning med den sproglige formulering af interaktionsreglerne – blot at skabe overfladisk forståelse for NetLogo som sprog og strukturen af programmet
5. Eleverne foretager simple ændringer i koden – ændring af symboler og farver
6. Eleverne blot afprøver forskellige scenarier ved forskellige startbetingelser.

### Materiale

Beskrivelse af de nærmeste nabointeraktionsregler for systemet fra første time, evt sat i flowchart.

Arbejdsspørgsmål til undersøgelse

## Trin 3 – Scenarieafprøvning og dataindsamling

### Formål

Eleverne:

- begynder selvstændigt at ændre i NetLogo-koderne,
- foretager modellering af et nyt system
- forstår forskelle af modelløsninger – numerisk løsning vs. Simulering

### Indhold

### Metode

1. Eleverne blot afprøver deres egne ændringer/hypoteser af NetLogo-koden. Her kan de bruge deres logbog til at udvælge/definere startbetingelserne, som er allerede anvendte ved de numeriske løsninger i Excel (Evt. sammenholdt med numerisk løsning i CAS)
2. Sammenligning vha regression resultaterne fra Excel-simuleringen og NetLogo. Fælles diskussion om forskellen mellem de to modeller.
3. Modellering af sø med gifttilførsel gennem et løb.
4. Udarbejdelse af plakater indeholdende deres ændringer i koden og simuleringsresultater.

# Bilag A: Giftmodellen

Til læreren

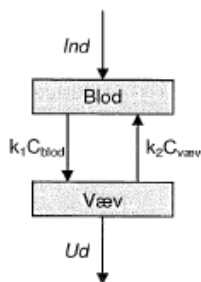
Det nedenstående er hentet fra Allan Baktoft, Matematik i virkeligheden. Bind 2 s.194 – s. 196, (2011)

## 3: Forgiftning: Simpel model

I dette afsnit kigger jeg på en simpel model for et stofs koncentration i en menneskekrop. Stoffet kunne være en form for gift, men det kunne også være alkohol, doping, narko eller medicin.

Ideen er at opstille en såkaldt *compartment* model (på dansk *kammer model*) for kroppen.

Her forestiller jeg mig, at kroppen består af dels blod og dels væv. Der er så forskellige flow af stoffet mellem disse dele som vist med pile:



Figur: En simpel compartment model for en menneskekrop.

Jeg kigger på følgende koncentrationer, nemlig:

$C_{ind}$  = indtag

$C_{blod}$  = i blodet

$C_{væv}$  = i vævet

Koncentrationerne ændrer sig, som tiden går. Brøken

$$\frac{\Delta C}{\Delta t}$$

er et mål for ændringen per tid, dvs. væksthastigheden for den pågældende koncentration.

De forskellige flow kan jeg udtrykke med følgende ligninger, som jeg forklarer bagefter:

$$\frac{\Delta C_{ind}}{\Delta t} = f(t)$$

$$\frac{\Delta C_{blod}}{\Delta t} = \frac{\Delta C_{ind}}{\Delta t} - k_1 C_{blod} + k_2 C_{væv}$$

$$\frac{\Delta C_{væv}}{\Delta t} = k_1 C_{blod} - k_2 C_{væv} - k_3 C_{væv}$$

Den første ligning udtrykker, at stoffet kommer ind i kroppen på ét eller flere tidspunkter.

Husk, at hvis to størrelser er proportionale, så findes der en konstant, som man skal gange på den ene for at få den anden.

Den anden ligning udtrykker derfor forskellige former for proportionaliteter kombineret med flowet ind og ud: Væksthastigheden af stoffets koncentration i blodet har et led, der angiver indtaget pr. tid, men også to led, der viser proportionalitet med henholdsvis koncentrationen i blodet og i vævet.

Tilsvarende for den tredje ligning.

Ligningerne ser måske komplicerede ud, men med et regneark som Excel er det let at løse dem ved hjælp af Eulers metode. (Se appendiks.)

Hvis jeg har koncentrationerne til et bestemt tidspunkt  $t_1$ , kan jeg bruge ligningerne til at finde dem til et lidt senere tidspunkt  $t_2$ :

$$C_{\text{blod}}(t_2) = C_{\text{blod}}(t_1) + \Delta C_{\text{blod}}$$

$$= C_{\text{blod}}(t_1) + \left( \frac{\Delta C_{\text{ind}}}{\Delta t} - k_1 C_{\text{blod}} + k_2 C_{\text{væv}} \right) \Delta t \quad \text{og}$$

$$C_{\text{væv}}(t_2) = C_{\text{væv}}(t_1) + \Delta C_{\text{væv}}$$

$$= C_{\text{væv}}(t_1) + (k_1 C_{\text{blod}} - k_2 C_{\text{væv}} - k_3 C_{\text{væv}}) \Delta t$$

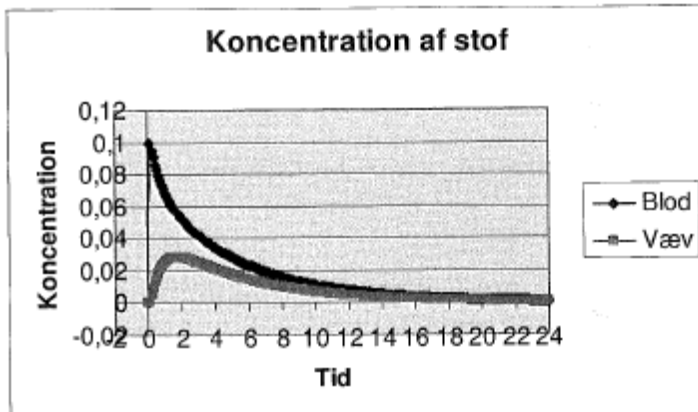
Her er regnearket for et tænkt eksempel:

	A	B	C	D	E	F
1						
2	Two Compartment Model					
3						
4	$k_1 =$	0,5				
5	$k_2 =$	0,5				
6	$k_3 =$	0,5				
7	Delta t =	0,1				
8						
9						
10	t	Indtag	$C_{\text{blod}}$	$C_{\text{væv}}$	Delta $C_{\text{blod}}$	Delta $C_{\text{væv}}$
11	0	1	0	0	0,1	0
12	0,1		0,1	0	-0,005	0,005
13	0,2		0,095	0,005	-0,0045	0,00425
14	0,3		0,0905	0,00925	-0,004063	0,0036
15	0,4		0,086438	0,01285	-0,003679	0,0030369
16	0,5		0,082758	0,015887	-0,003344	0,0025492
17	0,6		0,079415	0,018436	-0,003049	0,0021271
18	0,7		0,076366	0,020563	-0,00279	0,001762
19	0,8		0,073576	0,022325	-0,002563	0,0014463
20	0,9		0,071013	0,023771	-0,002362	0,0011735
21	1		0,068651	0,024945	-0,002185	0,0009381

I cellerne har jeg skrevet disse formler:

A11 = 0  
 B11 = 1  
 C11 = 0  
 D11 = 0  
 E11 = (B11-\$B\$4\*C11+\$B\$5\*D11)\*\$B\$7  
 F11 = (\$B\$4\*C11-\$B\$5\*D11-\$B\$6\*D11)\*\$B\$7  
 A12 = A11+\$B\$7  
 C12 = C11+E11  
 D12 = D11+F11  
 E12 = (B12-\$B\$4\*C12+\$B\$5\*D12)\*\$B\$7 trukket ned  
 F12 = (\$B\$4\*C12-\$B\$5\*D12-\$B\$6\*D12)\*\$B\$7 trukket ned

Grafisk ser det sådan ud:



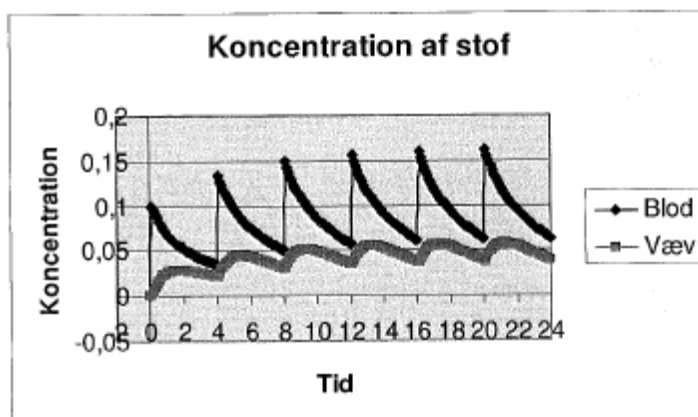
Figur: Koncentrationen af stof i henholdsvis blod og væv som funktion af tiden.

Jeg ser noget, der ligner en eksponentielt aftagende kurve for koncentrationen i blodet, samt en kurve for koncentrationen i vævet, som topper efter lidt over en time.

For giftstoffer bruger man tit indikatoren  $LD_{50}$ , der angiver den *letale dosis*, som dræber 50% af forsøgsindividerne. Hvis  $LD_{50}$  i eksemplet her er 0,2 (i en given enhed) er offeret altså med 50% sandsynlighed død efter en times tid.

I eksemplet ovenover blev personen forgiftet med en enkelt dosis af stoffet til at begynde med. Jeg kan også bruge regnearket til at kigge på koncentrationen ved gentagne doseringer, som ved misbrug eller lægelig medicinering.

Ved at tilføje doser hver 4. time i kolonne B i regnearket, får jeg følgende graf:



Jeg ser, at de gentagne doser efterhånden giver en stabil koncentration af stoffet i vævet.

Lav selv regnearket!

Find ved hjælp af differentialregning eksakte løsninger til de koblede differentialligninger.