

VERSIÓN DEL ESTUDIANTE LSD Y RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS

Brian Winkel
Director de SIMIODE
Cornwall NY USA

Traducido por Migdonio González
Universidad Tecnológica de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá

Palabras Clave: dietilamida de ácido lisérgico, LSD, datos, modelo de compartimento, farmacocinética

Etiquetas: primer orden, lineal, sistema, ecuaciones diferenciales

ENUNCIADO

Con Orientación Mínima - Para Estudiantes

En la década de 1960 había bastante interés en la droga dietilamida de ácido lisérgico (LSD); mucho interés de hecho, desde Timothy Leary [4], a organizaciones de inteligencia del gobierno [19], a científicos [21], a individuos, hasta reporteros que escriben sobre la escena de los años 60. Dicen que si puedes recordar los años 60, entonces no viviste los años 60, porque si puedes recordar, entonces no estabas drogado lo suficiente y eras bastante anticuado. Bueno, era anticuado y ni siquiera inhalaba [3], pero no tenía interés en trabajos académicos en matemática aplicada o investigación de LSD en los años 60 porque estaba haciendo mi trabajo de posgrado en anillos Noetherianos y eso me mantuvo “limpio”. Así que me perdí los artículos que se describen a continuación y no los encontré por primera vez hasta finales de los 70.

Uno de los problemas relacionados con el uso de LSD fue lo que le hizo al rendimiento mental. Por lo tanto, hubo una serie de estudios realizados para medir los efectos del LSD en los procesos

	Tiempo (h)	0.0833	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
Sujeto 1	Conc. de Plasma (ng/ml)	11.1	7.4	6.3	6.9	5.	3.1	0.8
	Puntuación de rendimiento (%)	73	60	35	50	48	73	97
Sujeto 2	Conc. de Plasma (ng/ml)	10.6	7.6	7.	4.8	2.8	2.5	2.
	Puntuación de rendimiento (%)	72	55	74	81	79	89	106
Sujeto 3	Conc. de Plasma (ng/ml)	8.7	6.7	5.9	4.3	4.4	—	0.3
	Puntuación de rendimiento (%)	60	23	6	0	27	69	81
Sujeto 4	Conc. de Plasma (ng/ml)	10.9	8.2	7.9	6.6	5.3	3.8	1.2
	Puntuación de rendimiento (%)	60	20	3	5	3	20	62
Sujeto 5	Conc. de Plasma (ng/ml)	6.4	6.3	5.1	4.3	3.4	1.9	0.7
	Puntuación de rendimiento (%)	78	65	27	30	35	43	51

Tabla 1. Resumen de los datos recopilados [1, 14] en 5 voluntarios varones a los que se les administró LSD y luego se les evaluó el rendimiento (puntuación de rendimiento (%)) en preguntas de adición simples. Tanto la puntuación de rendimiento como las concentraciones plasmáticas de LSD se registraron a los 5, 15, 30, 60, 120, 240 y 480 minutos después de la infusión inicial de LSD.

mentales. Un estudio [21] intentó ver si había una correlación entre la capacidad de un sujeto para realizar tareas aritméticas simples y la concentración de LSD en los tejidos del cuerpo. En un estudio anterior [1] cinco sujetos voluntarios varones normales, de 21 a 25 años, recibieron dosis de 2 mcg (ng) de LSD por kilogramo de masa corporal de dietilamida de ácido d-lisérgico (LSD-25) por vía intravenosa durante un período de 1.5 minutos. Luego se extrajeron muestras de sangre a los 5, 15, 30, 60, 120, 240 y 480 minutos y se analizaron estos niveles de concentración de LSD. “ Para obtener un índice bruto de rendimiento, los sujetos recibieron una de una serie de pruebas equivalentes, que consisten en problemas de adición simples, después de que se extrajo cada muestra de sangre ”. [1, p. 612] Esta información se proporciona en la Tabla 1.

ACTIVIDAD

Construye un modelo matemático que prediga con éxito los niveles de LSD en el torrente sanguíneo y correlaciona estos niveles con los datos de rendimiento sobre los problemas aritméticos dados a los sujetos. Asegúrate de dar suposiciones nítidas y definir todas las variables, unidades y relaciones claramente y presentar un análisis conectado. Luego resume tus resultados.

COMENTARIOS - Solo para Profesores

En lo que sigue, discutimos posibles problemas de modelado que un profesor puede introducir en un esfuerzo por llevar a los estudiantes hacia el éxito en la construcción de un modelo, estimar

parámetros, comparar modelos con datos y correlacionar la concentración de LSD con el rendimiento en preguntas aritméticas simples dadas a los sujetos. Básicamente, hay varios niveles de orientación que un profesor puede dar y los hemos colocado en archivos separados marcados como 1-10-S1-LSD-StudentVersion.pdf, 1-10-S2-LSD-StudentVersion.pdf y 1-10-S3-LSD-StudentVersion.pdf, cada uno con más y más orientación para los estudiantes. Aquí describimos los niveles de orientación

1-10-S1-LSD-StudentVersion.pdf

En este artículo simplemente ofrecemos a los estudiantes los antecedentes iniciales y luego los datos. Planteamos la pregunta de modelado y les pedimos que comparen su predicción del modelo con los datos y luego comparen las predicciones de las concentraciones de LSD con los niveles de rendimiento en las pruebas aritméticas.

1-10-S2-LSD-StudentVersion.pdf

En este artículo, ofrecemos a los estudiantes los mismos antecedentes iniciales y luego los datos. Además, les ofrecemos ideas sobre un enfoque de modelo de compartimento y los llevamos a través de problemas de la unidad. Los llevamos a un modelo en forma de un sistema de ecuaciones diferenciales, pero en realidad no presentamos el modelo. Planteamos la pregunta de modelado y les pedimos que comparen su predicción del modelo con los datos y luego comparen las predicciones de las concentraciones de LSD con los niveles de rendimiento en las pruebas aritméticas.

1-10-S3-LSD-StudentVersion.pdf

En este artículo, ofrecemos a los estudiantes los mismos antecedentes iniciales y luego los datos. Además, les ofrecemos ideas sobre un enfoque de modelo de compartimento y los llevamos a través de problemas de la unidad. Los llevamos a un modelo en forma de un sistema de ecuaciones diferenciales y luego presentamos el modelo. Sugerimos que utilicen un enfoque de suma de cuadrados de los residuales o errores entre el modelo con parámetros desconocidos y los datos y que utilicen comandos del potente sistema de álgebra computacional (CAS) para encontrar los parámetros que minimizan la suma de cuadrados residuales. Planteamos la pregunta de modelado y les pedimos que comparen su predicción del modelo con los datos y luego comparen las predicciones de las concentraciones de LSD con los niveles de rendimiento en las pruebas aritméticas.

Construcción de Modelos con Modelos de Compartimientos

Los artículos [14, 21] utilizan un modelo de compartimento simple en el que hay dos compartimentos: el plasma (compartimento interno) y el tejido (compartimento externo). Ver Figura 1. Ningún artículo da la forma del modelo utilizando ecuaciones diferenciales. Por el contrario, [21] proporciona la solución analítica en forma cerrada para concentraciones de LSD en los dos compartimentos que se pueden obtener del sistema lineal de ecuaciones diferenciales de primer orden por $C_P(t)$ (ng / ml), la concentración de LSD en el compartimento de plasma, y $C_T(t)$ (ng / ml),

la concentración de LSD en el compartimento de tejidos. El artículo [14] también se refiere a estos resultados.

En la Figura 1 ofrecemos un modelo para el flujo de LSD entre los compartimentos de plasma y tejido en el cuerpo humano. Da una defensa razonada de este modelo, prestando especial atención a los supuestos y unidades.

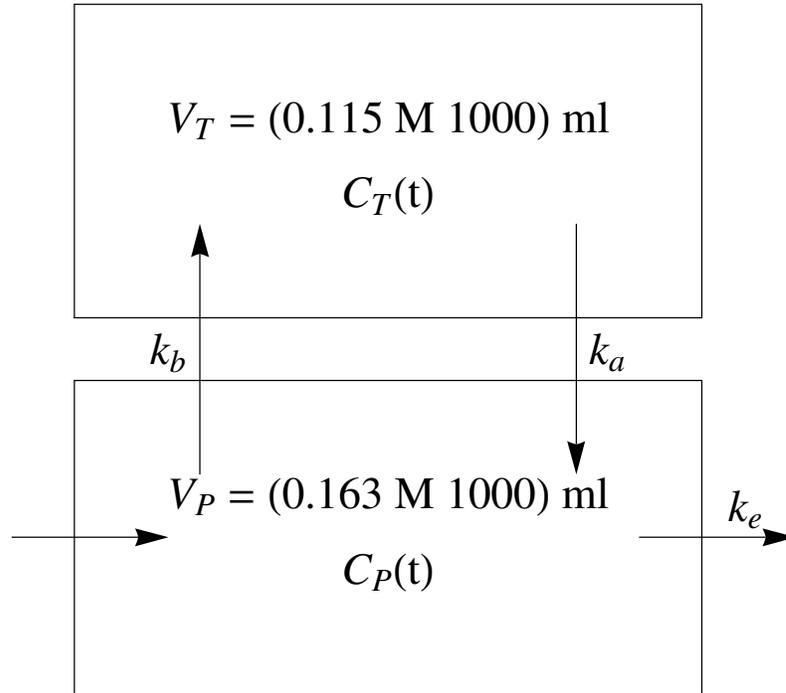


Figura 1. Modelo de dos compartimentos para el flujo de LSD entre los compartimentos de plasma y tejido en el cuerpo humano donde el volumen (en mililitros) del plasma (V_P) es 16.3% del volumen o masa (M) del cuerpo y el volumen de la porción de tejido (V_T) del cuerpo es el 11.5% del volumen o masa del cuerpo.

Esta determinación de unidades y concentración inicial es a veces una actividad de registro difícil, pero es esencial si queremos proceder y ser buenos matemáticos aplicados. La expresión de conversión (1) ayudará. También señalamos que la “ densidad del plasma humano (y del tejido humano) es de aproximadamente 1 kilogramo por litro ”. Por lo tanto, utilizamos, en su caso, masa en kilogramos o volumen en litros, de manera equivalente, como nuestra medida.

$$V_P = \underbrace{(0,163M)}_{\text{kg de plasma}} \cdot \underbrace{(1)}_{\text{litro/kg}} \cdot \underbrace{(1000)}_{\text{ml/litro}} = \underbrace{(163M)}_{\text{ml de plasma}} \quad (1)$$

Usando la noción de “ cambio simple en algo ”, en este caso la cantidad de LSD en cada compartimento, podemos producir el sistema de ecuaciones diferenciales en (2). El último término

en la ecuación para $C'_T(t)$ en (2) refleja la descomposición exponencial del LSD en el compartimento del tejido debido a la excreción.

$$\begin{aligned} V_P C'_P(t) &= k_a V_T C_T(t) - k_b V_P C_P(t) - k_e V_P C_P(t) \\ V_T C'_T(t) &= k_b V_P C_P(t) - k_a V_T C_T(t). \end{aligned} \quad (2)$$

Notamos que $C_P(0) = 12,2699$ ng, el LSD originalmente se inyectó a una concentración de 2,000 ng por kg de masa corporal para cada sujeto y, por lo tanto, tenemos una concentración inicial en el plasma de $12,2699 = \frac{2000M}{,163M1000}$ ng de LSD / kg de masa corporal. Como no hay LSD en los tejidos al principio (¡presumimos!), $C_T(0) = 0$. También tenemos $V_P = (0,163M \cdot 1000)$ ml y $V_T = (0,115M \cdot 1000)$ ml en mililitros, donde M son la masa corporal de los sujetos en kilogramos. La masa dedicada al plasma en un cuerpo normal es de aproximadamente 16.3%, mientras que la masa dedicada a los tejidos es de aproximadamente 11.5%.

Necesitamos estimar los parámetros de los términos de tasa k_a , k_b y k_e , cada uno con unidades $1/hr$ si queremos comprender completamente este proceso. En la literatura [21], el conjunto promedio de concentraciones para los 5 sujetos en cada momento, respectivamente, se usa para ajustar las soluciones usando el criterio de mínimo cuadrado en el que ajustamos la diferencia entre la solución analítica para $C_P(t_i)$ y la concentración promedio real de LSD (ng / kg) en el plasma por $t = 0,0833, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0$ h. Por supuesto, podríamos tomar sujetos individuales y estimar sus parámetros respectivos k_a , k_b y k_e , y lo hemos hecho.

Ahora queremos estimar los parámetros a usar en el modelo. Esto permite a los estudiantes analizar el poder predictivo de su modelo.

Puedes usar *Mathematica* para obtener soluciones en forma cerrada para $C_P(t)$ y $C_T(t)$. Sugierimos que utilices los valores promedio (para los 5 sujetos) de la concentración de LSD en el plasma en cada momento $t = 0,08333, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0$ en tu análisis. Con el tiempo como la primera coordenada y esta concentración de LSD en el plasma al tiempo correspondiente como la segunda coordenada, tenemos 7 pares de datos (de observaciones) de concentración de tiempo.

Material Adicional

Adjuntamos material relacionado con este modelo específico de un artículo más extenso sobre cómo navegar para encontrar tales escenarios de problemas para la enseñanza. La cita del artículo es

Winkel, B. J. 2013. Browsing Your Way to Better Teaching. *PRIMUS*. 23(3): 274-290.

Para completar, adjuntamos el texto del artículo completo (que repite parte de este desarrollo) como un Apéndice. El artículo trata sobre el tema más amplio de “navegar” para descubrir escenarios de modelado para nuestros estudiantes y este modelo particular que involucra LSD es uno que encontramos al navegar. En la sección del artículo relacionada con el modelado de LSD,

describimos el escenario de modelado con detalles de antecedentes para uso en clase. También ofrecemos un análisis razonable y damos referencias completas para los estudios y técnicas. Todas las referencias están en la Lista de referencias del artículo completo en el Apéndice. En el Apéndice, todas las numeraciones de figuras, tablas y ecuaciones se restablecen a los valores originales.

Tiempo para la Actividad

Esta actividad completa llevaría uno o dos períodos y una tarea de escritura externa con una importante redacción tanto de las matemáticas como del trabajo de modelado. He usado este tipo de actividad de modelado antes de estudiar sistemas de ecuaciones diferenciales para introducir el pensamiento de sistemas y lo he usado en medio de estudiar sistemas. De cualquier manera, las actividades de modelado pueden servir para motivar el estudio. Descubrí que una vez que hayamos realizado algunos modelos con estimación de parámetros, los estudiantes captan rápidamente y ven el panorama general, así como el uso de *Mathematica* con bastante facilidad. Este no es un problema de proyecto semestral, sino que los estudiantes disfrutaban ver que sus habilidades de modelado de ecuaciones diferenciales rinden frutos en otra área justo cuando estudian las matemáticas; todo porque el profesor fue a navegar!

Creo que es importante motivar el estudio de ecuaciones diferenciales. La forma apropiada e histórica que veo para hacer esto es a través de aplicaciones en las que las ecuaciones diferenciales surgen naturalmente como modelo para los fenómenos. Además, creo que es importante no mantenerse en las técnicas manuales del pasado, sino utilizar tecnología como *Mathematica* o *Maple* u otro software CAS para que los estudiantes puedan ver las estructuras (por complicadas que sean) de las soluciones y analizar los datos. Este estudio de LSD ilustra cómo esto se combina y sirve como un ejemplo del poder de la navegación.

NAVEGACIÓN Y DESCUBRIMIENTO DE UN MODELO DE LSD

A fines de la década de 1970 tuve una excelente estudiante de trabajo y estudio que se desempeñó como asistente de revista para la revista que edité, pero también le pedí que navegara en las áreas de biología matemática. Ella era una estudiante de biología y eso encajaba muy bien con sus intereses. Como coordinador del seminario en nuestra escuela, había organizado un taller de tres horas sobre modelado de cinética de reacción química por dos científicos de The Upjohn Company (anteriormente una compañía farmacéutica, y ahora se separó en otras empresas a través de fusiones y adquisiciones). Estaban a solo una hora de nuestro campus y cuando intenté invitar a un científico a hablar sobre las matemáticas del modelado y la estimación de parámetros dijo que no vendría a menos que pudiera traer un químico y que pudieran hacer un taller de tres horas sobre química, reacciones y estimación de parámetros. Estaba reacio porque apenas podía atraer a una multitud para un seminario de una hora y este sería un taller de tres horas. Sin embargo, funcionó y atrajimos a una gran multitud, unos 50 profesores y estudiantes. Trabajaron en equipos mixtos en problemas con datos reales y, si bien el material técnico fue excelente, las interacciones fueron aún mejores, ya que comenzamos a entender

lo que a los demás les importaba en sus respectivos campos, química, biología, matemáticas, etc.

El líder de la visita de Upjohn fue Carl Metzler, estadístico y modelador de Upjohn, y fue su trabajo lo que me intrigó. En ese entonces, él estaba desarrollando un paquete de software llamado NONLIN [15] utilizado para estimar los parámetros en los modelos farmacocinéticos de reacciones químicas y bioquímicas para comprender las acciones y el momento en la terapia con medicamentos. Cuando le pedí a mi asistente de navegación que revisara otros artículos en esta área, encontró dos muy interesantes. El primer artículo [21] fue sobre el uso de NONLIN para estimar parámetros en un modelo de compartimento de administración intravenosa de LSD a 5 voluntarios varones. De hecho, se correlacionó negativamente (coeficiente de correlación $r = -0,94$) muy bien la concentración de LSD en “ tejidos ” del cuerpo con “ puntajes de rendimiento en pruebas aritméticas ” dado que la concentración del medicamento aumentó y luego disminuyó. Más tarde, Metzler ofreció un muy buen artículo [14] con más detalles, incluidos los datos reales sobre los 5 voluntarios, que había obtenido de los autores de [21] en correspondencia privada, esto es, la concentración plasmática de LSD sobre un período de 8 horas y resultados de exámenes concurrentes.

Estaba preparado para profundizar en este material y producir una actividad de modelado de trabajo para mis alumnos en mi propia clase de ecuaciones diferenciales, ya que utilizo aplicaciones reales en mis clases de matemáticas para motivar tan a menudo como puedo. Sin embargo, nunca pude escribir esta actividad en ese entonces. Los dos artículos languidecían en mis archivos. Los llevé a dos escuelas después de esa primera institución donde enseñé y solo hace unas semanas los redescubrí cuando trasladé un enorme archivador desde el ático a la oficina de mi casa. He aquí que estaban en el estante superior. Aparentemente, tenía algunos artículos que simplemente se tiraban en los cajones y no se colocaban cuidadosamente en la carpeta de archivos más organizada en orden alfabético. Por lo tanto, fue fortuito que los encontré de inmediato. También encontré varios otros artículos muy interesantes que formarán la base de otro trabajo, pero aún no he vuelto a mover el archivador ya que las matemáticas y su aplicación me han consumido, como lo hizo gran parte de mi carrera.

Quiero compartir esta idea del proyecto con la esperanza de que lo pruebes en tu propia enseñanza y disfrutes de las aplicaciones ocultas de las matemáticas que encontré hace años navegando con la ayuda de una estudiante asistente de navegación.

MODELADO DE LA FARMACOCINÉTICA DEL LSD UN MODELO DE COMPARTIMIENTO CON ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS

En la década de 1960 había bastante interés en la droga dietilamida de ácido lisérgico (LSD), *much* interés, desde Timothy Leary [4], hasta organizaciones de inteligencia gubernamentales [19], científicos [21], a individuos, a reporteros que escriben sobre la escena de los años 60. Dicen que si puedes recordar los años 60, entonces no viviste los años 60, porque si pudieras recordar, entonces no estabas drogado lo suficiente con las drogas y eras bastante anticuado. Bueno, era anticuado y ni siquiera inhalaba [3], pero no tenía interés en trabajos académicos en matemática aplicada

	Tiempo (h)	0.0833	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
Sujeto 1	Conc. de Plasma (ng/ml)	11.1	7.4	6.3	6.9	5.	3.1	0.8
	Puntuación de rendimiento (%)	73	60	35	50	48	73	97
Sujeto 2	Conc. de Plasma (ng/ml)	10.6	7.6	7.	4.8	2.8	2.5	2.
	Puntuación de rendimiento (%)	72	55	74	81	79	89	106
Sujeto 3	Conc. de Plasma (ng/ml)	8.7	6.7	5.9	4.3	4.4	—	0.3
	Puntuación de rendimiento (%)	60	23	6	0	27	69	81
Sujeto 4	Conc. de Plasma (ng/ml)	10.9	8.2	7.9	6.6	5.3	3.8	1.2
	Puntuación de rendimiento (%)	60	20	3	5	3	20	62
Sujeto 5	Conc. de Plasma (ng/ml)	6.4	6.3	5.1	4.3	3.4	1.9	0.7
	Puntuación de rendimiento (%)	78	65	27	30	35	43	51

Tabla 2. Resumen de los datos recopilados [1, 14] en 5 voluntarios varones a los que se les administró LSD y luego se les evaluó el rendimiento (puntuación de rendimiento (%)) en preguntas de adición simples. Tanto la puntuación de rendimiento como las concentraciones plasmáticas de LSD se registraron a los 5, 15, 30, 60, 120, 40 y 480 minutos después de la infusión inicial de LSD.

o investigación de LSD en los años 60 porque estaba haciendo mi trabajo de posgrado en anillos Noetherianos y eso me mantuvo “ limpio ”. Así que me perdí los artículos que se describen a continuación y no los encontré por primera vez hasta finales de los 70.

Uno de los problemas relacionados con el uso de LSD fue lo que hizo al rendimiento mental: ¿mejorar, detraer, alterar? Por lo tanto, hubo una serie de estudios realizados para medir los efectos del LSD en los procesos mentales. Un estudio [21] intentó ver si había una correlación entre la capacidad de un sujeto para realizar tareas aritméticas simples y la concentración de LSD en los tejidos del cuerpo. En un estudio anterior [1] cinco sujetos voluntarios varones normales, de 21 a 25 años, recibieron dosis de 2 mcg (ng) de LSD por kilogramo de masa corporal de dietilamida de ácido d-lisérgico (LSD-25) por vía intravenosa durante un período de 1,5 minutos. Luego se extrajeron muestras de sangre a los 5, 15, 30, 60, 120, 40 y 480 minutos y se analizaron estos niveles de concentración de LSD. “ Para obtener un índice bruto de rendimiento, los sujetos recibieron una de una serie de pruebas equivalentes, que consisten en problemas de adición simples, después de que se extrajo cada muestra de sangre ”. [1, p. 612] Esta información se proporciona en la Tabla 1.

Construcción de Modelos con Modelos de Compartimientos

La farmacocinética del LSD se describe bien utilizando el modelo de dos compartimientos [21, 14], que incluye el compartimento de plasma (interior) y el compartimento de tejido (exterior), como se muestra en la Figura 1. Ningún artículo da la forma del modelo utilizando ecuaciones diferenciales. Por el contrario, [21] proporciona la solución analítica en forma cerrada para concentraciones de

LSD en los dos compartimentos que se pueden obtener del sistema lineal de ecuaciones diferenciales de primer orden para $C_P(t)$ (ng / ml), la concentración de LSD en el compartimento de plasma, y $C_T(t)$ (ng / ml), la concentración de LSD en el compartimento de tejidos. El artículo [14] se refiere a estos resultados.

Estamos en el negocio de enseñar modelos matemáticos, por lo que siempre llevamos a nuestros estudiantes a lo básico (¿Cuánto cambio en la cantidad de cosas hay en algún lugar en el momento t ?), Tanto matemáticamente como con respecto a la disciplina bajo estudio, en este caso reacciones químicas.

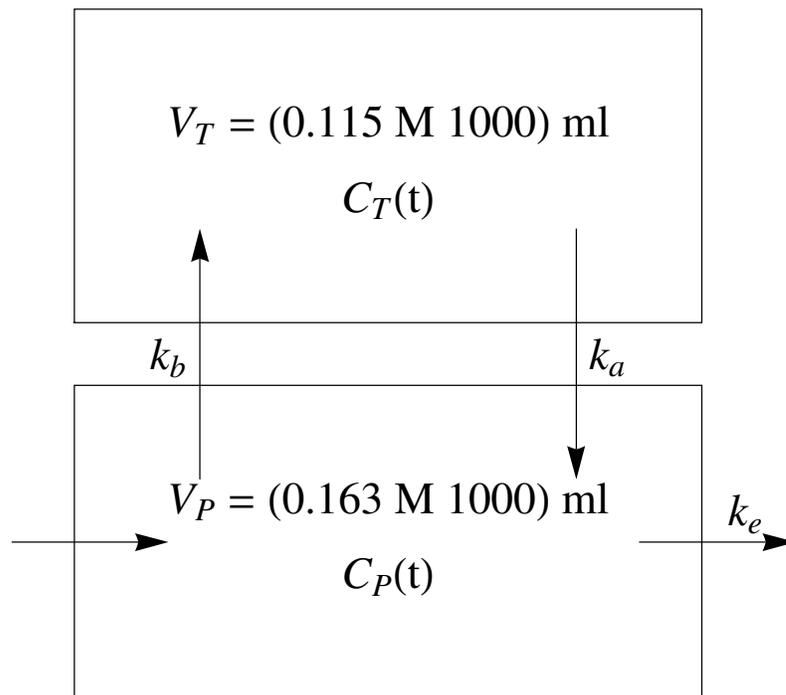


Figura 2. Modelo de dos compartimentos para el flujo de LSD entre los compartimentos de plasma y tejido en el cuerpo humano donde el volumen (en mililitros) del plasma (V_P) es 16.3% del volumen o masa (M) del cuerpo y el volumen de la porción de tejido (V_T) del cuerpo es el 11.5% del volumen o masa del cuerpo. Ver pie de nota (1).

Establecemos el diagrama en la Figura 1 para que los estudiantes lo consideren o les pedimos que lo construyan genéricamente con alguna narrativa proporcionada para que puedan ver la forma y la información necesaria para obtener una imagen, que luego conduce a modelos de ecuaciones diferenciales.

Esta determinación de unidades y concentración inicial a veces es una actividad de registro difícil para los estudiantes, pero es esencial si queremos proceder y ser buenos matemáticos aplicados. La

expresión de conversión (1) ayudará a los estudiantes. ¹

$$V_P = \underbrace{(0,163M)}_{\text{kg de plasma}} \cdot \underbrace{(1)}_{\text{litro/kg}} \cdot \underbrace{(1000)}_{\text{ml/litro}} \cdot \underbrace{(163M)}_{\text{ml de plasma}} \quad (3)$$

Usando la noción de “ cambio simple en algo ”, en este caso la cantidad de LSD en cada compartimento podemos producir el sistema de ecuaciones diferenciales en (2). No les aconsejamos a construir modelos de tasa de cambio de concentración justa, ya que pueden ser difíciles con las unidades. El último término en la ecuación para $C'_T(t)$ en (2) refleja la descomposición exponencial de la LSD en el compartimento del tejido debido a la excreción.

$$\begin{aligned} V_P C'_P(t) &= k_a V_T C_T(t) - k_b V_P C_P(t) - k_e V_P C_P(t) \\ V_T C'_T(t) &= k_b V_P C_P(t) - k_a V_T C_T(t). \end{aligned} \quad (4)$$

Notamos que $C_P(0) = 12,2699$, el LSD originalmente se inyectó a una concentración de 2,000 ng por kg de masa corporal para cada sujeto, por lo que tenemos una concentración inicial en el plasma de $12,2699 = \frac{2000M}{,163M1000}$ ng de LSD / kg de masa corporal. Como no hay LSD en los tejidos al principio (¡presumimos!), $C_T(0) = 0$. También tenemos $V_P = (0,163M \cdot 1000)$ *rmml* y $V_T = (0,115M \cdot 1000)$ *rmml* donde M es la masa corporal de los sujetos en kilogramos. Para la masa dedicada al plasma en un cuerpo normal es de aproximadamente 16.3%, mientras que la masa dedicada a los tejidos es de aproximadamente 11.5%.

Necesitamos estimar los parámetros de los términos de tasa k_a , k_b y k_e , cada uno con unidades $1/hr$ si queremos comprender completamente este proceso. En la literatura [21], el conjunto promedio de concentraciones para los 5 sujetos en cada momento, respectivamente, se usa para ajustar las soluciones usando el criterio de mínimo cuadrado en el que ajustamos la diferencia entre la solución analítica para $C_P(t_i)$ y la concentración promedio real de LSD (ng / kg) en el plasma por $t = 0,0833, ,25, ,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0$ hrs. Por supuesto, podríamos tomar sujetos individuales y estimar sus parámetros respectivos k_a , k_b y k_e , y lo hemos hecho.

Entonces, ¿cómo estiman los estudiantes los parámetros? Usan *Mathematica* para obtener soluciones de forma cerrada para $C_P(t)$ y $C_T(t)$, cada una de las cuales tiene aproximadamente 5 líneas de expresiones algebraicas complejas en el formato familiar de soluciones para tales sistemas, es decir, sumas de exponenciales con términos desordenados que involucran k_a , k_b y k_e . Si colocamos los valores promedio (para los 5 sujetos) de la concentración de LSD en el plasma en cada momento $t = 0,08333, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0$ en una matriz, llamándolo a , con el tiempo como la primera coordenada y esta concentración de LSD en el plasma en el tiempo correspondiente como la segunda coordenada, tenemos 7 pares de datos (de observaciones) de concentración de tiempo y de

¹Gracias a la lectura de un árbitro cuidadoso, señalamos que la “ densidad del plasma humano (y el tejido humano) es de aproximadamente 1 kilogramo por litro ”. Por lo tanto usamos, cuando sea apropiado, masa en kilogramos o volumen en litros, equivalentemente, como nuestra medida.

estos formamos la suma de los errores cuadrados (3) entre los valores del modelo $C_P(t)$ y los valores observados para la concentración de LSD en el plasma. Llame al último $O_i, i = 1, 2, \dots, 7$.

$$SSE(k_a, k_b, k_e) = \sum_{i=1}^7 (C_P(t_i) - O_i)^2 \quad (5)$$

Plasma Conc. LSD 25 – ng/ml

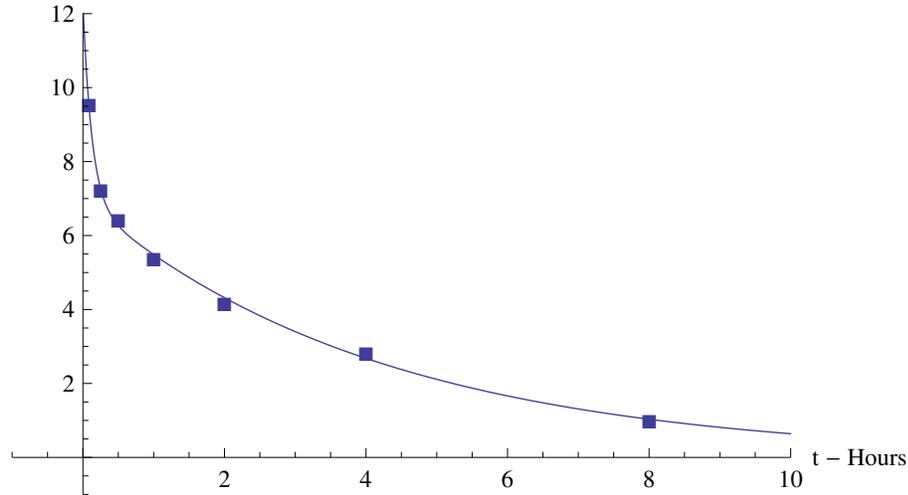


Figura 3. Representación gráfica de los valores observados de la concentración promedio de LSD (ng / ml) (cuadrados) y el modelo construido a partir de los parámetros (k_a , k_b y k_e) usando la solución del sistema de ecuaciones diferenciales (2) y minimización de la suma de la función de error cuadrado (3).

Ahora con el poderoso comando de *Mathematica* `FindMinimum` podemos determinar los valores de los parámetros k_a , k_b y k_e que minimizan esta función $SSE(k_a, k_b, k_e)$,

$$\text{FindMinimum}[SSE[k_a, k_b, k_e], \{k_a, 1/3\}, \{k_b, 1/4\}, \{k_e, 1/4\}] .$$

De hecho, obtenemos la suma mínima de errores cuadrados para que sea 0.080945, cuando $k_a = 4,63679$, $k_b = 3,18659$ y $k_e = 0,41128$. Alentamos a los estudiantes a usar diferentes conjeturas iniciales en el comando `FindMinimum` para cada uno de los tres parámetros, k_a , k_b y k_e , para darles una idea de la solidez del comando en sí y la confianza que tienen una verdadera suma mínima de errores cuadrados. Esto nos da una expresión de modelo final para $C_P(t)$ en (4).

$$C_P(t) = 0,128905 (41,2194e^{-7,99617t} + 53,9669e^{-0,238492t}) . \quad (6)$$

Figura 2 muestra una gráfica de nuestro modelo (línea continua) sobre los valores promedio observados de concentración (cuadrados) para nuestros cinco sujetos. Esta es una gráfica muy convincente para que los estudiantes validen el modelo y los parámetros estimados. Además, cuando examinan los artículos fuente que les puedo proporcionar (la mayoría de las bibliotecas no obtie-

nen la revista *Clinical Pharmacology and Therapeutics* ya que es una publicación clínica, no solo científica), sus valores para los parámetros son cercanos a los mismos valores encontrados allí usando técnicas primitivas de dividir curvas en regiones y estimar parámetros individualmente con ajustes lineales después de registrar los datos si es necesario. Esta es de la manera tradicional de cómo los cinéticos estiman los parámetros.

Si tomamos los valores de los parámetros de mejor ajuste y los colocamos en la expresión complicada de $C_T(t)$, la concentración de LSD en ng / ml en el tejido, entonces tenemos un modelo para la presencia de LSD en el tejido. La expresión del modelo final para $C_T(t)$ está en (5):

$$C_T(t) = 0,128905 (55,419e^{-0,238492t} - 55,419e^{-7,99617t}) . \quad (7)$$

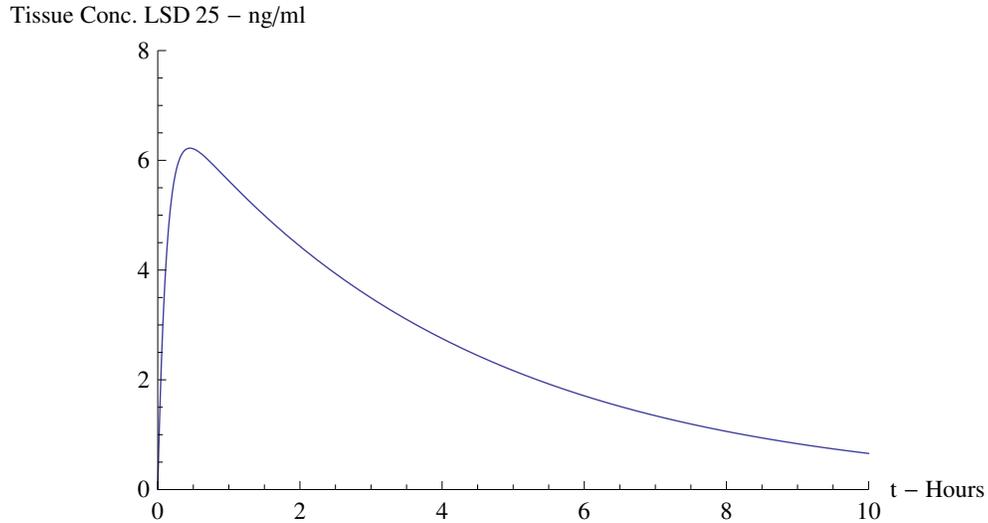


Figura 4. Gráfica del modelo de concentración tisular de LSD en ng / ml. Este modelo se construye a partir de estimaciones de parámetros (k_a , k_b y k_e) utilizando la solución del sistema de ecuaciones diferenciales (2) y minimización de la suma de la función de error cuadrado (3).

Figura 3 muestra la predicción del modelo de la concentración de LSD en ng / ml en el compartimento de tejido dado nuestro modelo y el promedio de los valores de sujeto observados para la concentración de LSD en ng / ml en el compartimento de plasma. Este modelo pasa la verificación de la realidad de los estudiantes y ciertamente confirma la noción de un “ alto ” del consumo de drogas.

ATRACCIÓN AGREGADA AL MODELO LSD

Recuerde, mencionamos el esfuerzo en [21] para correlacionar los puntajes de las pruebas de rendimiento con la “ concentración de tejido ” de LSD. En la Tabla 1 encontramos puntuaciones de rendimiento en pruebas aritméticas simples realizadas al mismo tiempo que se extraía el plasma para

determinar la concentración en ng / ml de LSD en el compartimento de plasma. La Figura 4 muestra la relación entre la puntuación de rendimiento (%) (PS) en los problemas aritméticos simples frente a la predicción del modelo de la concentración de LSD en ng / ml en el tejido compartimento (CT) junto con la línea de regresión. Parece que hay una buena correlación. De hecho, la correlación es -0.922682 , que es bastante buena. Este aspecto final de los dos artículos que buscamos es de interés para los estudiantes informados en ciencias sociales y demuestra el poder de los modelos de ecuaciones diferenciales en muchas disciplinas.

No dedicamos mucho tiempo a cuestiones estadísticas [25] cuando nos centramos en el modelado de ecuaciones diferenciales, ya que no podemos hacer todo. Sin embargo, señalamos algunos problemas con respecto a cómo determinamos los parámetros, qué tan seguros estamos de nuestras estimaciones y cómo estos parámetros se determinaron históricamente [18]. En cuanto al último punto, ilustramos cómo las tres regiones (absorción — aumento empinado inicial, pico — punto alto y eliminación — disminución) de la curva de concentración de tejido en la Figura 3 se utilizaron para estimar varios parámetros mediante la linealización con logaritmos de la función en estas regiones para obtener estimaciones aproximadas de los distintos parámetros, k_a , k_b y k_e , en contraste con nuestro enfoque de caída única en *Mathematica* con el comando `FindMinimum`.

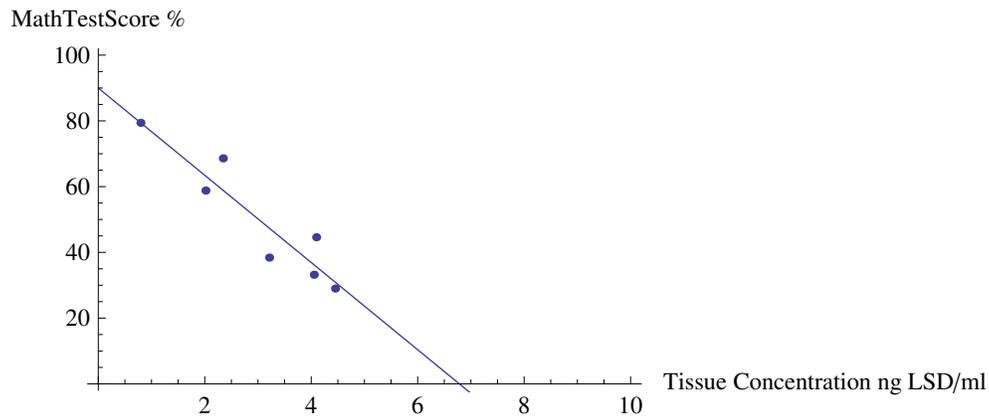


Figura 5. Gráfica de la puntuación de rendimiento (%) (PS) sobre los problemas aritméticos simples frente a la predicción del modelo de la concentración de LSD en ng / ml en el compartimento de tejidos (CT). Superpuesta es la mejor línea de regresión cuya ecuación es $PS = 89,1729 - 9,32941CT$. Esto significa que por cada aumento de ng / ml en LSD en el compartimento del tejido, la puntuación cae un poco más de 9 puntos.

APÉNDICE**Navegando hacia una mejor enseñanza**

[Ofrecemos el texto completo del artículo del que se extrajo el escenario de modelado que involucra LSD. La cita actual para el artículo es, Winkel, B. J. 2013. Navegando hacia una mejor enseñanza. *PRIMUS*. 23(3): 274-290.]

NAVEGANDO TU MANERA DE MEJOR ENSEÑANZA

Brian Winkel
Director de SIMIODE
Cornwall NY USA

Traducido por Migdonio González
Universidad Tecnológica de Panamá
Ciudad de Panamá, Panamá

4 de febrero de 2020

RESUMEN: Describimos el uso de la exploración y la búsqueda (en bibliotecas, en línea, fuentes internas, en reuniones, en resúmenes, etc.) como una forma de estimular al profesor de matemáticas de pregrado, específicamente en ecuaciones diferenciales. El enfoque funciona en todas las demás áreas de las matemáticas. La exploración puede ayudar a construir nuevos y refrescantes materiales de enseñanza basados en cómo se usan y exploran las matemáticas en otros lugares además de las matemáticas. Estos “ otros ” lugares son donde casi todos nuestros estudiantes irán después de estudiar con nosotros y nosotros (1) debemos saber sobre su viaje y puntos de llegada y (2) entender los enfoques disciplinarios para esas áreas que enviaron a estos estudiantes a nosotros en primer lugar por sus estudios de matemáticas. Describimos una experiencia de navegación personal que abarcó casi 40 años y demostró ser muy útil para encontrar aplicaciones de ecuaciones diferenciales para modelar LSD en el cuerpo humano.

Palabras clave: Navegación y búsqueda, fuentes, modelos matemáticos, ecuaciones diferenciales, modelo de compartimento, farmacocinética, dietilamida del ácido lisérgico (LSD).

INTRODUCCIÓN

En la televisión estadounidense, la National Collegiate Athletic Association (NCAA) publica anuncios de servicio público en los que los estudiantes atletas dicen: “ La mayoría de nosotros nos convertiremos en profesionales en algo que no sea el deporte ”. quienes son atletas se encuentran en algún camino de la universidad en su camino hacia una carrera deportiva profesional, pero lo más probable es que busquen otras áreas para ganarse la vida. Además, los entrenadores y aquellos en la escena deportiva universitaria ofrecen mucho más que solo conjuntos de habilidades para

sus respectivos deportes. Ofrecen lecciones de vida, ejemplos de cómo tomar decisiones, disciplina, aplicación de principios fuera del deporte, etc.

De la misma manera que los estudiantes atletas que no se vuelven profesionales, los estudiantes que vienen a nuestras clases a aprender matemáticas no serán profesionales, es decir, no se volverán como nosotros — matemáticos profesionales o maestros de matemáticas. Por lo tanto, además de compartir la elegancia y el lenguaje de las matemáticas, nos corresponde llegar a donde van nuestros estudiantes y hacer lo que podamos para mostrarles cómo las matemáticas que enseñamos podrían desempeñar un papel en su área elegida. También necesitamos ofrecer lecciones de vida, ejemplos de cómo tomar decisiones, disciplina, aplicaciones de principios fuera de las matemáticas, etc.

Discutimos un enfoque para encontrar material matemático que alcance y toque a los estudiantes y los ayude a hacer la conexión con su carrera profesional. Se llama *navegar*. Este es el acto de simplemente mirar a tu alrededor. No tiene que saber a dónde va. De hecho, Yogi Berra, el gran receptor del equipo de Grandes Ligas de los Yankees de Nueva York, expresó los siguientes sabios pensamientos [2],

Si no sabes a dónde vas, podrías terminar en otro lugar.

Puedes observar mucho con sólo mirar.[2]

Al navegar, terminar “ en otro lugar ” podría ser lo correcto, ya que podría aprender algo realmente nuevo. La clave es mantener los ojos y la mente abiertos y ver las cosas. ¡Verás mucho! Deja que las nuevas áreas se registren en los fundamentos de tu enseñanza y explora profundamente las que te interesan. Luego, trátalos y comunícalos — a tus alumnos como actividades de clase y a sus colegas como charlas y documentos en diarios. No dejes de responder a más sabios consejos de Yogi.

Si te encuentras con una bifurcación en el camino, tómala.[2]

Alguna acción está en orden mientras navega. Es posible que no tenga otra agenda que no sea mejorar su comprensión general de cómo evolucionaron y son útiles sus matemáticas. Así que navegue con abandono imprudente y vaya a donde lo lleven los caminos.

LUGARES Y FUENTES DE NAVEGACIÓN

Conversacion Colegial

Ya sea en el pasillo, en la pizarra blanca de su oficina, en un seminario departamental, en una reunión de curso o durante un descanso para tomar café, tiene un potencial excepcional para nuevas ideas y aplicaciones a través de la base de conocimiento y la voluntad de comunicarse en sus conocidos profesionales todos los días. Comparte experiencias, visita las clases de los demás y habla sobre enfoques y materiales que enriquecerán ambas clases. No ocultes lo que te interesa a tus estudiantes: compártelo a través de seminarios internos, charlas en reuniones o artículos para su publicación.

Presentaciones de conferencias y reuniones

Asistir a reuniones y conferencias es una excelente manera de adquirir ideas y materiales didácticos que involucren aplicaciones de las matemáticas que estás enseñando. Además, puedes escuchar del desarrollador inicial lo que tiene que suceder para obtener éxito para tus estudiantes: cómo el presentador se interesó en el tema y encontró los materiales particulares utilizados en la charla; cuánto esfuerzo llevó transformar las ideas de la fuente original a materiales de enseñanza; y qué tareas ofreció el presentador a los estudiantes a este respecto.

En lugar de asistir a eventos, a menudo se pueden encontrar títulos y resúmenes de charlas con información de contacto del autor para relacionarse inicialmente con el presentador y luego hacer un seguimiento de las ideas y obtener más detalles, por ejemplo, conjuntos de datos utilizados para una actividad de modelado, código de computadora desarrollado por el maestro o estudiante, una redacción estudiantil de una tarea relacionada, incluso más fuentes que el presentador no trajo a la charla, pero que te ayudarán a usar estas ideas en tu enseñanza.

Oradores invitados

Asiste a seminarios en tu departamento, así como a los de otros departamentos en los que parezcan tener potencial para ideas matemáticas o brinden información general para ayudarte a ser un mejor navegador y maestro. Involucra al orador en preguntas, quédate después de la charla para hacer un contacto, y apunta algunas ideas que están flotando en tu cabeza debido a lo que acaba de escuchar. Actúa según tu curiosidad y permítete explorar una miríada de cuestiones que planteó el orador. No te cortes. Luego, deja que estas ideas se asienten y has que tu subconsciente trabaje en ellas o actúa de inmediato para hacer una búsqueda concertada para recopilar información específica y material para construir lo que deseas para tu propia satisfacción y la edificación de tus estudiantes.

Amigos y colegas que conocen sus propios intereses.

Comienza a dar a conocer a tus colegas que estás interesado en aprender más sobre las aplicaciones de las matemáticas que enseñas o estudias y que estás interesado en obtener información para ayudarlos a preparar lecciones interesantes para sus estudiantes. Descubrirás que tus colegas, que pueden no estar inmediatamente interesados en las aplicaciones de las matemáticas, compartirán por correo electrónico o enviarán los artículos que leen.

Los proyectos o ejercicios destacados en el texto

Cada vez más textos ofrecen secciones de proyectos en las que se plantea un problema modelo o extendido, a menudo con datos de respaldo. En el verdadero espíritu de erudición, cuando estos proyectos se basan en la literatura se ofrece un conjunto de referencias. Aquí es donde puedes comenzar tu navegación. Las pocas referencias citadas sirvieron para dar forma al proyecto, pero a menudo contienen más material de exploración y mayor investigación para tí y tus alumnos. Sigue el ejemplo y deja que te lleve a un material aún más rico. Por supuesto, el proyecto ofrecido en el

texto puede tener extensiones y exploraciones naturales ofrecidas por el autor, pero al navegar por los artículos citados y más allá encontrarás una gran cantidad de ideas y aplicaciones a partir de las cuales puede construir tus propios proyectos y actividades.

Los nuevos números independientes de las revistas en la biblioteca de su institución

La mayoría de las bibliotecas mantienen los números actuales para sus revistas en un ambiente de sala de lectura para que las personas puedan ver la publicación actual y los otros números en el volumen que están detrás de la publicación actual. Por lo tanto, uno puede examinar una serie de problemas y sus tablas de contenido. Ir de artículo en artículo. Puedes prepararte para esto mediante la exploración de la base de datos de revistas en línea de tu institución en preparación para una visita a la biblioteca o en tu lugar, pero luego perderás el tacto y la sensación de las revistas reales. Juega con las posibilidades en estos tomos académicos y toma notas sobre ideas que podrías usar.

Ediciones anteriores de revistas en estantes de la biblioteca polvorienta

En las secciones de archivo de las bibliotecas hay gemas por descubrir y enfoques históricos que se deben desenterrar, comparar y contrastar con el enfoque que usamos hoy, ya sea de los problemas anteriores de principios del siglo XX o de solo 10-20 años. Las cosas cambian rápidamente, aparecen nuevas herramientas y algoritmos, y se abordan problemas cada vez más complejos. Hace solo unos pocos años, tal novedad agregó energía en la difusión de revistas, por ejemplo, teoría de catástrofes o sistemas dinámicos discretos o redes sociales. Se publicó una gran cantidad de material en ráfagas iniciales, así como documentos de seguimiento y escritos expositivos. Consigue una silla pequeña y ve a las pilas. Recuerdas haber hecho esto como estudiante universitario. Sumérgete en el olor a humedad de los diarios encuadernados y navega.

Libros antiguos en su biblioteca y en línea

A veces, una publicación actual citará un libro mucho más antiguo que contiene cierta prueba o discusión. Este libro antiguo podría estar relacionado con alguna aplicación en la que esté trabajando. Consíguelo en la biblioteca y navega por él. Mira alrededor del tema de interés para obtener material relacionado y más referencias que puedes usar para hacer materiales de enseñanza. Puedes encontrar una serie de publicaciones antiguas y ricas en material en línea. Una obra clásica que he usado para varios proyectos [23, 24] es *The Struggle for Existence* de G. F. Gause[7]. Este libro está en línea en inglés y ruso y tiene una excelente exposición de experimentos de ecología de poblaciones con datos sobre paramecia, didinia y levadura.

Descripciones de cursos en línea y cursos

Nuestros colegas comparten sus ideas y enfoques para enseñar matemáticas con aplicaciones a través de las páginas web de sus cursos, donde publican las tareas y actividades para sus estudiantes. Ciertamente, el intercambio colegial es apropiado cuando se ofrece una cita como en cualquier

esfuerzo académico. Usar las ideas de enseñanza aprendidas de otros es una forma tradicional de aumentar la efectividad general de la academia.

Periódicos y revistas

Si bien los medios impresos se están reduciendo, ciertamente en su profundidad de cobertura, a menudo la versión en línea de la fuente impresa contiene conjuntos muy ricos de notas de los periodistas, reacciones y sugerencias de los lectores y documentación para el artículo en sí. Aquí puede lanzarse a las fuentes del escritor y encontrar información de fondo de interés para exploraciones matemáticas más profundas de interés para tí, pero quizás no para el lector más general.

Revistas

Tanto *International Journal of Mathematical Education in Science and Technology* [8] como *PRIMUS: Problems, Resources, and Issues in Mathematics Undergraduate Studies* [17] se centran en la enseñanza de matemáticas de pregrado, publicación material específico e inmediatamente utilizable para enseñar y desarrollar actividades de aplicación, así como ofrecer artículos reflexivos sobre el desarrollo de la facultad y los enfoques de enseñanza. Hay muchas otras revistas en esta área, así como revistas de disciplina específica que se acercan a las matemáticas a través de artículos sobre esfuerzos interdisciplinarios, conjuntos específicos de materiales y métodos de enseñanza y cuestiones pedagógicas en la enseñanza en una disciplina que recurre a las matemáticas. Explora estas fuentes excepcionalmente ricas para enseñar ideas.

Sitios web de la sociedad profesional

Las sociedades profesionales mantienen sitios web que contienen o tienen enlaces a grupos de interés, blogs, secciones, etc., donde los participantes pueden encontrar ideas para lecciones y actividades para la enseñanza. Por ejemplo, la Asociación de Matemáticas de América mantiene su sitio web [10] para apoyar a los profesores universitarios de matemáticas y hay columnas regulares sobre todos los aspectos de las matemáticas. Una característica de este sitio web de MAA es la *MAA Mathematical Sciences Digital Library* [13]. Allí, En Comunidades de cursos, se pueden encontrar ecuaciones diferenciales ordinarias y luego pasar a la sección de modelos donde hay punteros a 21 elementos que incluyen archivos de software comerciales, páginas web de facultades individuales, videos de simulación y sitios de cursos universitarios, por nombrar algunos.

Sitios financiados

Diversas agencias y fundaciones gubernamentales brindan apoyo a grupos de profesores para producir material adecuado sobre el cual pueda construir módulos de enseñanza y aplicaciones de las matemáticas. La CODEE Digital Library [5] es un ejemplo con lecciones, actividades, módulos y una revista sobre la enseñanza de ecuaciones diferenciales y modelos. De hecho, la mayoría de las agencias de financiamiento quieren transmitir los éxitos de su financiación y, por lo tanto, en su sitio

tendrán sugerencias sobre los programas que han financiado con descripciones suficientes para que tengan una idea de si este es o no un proyecto en el que deseas navegar más intensamente

Materiales de soporte en línea

Hay una serie de iniciativas web para apoyar a los profesores en sus esfuerzos por llevar proyectos más realistas y más aplicables a sus aulas. COMAP, el Consorcio de Matemáticas y sus Aplicaciones [6] es solo un ejemplo de ello. COMAP tiene un enfoque múltiple para compartir ideas de proyectos contigo. Primero, está el conjunto de módulos y problemas ofrecidos por área temática, nivel escolar y grado de dificultad. Estos provienen del conjunto de módulos históricos de COMAP y adiciones de problemas más recientes. En segundo lugar, está la página MATHModels [11] donde se publica un número creciente de proyectos con comentarios de los autores y algunas “soluciones”. Estas últimas se ofrecen solo a profesores y profesionales aprobados por COMAP. Aquí encontrarás proyectos de tema y nivel de dificultad con atención a los requisitos previos y la información del tema. En tercer lugar, hay dos competencias internacionales, el Concurso Interdisciplinario en Modelado (ICM) [9] y el Concurso Matemático en Modelado (MCM) [12], en el que equipos de tres personas de estudiantes universitarios atacan un escenario de modelado durante un fin de semana largo y envían su trabajo para premios y consideración de publicación. La acumulación de problemas ofrecidos a lo largo de los años y las publicaciones concomitantes de esfuerzos ganadores pueden darte muchas ideas para proyectos en tu propia enseñanza, ya sea el uso directo de un problema de concurso o alguna variación, subconjunto o extensión que construyas. Finalmente, existe *The UMAP Journal: Undergraduate Mathematics and Its Applications* [20] en el que los artículos académicos discuten proyectos de aplicación específicos y los entornos generales de la enseñanza del modelado. La revista se promueve de esta manera: “Cada número pone varios problemas del mundo real bajo un lente matemático y demuestra cómo las personas usan las matemáticas en sus trabajos y vidas”. [20]

Asistentes estudiantiles

En muchos colegios y universidades, el programa de ayuda estudiantil otorga estipendios a los estudiantes merecedores en forma de subsidios de “trabajo-estudio” en los que los estudiantes pueden trabajar horas al salario estándar en proyectos que la escuela considere apropiados, hasta el monto del estipendio premio. Esto podría variar alrededor de 10 horas por semana para el año escolar. En el pasado, solicité estudiantes como calificadores, asistentes de revistas (para las revistas que edité), organizadores y asistentes “navegadores”. En esta última capacidad, he puesto al alumno a navegar un poco — a veces bastante abierto y a veces muy dirigido — para mí y para el alumno, porque creo que los alumnos pueden aprender viendo lo que estoy buscando, esto es, aplicaciones de las matemáticas.

Bloggers

A menudo, los bloggers han estado allí, explorando nuevas áreas de aplicación para las matemáticas que están enseñando y quieren compartir su entusiasmo, ¡por eso bloguean! Muy a menudo se discuten las matemáticas, el contexto de aplicación y la pedagogía con atención a los resultados. Una vez más, ir más allá de las referencias suministradas de inmediato puede proporcionarte un amplio conjunto de ideas y material documentado. A menudo, existe la posibilidad de que los lectores contribuyan con sus comentarios para que pueda ver lo que otros han hecho.

Buscadores de internet

Google es el motor de búsqueda clásico “encuétralo”, pero otros pueden trabajar para usted, por ejemplo, *Yahoo* y *Bing*. Uno puede perderse en el espacio de búsqueda, pero con frecuencia estas herramientas nos ayudan a acercarnos a un área especial de interés o destacar un área que no conocíamos a través de una referencia secundaria. *Wikipedia* [22] a menudo se cita con cierto desdén por la forma en que los estudiantes lo usan, ¡su única fuente! Sin embargo, el sitio es rico en información que puede servir como guía para el profesorado que está buscando nuevas ideas y temas de enseñanza, específicamente aplicaciones de las matemáticas. El material ofrecido está completamente referenciado y he descubierto que ocasionalmente se puede descargar el pdf completo de un artículo referenciado del sitio *Wikipedia*.

UN RESULTADO DE INTERÉS DE NAVEGACIÓN

A fines de la década de 1970 tuve una excelente estudiante de trabajo y estudio que se desempeñó como asistente de diario para la revista que edité, pero también le pedí que navegara en las áreas de biología matemática. Ella era una estudiante de biología y eso encajaba muy bien con sus intereses. Como coordinador del seminario en nuestra escuela, había organizado un taller de tres horas sobre modelado de cinética de reacción química por dos científicos de The Upjohn Company (anteriormente una compañía farmacéutica, y ahora se separó en otras empresas a través de fusiones y adquisiciones). Estaban a solo una hora de nuestro campus y cuando intenté invitar a un científico a hablar sobre las matemáticas del modelado y la estimación de parámetros, dijo que no vendría a menos que pudiera traer un químico y que pudieran hacer un taller de tres horas sobre química. reacciones y estimación de parámetros. Era reacio, porque apenas podía atraer a una multitud para un seminario de una hora y este sería un taller de tres horas. Sin embargo, funcionó y atrajimos a una gran multitud, unos 50 profesores y estudiantes. Trabajaron en equipos mixtos en problemas con datos reales y, si bien el material técnico fue excelente, las interacciones fueron aún mejores, ya que comenzamos a entender lo que a los demás les importaba en sus respectivos campos, química, biología, matemáticas, etc.

El líder de la visita de Upjohn fue Carl Metzler, estadístico y modelador de Upjohn, y fue su trabajo lo que me intrigó. Luego estaba desarrollando un paquete de software llamado NONLIN [15] utilizado para estimar los parámetros en los modelos farmacocinéticos de reacciones químicas y bioquímicas para comprender las acciones y el momento en la terapia con medicamentos. Cuando le

pedí a mi asistente de navegador que revisara otros artículos en esta área, se me ocurrieron dos muy interesantes. El primer artículo [21] fue sobre el uso de NONLIN para estimar parámetros en un modelo de compartimento de administración intravenosa de LSD a 5 voluntarios varones. De hecho, se correlacionó negativamente (coeficiente de correlación $r = -0,94$) muy bien la concentración de LSD en “ tejidos ” del cuerpo con “ puntajes de rendimiento en pruebas aritméticas ” dado que la concentración del medicamento aumentó y luego disminuyó. Más tarde, Metzler ofreció un muy buen artículo [14] con más detalles, incluidos los datos reales sobre los 5 voluntarios, que había obtenido de los autores de [21] en correspondencia privada, a saber, la concentración plasmática de LSD sobre un período de 8 horas y resultados de exámenes concurrentes.

Estaba preparado para profundizar en este material y producir una actividad de modelado de trabajo para mis alumnos en mi clase de ecuaciones diferenciales, ya que utilizo aplicaciones reales en mis clases de matemáticas para motivar tan a menudo como puedo. Sin embargo, nunca pude escribir esta actividad en ese entonces. Los dos artículos languidecían en mis archivos. Los llevé a dos escuelas después de esa primera institución donde enseñé y solo hace unas semanas los redescubrí cuando trasladé un enorme archivador desde el ático a la oficina de mi casa. He aquí que estaban en el estante superior. Aparentemente, tenía algunos papeles que simplemente se tiraban en los cajones y no se colocaban cuidadosamente en la carpeta de archivos más organizada en orden alfabético. Por lo tanto, fue fortuito que los encontré de inmediato. También encontré varios otros artículos muy interesantes que formarán la base de otro trabajo, pero aún no he vuelto a mover el archivador ya que las matemáticas y su aplicación me han consumido, como lo hizo gran parte de mi carrera.

Quiero compartir esta idea del proyecto con la esperanza de que lo pruebes en tu propia enseñanza y disfrutes de las aplicaciones ocultas de las matemáticas que encontré hace años navegando con la ayuda de una estudiante asistente navegadora.

MODELADO DE LA FARMACOCINÉTICA DEL LSD UN MODELO DE COMPARTIMIENTO CON ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS

En la década de 1960 había bastante interés en la droga dietilamida de ácido lisérgico (LSD), *much* interés, desde Timothy Leary [4], a organizaciones de inteligencia gubernamentales [19], científicos [21], a individuos, hasta reporteros que escriben sobre la escena de los años 60. Dicen que si puedes recordar los años 60, entonces no viviste los años 60, porque si puedes recordar, entonces no estabas drogado lo suficiente y eras bastante anticuado. Bueno, era anticuado y ni siquiera inhalaba [3], pero no tenía interés en trabajos académicos en matemática aplicada o investigación de LSD en los años 60 porque estaba haciendo mi trabajo de posgrado en anillos Noetherianos y eso me mantuvo “ limpio ”. Así que me perdí los artículos que se describen a continuación y no los encontré por primera vez hasta finales de los 70.

Uno de los problemas relacionados con el uso de LSD fue lo que hizo al rendimiento mental: ¿mejorar, detraer, alterar? Por lo tanto, hubo una serie de estudios realizados para medir los efectos del LSD en los procesos mentales. Un estudio [21] intentó ver si había una correlación entre la

	Time (hr)	0.0833	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0
Sujeto 1	Conc. de Plasma (ng/ml)	11.1	7.4	6.3	6.9	5.	3.1	0.8
	Puntuación de rendimiento (%)	73	60	35	50	48	73	97
Sujeto 2	Conc. de Plasma (ng/ml)	10.6	7.6	7.	4.8	2.8	2.5	2.
	Puntuación de rendimiento (%)	72	55	74	81	79	89	106
Sujeto 3	Conc. de Plasma (ng/ml)	8.7	6.7	5.9	4.3	4.4	—	0.3
	Puntuación de rendimiento (%)	60	23	6	0	27	69	81
Sujeto 4	Conc. de Plasma (ng/ml)	10.9	8.2	7.9	6.6	5.3	3.8	1.2
	Puntuación de rendimiento (%)	60	20	3	5	3	20	62
Sujeto 5	Conc. de Plasma (ng/ml)	6.4	6.3	5.1	4.3	3.4	1.9	0.7
	Puntuación de rendimiento (%)	78	65	27	30	35	43	51

Tabla 1. Resumen de los datos recopilados [1, 14] en 5 voluntarios varones a los que se les administró LSD y luego se les evaluó el rendimiento (puntuación de rendimiento (%)) en preguntas de adición simples. Tanto la puntuación de rendimiento como las concentraciones plasmáticas de LSD se registraron a los 5, 15, 30, 60, 120, 40 y 480 minutos después de la infusión inicial de LSD.

capacidad de un sujeto para realizar tareas aritméticas simples y la concentración de LSD en los tejidos del cuerpo. En un estudio anterior [1] cinco sujetos voluntarios varones normales, de 21 a 25 años, recibieron dosis de 2 mcg (ng) de LSD por kilogramo de masa corporal de dietilamida de ácido d-lisérgico (LSD-25) por vía intravenosa durante un período de 1,5 minutos. Luego se extrajeron muestras de sangre a los 5, 15, 30, 60, 120, 40 y 480 minutos y se analizaron estos niveles de concentración de LSD. “ Para obtener un índice bruto de rendimiento, los sujetos recibieron una de una serie de pruebas equivalentes, que consisten en problemas de adición simples, después de que se extrajo cada muestra de sangre ”. [1, p. 612] Esta información se proporciona en la Tabla 1.

Construcción de Modelos con Modelos de Compartimientos

La farmacocinética del LSD se describe bien utilizando el modelo de dos compartimientos [21, 14], que incluye el compartimento de plasma (interior) y el compartimento de tejido (exterior), como se muestra en la Figura 1. Ningún artículo da la forma del modelo utilizando ecuaciones diferenciales. Por el contrario, [21] proporciona la solución analítica en forma cerrada para concentraciones de LSD en los dos compartimientos que se pueden obtener del sistema lineal de ecuaciones diferenciales de primer orden para $C_P(t)$ (ng / ml), la concentración de LSD en el compartimento de plasma, y $C_T(t)$ (ng / ml), la concentración de LSD en el compartimento de tejidos. El artículo [14] se refiere a estos resultados.

Estamos en el negocio de enseñar modelos matemáticos, por lo que siempre llevamos a nuestros estudiantes a lo básico (¿Cuánto cambio en la cantidad de cosas hay en algún lugar en el momento

$t?$), tanto matemáticamente como con respecto a la disciplina bajo estudio, en este caso reacciones químicas.

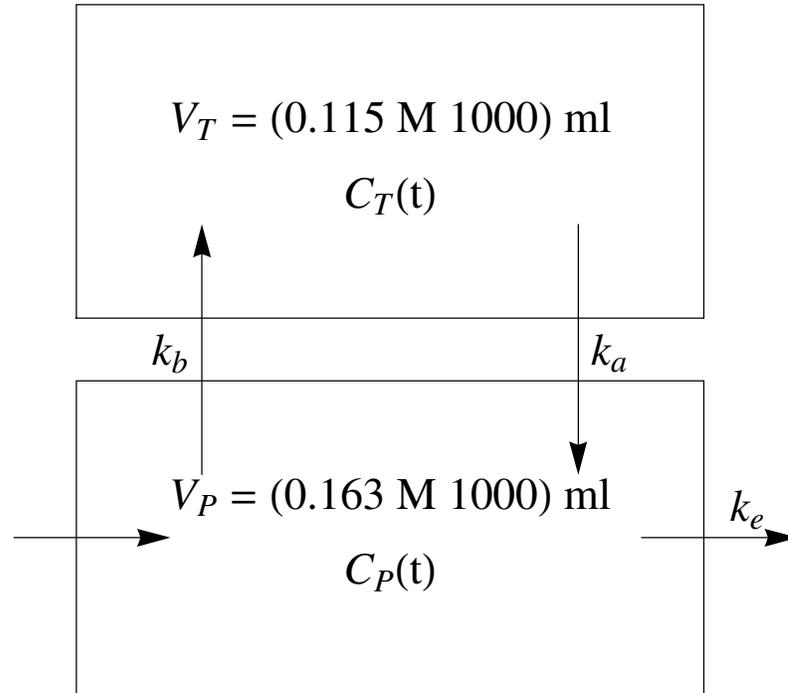


Figura 1. Modelo de dos compartimentos para el flujo de LSD entre los compartimentos de plasma y tejido en el cuerpo humano donde el volumen (en mililitros) del plasma (V_P) es 16.3% del volumen o masa (M) del cuerpo y el volumen de la porción de tejido (V_T) del cuerpo es el 11.5% del volumen o masa del cuerpo. Ver pie de nota (1).

Establecemos el diagrama en la Figura 1 para que los estudiantes lo consideren o les pedimos que lo construyan genéricamente con alguna narrativa proporcionada para que puedan ver la forma y la información adecuadas necesarias para obtener una imagen, que luego conduce a modelos de ecuaciones diferenciales.

Esta determinación de unidades y concentración inicial a veces es una actividad de registro difícil para los estudiantes, pero es esencial si queremos proceder y ser buenos matemáticos aplicados. La expresión de conversión (1) ayudará a los estudiantes.¹

$$V_P = \underbrace{(0,163M)}_{\text{kg de plasma}} \cdot \underbrace{(1)}_{\text{litro/kg}} \cdot \underbrace{(1000)}_{\text{ml/litro}} = \underbrace{(163M)}_{\text{ml de plasma}} \quad (1)$$

¹Gracias a una lectura cuidadosa de un árbitro, señalamos que la “ densidad del plasma humano (y el tejido humano) es de aproximadamente 1 kilogramo por litro ”. Por lo tanto, usamos, en su caso, masa en kilogramos o volumen en litros, equivalentemente, como nuestra medida.

Usando la noción de “ cambio simple en algo ”, en este caso la cantidad de LSD en cada compartimento podemos producir el sistema de ecuaciones diferenciales en (2). No les aconsejamos construir modelos de tasa de cambio de concentración justa, ya que pueden ser difíciles con las unidades. El último término en la ecuación para $C'_T(t)$ in (2) refleja la descomposición exponencial de la LSD en el compartimento del tejido debido a la excreción.

$$\begin{aligned} V_P C'_P(t) &= k_a V_T C_T(t) - k_b V_P C_P(t) - k_e V_P C_P(t) \\ V_T C'_T(t) &= k_b V_P C_P(t) - k_a V_T C_T(t). \end{aligned} \quad (2)$$

Notamos que $C_P(0) = 12,2699$, el LSD originalmente se inyectó a una concentración de 2,000 ng por kg de masa corporal para cada sujeto, por lo que tenemos una concentración inicial en el plasma de $12,2699 = \frac{2000M}{,163M1000}$ ng de LSD / kg de masa corporal. Como no hay LSD en los tejidos al principio (¡presumimos!), $C_T(0) = 0$. También tenemos $V_P = (0,163M \cdot 1000)$ *rmml* y $V_T = (0,115M \cdot 1000)$ *rmml* donde M es la masa corporal de los sujetos en kilogramos. Para la masa dedicada al plasma en un cuerpo normal es de aproximadamente 16.3%, mientras que la masa dedicada a los tejidos es de aproximadamente 11.5%.

Necesitamos estimar los parámetros de los términos de tasa k_a , k_b y k_e , cada uno con unidades $1/hr$ si queremos comprender completamente este proceso. En la literatura [21], el conjunto promedio de concentraciones para los 5 sujetos en cada momento, respectivamente, se usa para ajustar las soluciones usando el criterio de mínimo cuadrado en el que ajustamos la diferencia entre la solución analítica para $C_P(t_i)$ y la concentración promedio real de LSD (ng / kg) en el plasma por $t = 0,0833, ,25, ,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0$ hrs. Por supuesto, podríamos tomar sujetos individuales y estimar sus parámetros respectivos k_a , k_b y k_e , y lo hemos hecho.

Entonces, ¿cómo estiman los estudiantes los parámetros? Usan *Mathematica* para obtener soluciones de forma cerrada para $C_P(t)$ y $C_T(t)$, cada una de las cuales tiene aproximadamente 5 líneas de expresiones algebraicas complejas en el formato familiar de soluciones para tales sistemas, es decir, sumas de exponenciales con términos desordenados que involucran k_a , k_b y k_e . Si colocamos los valores promedio (para los 5 sujetos) de la concentración de LSD en el plasma en cada momento $t = 0,08333, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0$ en una matriz, llamándolo a , con el tiempo como la primera coordenada y esta concentración de LSD en el plasma al tiempo correspondiente como la segunda coordenada, tenemos 7 pares de datos (de observaciones) de concentración de tiempo y de estos formamos la suma de los errores cuadrados (3) entre los valores del modelo $C_P(t)$ y los valores observados para la concentración de LSD en el plasma. Llame al último $O_i, i = 1, 2, \dots, 7$.

$$SSE(k_a, k_b, k_e) = \sum_{i=1}^7 (C_P(t_i) - O_i)^2 \quad (3)$$

Ahora con el poderoso comando de *Mathematica* `FindMinimum` podemos determinar los valores

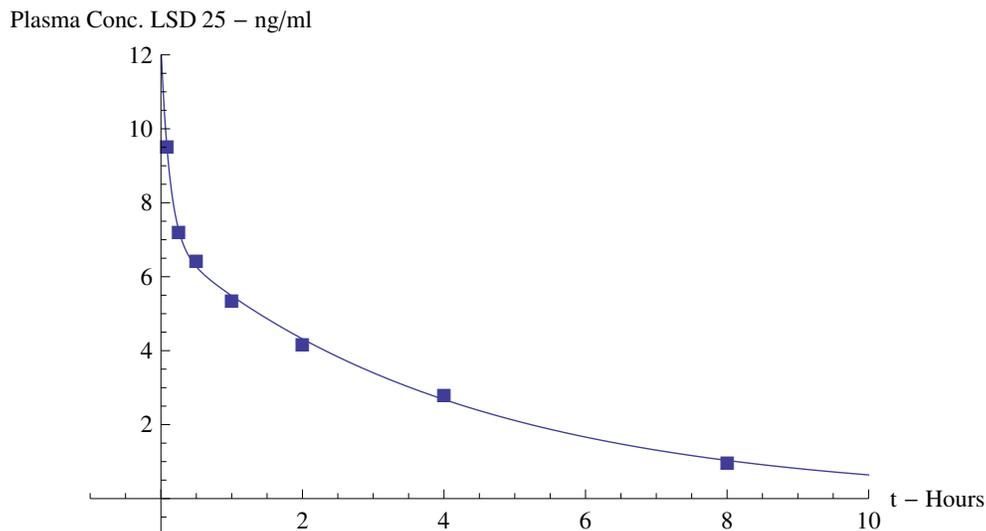


Figura 2. Representación gráfica de los valores observados de la concentración promedio de LSD (ng / ml) (cuadrados) y el modelo construido a partir de los parámetros (k_a , k_b y k_e) usando la solución del sistema de ecuaciones diferenciales (2) y minimización de la suma de la función de error cuadrado (3).

de los parámetros k_a , k_b y k_e que minimizan esta función $SSE(k_a, k_b, k_e)$,

$$\text{FindMinimum}[SSE[k_a, k_b, k_e], \{k_a, 1/3\}, \{k_b, 1/4\}, \{k_e, 1/4\}] .$$

De hecho, obtenemos la suma mínima de errores cuadrados para que sea 0.080945, cuando $k_a = 4,63679$, $k_b = 3,18659$ y $k_e = 0,41128$. Alentamos a los estudiantes a usar diferentes conjeturas iniciales en el comando `FindMinimum` para cada uno de los tres parámetros, k_a , k_b y k_e , para darles una idea de la solidez del comando en sí y la confianza que tienen una verdadera suma mínima de errores cuadrados. Esto nos da una expresión de modelo final para $C_P(t)$ en (4).

$$C_P(t) = 0,128905 (41,2194e^{-7,99617t} + 53,9669e^{-0,238492t}) . \quad (4)$$

La Figura 2 muestra una gráfica de nuestro modelo (línea continua) sobre los valores promedio observados de concentración (cuadrados) para nuestros cinco sujetos. Esta es una gráfica muy convincente para que los estudiantes validen el modelo y los parámetros estimados. Además, cuando examinan los artículos fuente que les puedo proporcionar (la mayoría de las bibliotecas no obtienen la revista *Clinical Pharmacology and Therapeutics* ya que es una publicación clínica, no solo científica), sus valores para los parámetros son cercanos a los mismos valores encontrados allí usando técnicas primitivas de dividir curvas en regiones y estimar parámetros individualmente con ajustes lineales después de registrar los datos si es necesario. Esto es de la manera tradicional de cómo los cinéticos estiman los parámetros.

Si tomamos los valores de los parámetros de mejor ajuste y los colocamos en la expresión com-

plicada de $C_T(t)$, la concentración de LSD en ng / ml en el tejido, entonces tenemos un modelo para la presencia de LSD en el tejido. La expresión del modelo final para $C_T(t)$ está en (5):

$$C_T(t) = 0,128905 (55,419e^{-0,238492t} - 55,419e^{-7,99617t}) . \quad (5)$$

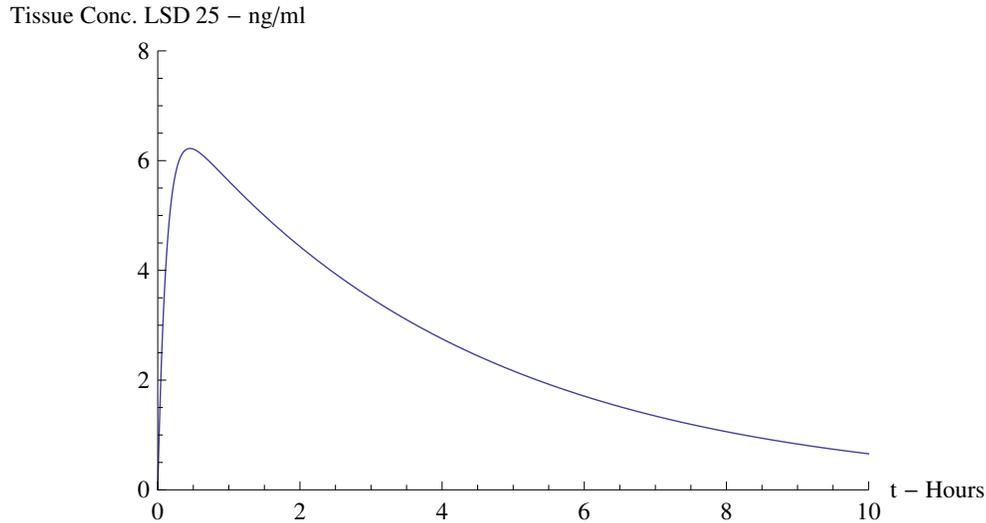


Figura 3. razado del modelo de concentración tisular de LSD en ng/ml. Este modelo se construye a partir de estimaciones de parámetros (k_a , k_b y k_e) utilizando la solución del sistema de ecuaciones diferenciales (2) y minimización de la suma de la función de error cuadrado (3).

La Figura 3 muestra la predicción del modelo de la concentración de LSD en ng/ml en el compartimento de tejido dado nuestro modelo y el promedio de los valores de sujeto observados para la concentración de LSD en ng/ml en el compartimento de plasma. Este modelo pasa la verificación de la realidad de los estudiantes y ciertamente confirma la noción de un “ alto ” del consumo de drogas.

ATRACCIÓN AGREGADA AL MODELO LSD

Recuerda, mencionamos el esfuerzo en [21] para correlacionar los puntajes de las pruebas de rendimiento con la “ concentración de tejido ” de LSD. En la Tabla 1 encontramos puntuaciones de rendimiento en pruebas aritméticas simples realizadas al mismo tiempo que se extrajo el plasma para determinar la concentración en ng / ml de LSD en el compartimento de plasma. La Figura 4 muestra la relación entre la puntuación de rendimiento (%) (PS) en los problemas aritméticos simples frente a la predicción del modelo de la concentración de LSD en ng / ml en el tejido compartimento (CT) junto con la línea de regresión. Parece que hay una buena correlación. De hecho, la correlación es -0.922682 , que es bastante buena. Este aspecto final de los dos artículos que buscamos es de interés para los estudiantes informados en ciencias sociales y demuestra el poder de los modelos de

ecuaciones diferenciales en muchas disciplinas.

No dedicamos mucho tiempo a cuestiones estadísticas [25] cuando nos centramos en el modelado de ecuaciones diferenciales, ya que no podemos hacer todo. Sin embargo, señalamos algunos problemas con respecto a cómo determinamos los parámetros, qué tan seguros estamos de nuestras estimaciones y cómo estos parámetros se determinaron históricamente [18]. En cuanto al último punto, ilustramos cómo las tres regiones (absorción — aumento empinado inicial, pico — punto alto y eliminación — disminución) de la curva de concentración de tejido en la Figura 3 se utilizaron para estimar varios parámetros mediante la linealización con logaritmos de la función en estas regiones para obtener estimaciones aproximadas de los distintos parámetros, k_a , k_b y k_e , en contraste con nuestro enfoque de caída única en *Mathematica* con el comando `FindMinimum`.

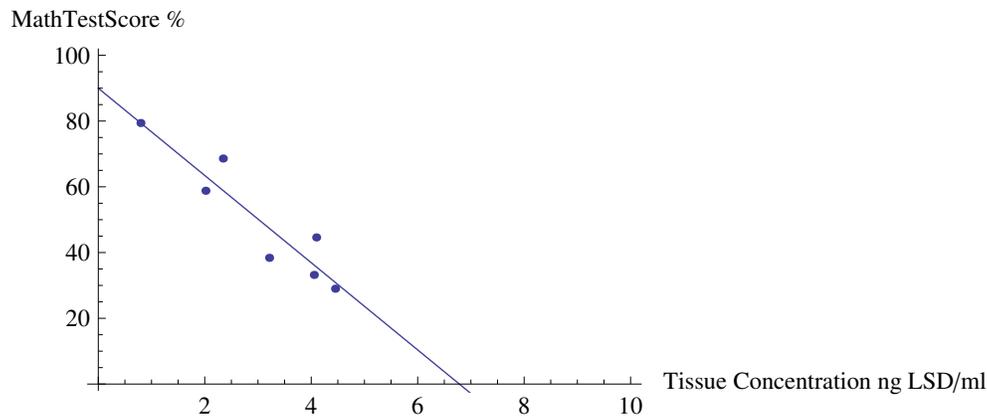


Figura 4. Gráfica de la puntuación de rendimiento (%) (PS) sobre los problemas aritméticos simples frente a la predicción del modelo de la concentración de LSD en ng / ml en el compartimento de tejidos (CT). Superpuesta está la mejor línea de regresión cuya ecuación es $PS = 89,1729 - 9,32941CT$. Esto significa que por cada aumento de ng / ml en LSD en el compartimento del tejido, la puntuación cae un poco más de 9 puntos.

CONCLUSIÓN

Esta actividad completa llevaría uno o dos períodos y una tarea de escritura externa con una importante redacción tanto de las matemáticas como del trabajo de modelado. He usado este tipo de actividad de modelado antes de estudiar sistemas de ecuaciones diferenciales para introducir el pensamiento de sistemas y lo he usado en medio de estudiar sistemas. De cualquier manera, las actividades de modelado pueden servir para motivar el estudio. Descubrí que una vez que hayamos hecho algunos modelos con estimación de parámetros, los estudiantes captan rápidamente y ven el panorama general, así como el uso de *Mathematica* con bastante facilidad. Este no es un problema de proyecto semestral, sino para que los estudiantes disfruten ver que sus habilidades de modelado de ecuaciones diferenciales rinden frutos en otra área justo cuando estudian las matemáticas; todo

porque el profesor fue a navegar!

Creo que es importante motivar el estudio de ecuaciones diferenciales. La forma apropiada e histórica que veo para hacer esto es a través de aplicaciones en las que las ecuaciones diferenciales surgen naturalmente como modelo para los fenómenos. Además, creo que es importante, no mantenerse en las técnicas manuales del pasado, sino usar tecnología como *Mathematica* o *Maple* para que los estudiantes puedan ver las estructuras (sin embargo complicados pueden ser) de las soluciones y analizar los datos. Este estudio de LSD ilustra cómo esto se combina y sirve como un ejemplo del poder de la navegación.

AGRADECIMIENTOS Y FUENTES ADICIONALES

Un árbitro que fue muy útil para mejorar la exposición del artículo sugirió fuentes adicionales de buenas ideas. Nosotros citamos:

Hay un tipo de lectura que he encontrado útil que se encuentra entre las categorías de “periódico / revistas ” y “ revistas ”. Todos los días me tomo unos minutos para leer algunas revistas científicas populares en línea. Las versiones en línea de estas publicaciones se actualizan diariamente. La mayoría de los días me dan una sacudida de entusiasmo y estimulan mi curiosidad, pero de vez en cuando encuentro algo que podría ser de interés para los estudiantes. Cuando eso sucede, los artículos generalmente tienen enlaces y referencias que completan los detalles técnicos lo suficiente como para determinar si una lección asociada podría diseñarse para el aula. Algunos sitios que visito son Phys.Org (www.phys.org), Science Daily (www.sciencedaily.com), Science News (www.sciencenews.org) y New Científico (www.newscientist.com/section/science-news). Por supuesto que hay muchos otros.

Referencias

- [1] Aghajanian, G. K. and O. H. L. Bing. 1964. Persistence of lysergic acid diethylamide in the plasma of human subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 5: 611-614.
- [2] Berra, Yogi. 2012. BrainyQuote. http://www.brainyquote.com/quotes/authors/y/yogi_berra.html. Accessed 1 April 2012.
- [3] Clinton, W. Bill Clinton Didn't Inhale. <http://www.hark.com/clips/hlysmfhybc-bill-clinton-didnt-inhale>. Accessed 2 April 2012.
- [4] Cloud, J. 2007. Was Timothy Leary Right? *Time Magazine*. 19 April 2007. <http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,1612717,00.html>. Accessed 2 April 2012.
- [5] CODEE, Community of Ordinary Differential Equation Educators. 2012. <http://www.codee.org/>. Accessed 29 March 2012.

- [6] COMAP, the Consortium for Mathematics and Its Applications. 2012. <http://www.comap.com/>. Bedford MA: COMAP, Inc. Accessed 29 March 2012.
- [7] Gause, G. F. 1971. *The Struggle for Existence*. New York: Dover Publications, Inc. First published in 1934 by The Williams & Wilkins Company and available completely on the world wide web at <http://www.ggause.com/Contgau.htm>. Accessed 3 April 2012.
- [8] *International Journal of Mathematical Education in Science and Technology*. 2012. <http://www.tandfonline.com/toc/tmes20/current>. Accessed 30 March 2012.
- [9] Interdisciplinary Contest in Modeling (ICM). 2012. <http://www.mathmodels.org/contests/>. Bedford MA: COMAP, Inc. Accessed 29 March 2012.
- [10] The Mathematical Association of America. 2012. *MAA Website*. <http://www.maa.org/>. Accessed 30 March 2012.
- [11] MATHModels. 2012. *A New Resource to Make Math Modeling a Year Round Activity*. Bedford MA: COMAP, Inc. Accessed 29 March 2012.
- [12] Mathematical Contest in Modeling (MCM). 2012. <http://www.mathmodels.org/contests/>. Accessed 29 March 2012.
- [13] The Mathematical Association of America. 2012. *The MAA Mathematical Sciences Digital Library*. <http://mathdl.maa.org/mathDL/>. Accessed 29 March 2012.
- [14] Metzler, C. M. 1969. A Mathematical Model for the Pharmacokinetics of LSD Effect. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 10(5): 737-740.
- [15] Metzler, C. M. and G. L. Elfring. 1978. Letter to the Editor: Curve fitting and modeling in pharmacokinetics: a response. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 6(5): 443-446.
- [16] National Collegiate Athletic Association. 2012. NCAA Public Service Announcement: Basketball. <http://www.youtube.com/watch?v=G40g9RTxurw>. Accessed 27 March 2012.
- [17] *PRIMUS: Problems, Resources, and Issues in Mathematics Undergraduate Studies*. 2012. <http://www.tandfonline.com/toc/upri20/current>. Accessed 30 March 2012.
- [18] Rodda, B. E., C. B. Sampson, and D. W. Smith. 1975. The One-Compartment Open Model: Some Statistical Aspects of Parameter Estimation. *Journal of Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*. 24(3): 309-318.
- [19] Project MKULTRA. 2012. http://en.wikipedia.org/wiki/Project_MKULTRA. Accessed 2 April 2012.

- [20] *The UMAP Journal: Undergraduate Mathematics and Its Applications*. 2012. <http://www.comap.com/product/periodicals/index.html>. Bedford MA: COMAP, Inc. Accessed 29 March 2012.
- [21] Wagner, J. G., G. K. Aghajanian, and O. H. L. Bing. 1968. Correlation of performance test scores with “tissue concentration” of lysergic acid diethylamide in human subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 9(5): 635-638.
- [22] *Wikipedia—The Free Encyclopedia*. 2012. <http://www.wikipedia.org/>. Accessed 1 April 2012.
- [23] Winkel, B. J. 2011. Parameter Estimates in Differential Equation Models for Population Growth. *PRIMUS*. 21(2): 101-129.
- [24] Winkel, B. J. 2012. Sourcing for Parameter Estimation and Study of Logistic Differential Equation. *International Journal of Mathematical Education in Science and Technology*. 43(1): 67-83.
- [25] Winner, L. 2012. Linear Regression and Correlation. <http://www.stat.ufl.edu/~winner/sta3024/linreg.ppt>. Accessed 28 March 2012.