

**SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA V BRATISLAVE
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY**

BIOKYBERNETIKA

FARMAKOKINETIKA A FARMAKODYNAMIKA

Bratislava 2023

Daniel Fundárek

Zadanie

1. Zvýšte návštevnosť stránky

<http://diadaq.blogspot.sk/search/label/Farmakokinetika%20a%20farmakodynamika%20inzul%C3%ADnu>

2. Zostavte simulačnú schému (program) podsystemu pre vstrebávanie inzulínu a identifikujte jeho parametre na základe dostupných dát o farmakokinetike inzulínu.
3. Pridajte podsystem vstrebávania inzulínu k Bergmanovmu minimálnemu modelu (z predchádzajúceho cvičenia) a identifikujte parametre minimálneho modelu na základe farmakodynamiky.
4. Vyhodnoťte výsledky identifikácie.

Obsah

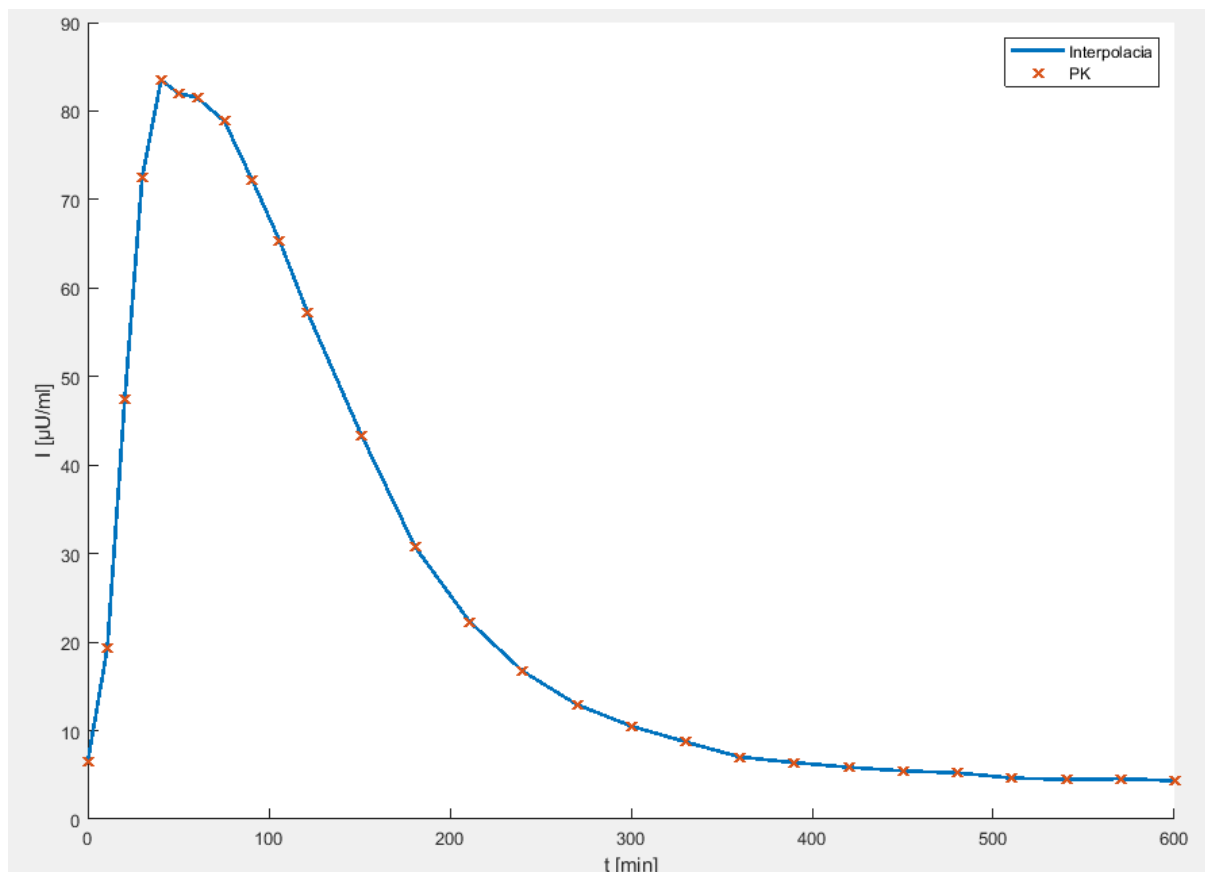
1	Podsystem pre vstrebávanie inzulínu	4
1.1	Dáta Farmakokinetiky	4
1.2	Podsystem vstrebávania inzulínu.....	4
1.3	Simulačná schéma	5
1.4	Identifikácia neznámych parametrov	5
2	Bergmanov minimálny model	9
2.1	Dáta Farmakodynamiky	9
2.2	Bergmanov minimálny model	9
2.3	Simulačná schéma	10
2.4	Identifikácia neznámych parametrov	10

1 Podsystem pre vstrebávanie inzulínu

1.1 Dáta Farmakokinetiky

Dáta farmakokinetiky zodpovedajú časovému priebehu koncentrácie inzulínu v krvi [$\mu\text{U/ml}$].

Dáta sme skonvertovali z [pmol/l] na [$\mu\text{U/ml}$] ($1[\text{pmol/l}] = 6[\mu\text{U/ml}]$).



Obr. 1. Farmakokinetika

1.2 Podsystem vstrebávania inzulínu

V Simulinku sme zostavili model vstrebávania inzulínu na základe nasledujúcich diferenciálnych rovníc.

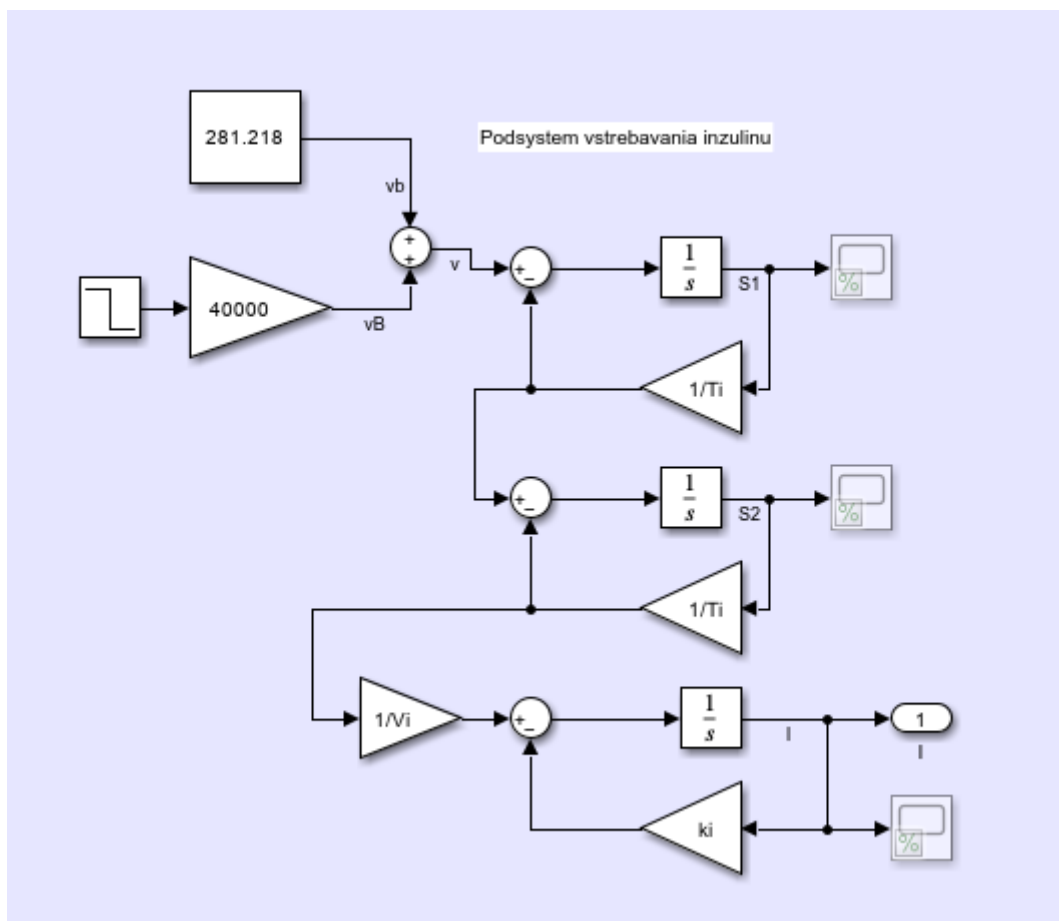
$$\dot{S}_1(t) = -\left(\frac{1}{T_I}\right)S_1(t) + v(t)$$

$$\dot{S}_2(t) = -\left(\frac{1}{T_I}\right)S_2(t) + \left(\frac{1}{T_I}\right)S_1(t)$$

$$\dot{I}(t) = -k_I I(t) + \left(\frac{1}{T_I}\right) \left(\frac{1}{V_I}\right) S_2(t)$$

Pričom $v(t)$ [$\mu U/kg/min$] je rýchlosť podávania inzulínu do podkožia.

1.3 Simulačná schéma



Obr. 2. Simulačná schéma podsystemu vstrebávania inzulínu

1.4 Identifikácia neznámych parametrov

Pri identifikácii parametrov systému sme začali s parametrami ktoré vychádzajú z merania a poskytnutých dát. Zvyšné parametre sme následne identifikovali genetickým algoritmom.

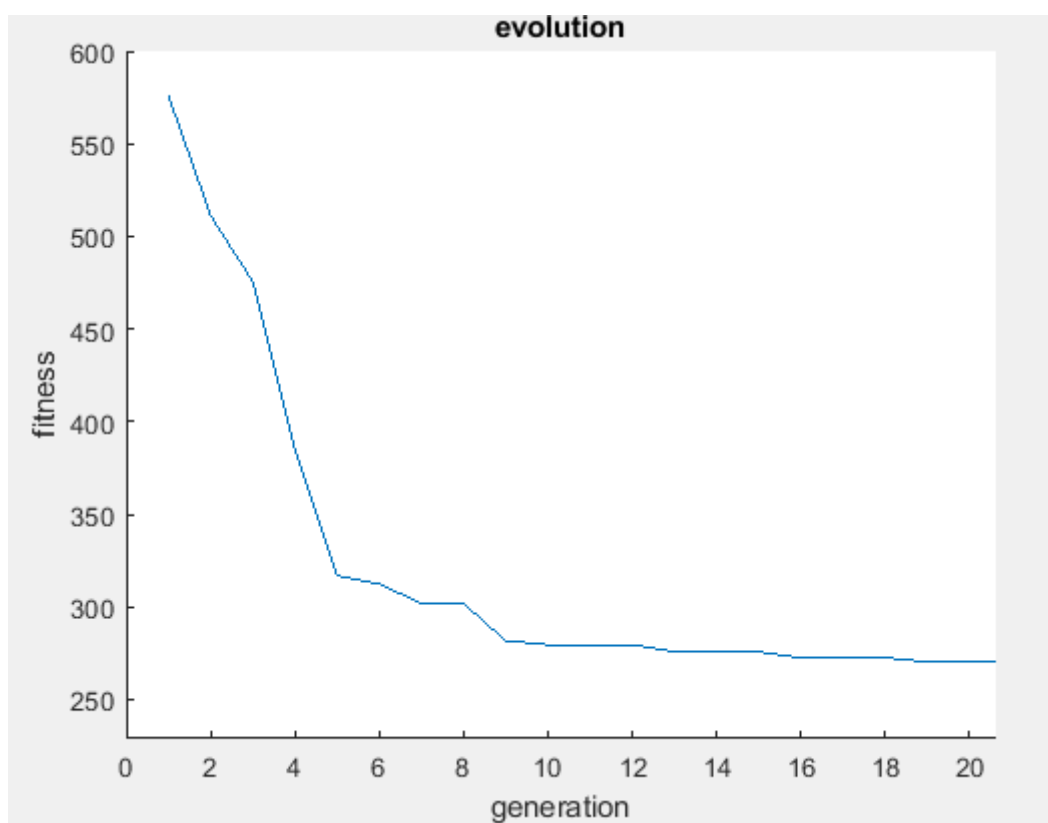
Bazálna hodnota koncentrácie inzulínu je $6,5$ [$\mu U/ml$]. Dáta boli získané technikou euglykemický clamp pričom bol podaný bolus $0,2$ [U/kg] podkožne do abdominálnej steny. V tomto prípade bolus zodpovedá $12,88$ [U], teda $v_B(t) = 40000$ [$\mu U/kg/min$] počas prvej periódy vzorkovania T_S , keď $T_S = 5$ [min] a v inom čase $v_B(t) = 0$.

Priemerná rýchlosť podávania bazálneho inzulínu je známa zo záznamov inzulínovej pumpy subjektu. Priemer je 1,09 [U/h] čo zodpovedá $v_b = 281,218 [\mu U/kg/min]$, kde index b označuje bazálnu rýchlosť. Z diferenciálnych rovníc sme si vyjadrili začiatkové hodnoty integrátorov: $S_1(0) = T_i \cdot v_b$, $S_2(0) = T_i \cdot v_b$, $I(0) = v_b / (V_i \cdot k_i)$

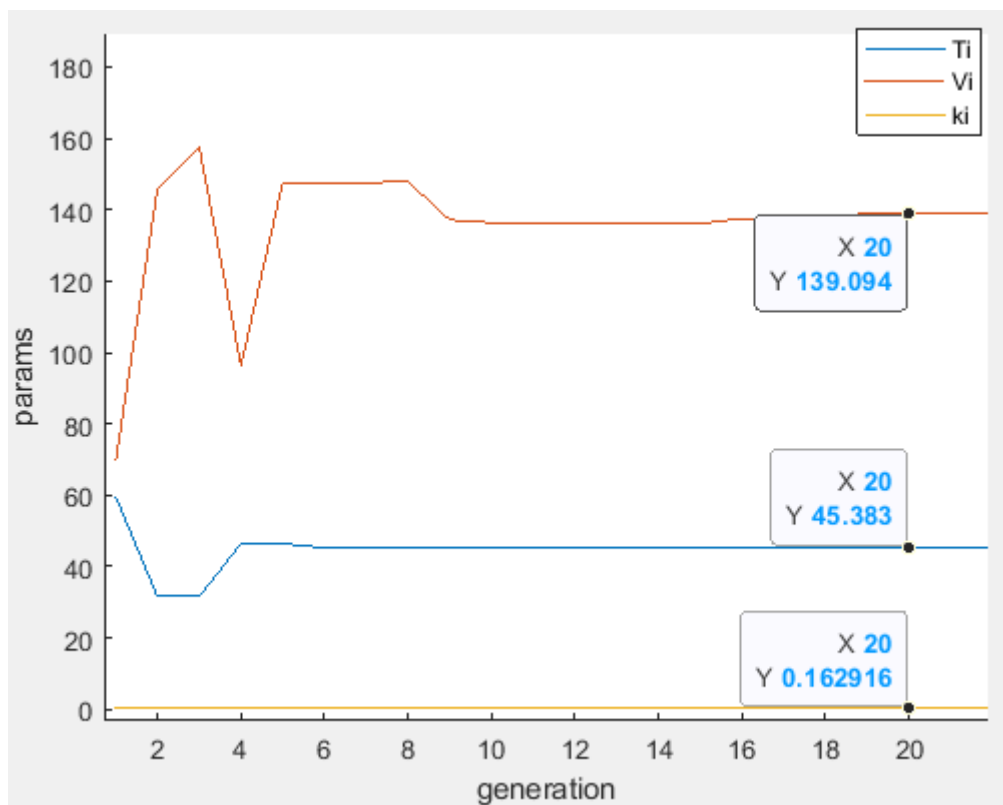
Z tohto vyplýva že parametre T_i , T_i , V_i sú neznáme a budeme ich musieť identifikovať tak aby model kopíroval dáta FK s najmenšou odchýlkou.

Pre identifikovanie neznámych parametrov sme použili genetický algoritmus s 56 jedincami s 21 generáciami. Zvolili sme fitness funkciu ako sumu kvadrátov odchýlky PK a výstupu z modelu I. Simulačnú časť fitness sme paralelizovali pre zníženie časovej náročnosti identifikácie. Skripty s identifikáciou parametrov sme priložili do prílohy.

Možno pozorovať postupnú konvergenciu hodnoty fitness čo je pre nás ukazovateľ identifikácie parametrov.



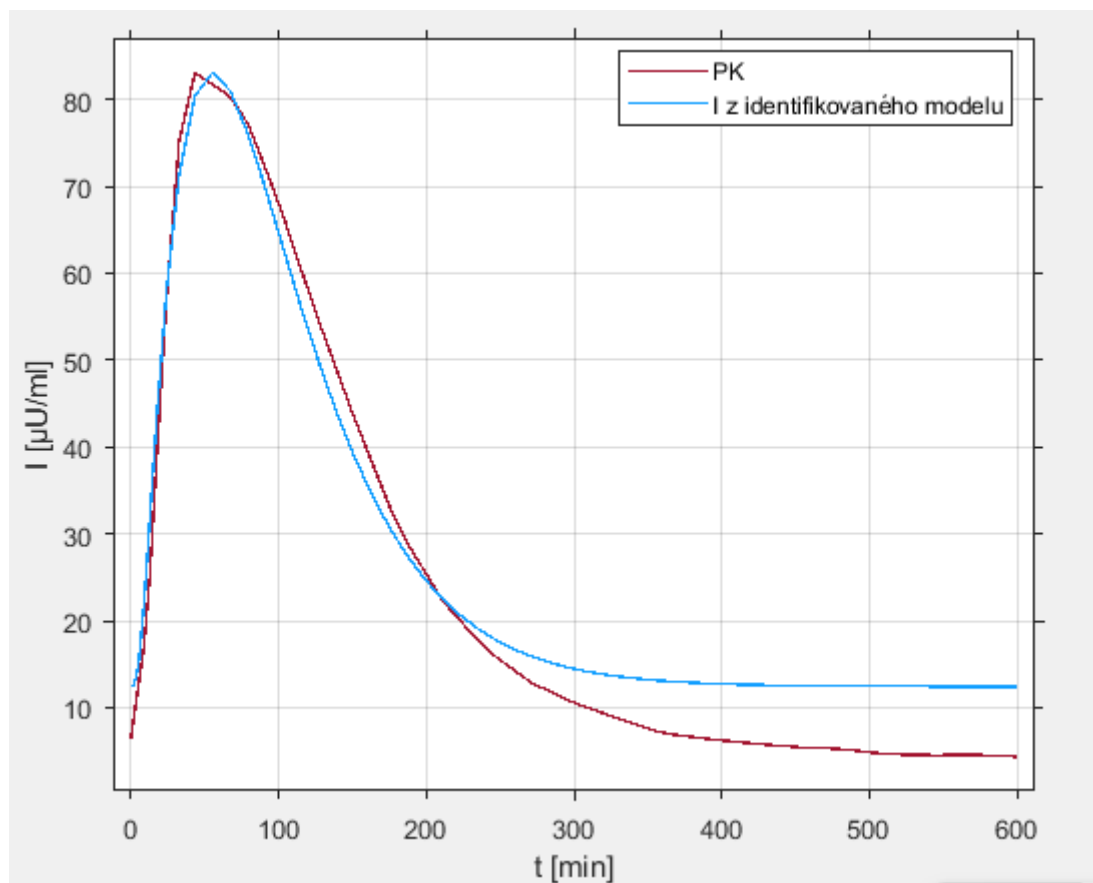
Obr. 3. Priebeh evolúcie



Obr. 4. Vývoj parametrov

Identifikované parametre sú $T_1 = 45.383 \text{ [min]}$, $k_1 = 0.1629 \text{ [l/min]}$ a $V_1 = 139.09 \text{ [dl/kg]}$.

Následne sme porovnali koncentráciu inzulínu v krvi z odmeraných dát a z identifikovaného modelu. Usúdili sme že identifikovaný model sleduje namerané dáta dostatočne.

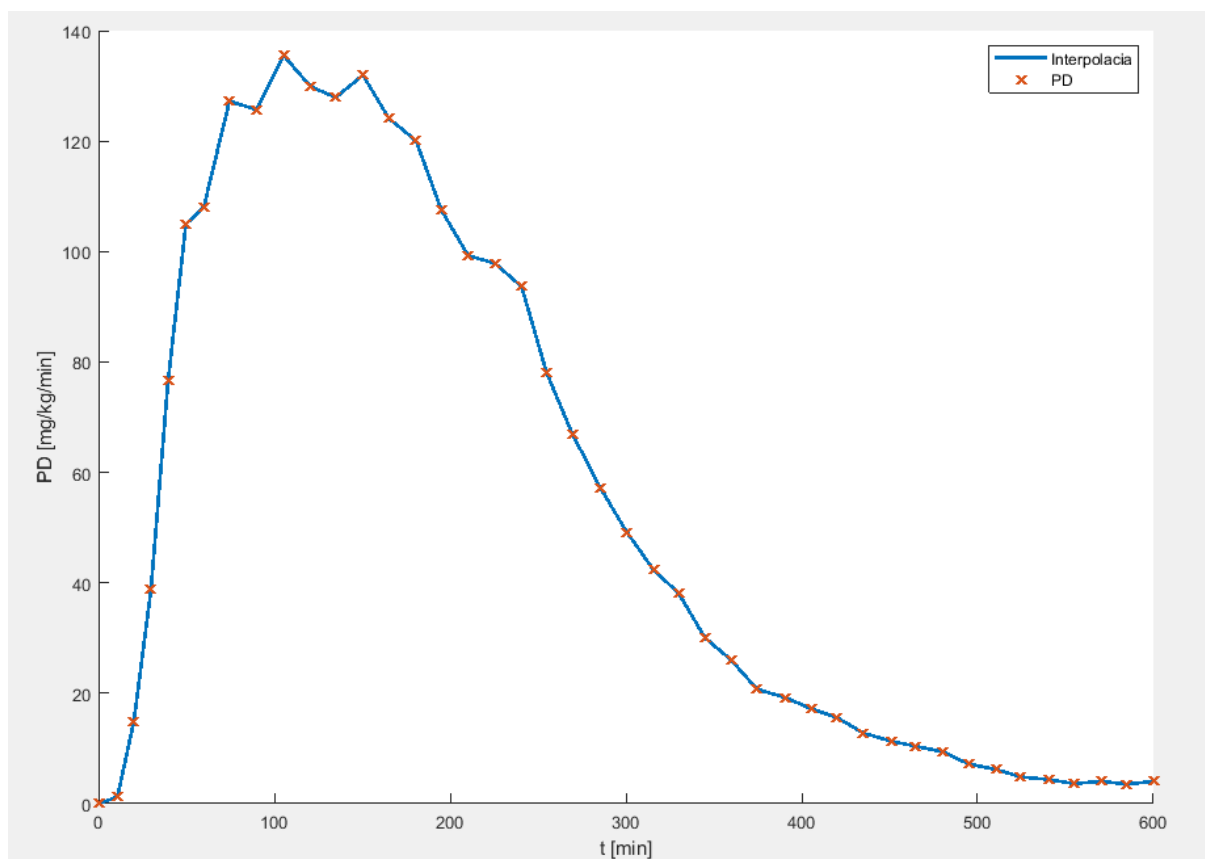


Obr. 5. Koncentrácia inzulínu v krvi z odmeraných dát a z identifikovaného modelu.

2 Bergmanov minimálny model

2.1 Dáta Farmakodynamiky

Dáta farmakodynamiky sme previedli z jednotiek $[mg/min]$ na jednotky $[mg/kg/min]$. Prevod $1 [mg/min] = BW [mg/kg/min](BW\text{-body weight})$.



Obr. 6. Dostupné dáta o farmakodynamike

2.2 Bergmanov minimálny model

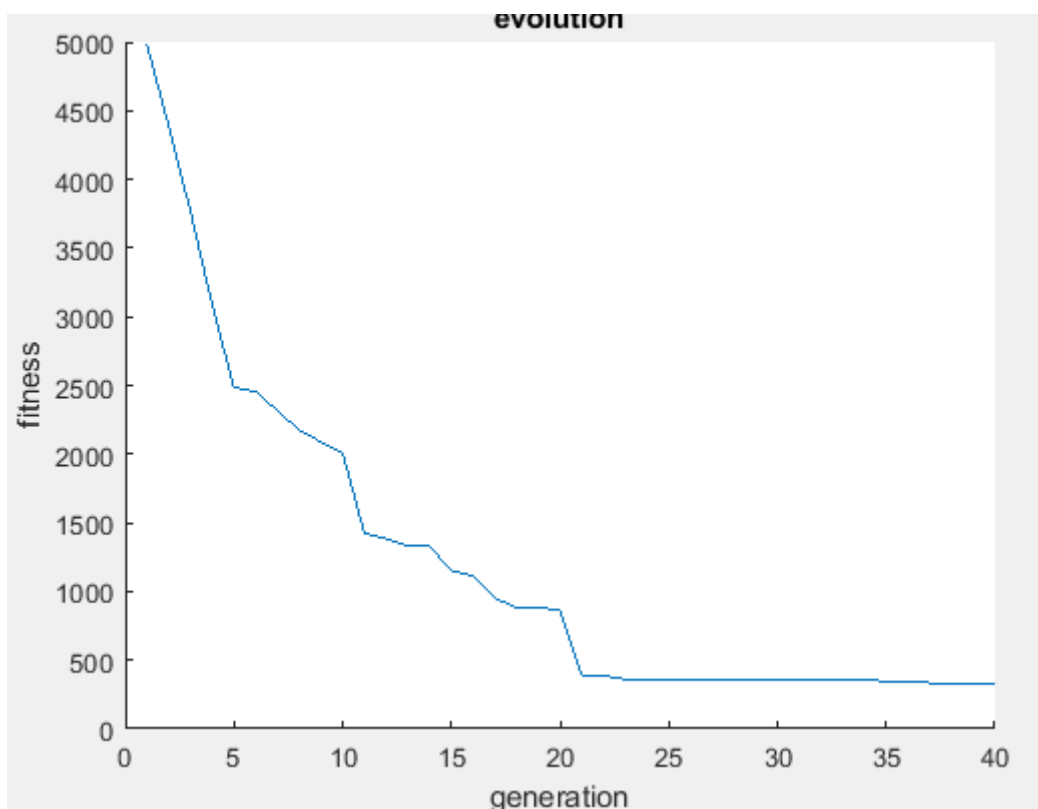
Pre zostavenie podsystemu sme použili nasledujúce poskytnuté rovnice

$$\begin{aligned}\dot{X}(t) &= -p_2 X(t) + p_2 S_I (I(t) - I_b) \\ \dot{G}(t) &= -S_G (G(t) - G_b) + \frac{1}{V_G} (Ra(t) - V_G X(t) G(t))\end{aligned}$$

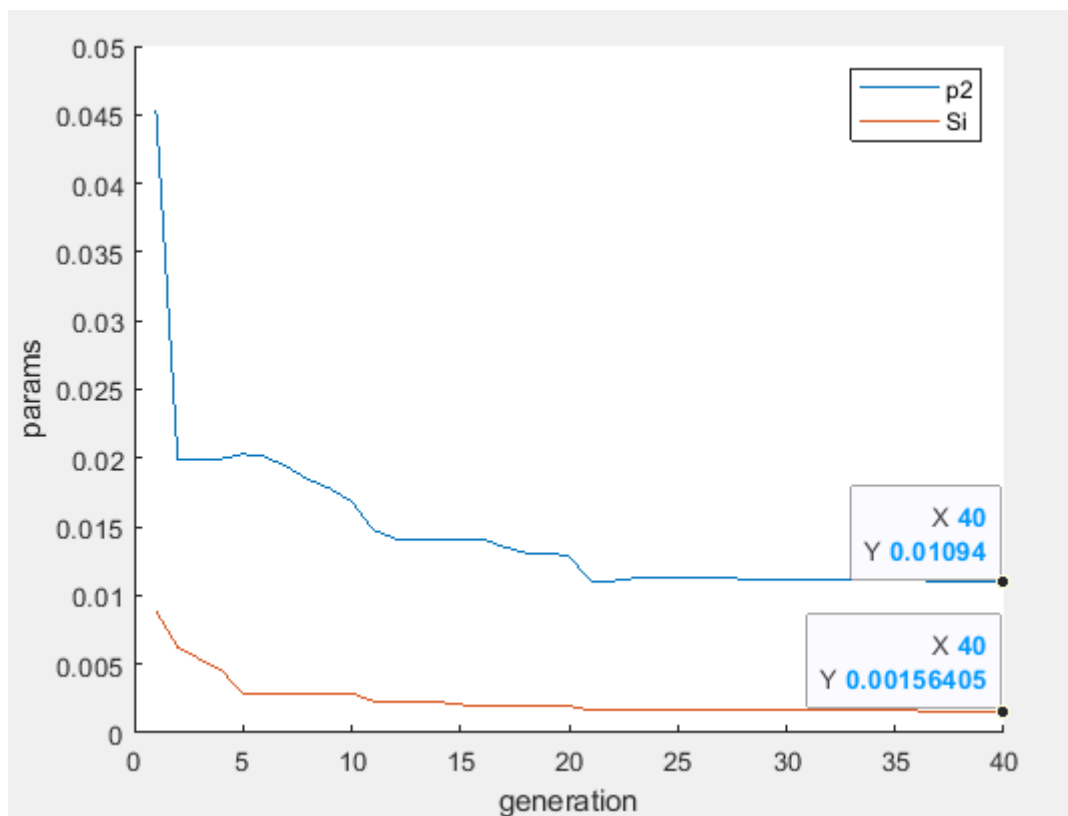
PD dát sa použila hodnota $G_b = 8,5$ [mmol/l] ($G_b = 153$ [mg/dl]). Bolus inzulínu je rovnaký ako v predchádzajúcej časti (identifikácia s využitím PK dát).

Pri identifikácii neznámych parametrov S_i a p_2 sme použili genetický algoritmus s fitness funkciou ako sumu kvadrátov odchýlky medzi bazálnou glykémiou a simulovanou glykémiou v krvi. Genetický algoritmus sme spustili viac krát a vždy sme zúžili prehľadávaný priestor.

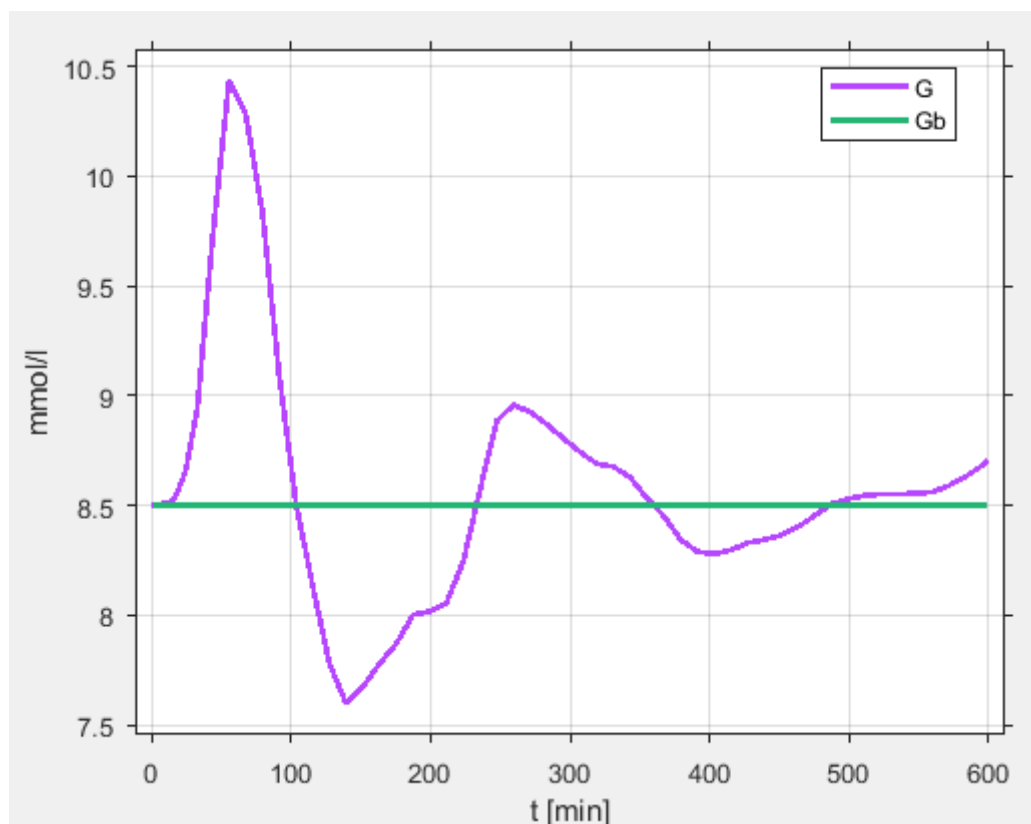
Identifikované parametre sú $p_2 = 0.01094$ [1/min], $S_i = 0.001564$ [ml/ μ U/min]. Zo simulácie možno zhodnotiť že identifikované parametre sú vhodné, simulovaný priebeh glukózy v krvi sa udržiava dostatočne blízko bazálnej hodnoty. Ekvivalentne to možno zhodnotiť z tokov glukózy kde signál $VGX(t)G(t)$ zodpovedajúci účinku inzulínu, resp. úbytku glukózy je zhodný z odmeraným signálom $Ra(t)$ čo znamená že glykémia ostáva nezmenená.



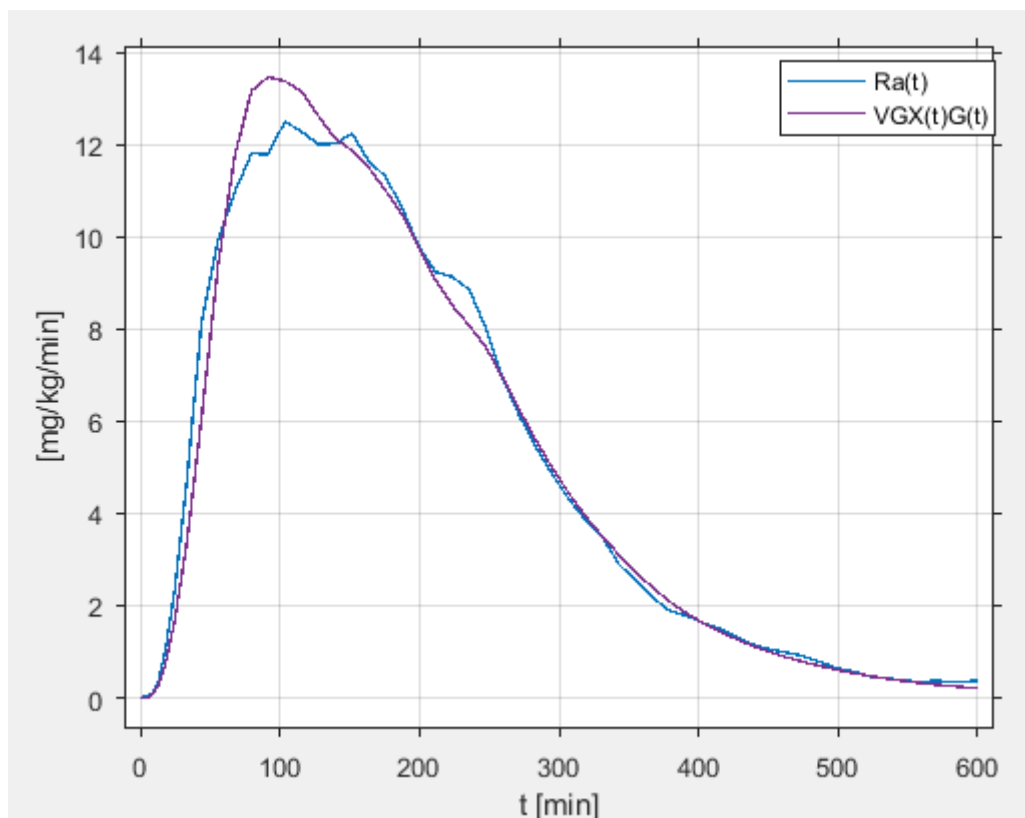
Obr. 8. Priebeh hodnoty fitness



Obr. 8. Konvergencia parametrov



Obr. 9. Koncentrácia glukózy v krvi – Glykémia



Obr.10. Toky glukozy

Záver

V zadaní sa nám podarilo zvýšiť návštevnosť stránky <https://diadaq.blogspot.com/search/label/Farmakokinetika%20a%20farmakodynamika%20inzul%C3%ADnu>. Zostavili sme simulačnú schému podsystemu pre vstrebávanie inzulínu a identifikovali sme jeho parametre na základe dát o farmakokinetike inzulínu. e podsystem vstrebávania inzulínu k Bergmanovmu minimálnemu modelu (z predchádzajúceho cvičenia) a identifikujte parametre minimálneho modelu na základe farmakodynamiky. Pre identifikáciu parametrov sme použili genetický algoritmus. Nájdené parametre S_i , p_2 , V_i , k_i , T_i boli správne identifikované čo sme overili na grafoch Obr.4,Obr.9,Obr.10. Možno konštatovať že simulačný model podsystemu pre vstrebávanie inzulínu z identifikovanými parametrami bol dostatočný a simulovaná koncentrácia inzulínu v krvi kopírovala dáta o farmakokinetike. Ekvivalentne možno povedať že sme vhodne identifikovali parametre Bergmanovho minimálneho modelu s využitím farmakodynamiky, pri ktorom sa glykémia pohybovala okolo bazálnej hodnoty glykémie.

Literatúra

Ing. Marián Tárník, PhD. [cvičenia a prednášky s predmetu BKYB]