

SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA

Fakulta elektrotechniky a informatiky

Zadanie č.2 z predmetu Biokybernetika

Farmakokinetika a farmakodynamika inzulínu

Bc. Marko Chylík

22.10.2021

1 Zadanie

Farmakokinetika a farmakodynamika inzulínu

Zadanie spolu za 10 bodov, pozri témy cv. pre 4. a 5. týždeň semestra.

O práci na zadaniach je potrebné referovať písomne formou krátkej správy (referátu). Referát/dokument sa odovzdáva do AIS. Pre termín odovzdania pozri príslušné miesto odovzdania v AIS.

Úlohy

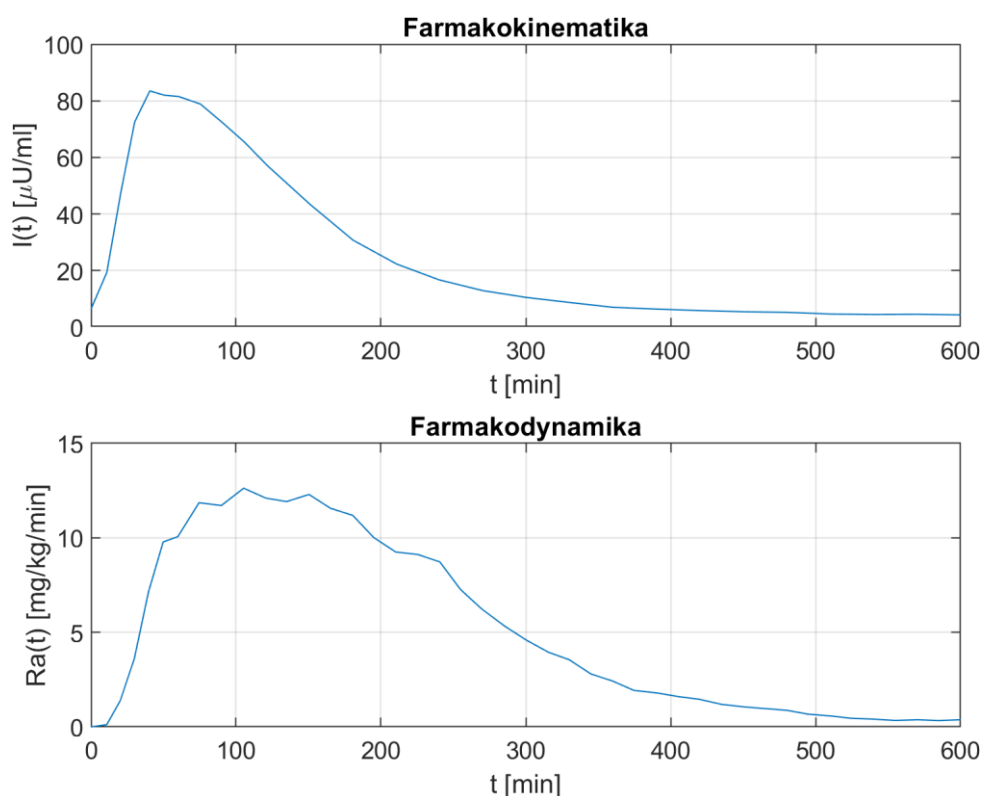
1. Zostavte simulačnú schému (program) podsystemu pre vstrebávanie inzulínu a identifikujte jeho parametre na základe dostupných dát o farmakokinetike inzulínu.
 - Stručný opis modelu podsystemu vstrebávania inzulínu (vstup, výstup, parametre).
 - Zobrazte dáta reprezentujúce farmakokinetiku predmetného inzulínu (dodaný dátový CSV súbor, a údaje/komnetáre uvedené v učebnom texte). (0,3b)
 - Komentujte prípadné potrebné premieňanie jednotiek, tak aby pôvodné dáta boli využiteľné vzhľadom na uvažovaný model podsystemu vstrebávania inzulínu. (0,2b)
 - Realizujte vzorovú simuláciu podsystemu pre vstrebávanie inzulínu, kde sa využijú parametre uvedené v učebnom texte (cieľ je overiť správnosť samotnej simulačnej schémy). (2,5b)
 - Realizujte identifikáciu predmetných parametrov (uvedte, ktoré to sú). Komentujte účelovú funkciu a proces identifikáciu tak aby ho bolo možné reprodukovat'. Uvedte výsledky identifikácie. (1,5b)
2. Pridajte podsystem vstrebávania inzulínu k Bergmanovmu minimálnemu modelu a identifikujte parametre minimálneho modelu na základe farmakodynamiky.
 - Stručný opis modifikácie Bergmanovho minimálneho modelu (pre umožnenie priameho dávkovania glukózy do krvi)
 - Zobrazte dáta reprezentujúce farmakodynamiku predmetného inzulínu (dodaný dátový CSV súbor, a údaje/komnetáre uvedené v učebnom texte). (0,3b)
 - Komentujte prípadné potrebné premieňanie jednotiek, tak aby pôvodné dáta boli využiteľné vzhľadom na uvažovaný model podsystemu vstrebávania inzulínu. (0,2b)
 - Realizujte vzorovú simuláciu zostaveného modelu, ktorý je schopný využiť informáciu o farmakodynamike, a v ktorom sa využijú parametre uvedené v učebnom texte (cieľ je overiť správnosť samotnej simulačnej schémy). (2,5b)
 - Realizujte identifikáciu predmetných parametrov (uvedte, ktoré to sú). Komentujte účelovú funkciu a proces identifikáciu tak aby ho bolo možné reprodukovat'. Uvedte výsledky identifikácie. (1,5b)
3. Vyhodnoťte výsledky identifikácie.
 - Záverečné vyhodnotenie – pár viet vysvetľujúcich ciele a výsledky práce. (1,0b)

2 Spracovanie dát

Na začiatok potrebujeme spracovať dáta. Pre podsystem vstrebávania inzulínu budeme potrebovať dáta pre farmakokinetiku – *dat_FK.csv*.

Po preštudovaní súboru zisťujeme, že dáta sú v jednotkách **pmol/l**, my však pre naše potreby budeme potrebovať $\mu\text{U/ml}$. Platí, že $1 \mu\text{U/ml} = 6 \text{ pmol/l}$. Preto vydelíme všetky dáta šestkou.

Pri neskoršej implementácii Bergmanovho modelu budeme potrebovať druhý dataset – *dat_FD.csv*. Podľa súboru sú tieto dáta v **mg/min**, pre naše neskoršie účely potrebujeme tieto dáta v **mg/kg/min**. Vidíme, že pribudlo len „na kilogram“ – v tomto prípade potrebujeme predeliť dáta hmotnosťou skúmaného jedinca. V učebnom texte sa vyskytujú rôzne nápovedy k hmotnosti jedinca – všetky smerujú k hodnote 64,4kg a tak ňou predelíme dáta farmakodynamiky. Spracované dáta už aj vo vyhovujúcich jednotkách vidíme na obr.1:



Obrázok 1: Spracované dáta z datasetov

3 Podsystem vstrebávania inzulínu

Podsystem je tvorený tromi diferenciálnymi rovnicami:

$$\begin{aligned}\dot{S}_1(t) &= -\left(\frac{1}{T_I}\right)S_1(t) + v(t) \\ \dot{S}_2(t) &= -\left(\frac{1}{T_I}\right)S_2(t) + \left(\frac{1}{T_I}\right)S_1(t) \\ \dot{I}(t) &= -k_I I(t) + \left(\frac{1}{T_I}\right)\left(\frac{1}{V_I}\right)S_2(t)\end{aligned}\tag{1}$$

pričom vstupom do systému je signál $v(t)$ – rýchlosť podávania inzulínu a výstupom je inzulín v krvi $I(t)$. Z týchto rovníc vieme určiť viacero parametrov podľa zadania, či dopyčítaním alebo neskôršou identifikáciou. Začneme s opisom vplyvu a významu parametrov/signálov. $S_1(t)$ a $S_2(t)$ [$\mu\text{U/kg}$] je množstvo inzulínu v jednotlivých kompartmentoch. $v(t)$ [$\mu\text{U/kg/min}$] prislúcha už spomínanej rýchlosti podávania inzulínu. T_I [min] je časová konštanta podsystemu, k_I je rýchlosť samovoľného ubúdania inzulínu v krvnej plazme ([1/min]) a V_I [dl/kg] je objem na kilogram hmotnosti do ktorého sa inzulín distribuje. Výstupom je už spomínaný inzulín v krvi v jednotke $\mu\text{U/ml}$. Vstup vieme definovať ako súčet bazálneho vstupu (ktorý je konštantný počas celej simulácie) a takzvaného bolusu, ktorý pôsobí len prvých 5 minút (nárazové podanie inzulínu). $v_B = 40000$, $v_b = 281.218$ (oboje $\mu\text{U/kg/min}$):

$$v(t) = v_B(t) + v_b\tag{2}$$

Následne teda pomocou rovníc 1 vytvoríme simulačný model. Parametre v texte vyššie, ktoré sú označené **tučným** písmom budú neskôr podliehať identifikácii. Na overenie správnosti však ako hodnoty týchto parametrov použijeme najprv hodnoty z učebného textu:

$$\begin{aligned}T_I &= 44,55\text{min} \\ k_I &= 0,1645\text{min}^{-1} \\ V_I &= 138,8\text{dl/kg}\end{aligned}\tag{3}$$

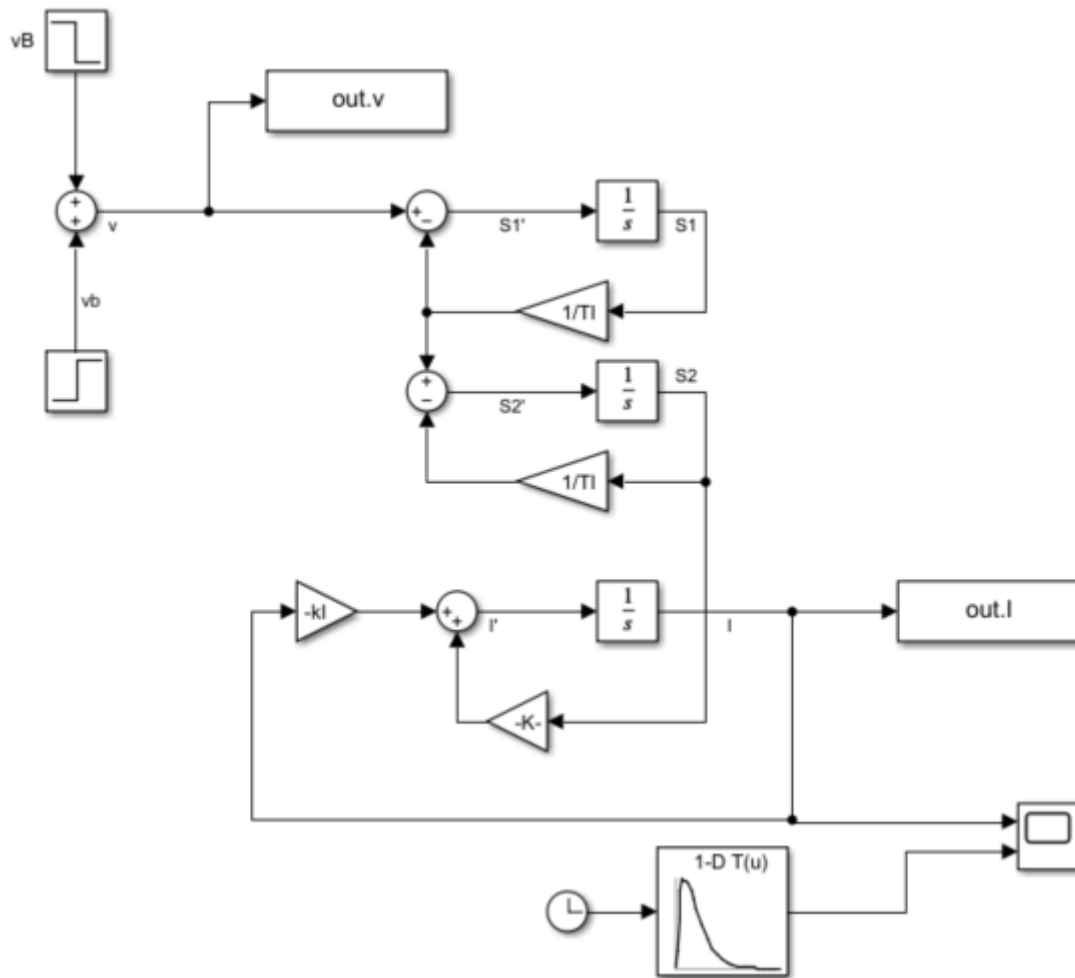
Na začiatku kapitoly sme spomínali, že niektoré hodnoty budeme dopyčítavať. Sú to bazálne hodnoty pre S_1 , S_2 a I . Bazálne sa v tomto prípade rovnajú ustáleným. Keď hovoríme ustálené, znamená to, že ich derivácie v čase budú nulové. Riešime teda nasledujúcu sústavu rovníc:

$$\begin{aligned}
0 &= -\left(\frac{1}{T_I}\right)S_{1B} + v(t) \\
0 &= -\left(\frac{1}{T_I}\right)S_{2B} + \left(\frac{1}{T_I}\right)S_{1B}(t) \\
0 &= -k_I I_B + \left(\frac{1}{T_I}\right)\left(\frac{1}{V_I}\right)S_{2B}(t)
\end{aligned} \tag{4}$$

Z prvej rovnice jednoducho získame S_{1B} – ostatné členy vo vzťahu totiž poznáme. Z druhého vzťahu vyplýva, že S_{1B} a S_{2B} musia byť rovné. Obdobným spôsobom dorátame aj tretiu rovnicu

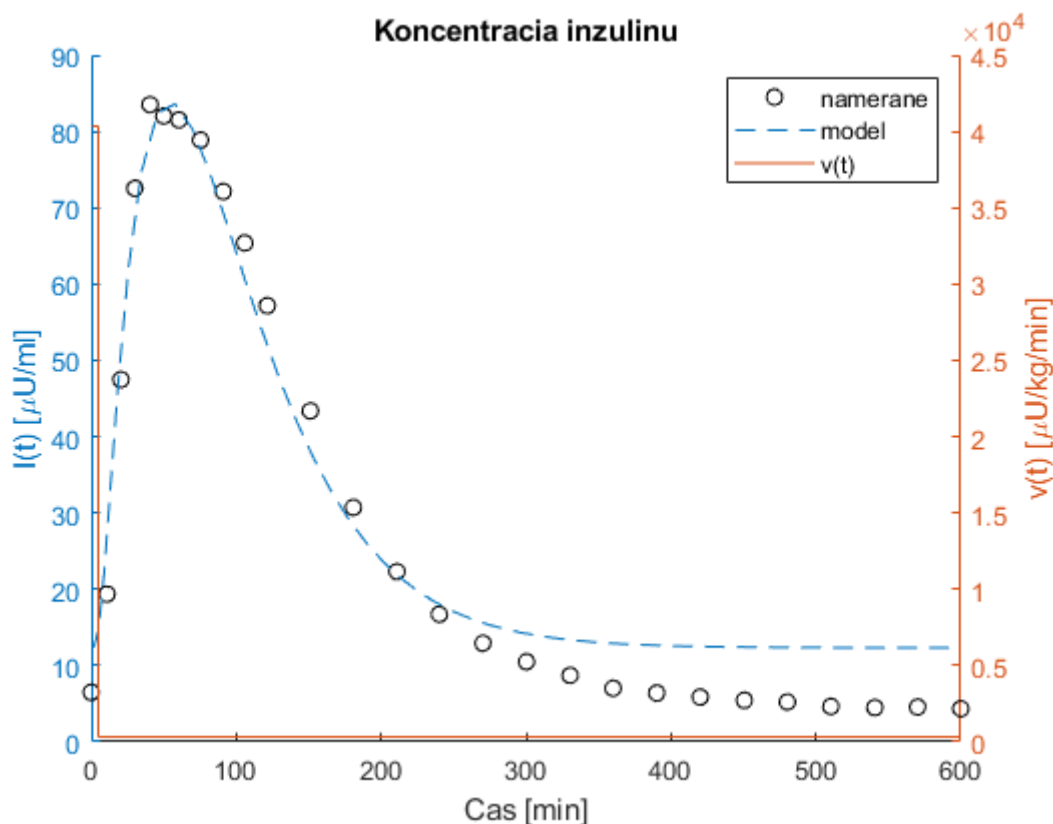
$$\begin{aligned}
S_{1B} &= S_{2B} = 1,2528 * 10^4 \mu\text{U/kg/min} \\
I_B &= 12,3165 \mu\text{U/ml}
\end{aligned} \tag{5}$$

Týmto výpočtom sme zistili všetky potrebné hodnoty pre simuláciu. Zostavíme model:



Obrázok 2: Podsystem vstrebavania inzulínu

Model môžeme následne rovno aj odsimulovať a jeho výsledky porovnať s dátami farmakokinematiky:



Obrázok 3: Výsledok simulácie

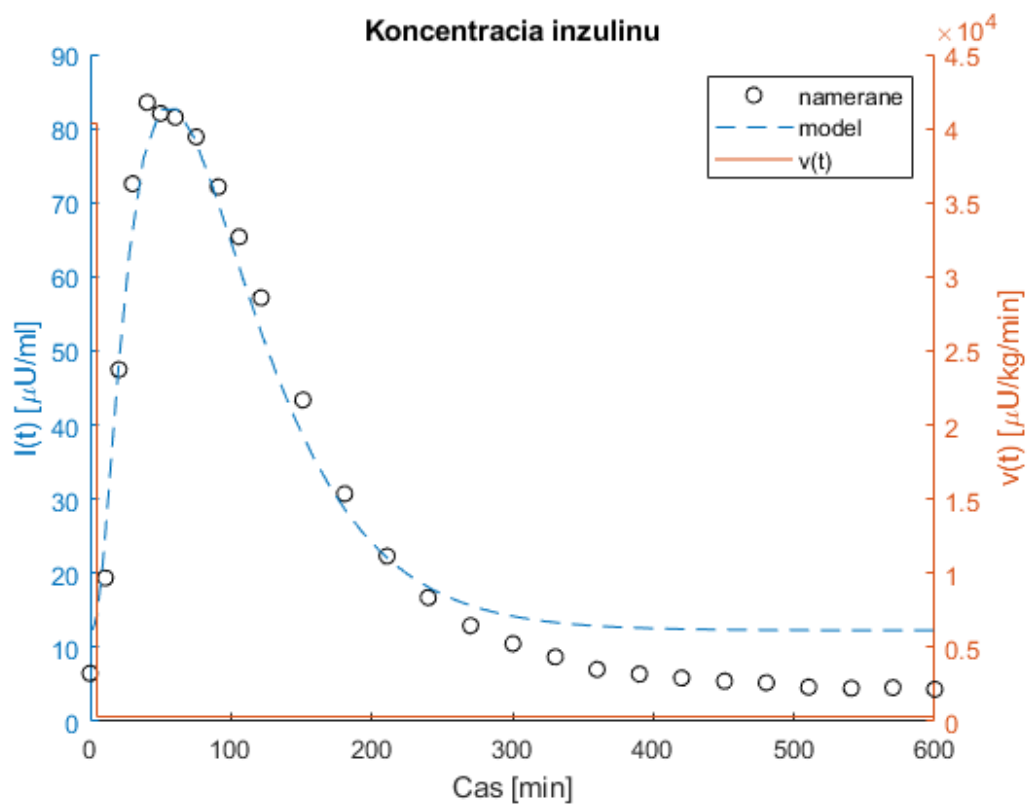
Na y osi vidíme dve mierky. Ľavá prislúcha nameraným bodom FK a modelu prerušovanou modrou čiarou. Na pravej y osi vidíme priebeh vstupu do systému, ktorý sme spomínali na pri vzťahu 2. Podľa obrázku 3 sa nám podarilo zreplikovať výsledky z učebných materiálov. Preto sa presunieme k identifikácii parametrov.

3.1 Identifikácia parametrov

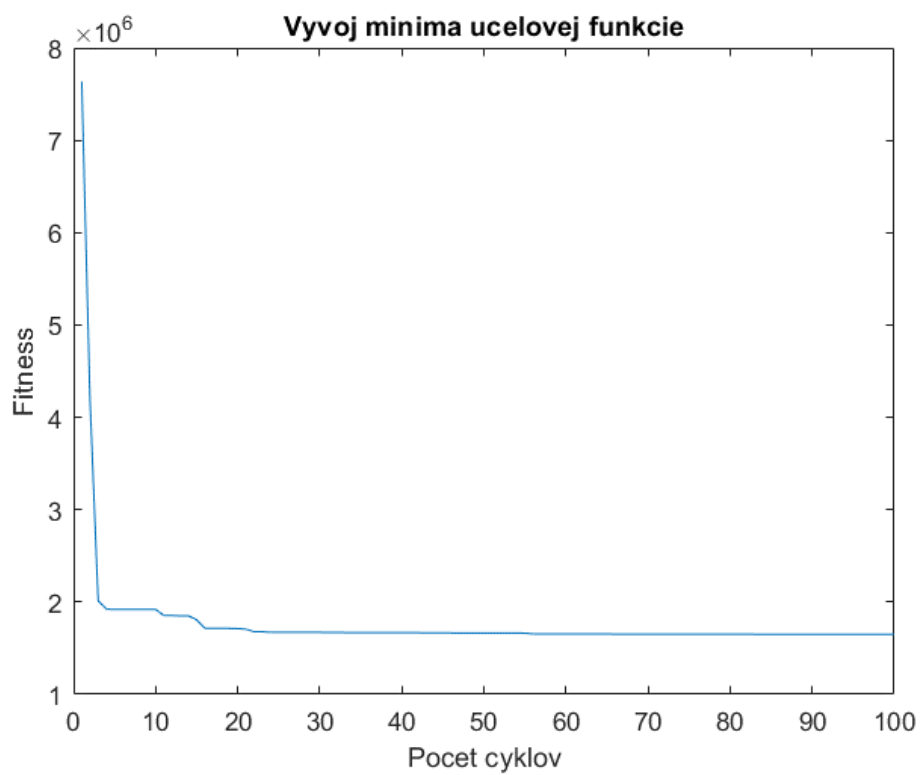
Použijeme genetický algoritmus – neznáme sú 3 parametre: T_I , k_I , a V_I . Budeme ich hľadať v priestore (0,100). Ako fitness funkciu si zvolíme funkciu ktorá je odporúčaná aj v učebnom materiáli:

$$fit = (I(t) - I_{PK}(t))^2 + 0,0005(V_I - V_{In})^2 \quad (6)$$

pričom $I_{PK}(t)$ označujeme signál vytvorený interpolovaním nameraných hodnôt farmakokinematiky, $V_{In} = 100 \left[\frac{dl}{kg} \right]$.



Obrázok 4: Model koncentrácie inzulínu s identifikovanými parametrami



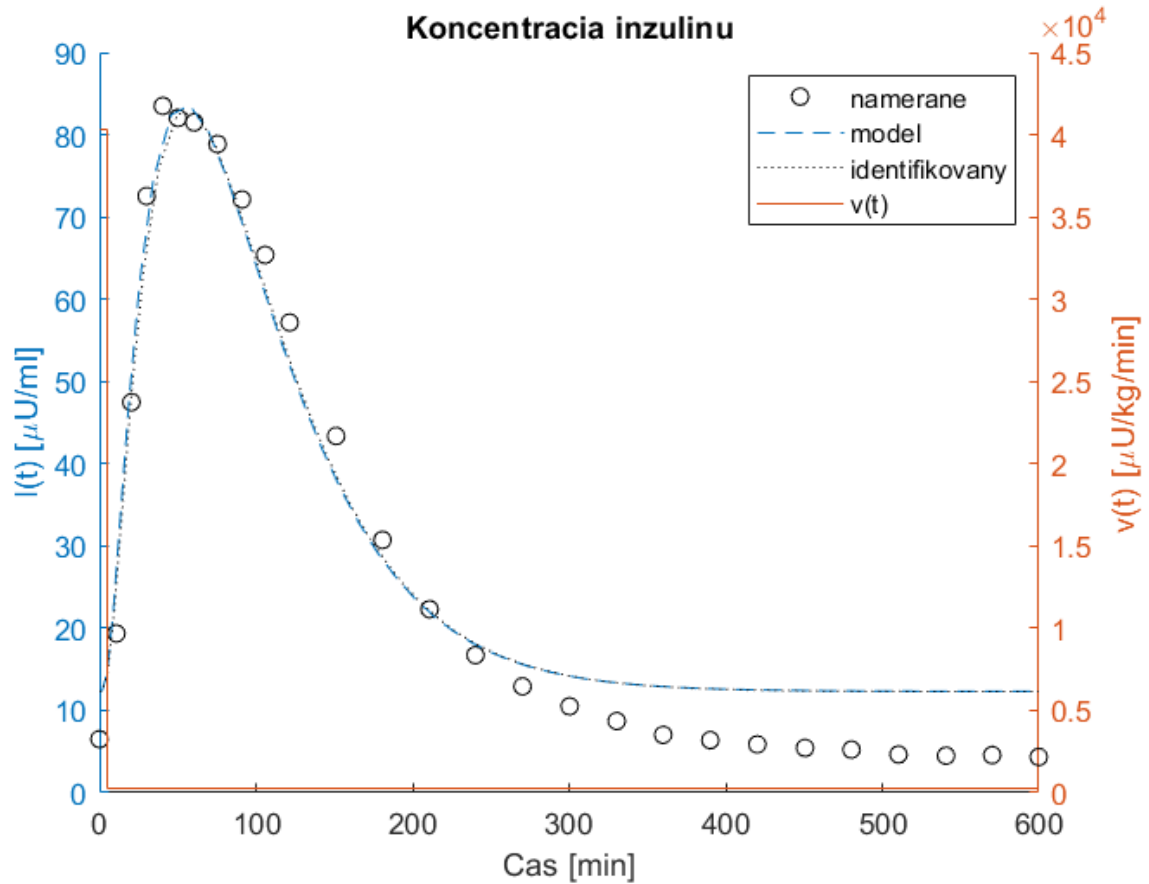
Obrázok 5: Pribeh GA

Nájdené parametre:

$$T_I = 44,5466 \text{ min}$$

$$k_I = 0,1353 \text{ min}^{-1} \quad (7)$$

$$V_I = 169,1207 \text{ dl/kg}$$



Obrázok 6: Porovnanie modelov

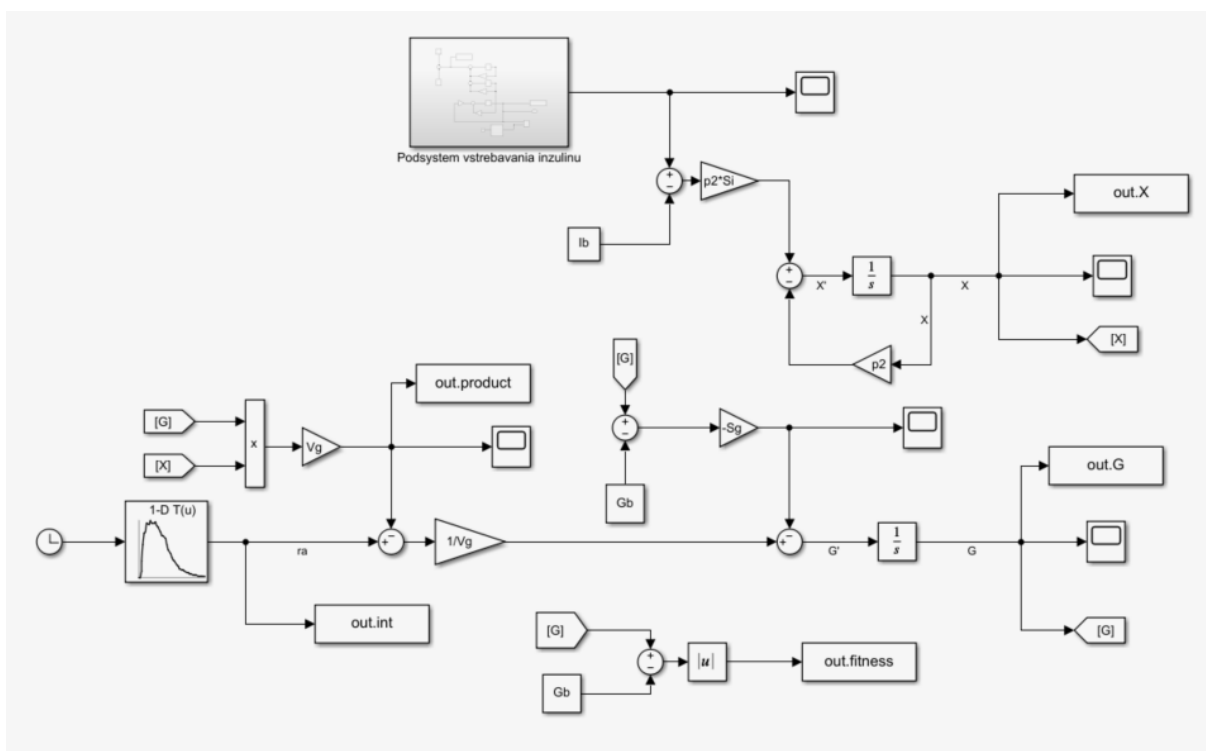
4 Bergmannov minimálny model

Bergmannovmu modelu sme sa venovali už aj na minulom zadaní. Teraz však nahradíme vstupný inzulín podsystemom vstrebávania inzulínu z prvej časti tohto zadania. Bergmannov model tak budú tvoriť tieto dve dif. rovnice:

$$\dot{X}(t) = -p_2 X(t) + p_2 S_I (I(t) - I_b)$$

$$\dot{G}(t) = -S_G (G(t) - G_b) + \left(\frac{1}{V_G} \right) (Ra(t) - V_G X(t) G(t)) \quad (7)$$

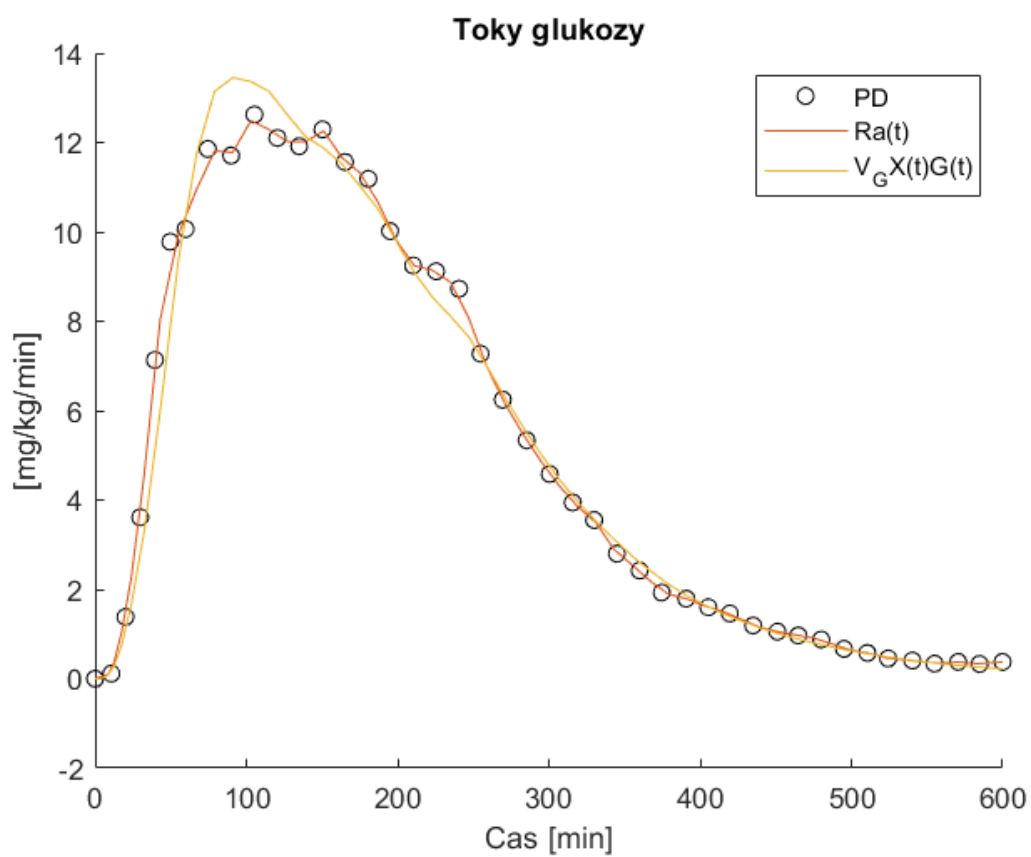
Samozrejme aj pri tomto systéme poznáme niekoľko súvislostí, z ktorých môžeme vychádzať tak, aby sme dokázali replikovať výsledky z učebného materiálu. Základným je predpoklad, že $\dot{G}(t) = 0$, čo vlastne znamená $G(t) \approx G_b$. Tým pádom bude mať parameter S_G skoro nulový vplyv na dosahovanie podmienky $\dot{G}(t) = 0$. V_G má hodnotu 1,467dl/kg a nazýva sa distribučný objem glukózy. Hodnota $G_b = 8,5 \text{ mmol/l}$. Pre simuláciu však musíme počítať s prepočítanou hodnotou na mg/dl. V tomto prípade bude teda hodnota 153. Parametre p_2 a S_I podliehajú neskoršej identifikácii – pre kontrolu však opäť najprv použijeme hodnoty z učebného materiálu. V ňom $p_2 = 0,0106 \text{ min}^{-1}$ a $S_I = 0,00159 \text{ ml/}\mu\text{U/min}$. Poslednou neznámou z rovníc je signál $Ra(t)$ – v našom prípade to budú namerané dáta farmakodynamiky.



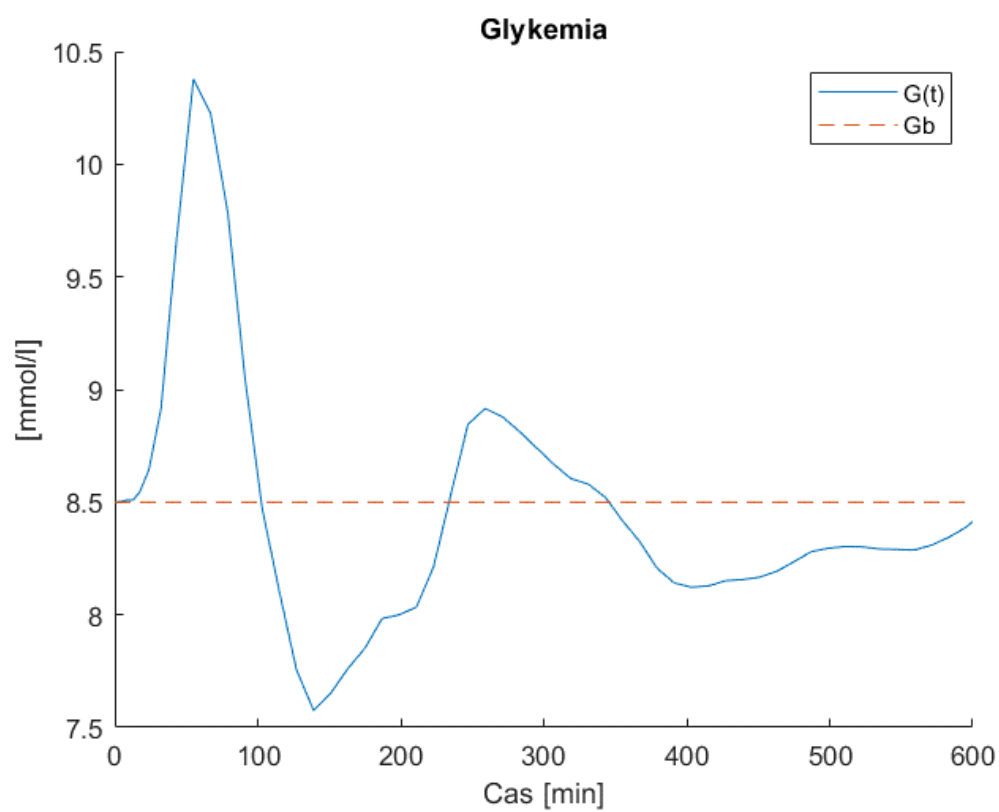
Obrázok 7: Bergmannov minimálny model

Po simulácii schémy získavame toky glukózy – porovnanie nameraných dát farmakodynamiky (zároveň signálu so súčinom $Ra(t)$ – ten je ale zhodný s nameranými dátami FD) a súčinu $V_G X(t) G(t)$. Aby nastala rovnováha glykémie, tieto toky musia byť v čo najväčšej rovnováhe. Keďže sme spomenuli, že druhá časť dif. rovnice má zanedbateľný vplyv, dá sa povedať, že kľúčový pre rozdiel glykémie bude práve rozdiel medzi týmito tokmi – obrázok 8.

Výslednú glykémiu zasa ukazuje obrázok 9. Na tomto obrázku je porovnanie s bazálnou – v okolí tejto glykémie by sa „systém“ mal nachádzať po celý čas, aby sme splnili základný predpoklad $\dot{G}(t) = 0$, čo vlastne znamená $G(t) \approx G_b$, z ktorého sme vychádzali na úvod.



Obrázok 8: Toky glukózy



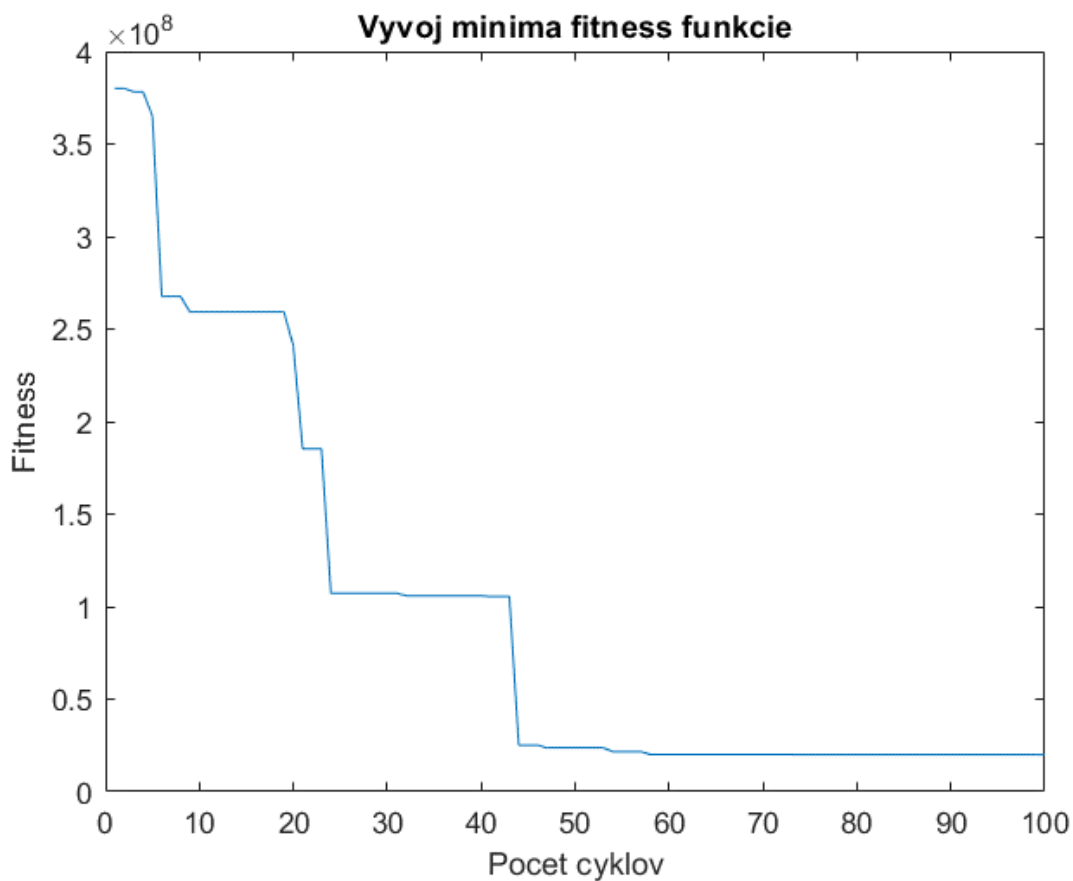
Obrázok 9: Glykémia

4.1 Identifikácia

Podobne, ako v pri podsysteme vstrebavania inzulínu aj pre Bergmannov model musíme vykonať identifikáciu. Tú vykonáme však už s použitím identifikovaných parametrov z podsystemu inzulínu. Tým nám ostáva nájsť len 2 parametre, nimi sú: p_2 a S_I . Fitness funkcia bude v tomto prípade jednoduchšia ako v predošlom prípade:

$$fit = (G_b - G(t))^2 \quad (8)$$

Na genetický algoritmus môžeme použiť schému z obrázku 7, keďže v nej už je zakomponovaný aj výpočet fitness funkcie (mocnina sa dopočítava v skripte).

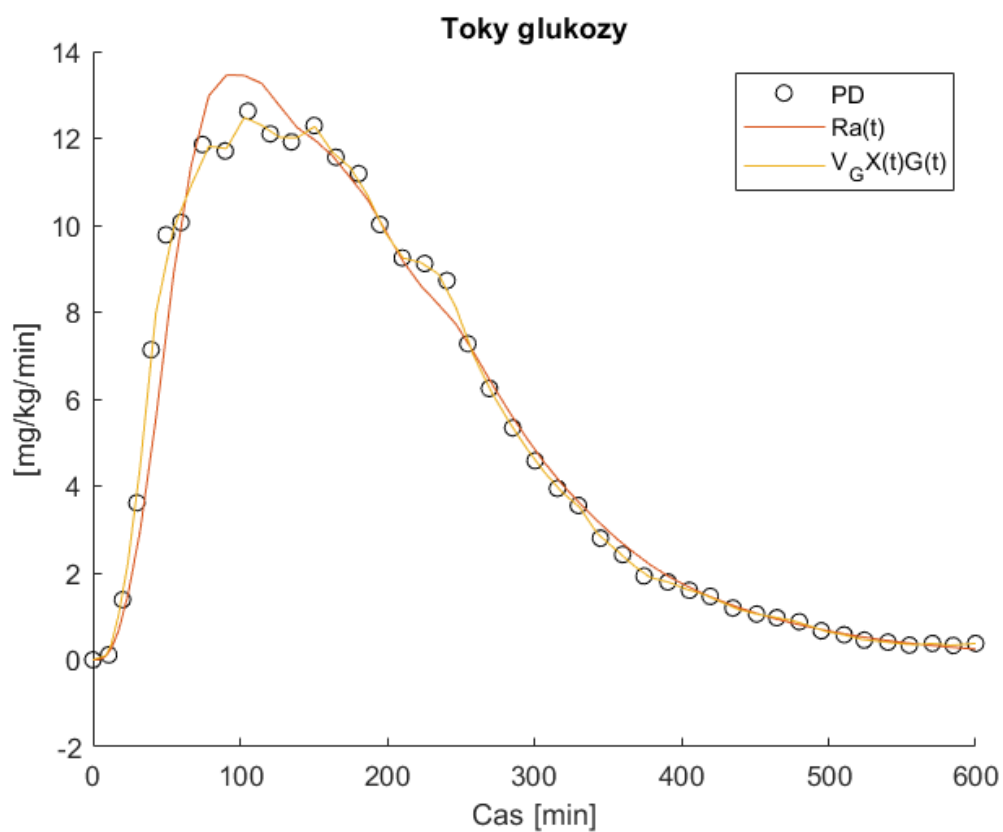


Obrázok 10: Vývoj minima fitness funkcie

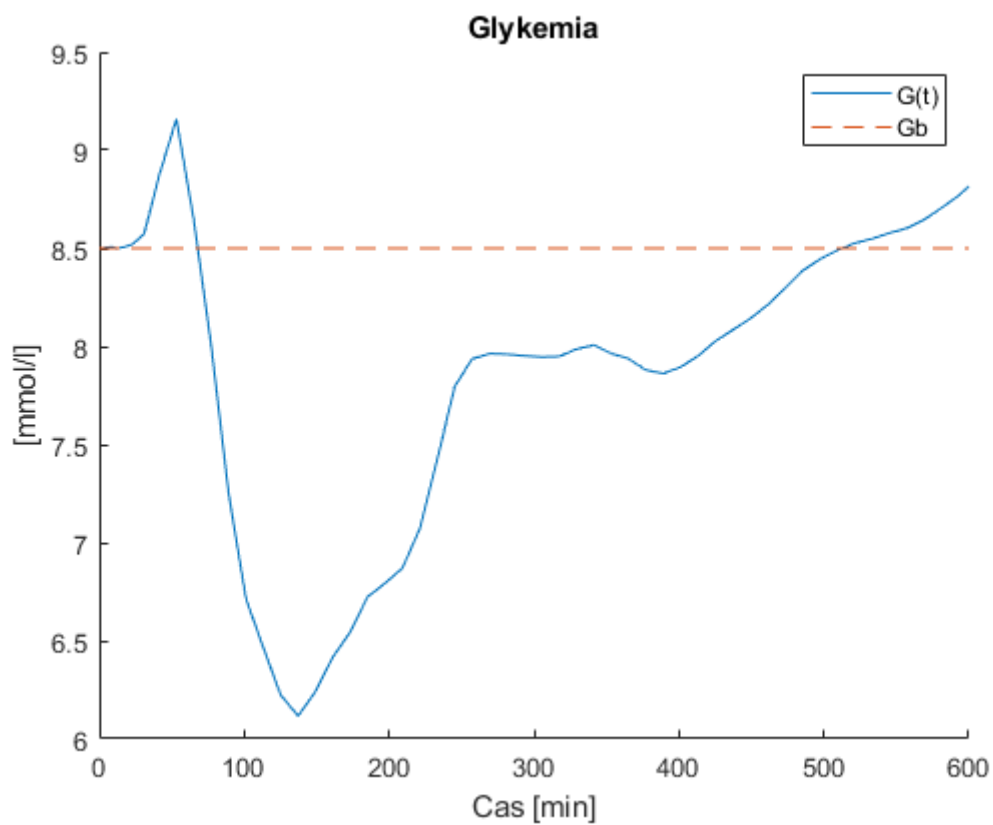
Identifikované parametre:

$$p_2 = 0,0119 \text{ min}^{-1} \quad (9)$$

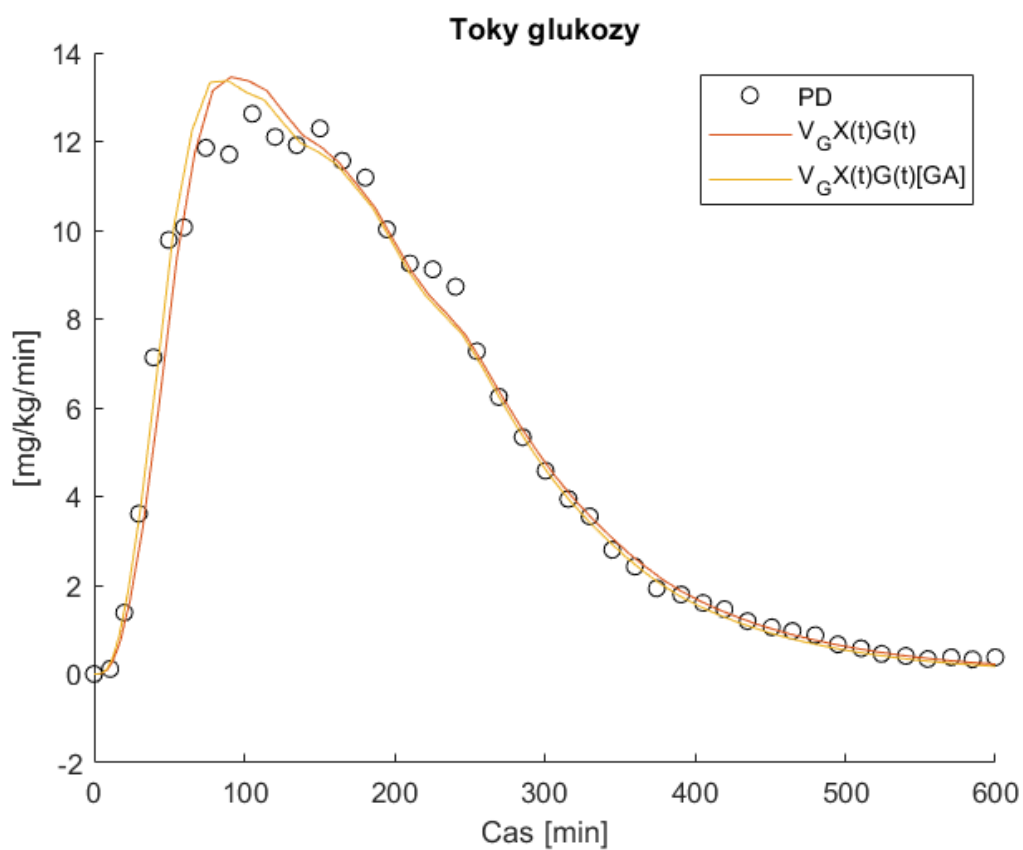
$$S_I = 0,0018 \text{ ml}/\mu\text{U}/\text{min}$$



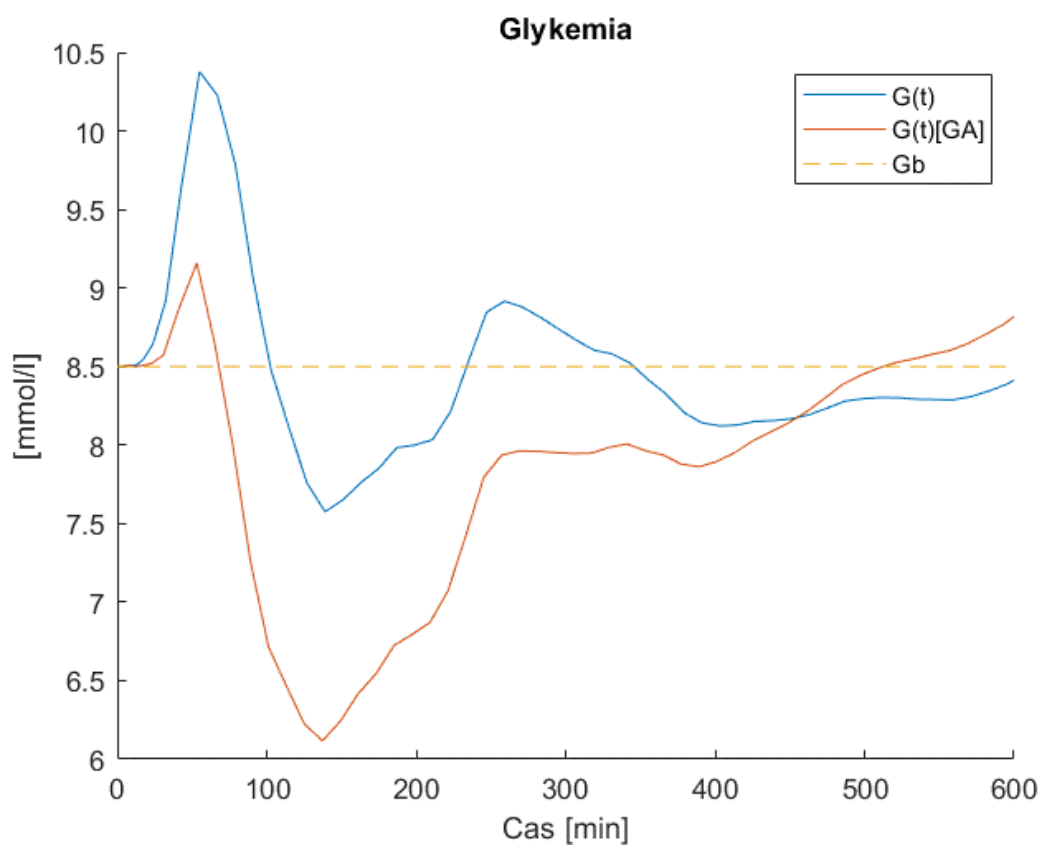
Obrázok 11: Toky glukózy pomocou modelu s identifikovanými parametrami



Obrázok 12: Glykémia v čase z modelu s identifikovanými parametrami



Obrázok 13: Porovnanie toku glukózy pri použití identifikovaného modelu a pôvodného



Obrázok 14: Porovnanie glykémie pri použití identifikovaného a pôvodného modelu

5 Záver

V prvej časti zadania (**Error! Reference source not found.**) sme sa venovali spracovaniu dát. Dáta neboli vo vhodných jednotkách pre nás a tak sme potrebovali jednotky premeniť. Detailnejšiemu popisu potrebných premien jednotiek sme sa venovali konkrétne v danej kapitole. Dáta sme následne aj vykreslili a porovnali s učebným materiálom.

Po overení správnosti FK dát sme sa presunuli k tvoreniu subsystému vstrebávania inzulínu – kapitola 3. V nej sme najskôr daný podsystém vymodelovali pomocou troch diferenciálnych rovníc a vykonali simuláciu s dátami z učebného materiálu. Po úspešnej replikácii modelu z učebných materiálov sme sa presunuli k identifikácii neznámych parametrov pomocou GA. Výsledky sme uviedli v kapitole 3.1. Na záver sme ich aj porovnali s pôvodným modelom - Obrázok 6. Podľa tohto obrázku a aj identifikovaných parametrov vidíme úspech identifikácie, ktorá bola veľmi podobná učebnému materiálu (a samozrejme aj k dátam FK).

V 4. kapitole sme sa venovali doplneniu Bergmannovho minimálneho modelu z minulého zadania o subsystém vstrebávania inzulínu. Taktiež sme museli doplniť dáta pre farmakodynamiku a upraviť model podľa nových dif. rovníc, uvedených v tejto kapitole. Po overení funkcionality vzhľadom na učebný materiál opäť prechádzame k identifikácii neznámych parametrov (4.1). Po identifikácii simulujeme opäť Bergmannov model aby sme vedeli porovnať výsledky identifikácie s modelom získaným pomocou parametrov z učebného materiálu. Na tieto účely slúžia obrázky Obrázok 13 a Obrázok 14. Na nich vidíme relatívne presnú identifikáciu ako vzhľadom na vzorové riešenie tak aj na reálne dáta farmakodynamiky.

Keďže sa nám podarilo splniť všetky súčasti zadania, môžeme ho hodnotiť pozitívne.