**SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA**

**Fakulta elektrotechniky a informatiky**

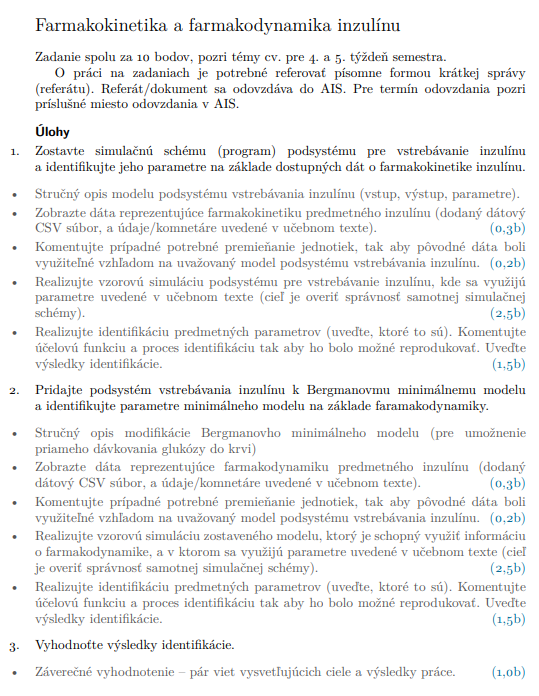
Zadanie č.2 z predmetu Biokybernetika

***Farmakokinetika a farmakodynamika inzulínu***

Bc. Marko Chylík

21.10.2021

# Zadanie



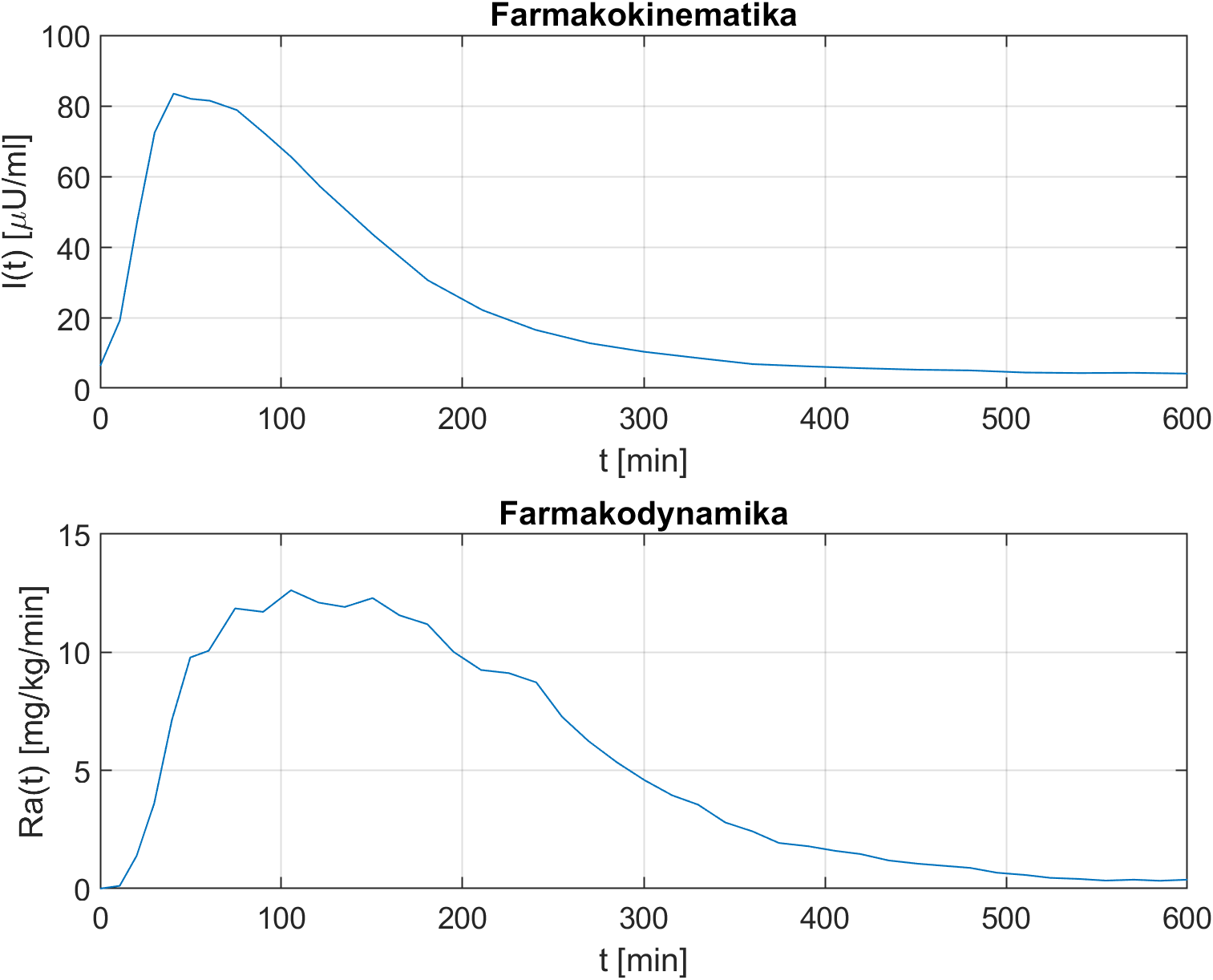
# Vypracovanie

## Spracovanie dát

Na začiatok potrebujeme spracovať dáta. Pre podsystém 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 µU/ml. Platí, že 1 **µU/ml** = 6 **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

## Podsystém vstrebávania inzulínu

Podsystém je tvorený tromi diferenciálnymi rovnicami:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (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 dopočítaním alebo neskoršou identifikáciou. Začneme s opisom vplyvu a významu parametrov/signálov. S1(t) a S2(t) [µU/kg] je množstvo inzulínu v jednotlivých kompartmentoch. v(t) [µU/kg/min] prislúcha už spomínanej rýchlosti podávania inzulínu. **TI** [min] je časová konštanta podsystému, **kI** je rýchlosť samovoľného ubúdania inzulínu v krvnej plazme ([1/min]) a **VI** [dl/kg] je objem na kilogram hmotnosti do ktorého sa inzulín distribuje. Výstupom je už spomínaný inzulín v krvi v jednotke µU/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). vB = 40000 , vb = 281.218 (oboje µU/kg/min):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (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:

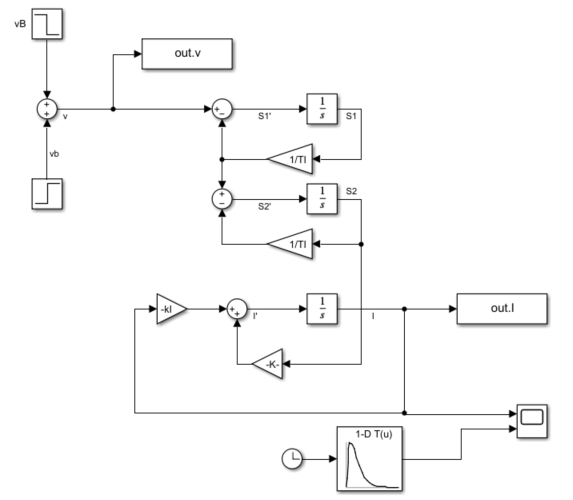
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (3) |

Na začiatku kapitoly sme spomínali, že niektoré hodnoty budeme dopočítavať. Sú to bazálne hodnoty pre *S1*, *S2* 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:

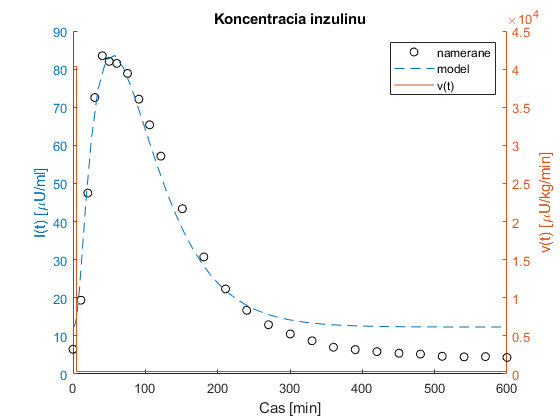
|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (4) |

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (5) |

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

Obrázok 2: Podsystém vstrebávania inzulínu

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

Obrázok 3: Výsledok simulácie

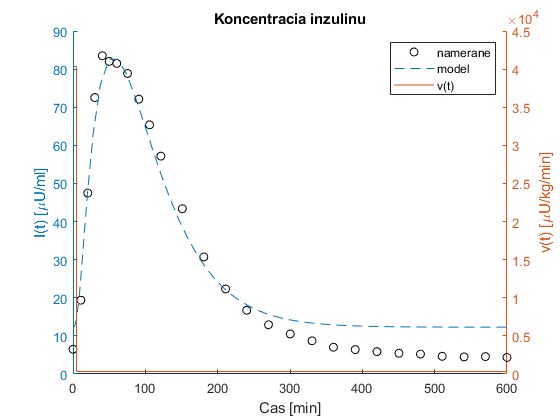
Na y osi vidíme dve mierky. Ľavá prislúcha nameraným bodom FK a modelu prerušovanou modrou čiarou. Na pravej y osi vidíme priebeh vstupu do systému, ktorý sme spomínali na pri vzťahu 2. Podľa obrázku 3 sa nám podarilo zreplikovať výsledky z učebných materiálov. Preto sa presunieme k identifikácii parametrov.

## Identifikácia parametrov

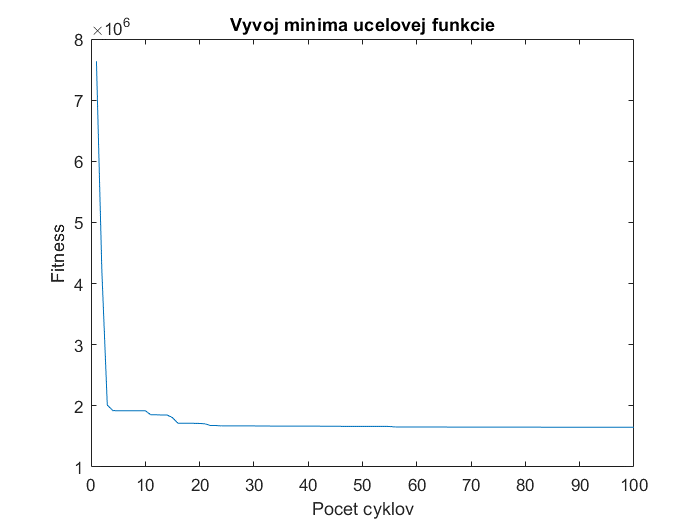
Použijeme genetický algoritmus – neznáme sú 3 parametre: **TI,** **kI,** a **VI** . Budeme ich hľadať v priestore (0,100). Ako fitness funkciu si zvolíme funkciu ktorá je odporúčaná aj v učebnom materiáli:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (6) |

pričom označujeme signál vytvorený interpolovaním nameraných hodnôt farmakokinematiky, .

**

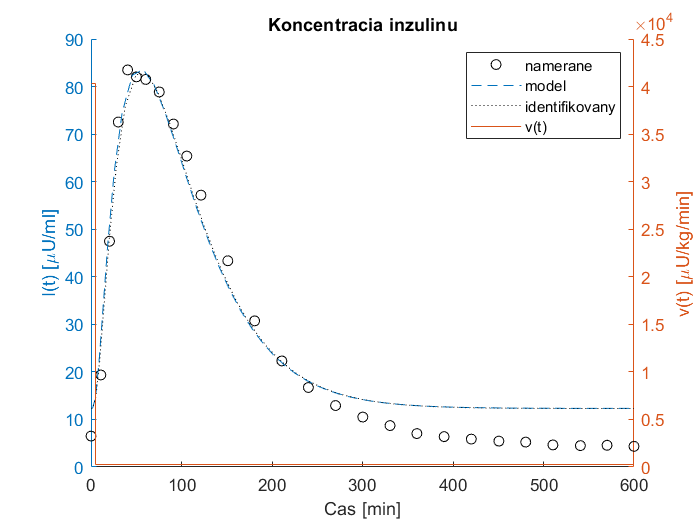
Obrázok 4: Model koncentrácie inzulínu s identifikovanými parametrami



Obrázok : Priebeh GA

**Nájdené parametre:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (7) |

****

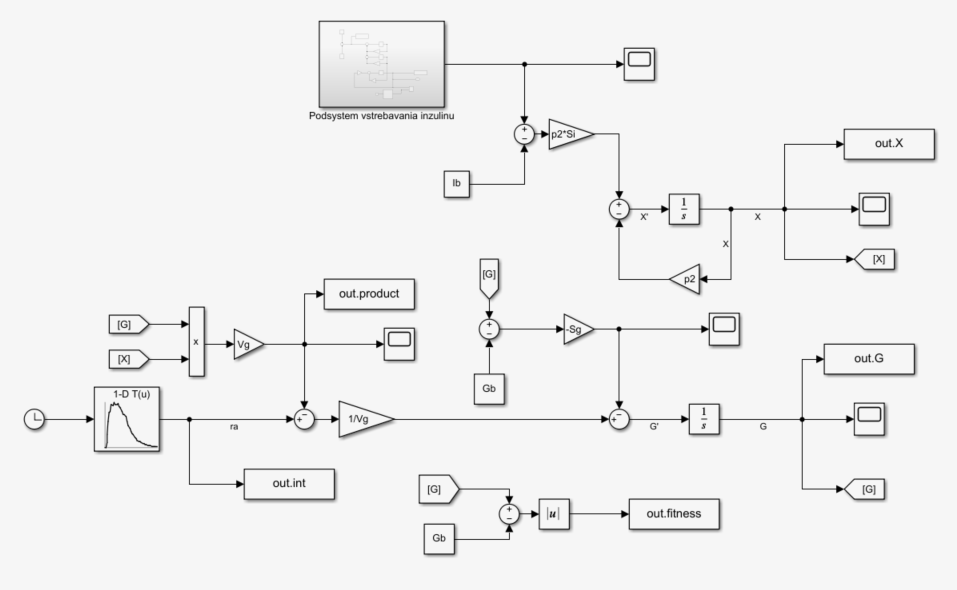
Obrázok :Porovnanie modelov

## Bergmannov minimálny model

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (7) |

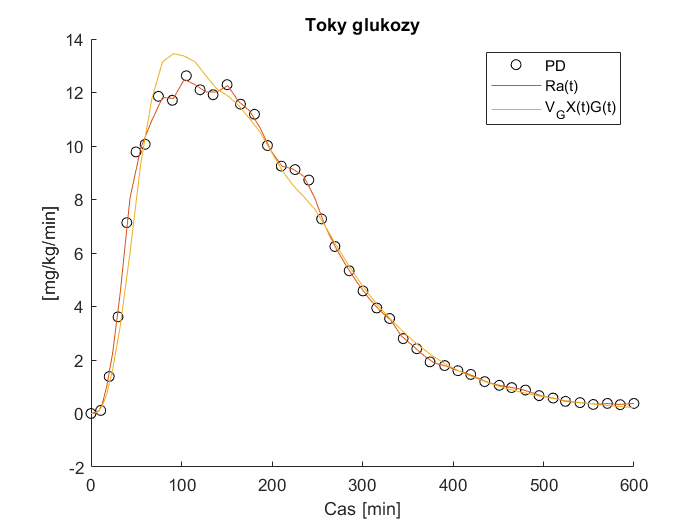
Samozrejme aj pri tomto systéme poznáme niekoľko vecí, z ktorých môžeme vychádzať tak, aby sme dokázali replikovať výsledky z učebného materiálu. Základným je predpoklad, že , čo vlastne znamená . Tým pádom bude mať parameter skoro nulový vplyv na dosahovanie podmienky. má hodnotu 1,467dl/kg a nazýva sa distribučný objem glukózy. Hodnota . Pre simuláciu však musíme počítať s prepočítanou hodnotou na mg/dl. V tomto prípade bude teda hodnota 153. Parametre a podliehajú neskoršej identifikácii – pre kontrolu však opäť najprv použijeme hodnoty z učebného materiálu. V ňom a . Poslednou neznámou z rovníc je signál – v našom prípade to budú namerané dáta farmakodynamiky.



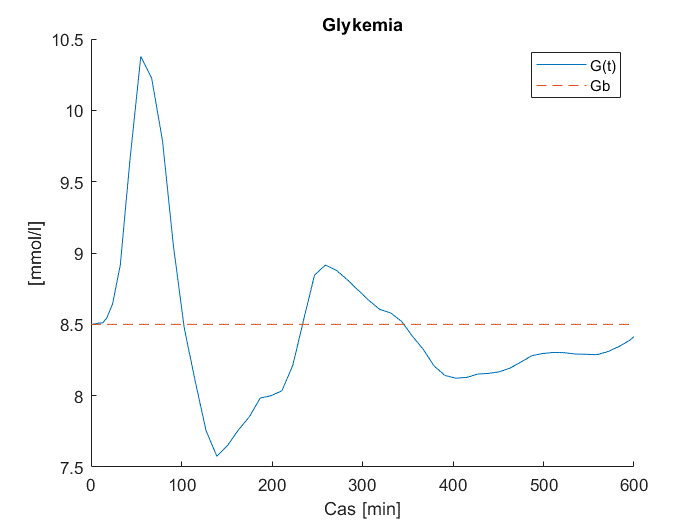
Obrázok 7: Bergmannov minimálny model

Po simulácii schémy získavame toky glukózy – porovnanie nameraných dát farmakodynamiky (zároveň signálu so súčinom – ten je ale zhodný s nameranými dátami FD) a súčinu . 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 , čo vlastne znamená , z ktorého sme vychádzali na úvod.



Obrázok : Toky glukózy



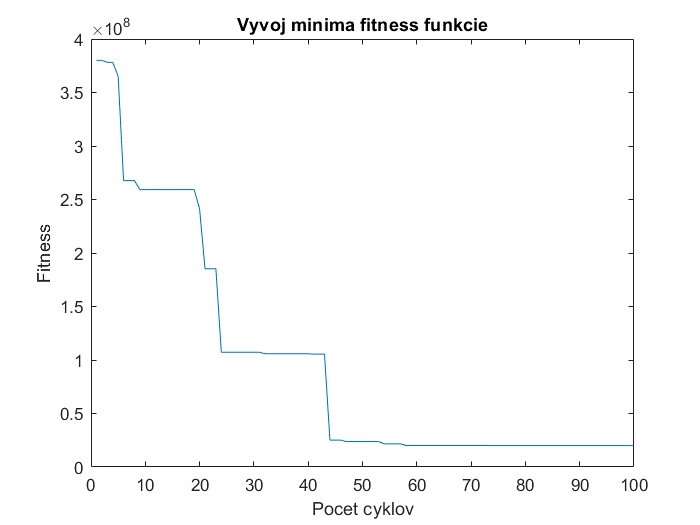
Obrázok : Glykémia

## Identifikácia

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (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 :Vývoj minima fitness funkcie

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (9) |

