

Dokumentace k projektu do SNT

Autoři: Martin Knotek (xknote10), Filip Šťastný (xstast24)

1 Úvod

Tato práce se zabývá tvorbou modelu ([1], slajd 7) popisujícího šíření léků isofluranu, dopaminu (dále DP) a nitroprusidu sodného (dále SNP) po těle a jejich vlivu na průměrný arteriální tlak a bispektrální index na základě článku *Model based drug delivery for anesthesia* [2]. Klíčovou vlastností modelu navrženého ve vzorovém článku je možnost souběžné regulace krevního tlaku a hloubky usnutí pacienta.

Dále jsou rozebrány dvě základní části, ze kterých se model skládá, a jejich popis pomocí rovnic. Zaprvé se jedná o část *pharmacokinetic*, která popisuje šíření léčiv lidským oběhovým systémem ([1], slajd 7) a jejich koncentraci ve vybraných podčástech modelu. Zadruhé *pharmacodynamic* část, která říká, jak jsou ovlivňovány klíčové parametry celého modelu - průměrný arteriální tlak (dále MAP) a bispektrální index (dále BIS) na základě *pharmacokinetic* části.

Výsledný model má reprezentovat chování lidského oběhového systému. Simulace ([1], slajd 8) prováděné nad tímto modelem by pak mohly být zdrojem užitečných poznatků např. pro předpovídání reakcí pacientova těla na podávání léků při operaci.

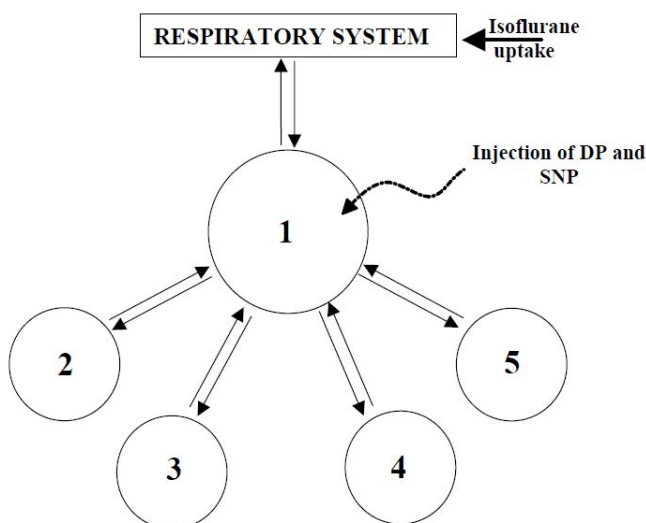
1.1 Autoři a zdroje odborných informací

Autory projektu jsou Martin Knotek a Filip Šťastný. Hlavním zdrojem informací je článek [2] (dále článek či vzorový článek), podle kterého je model tvořen. Další fakta byla čerpána z odkazované literatury a pro ujasnění souvislostí konzultována se studentkou 3. ročníku 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy.

2 Rozbor tématu a použitých metod

Model je popsán jako *compartment model*, tj. skládá se z několika navzájem provázaných komponent, kde každá představuje abstrakci určité části reálného systému ([1], slajd 7) význačné z pohledu modelování ([1], slajd 8). Na obrázku 1 je zobrazen *compartment model*, přičemž jednotlivé části představují:

- 1) plíce a srdce,
- 2) orgány bohaté na přísun krve (např. játra),
- 3) svaly,
- 4) ostatní orgány a tkáně,
- 5) tukové tkáně.



Obrázek 1: Znáznornění struktury compartment modelu [2]

Tyto části mají průměrné objemy průtoku krve stanoveny podle článku [3] postupně na 3490, 2700, 714, 550 a 132 ml/min. První část přijímá léčiva podle reálné aplikace pacientům (isofluran vstupuje do těla dýchacím systémem, DP a SNP jsou vpraveny nitrožilně). Ta se smíchají s krví a šíří do dalších částí.

Podle výše koncentrace léků je ovlivněn MAP, který je navíc ovlivňován také baroreceptorovým reflexem v tepnách [4], a průběh BIS, který je ovlivněn pouze množstvím podaného isofluranu. Přesné vztahy jsou uvedeny v kapitole 3.

3 Koncepce modelu

V následujícím textu bude odkazováno na obrázek 1 a jeho jednotlivé části, přičemž část s číslem jedna bude nazývána centrální částí.

3.1 Pharmacokinetický model

Šíření isofluranu

Isofluran je přijímán přes respirační systém. Šíření isofluranu v respiračním systému je modelováno následující rovnicí:

$$V \frac{dC_{insp}}{dt} = Q_{in} C_{in} - (Q_{in} - \Delta Q) C_{insp} - f_R (V_T - \Delta) (C_{insp} - C_{out})$$

kde C_{insp} je koncentrace isofluranu inhalovaná pacientem (g/ml), C_{in} resp. C_{out} je koncentrace isofluranu při nádechu resp. výdechu (g/ml), Q_{in} je vstupní průtok (ml/min), ΔQ jsou ztráty (ml/min), V je objem respiračního systému (ml), f_R je dýchací frekvence (min^{-1}), V_T je dechový objem (ml) a Δ je fyziologický mrtvý prostor.

Koncentrace isofluranu v centrální části je dána rovnicí:

$$V_1 \frac{dC_1}{dt} = \sum_{i=2}^5 (Q_i (\frac{C_i}{R_i} - C_1)) + f_R (V_T - \Delta) (C_{insp} - C_1)$$

kde C_i je koncentrace isofluranu v části i (g/ml), R_i je rozdělovací koeficient mezi krví a tkáněmi v části i , Q_i je průtok krve v části i (ml/min) a V_i je objem části i (ml).

Eliminace části isofluranu v játrech je dána rovnicí:

$$V_2 \frac{dC_2}{dt} = Q_2(C_1 - \frac{C_2}{R_2}) - k_{20}C_2V_2$$

kde k_{20} je rychlost eliminace isofluranu v druhé části obrázku 1 (min^{-1}).

Koncentrace isofluranu ve zbývajících částech (3-5) je dána rovnicí:

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = Q_i(C_1 - \frac{C_i}{R_i}), \quad i = 3, \dots, 5$$

Šíření dopaminu a nitroprusidu sodného

V této části je pod pojmem léčivo (farmakum) myšlen dopamin (DP) nebo nitroprusid sodný (SNP)

Koncentrace DP a SNP v centrální části je dána rovnicí:

$$V_1 \frac{dC_1}{dt} = \sum_{i=2}^5 (Q_i(\frac{C_i}{R_i} - C_1)) + C_{inf} - \frac{1}{\tau_{1/2}}C_1V_1$$

kde C_{inf} je průtok infuze daného farmaka (DP, SNP) (g/min) a $\tau_{1/2}$ je poločas rozpadu daného farmaka

Koncentrace DP a SNP ve zbývajících částech (2-4) je dána rovnicí:

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = Q_i(C_1 - \frac{C_i}{R_i}) - \frac{1}{\tau_{1/2}}C_iV_i, \quad i = 2, \dots, 5$$

3.2 Pharmacodynamický model

Vliv isofluranu na BIS

Mezi centrální částí (plícemi) a místem, kde isofluran ovlivňuje BIS, které nazveme efektivní, existuje vztah daný rovnicí:

$$\frac{dC_e}{dt} = k_{e0}(C_1 - C_e)$$

kde C_e je koncentrace isofluranu v efektivní části (g/ml) a k_{e0} je vyrovnávací konstanta (min^{-1}).

Hodnota BIS je poté dána soustavou rovnic:

$$\Delta BIS = \Delta BIS_{MAX} \frac{C_e^\gamma}{C_e^\gamma + EC_{50}^\gamma}$$

$$\Delta BIS = BIS - BIS_0$$

$$\Delta BIS_{MAX} = BIS_{MAX} - BIS_0$$

kde BIS_0 je základní hodnota BIS, BIS_{MAX} reprezentuje minimální hodnotu BIS, EC_{50} je citlivost pacienta na dané farmakum a γ je stupeň nelinearity.

Vliv isofluranu na MAP

Vliv isofluranu na MAP lze vyjádřit rovnicí:

$$MAP = \frac{Q_1}{\sum_{i=2}^5 (g_{i,0}(1+b_iC_i))}$$

kde $g_{i,0}$ jsou výchozí vodivosti (ml/(min.mmHG)) a b_i jsou koeficienty vodivosti (ml/g).

Vliv dopaminu a nitroprusidu sodného na MAP

DP a SNP ovlivňují dvě srdeční charakteristiky a to maximální pružnost (E_{max}) a odpor krevního řečiště (R_{sys}). Reakce na obě farmaka jsou popsána následujícími rovnicemi:

$$\frac{dEff}{dt} = k_1 C_1^N (Eff_{max} - Eff) - k_2 Eff$$

$$E_{max} = E_{max,0} (1 + Eff_{DP-E_{max}})$$

$$R_{sys} = R_{sys,0} (1 - Eff_{DP-R_{sys}} - Eff_{SNP-R_{sys}})$$

kde Eff je míra účinku farmaka na daný parametr, R_{sys} je odpor krevního řečiště (mmHg/(ml/min)), E_{max} je maximální pružnost (mmHg/ml), $E_{max,0}$ je jmenovitá hodnota maximální pružnosti, $R_{sys,0}$ je jmenovitá hodnota odporu krevního řečiště, $Eff_{DP-E_{max}}$ je efekt dopaminu na E_{max} , $Eff_{DP-R_{sys}}$ je efekt dopaminu na R_{sys} , $Eff_{SNP-R_{sys}}$ je efekt nitroprusidu sodného na R_{sys} , k_1 , k_2 jsou rychlostní konstanty a N je konstanta nelinearity.

MAP může být vyjádřen jako funkce E_{max} a R_{sys} jako:

$$MAP^2 \frac{1}{R_{sys}^2} + 2K^2 MAP - 2K^2 V_{LV} E_{max} = 0$$

$$K = \frac{A_{aorta} A_{LV}}{\sqrt{\rho} \sqrt{A_{LV}^2 - A_{aorta}^2}}$$

kde MAP je střední arteriální tlak (mmHg), A_{aorta} je průřez aorty (cm²), A_{LV} je průřez levé komory (cm²), V_{LV} je střední objem levé komory (ml) a ρ je hustota krve (g/ml).

3.3 Baroreflex

Hodnotu baroreflexu lze vypočítat s pomocí výše uvedených rovnic následovně:

$$bfc = \frac{e^{c(MAP-MAP0)}}{1+e^{c(MAP-MAP0)}}$$

4 Implementace

Projekt je implementován v jazyce Python 3 (verze 3.6) s použitím knihovny SciPy (verze 1.1.0). Program sestává ze tří hlavních částí. První je souhrn konstant a parametrů potřebných v modelu. Druhá je objekt *Simulation*, který umožňuje simulování pomocí funkce *run()*. Třetí je část pro dosazení získaných hodnot do výsledných grafů a jejich vykreslení.

Objekt *Simulation* obsahuje metodu *run()*, která bere jako parametr časový úsek, ve kterém má běh modelu počítat, a metodu *dosage*, v jejíž definici lze nastavit požadované dávkování jednotlivých léků. Při spuštění metodou *run()* se numericky integruje systém diferenciálních rovnic s počáteční hodnotou (dle kapitoly 3) pomocí knihovny SciPy a její funkce *solve_ivp()*. Návrácený objekt potom obsahuje výsledky všech těchto rovnic a vlastností modelu, které se poté dosazují do grafů a vykreslují užitím knihovny Matplotlib (obsažená v balíčku SciPy).

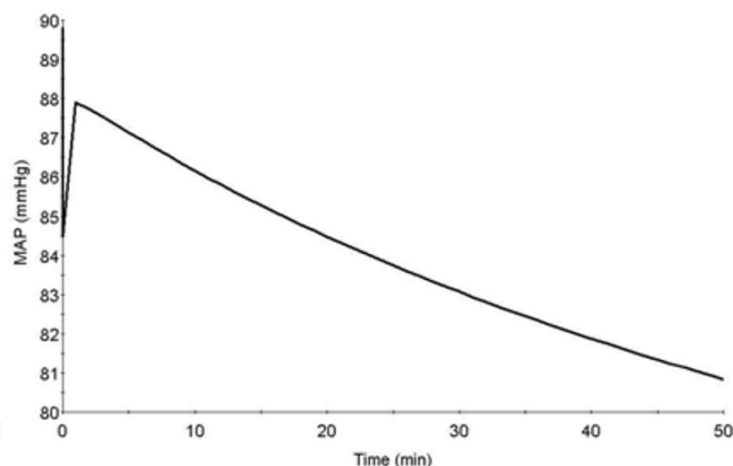
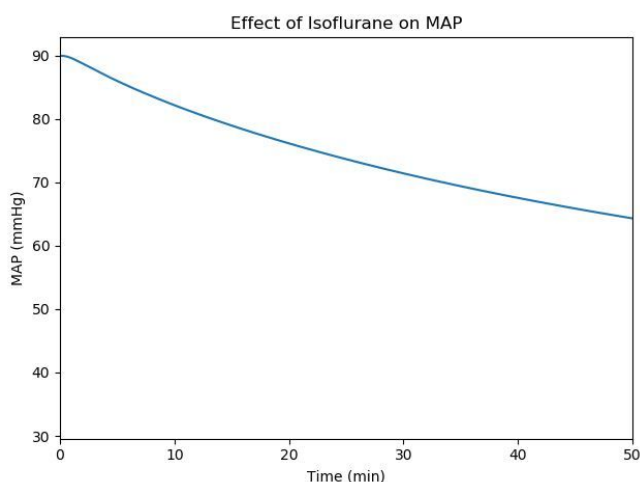
Všechny proměnné ve zdrojovém kódu jsou nazývány stejně (či velmi podobně) jako ve výchozím článku [2] a kapitole 3, navíc je zdrojový kód komentován tak, aby bylo možné bez problému dosledovat mapování proměnných z konceptuálního modelu.

5 Experimenty

Experimenty byly prováděny za účelem ověření validity modelu vzhledem k výsledkům prezentovaným v článku. Experimenty ověřují, zda rovnice popisující šíření isofluranu po těle a jeho efekt na MAP a BIS odpovídá výsledkům prezentovaným v článku.

5.1 Efekt inhalace isofluranu na MAP a BIS

První experiment simuluje inhalaci 1% isofluranu v časovém intervalu 0 až 1000 minut a následný vývoj po přerušení inhalace isofluranu. Výsledné hodnoty MAP z experimentu jsou vidět na obrázku 2. Křivka tvarem přibližně odpovídá výsledkům popsaným v článku (viz obrázek 3), avšak hodnota tlaku poklesne až pod 70 mmHg (narozdíl od 82 mmHg na obr. 3). Časová osa u těchto výsledků je zkrácena na 50 minut, protože následný průběh již není zajímavý.

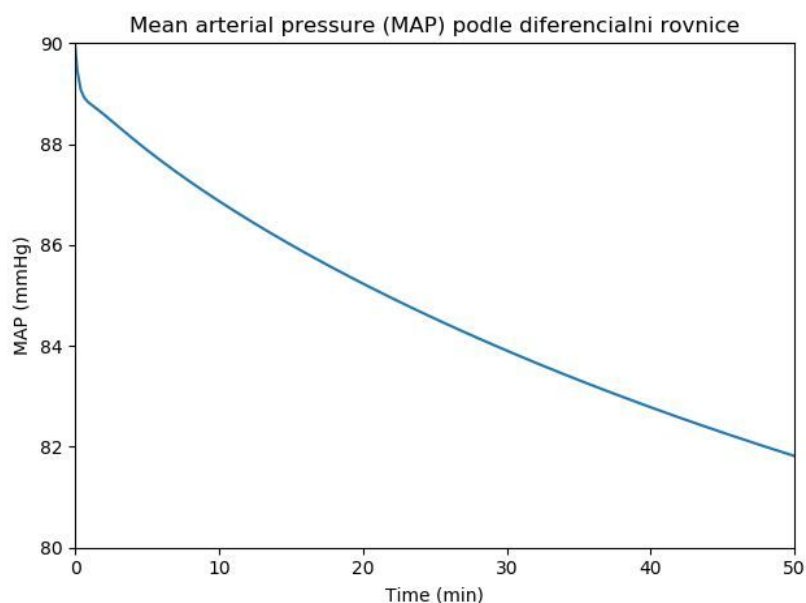


Obrázek 2: MAP ovlivněný pouze isofluranem Obrázek 3: Cílený MAP dle článku

Tento výsledek však nevyšel dostatečně uspokojivě, a proto byla navržena úprava výpočtu MAP tak, aby byl zohledněn vliv baroreceptorového reflexu. Jeho hodnota je počítána následovně:

$$\frac{dMAP}{dt} = MAP_I - MAP * bfc * MAP_{BP-SNP}$$

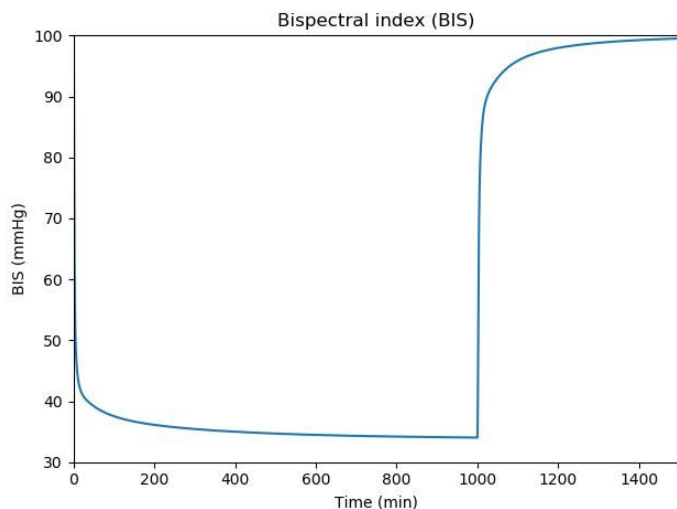
kde MAP je výsledný MAP, MAP_I je získaný z výpočtu MAP závislého na isofluranu, MAP_{BP-SNP} je hodnota z výpočtu MAP v závislosti na BP a SNP



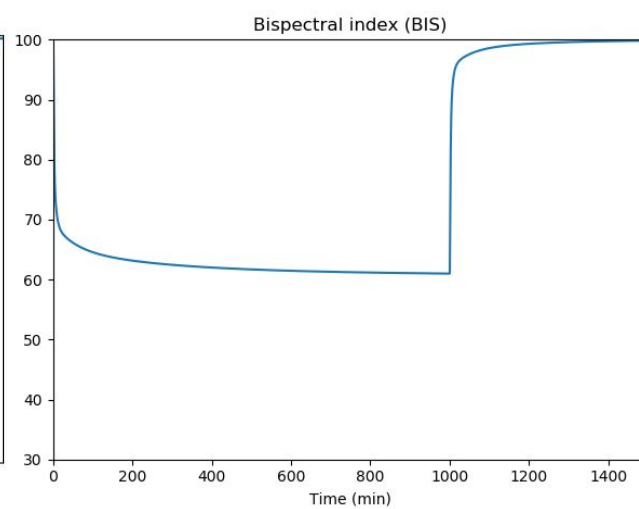
Obrázek 4: MAP ovlivněný baroreflexem

Na obrázku 4 je důležité si povšimnout, že křivka svým tvarem odpovídá cílené křivce ze článku podobně jako původní verze na obrázku 2, avšak dosahuje již přesnějších hodnot. Poklesne jen mírně pod 82 mmHg téměř stejně jako na obrázku 3.

Druhý experiment má stejné vstupní hodnoty jako první, ale namísto MAP porovnává výsledné hodnoty BIS. Výsledky jsou ukázány na obrázku 5 a hodnoty vyšly téměř identicky, jako na vzorovém obrázku - článek [2], Fig. 3.



Obrázek 5: BIS při dávce 1% isofluranu



Obrázek 6: BIS při dávce 0,5% isofluranu

Třetí experiment bere jako vstup 0,5% isofluranu ve stejném časovém intervalu, jako tomu bylo u předchozích dvou experimentů. Obrázek 6 ukazuje hodnoty BIS vypočtené, které vychází téměř totožně, jako hodnoty vzorové - článek [2], Fig. 4.

5.2 Efekt infuze DP a SNP na MAP

Vzhledem chybějícím parametrům (k_1, k_2, N) a nejasnému popisu ohledně výpočtu efektu DP a SNP na MAP vycházely výsledné hodnoty zásadně odlišně. Rozdíly byly takové, že se nepovedlo tyto parametry zjistit ani experimentálně, a tudíž nebylo možné provést žádné relevantní experimenty.

6 Závěr

U experimentů s BIS se výsledky shodují nebo jen mírně rozcházejí od požadovaného řešení. Tyto rozdíly mohou být dány hodnotami parametrů (Q_i, C_{out}), které nebyly v článku uvedeny, přičemž Q_i byly dohledány v článku [3] a hodnota C_{out} byla určena na základě dílčích podexperimentů.

Hodnoty MAP však v původním experimentu založeném pouze na vlivu isofluranu vycházely s velkým rozdílem oproti cílovým hodnotám. Tyto odlišnosti byly pravděpodobně způsobeny chybějící odezvou baroreflexu a dále je také mohla ovlivnit metoda použitá pro výpočet diferenciálních rovnic. V projektu byla použita metoda Runge-Kutta 4. řádu, zatímco metoda použitá v článku nebyla specifikována.

V práci na projektu by šlo pokračovat v případě zjištění chybějících parametrů k_1, k_2, N a upřesnění vlivu DP a SNP na MAP. Tyto informace by bylo možné zjistit od autorů článku, avšak kontaktní informace uvedené ve zdrojovém článku (z roku 2005) vedly pouze na hlasový záznamník.

7 Literatura

- 1 Petr PERINGER, Slajdy k přednáškám modelování a simulace, 2010. Verze 2017-09-15 [cit. 2018-05-24] <https://wis.fit.vutbr.cz/FIT/st/course-files-st.php/course/IMS-IT/lectures/IMS.pdf>
- 2 Pinky DUA, Vivek DUA a Efstratios PISTIKOPOULOS. Model based drug delivery for anesthesia. *IFAC Proceedings Volumes*. 2005, (38), 95-100. DOI: 10.3182/20050703-6-CZ-1902.02130. ISSN 1474-6670.
- 3 Nobuhiko YASUDA, Stephen H. LOCKHART, Edmond I. EGER, Richard B. WEISKOPF, Brynte H. JOHNSON, Beth A. FRELRE, Argyro FASSOULAKL; Kinetics of Desflurane, Isoflurane, and Halothane in Humans. *Anesthesiology* 1991;74(3):489-498.
- 4 William F. GANONG, *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vydání. Praha : Galén, 2005. 890 s. s. 495. ISBN 80-7262-311-7.