

MODELOVÁNÍ BIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ III

KOMPARTMENTOVÉ MODELOVÁNÍ

+ FARMAKOKINETICKÉ MODEL Y

+ BREGMANŮV MODEL CUKROVKY

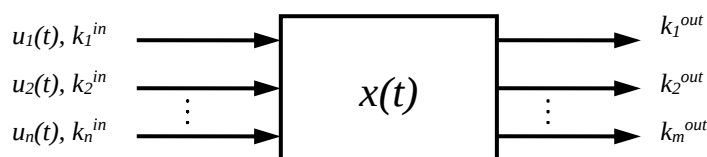
+ GRODINŮV MODEL DÝCHÁNÍ

Kompartmentové modelování

- povaha problému: nejčastěji *změna uvažované veličiny v důsledku transportu látek* – popis zkoumaného systému prostřednictvím diskretních oblastí (zón) mezi nimiž protéká kanály určitá látka
- rychlost změny určité látky v čase závisí na množství látky, jež do kompartmentu vstoupilo a vystoupilo
- látka – elementy stejného typu či chemického složení,
- kompartmentový systém:
 - kompartment – diskretní oblast (zóna) určitého systému, kterou je možné nějakým způsobem logicky či kineticky odlišit od okolí, homogenní
 - kanály – propojení kompartmentů, kterými protéká určitá látka, jejíž dynamika nás zajímá, idealizujeme - nulový objem
 - vstup kompartmentu – reprezentován přivedením látky z jeho okolí nebo syntézou této látky uvnitř kompartment
 - výstup kompartmentu – pohyb látky mimo prostor kompartmentu nebo její transformací do jiné formy

Rovnice pro **jednokompartmentový systém** s n vstupy a m výstupy:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \sum_{i=1}^n k_i^{in} u_i(t) - \sum_{i=1}^m k_i^{out} x(t), \quad x(t_0) = x_0$$



- $x(t)$...stavová proměnná kompartmentu; popisuje stav látky, kterou sledujeme
- $u_n(t)$...proměnné, které popisují průběh vstupních veličin
- k_i^{in} ...vstupní rychlostní konstanty
- k_i^{out} ...výstupní rychlostní konstanty

Obecný K-kompartmentový systém

$$\frac{dx_k(t)}{dt} = \sum_{i=1}^n k_{ik}^{in} u_i(t) + \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq k}}^K k_{jk} x_j(t) - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq k}}^K k_{kj} x_k(t) - \sum_{i=1}^m k_{ik}^{out} x_k(t), x_k(t_0) = x_{0k}, k = 1, \dots, K,$$

kde $x_k(t)$ je stavová veličina k -tého kompartmentu,

$u_i(t)$ jsou proměnné popisující průběh n -vstupních veličin a

k_{ik}^{in} jsou vstupní rychlostní parametry (konstanty) k -tého kompartmentu

k_{ik}^{out} jsou výstupní rychlostní parametry (konstanty) k -tého kompartmentu

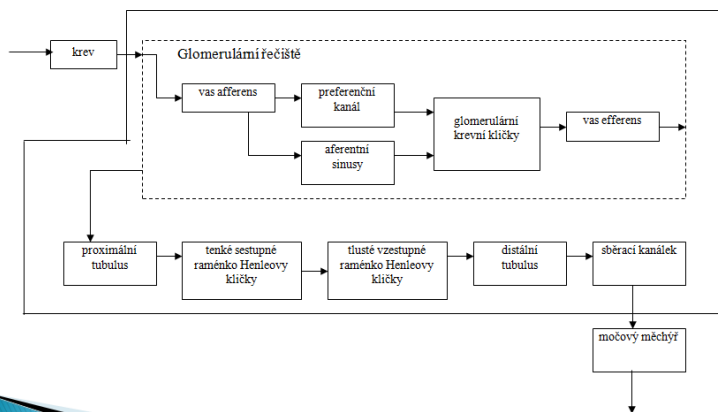
k_{jk} jsou vnitřní rychlostní parametry (konstanty) mezi j -tým a k -tým kompartmentem

- ve skutečnosti je někdy složité sledovat vývoj stavové veličiny různých kompartmentů; v těchto případech se pro usnadnění využívá tzv. tracerů, což je látka se stejnými kinetickými vlastnostmi, jaké mají sledované částice.

Modelování funkce ledvin (zbavování organismu nadbytečné vody)

Ledviny jako celek jsou složeny z velkého množství funkčních prvků avšak pro jejich hlavní úkol zbavování organismu nadbytečné vody je možno jejich vnitřní strukturu zjednodušit na jeden jediný kompartimentový blok. Ledviny nevyloučí veškerou vodu, která do nich krví přitéká, ale většinu jí recipují zpět do krve. Zbývá voda obohacená o močovinu a látky nepotřebné pro metabolismus je močovody odváděna do močového měchýře.

- nevyloučí veškerou vodu, která do nich krví přitéká, ale většinu jí recipují zpět do krve
- zbývá voda obohacená o močovinu a látky nepotřebné pro metabolismus odváděna do močového měchýře

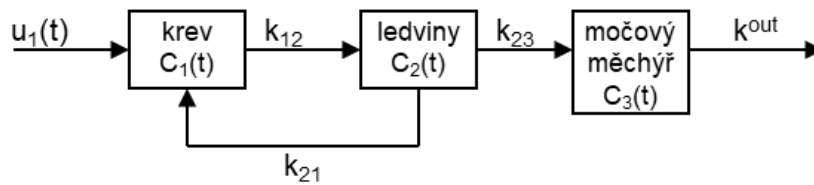


- z hlediska modelování vylučování vody není nutné řešit vnitřní strukturu ledvin a je možné je modelovat jako jediný kompartiment, což by v případě modelování např. hormonální regulace nebylo možné vzhledem ke specifické roli kůry nadledvinek



diferenciálními rovnicemi. Proměnná C_1 označuje množství vody v krvi, C_2 množství v ledvinách a proměnná C_3 obsah vody v močovém měchýři.

Tento model lze popsat následujícími třemi



$$\frac{dC_1(t)}{dt} = u_1(t) - k_{12}C_1(t) + k_{21}C_2(t), C_1(t_0) = C_{10}$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_{12}C_1(t) - k_{21}C_2(t) - k_{23}C_2(t), C_2(t_0) = C_{20}$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = k_{23}C_2(t) - k_{out}C_3(t), C_3(t_0) = C_{30}$$

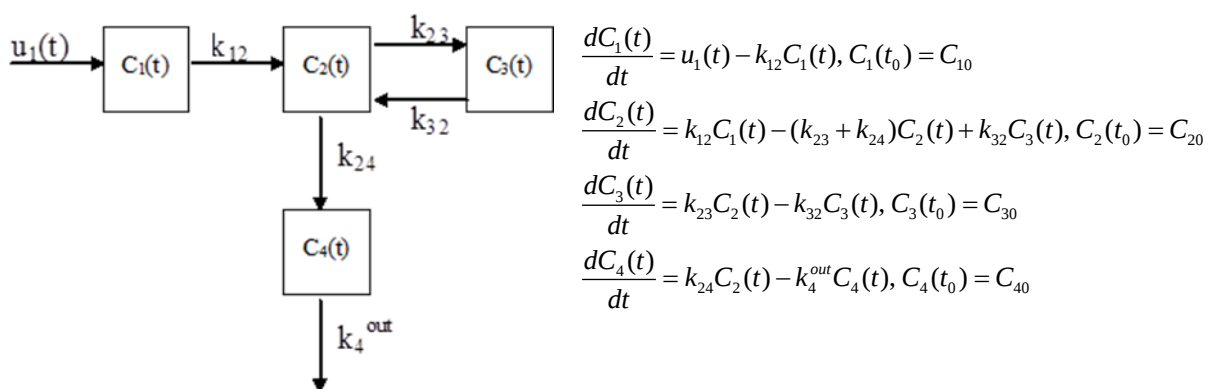
Příklad: Modelování systému příjmu potravy

Předpokládejme, že chceme sledovat dynamiku koncentrace nějaké látky, která je součástí potravy (bílkoviny, cukry, tuky, stopové prvky, ...) v určitých místech organismu, konkrétně zažívacím traktu, krvi, tkáních a vylučovacím systému.

- konkrétně v zažívacím traktu, krvi, tkáních a vylučovacím systému – cesta prvku je od příjmu v potravě, přes žaludek se vstřebá krve, mezi krví a tkáněmi probíhá výměna látky obousměrně a poté se dostává z krve do vylučovacího systému a ven z organismu
- sestavení multikompartimentového modelu příjmu potravy, včetně odpovídajícího matematického popisu

Toto zadání může splňovat následující schéma, kde kompartment C_1 představuje koncentraci sledované látky v žaludku a střevním traktu, C_2 vyjadřuje koncentraci v krvi, C_3 v tkáních a konečně C_4 ve vylučovacím systému, respektive v moči. Funkce $u_1(t)$ popisuje časový průběh příjmu stravy z vnějšího prostředí.

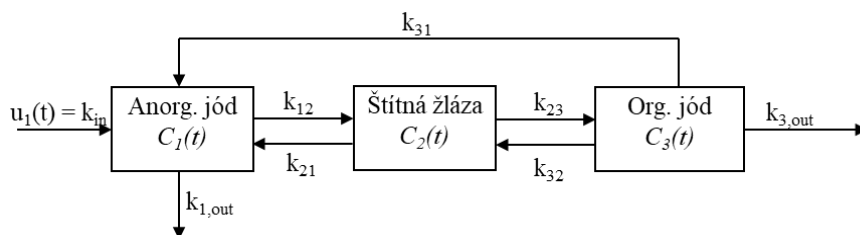
Odpovídající matematický popis obsahuje čtyři diferenciální stavové rovnice (systém 4. řádu).



Příklad: Modelování distribuce jódu v organismu saveců

- jód lze rozdělit do tří zásob: jód v anorganických jodidech (*krátce zvaný anorganický jód*), jód ve štítné žláze a jód v thyroïdních hormonech (*krátce zvaný organický jód*)
- do první zásoby přichází jód zvenku v potravě, z části se do ní vrací i z ostatních zásob; pokud se organický jód nevrací do štítné žlázy nebo do anorganického jódu, opouští organismus; rovněž část anorganického jódu opouští organismus

- sestavení multikompartmentového modelu příjmu potravy, včetně odpovídajícího matematického popisu



$$\frac{dC_1(t)}{dt} = u_1(t) - k_{12}C_1(t) + k_{21}C_2(t) + k_{31}C_3(t) - k_{1,out}C_1(t), C_1(t_0) = C_{10}$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_{12}C_1(t) - k_{21}C_2(t) - k_{23}C_2(t) + k_{32}C_3(t), C_2(t_0) = C_{20}$$

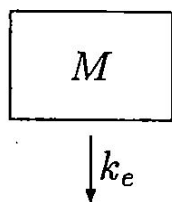
$$\frac{dC_3(t)}{dt} = k_{23}C_2(t) - k_{32}C_3(t) - k_{31}C_3(t) - k_{3,out}C_3(t), C_3(t_0) = C_{30}$$

Farmakokinetické modely

- farmakokinetika – oblast farmakologie, která analyzuje na základě matematických modelů časové průběhy distribuce léčiva v organismu
- léčiva jsou do organismu dodávána různými cestami – *výhody x nevýhody*:
 - intravaskulární aplikace – přímo do krevního oběhu
 - rychlá nitrožilní injekce
 - dlouhodobá nitrožilní infuze
 - extravaskulární aplikace – mimo krevní oběh
 - aplikace perorální, podkožní, nitrosvalová ...

Kinetika distribuce léčiv po podání **nitrožilní injekcí**

- látka je do těla vpravena jednorázově injekcí – předpokládá se její dokonalé okamžité rozptýlení v celém distribučním prostoru
- organismus jako homogenní jedno-kompartmentový systém, ze kterého se lék vylučuje do okolí rychlostí určenou eliminační konstantou k_e (*okamžitá rychlost úbytku látky z distribučního prostoru v každém okamžiku je úměrná tomu množství, které se tam právě nachází*)



$$\frac{dM}{dt} = -k_e M \quad \frac{dc}{dt} = -k_e c$$

kde řešení je ve tvaru:

(t k nekonečnu = 0)

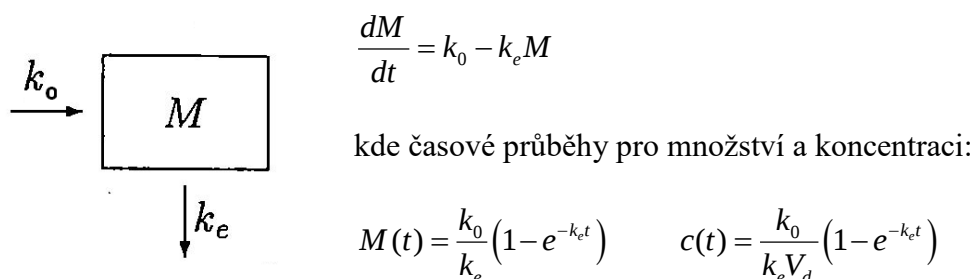
$$M(t) = M_0 e^{-k_e t} \quad c(t) = c_0 e^{-k_e t}$$

kde M_0 je zavedená dávka a c_0 je počáteční dávka dělená velikostí zdánlivého distribučního objemu V_d (litr, l/kg tělesné hmotnosti), objem je malý (cca jednotky [ml]), čas podání je v [s]

V řadě případů nepostačuje uvažovat organismus jako homogenní jednokompartmentový systém, při požadavku větší přesnosti chápeme organismus jako systém skládající se z konečného počtu mezi sebou propojených kompartmentů, např. lék vstupuje do 1. kompartmentu (řečiště) a vratně se z něho přenáší např. do tkání a nevratně se vylučuje pouze z krevního oběhu.

Kinetika distribuce léčiv po **podání infuzí**

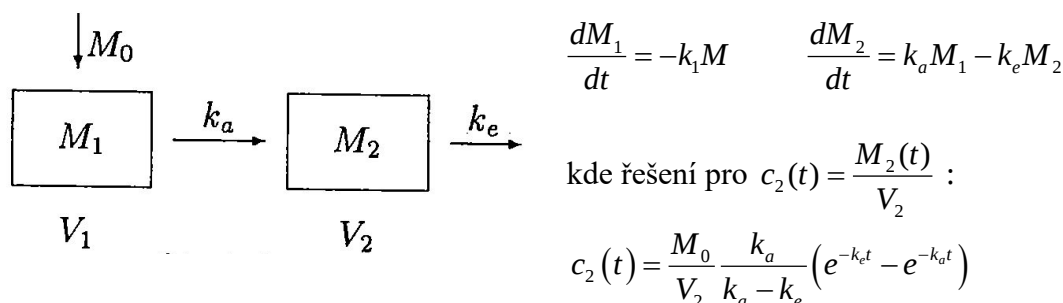
- využívá se při využití relativně velkého množství léku (důležitá je koncentrace účinné látky nejč. ve fyziologickém roztoku)
- rychlost přívodu do organismu je většinou konstantní a nelze ji zanedbat jako v případě injekce:



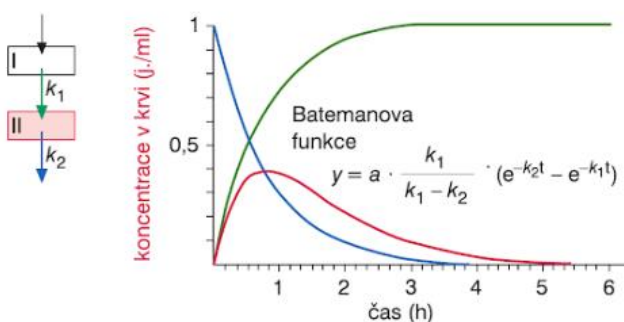
kde k_0 je rychlost přívodu infuzí, k_e je eliminační konstanta a V_d značí distribuční objem, objem je velký (v řádech stovek [ml] – nejčastěji 100, 250, 500 a 1000), čas podání je v [hod]

Kinetika distribuce léčiv po **extravaskulárním podání**

- v tomto případě je nutné ještě uvažovat proces absorpce ze zažívacího traktu do krevního oběhu
- proces je tedy popsán dvou-kompartmentovým modelem:



kde M_1 je množství léku v zažívací soustavě, M_2 je množství léku v krevním oběhu, k_a je konstanta absorpce, k_e je eliminační konstanta a V_d značí distribuční objem



Obr. 1.32 Batemanova funkce. Průběh hladiny v krvi po podání farmaka do kompartmentu (I, černě) předřazeného kompartmentu krevnímu. Z tohoto předřazeného kompartmentu látka (resorpci) přestupuje do krve (II, červeně) a z krevního kompartmentu se potom eliminuje. Vlevo je uvedeno blokové schéma, vpravo matematický vzorec (Batemanova funkce): y = koncentrace v krvi v čase t , a = dávka/ V_{app} , k_1 = resorpční (invazní) konstanta, k_2 = eliminační (evazivní) konstanta. Zelená a modrá křivka odpovídají izolovaně znázorněným procesům resorpce (invaze) a eliminace (evaze), červená křivka popisuje skutečný průběh hladiny látky v krvi. Osa y = koncentrace farmaka v krvi v arbitrárních jednotkách/ml. Osa x = čas.

Biokybernetické modely – modely využívané v medicíně postavené na metodě kompartmentového modelování:

Bergmanův model cukrovky I. typu

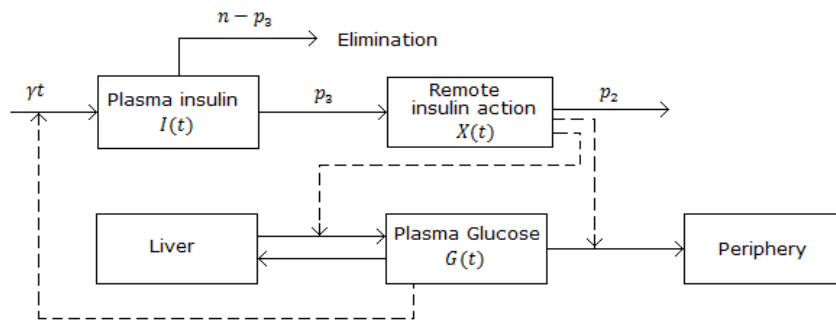
Diabetes (úvod)

- metabolismus cukrů v lidském těle probíhá ve slinivce břišní
- *sacharidy přijaté v potravě se ukládají v játrech do zásoby ve formě glykogenu a dle potřeb organismu se z nich uvolňují. Do krevního oběhu se uvolňuje glukóza a předává se tkáním. Na regulaci glykémie se v těle podílí víc složek, nejdůležitější mechanismus regulace glykémie řídí inzulin, který umožňuje vstup glukózy do buněk. Sekrece inzulinu je regulována zpětnovazebně, kde regulačním faktorem je právě glykémie. Sekrece inzulinu se zvyšuje při hyperglykémii (zvýšená hladina cukru) a snižuje při hypoglykémii (snížení hladiny – slabost, ztráta vědomí, křeče...)*
- diabetes mellitus – cukrovka: chronické onemocnění, které se projevuje poruchou metabolismu sacharidů
- *Rozlišují se dva druhy tohoto onemocnění. Oba druhy mají podobné příznaky, avšak jinou příčinu vzniku.*
 - Diabetes I. typu (inzulín – dependentní diabetes mellitus)
 - při této formě onemocnění dochází k absolutnímu nedostatku inzulinu – vysoká koncentrace glukózy v krvi, malá ve tkáních
 - pro léčbu tohoto typu cukrovky je třeba inzulin uměle dodávat
 - Diabetes II. typu
 - tato varianta onemocnění je zapříčiněna sníženou citlivostí tkání vlastního těla k inzulinu
 - slinivka produkuje dostatek nebo dokonce nadbytek inzulinu, ale tělo ho v nějaké míře odmítá
 - léčí se podáváním léků snižujících rezistenci tkáně

Popis modelu (nelineární, 2-kompartmentový model)

- matematický popis orgánů zdravého lidského těla, které jsou zapojeny do procesu metabolismu cukrů
- jsou zanedbány některé vlivy podílející se na regulaci metabolismu cukrů, jako jsou např. účinky adrenalinových hormonů či vliv centrální nervové soustavy na produkci inzulinu

- výstupem Bergmanova modelu na základě vhodně zvolených parametrů člověka je množství glukózy a inzulínu v krvi
- využitím modelu a vhodného estimátoru je možné předpovídat množství glukózy a inzulínu ve zdravém lidském těle – tento proces se pak dá využít ke konstrukci inzulínových pump
- uvedený model je založený na intravenózním glukózovém tolerančním testu (IVGTT) – *určování rezistence tkáně p_2 a senzitivity slinivky p_3*
- kompartmenty: **játra a tkáně**



Popis Bergmanova modelu pomocí diferenciálních rovnic:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1(G(t) - G_b) - x(t)G(t), \quad G(0) = G_0$$

$$\frac{dx(t)}{dt} = -p_2x(t) + p_3(I(t) - I_b), \quad x(0) = x_0,$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -n(I(t) - I_b) + \gamma(G(t) - h)^+ t, \quad I(0) = I_0$$

1. dependentní eliminace (čím víc inzulínu v tkáních, tím se snižuje hladina glukózy v krvi)
2. zpracování glukózy a přibývání v klidu (rozklad v játrech a vstup y vnějšího prostředí)
3. odbourávání glukózy v závislosti na inzulínu
4. přibývání inzulínu v závislosti na koncentraci inzulínu ve slinivce
5. činnost slinivky

kde

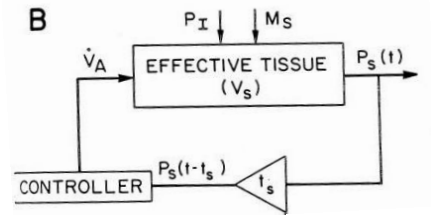
- $G(t)$ koncentrace glukózy v krevní plazmě (mg/dl)
- $I(t)$ koncentrace inzulínu v krevní plazmě ($\mu\text{U/ml}$)
- $x(t)$ odbourávání glukózy způsobený inzulínem
- G_b základní (bazální) úroveň glukózy
- I_b základní (bazální) úroveň inzulínu
- p_1 rychlostní konstanta příjmu glukózy do svalů, jater a tukových tkání nezávislá na inzulínu
- p_2 rychlost poklesu glukózy v tkáních (rezistence tkáně)
- p_3 inzulínově závislá rychlost vstřebávání glukózy v tkáních (senzitivita slinivky)
- n první pokyn pro rozklad inzulínu v krevní plazmě 5.
- h prahová hodnota glukózy, kdy β -buňky pankreatu začínají produkovat inzul. 5.
- γ tempo uvolňování inzulínu z β buněk 5.

G_0 teoretická koncentrace glukózy v krevní plazmě v čase $t = 0$

I_0 teoretická koncentrace insulinu v čase $t = 0$

Model regulace dýchání

- založený na pův. Grodinově modelu uveřejněném v roce 1967
- základní funkcí regulačních mechanismů řídících dýchání je zajistit soulad mezi metabolickými ději v organismu a ventilací plic, tj. dodávkou kyslíku a odvodem oxidu uhličitého = model vyjadřuje závislost parciálního tlaku CO_2 ($p_a\text{CO}_2$) v arteriální krvi na alveolární ventilaci V_a
- zjednodušený princip modelu:
 - model distribuce dýchacích plynů v organismu (řízená soustava)
 - fyziologický regulátor ve ZV (odpovídá dýchacím centřům a ventilačním efektorům)



Model distribuce dýchacích plynů v organismu – složen ze 3 zákl. kompartmentů:

- kompartment plic – zjednodušen a je modelován jako nádoba konstantního objemu s homogenní koncentrací plynů a jednosměrnou ventilací
 - kompartment modelující výměnu dýchacích plynů v ostatních tkáních
 - kompartment mozku, jehož součástí je i subkompartment mozkomíšního moku
- jednotlivé kompartmenty jsou propojeny cirkulující krví

