

DOSPLANERING AV LÄKEMEDEL

Göran Svensson

RE-114

September 1972

TILLHÖR REFERENSBIBLIOTEKET

UTLÄNAS EJ

DOSPLANERING AV LÄKEMEDEL

Examensarbete utfört vid institutionen för
Regleringsteknik, 1972, av: Göran Svensson

Handledare: Per Hagander

ABSTRACT

This work embrace an investigation of a mathematical model of the metabolism of digitalis and an attempt to find a suitable way to determine a dosage regimen.

The model is made in USA at the University of Southern California, USC. It is a compartmentmodel. Some of the characteristics of these models are discussed briefly.

The effect of variations of parameters and behaviour in steady-state are investigated with simulations on an analog computer.

Since the control variables, the doses, are regarded as diracpulses, is the system sampled. As criterion of optimality is a quadratic lossfunktion used. This causes the input to be linear function of the state variables.

The system is not completely deterministic. The disturbances are represented with white noise. In order to estimate the state variables, at the calculation of the dosage regimen, is a Kalmanfilter used.

The system is simulated on a computer to investigate the influence of measuring errors and which feedbackmatrice, that is most suitable.

This work does not lead to any essential improvements of the therapy of digitalis compared with what has been achieved at USC. The greatest problem has been that no reliable relation between the state variables and measurings has been available. With a more suitable model, the method described here would surely be applicable in the calculations of dosage regimens.

SAMMANFATTNING

Det här arbetet omfattar en undersökning av en matematisk modell av digitalismetabolismen och ett försök att finna lämpligt sätt att beräkna dosschema.

Modellen är gjord i USA vid University of Southern California, USC. Det är en compartmentmodell. Några av dess egenskaper behandlas kortfattat.

Inverkan av parametervariationer och uppförande i steady-state undersöks med simuleringar på analogimaskin.

Då insignalerna, doserna, betraktas som diracpulser sampelas systemet. Som kriterium på optimalitet används en kvadratisk förlustfunktion, vilket leder till att insignalen blir en linjär funktion av tillståndsvariablene.

Systemet är ej helt deterministiskt. Störningarna representeras med vitt brus. För att, vid dosberäkningen, estimera tillstånden används Kalmanfiltrering.

Avslutningsvis simuleras systemet för att undersöka inverkan av mätfel och vilken återkopplingsmatris som är lämpligast.

Arbetet leder ej till några väsentliga förbättringar av digitalismedicinering jämfört med vad som uppnåtts vid USC. Det största problemet har varit att det ej funnits något tillförlitligt samband mellan tillståndsvariablene och utsignalen. Med lämpligare modell skulle man emellertid mycket väl kunna använda den metodik, som beskrivs, för att bestämma doseringsschema.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	
INLEDNING	sid 1
KORT MEDICINSK BAKGRUND	2
MATEMATISK MODELL	4
Beskrivning	
Betänkligheter i modellen	
Parametervariationer	
Steady-state styrning	
Mag- tarm- compartment	
SAMPLAT SYSTEM	11
Beräkning av återkopplingsmatris	
Diskussion av mätningar	
Brusmodell	
Val av standardavvikelser	
SIMULERING	15
Dataprogram	
Simuleringsar	
AVSLUTNING	18

INLEDNING

Kan man kombinera reglertechnik och medicin? Ja, varför inte, ty med tanke på att hela människokroppen fungerar som ett system med otaliga återkopplingar och reglerkretsar så faller det sig ganska naturligt att man med hjälp av reglertechnik söker förbättra medicinska behandlingsmetoder.

Det här arbetet har som syfte att undersöka en matematisk modell av digitalisomsättningen i kroppen och att med ledning av modellen finna ett bra (optimalt) sätt att dosera digitalis.

Första avsnittet ger en kort mdeicinsk bakgrund.

Modellen är en compartmentmodell. Denna typ av modell är ganska vanlig vid beskrivning av biomedicinska system. Några av dess egenskaper behandlas kortfattat i samband med undersökningen av modellen.

Systemet transformeras till samplad form, då insignalerna, doserna, betraktas som diracpulser vid dosintervallets början. Som kriterium på optimalitet används en kvadratisk förlustfunktion, vilken skall minimeras.

Detta leder till att insignalen blir en linjär funktion av tillståndsvariablene. Dessa uppskattas med Kalmanfilter.

Arbetet avslutas med simuleringar.

KORT MEDICINSK BAKGRUND

Digitalis är ett läkemedel som ända sedan 1700-talet har använts vid hjärtinsufficiens, och mot rytmrubbingar i hjärtverksamheten. Med hjärtinsufficiens menas att sammandragningen av hjärtmuskeln är otillfredsställande, varför inte tillräcklig mängd blod pumpas från hjärtat; minutvolymen är för liten.

De verksamma beståndsdelarna i digitalis är digitoxin och digoxin.

Deras kemiska struktur visas i figur 1. Den enda skillnaden är att digoxin har en hydroxylgrupp i stället för ett väte på en kolring. Detta medför att digoxin är mer polärt än digitoxin, vilket har betydelse ur eliminationssynpunkt. Polära ämnen utsöndras oftast snabbare än icke polära. I äldre digitalispreparat förekom både digitoxin och digoxin, medan de preparat som används nu oftast innehåller den ena eller andra komponenten,

Ur kontraktionssynpunkt är digitoxin och digoxin likvärdiga. Deras effekt på hjärtmuskeln är ej helt känd men man förmodar att de hämmar den energikrävande process som bygger upp en koncentrationsdifferans för natrium- och kalium-joner, se figur 2.

Digitalis ges oftast i tabletform. Det absorberas då via tarmen. För digitoxin är absorktionen ungefär 100 %-ig, medan digoxin absorberas till 80 - 85 %. Från blodet sprider sig hjärtglykosiderna till andra delar av kroppen som muskler, lever, njure och hjärna. Muskulaturen innehåller den största delen av det digitalis som finns i kroppen vid medicinering, medan mängden i blodet utgör en mindre del. Man antar att koncentrationen i blodet är direkt proportionell mot koncentrationen i hjärtmuskeln. (Egentligen råder troligen ett något olinjärt samband.) Vid normala behandlingar är koncentrationen av digitoxin i blodplasman ungefär 15 - 20 gånger större än koncentrationen av digoxin. Detta beror väsentligen på att digitoxin är bundet till proteinet albumin.

Digitoxin och digoxin avlägsnas från kroppen via njurarna ut i urinen eller omvandlas i levern. Man har funnit att digitoxin har en biologisk halveringstid på ungefär 6 dygn och digoxin på ungefär 1,5 dygn.

I många fall används den dosering av hjärtglykosider som ges i FASS (farmacevtiska specialiteter i Sverige), varvid ett doseringsschema för till exempel digitoxin kan bli; 1 - 1,2 mg initialt sedan 0,1 mg per dag 5 - 6 dagar i veckan. Hjälper ej detta tag 1 - 2 tabletter till per vecka. Denna dosering är ofta för grov.

Man bör framhålla att medicinering med hjärtglykosider är besvärlig. Detta beror bland annat på att preparaten har ett relativt snävt spektrum, smalt koncentrationsintervall inom vilket de har önskad verkan, och att många som behandlas är äldre mäniskor med nedsatt njur och/eller leverfunktion. Följden har blivit att digitalisför-giftning är ganska vanlig. Ungefär 20 % av digitalispatienterna drab-bas av överdosering. För dessa fall gäller också tyvärr att dödlig-heten är hög, upp till 25 %. Framtidsperspektivet är ej heller helt ljust ty antalet intoxikationsfall har på senare år ökat.

För närvarande finns det två metoder med vilka man förhållandevis noggrant kan bestämma koncentrationen av främst digoxin men även digi-toxin i blodplasman, nämligen rubidium- och radioimmun-metoden. Den första har utvecklats till klinisk användbarhet i Lund av Bertler och Redfors. Man kan med båda metoderna mäta koncentrationer ner till 0,2 ng/ml.

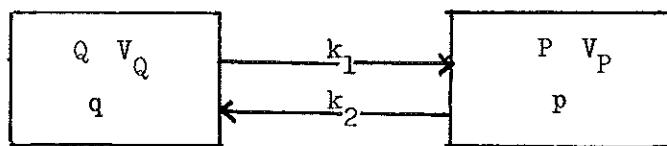
Referenserna [1] [2] [3] avser hela avsnittet.

MATEMATISK MODELL

Det här arbetet bygger på en modell av digitalismetabolismen som är gjord i USA vid University of Southern California (USC) [4] [5]. Det är en så kallad compartmentmodell.

Med compartmentmodeller kan man beskriva biomedicinska förlopp, vilka karakteriseras av att det i kroppen finns områden där de komponenter, som deltar i förloppet, har konstant koncentration och att hastigheten med vilken komponenten överförs till en annan compartment är proportionell mot denna koncentration.

Enkelt exempel:



Q och P är compartments med totalmängden Q respektive P, volymen V_Q respektive V_P och koncentrationen q respektive p. k_1 och k_2 är hastighetskonstanter.

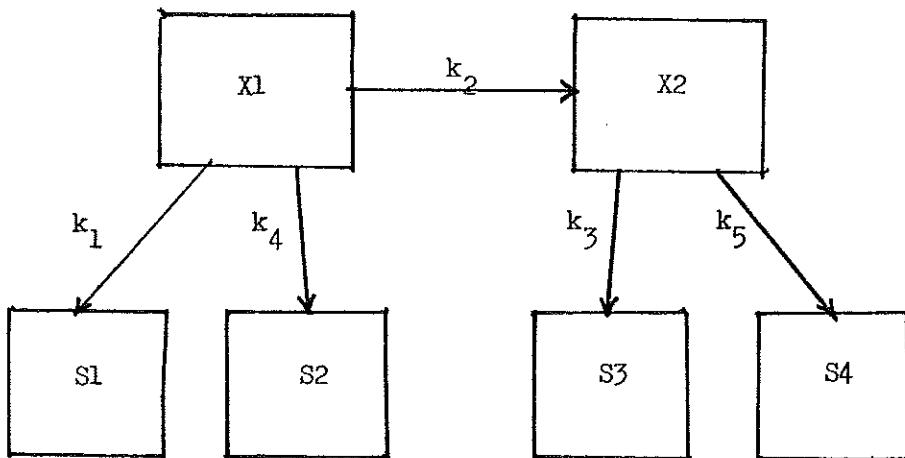
Ekvationerna blir:

$$\frac{dQ}{dt} = -k_1 Q + k_2 P$$

$$\frac{dP}{dt} = k_1 Q - k_2 P$$

De reaktioner eller förlopp det här är fråga om är väsentligen första ordningens kemiska reaktioner som beskrivs av exponentialfunktionen. Använder man koncentrationen i stället för totalmängden får ekvationerna samma form.

USC modellen har följande struktur:



X1 digitoxincompartment, med totalmängden X1.

X2 digoxincompartment, med totalmängden X2.

S1 och S3 compartment för urinutsöndring.

S2 och S4 representerar annan metabolisk omvandling vilken till allra största delen äger rum i levern.

$k = 1, \dots, 5$ är hastighetskonstanter.

Hastighetskonstanterna och upptaget i tarmen har bestämts experimentellt.

Det digitoxinpreparat som används visade sig vid analys bestå av 92 % digitoxin och 8 % digoxin. Studier med tritiummärkt digoxin har givit att det upptas till 80 - 90 % av tarmen. Av en dos U tillföres alltså kroppen 0,92 U digitoxin och 0,068 U digoxin. Under modellbyggandet bestämdes patienternas dagliga utsöndring av digitoxin och digoxin i urinen, för välkända doser digitalis. Dessutom mättes creatinine clearance (CCr), som är ett relevant mått på njurens utsöndringskapacitet av hjärtglykosider.

Följande värden erhölls på konstanterna;

$$k_1 = 0,0354 \text{ dygn}^{-1}$$

$$k_3 = 0,2777 \text{ dygn}^{-1}$$

$$k_4 = 0,0801 - k_2 \text{ dygn}^{-1}$$

$$k_5 = 0,1555 \text{ dygn}^{-1}$$

Utsöndringen via njuren antas proportionell mot CCr det vill säga

$k_1 = 0,0354 \cdot \text{CCr}/\text{CCr normal}$ och $k_3 = 0,2777 \cdot \text{CCr}/\text{CCr normal}$ där CCr normal bestämdes till 105 ml/min. Man har alltså möjlighet att

anpassa modellen till individuella variationer i njurfunktionen. k_2 bestämdes vid en senare undersökning på 4 patienter till $0,0089 \text{ dygn}^{-1}$, med stora individuella variationer.

Vid utarbetandet av modellen har man dessutom gjort följande förutsättningar.

1. 1 mg digitoxin har samma terapeutiska effekt som 1 mg digoxin.
2. Digitoxin absorberas till 100 % och digoxin till 85 %.
3. Digitalistabletterna består av 92 % digitoxin och 8 % digoxin.
4. Patienten har normal elektrolyttjämvikt och leverfunktion.

Antagandet om normal elektrolyttjämvikt kräver i de flesta fall tillskott av kalium, då digitalis verkar diuretiskt. Eventuell nedsatt leverfunktion är vid digitalismedicinering förhållandevis allvarligt

$$\text{då } \frac{k_4}{k_1} = \frac{0,070}{0,035} = 2.$$

Ur modellen erhålls ekvationerna:

$$\dot{X}_1 = - (k_1 + k_2 + k_4) X_1 + 0,92 U_n \delta(t - nT)$$

$$\dot{X}_2 = k_2 X_1 - (k_3 + k_5) X_2 + 0,068 U_n \delta(t - nT)$$

$$n = 0, 1, 2, 3, \dots$$

T dosintervall

U_n dosmängd

Skrivs ekvationerna på den komprimerade formen $\frac{dX}{dt} = AX + BU$ får man,

med $k_1 + k_2 + k_4 = k$ och $k_3 + k_5 = h$, A och B matriserna

$$A = \begin{bmatrix} -k & 0 \\ k_2 & -h \end{bmatrix} \quad \text{respektive} \quad B = \begin{bmatrix} 0,920 \\ 0,068 \end{bmatrix}$$

Med $n = 0$, $X_1(0) = Q_0$, $X_2(0) = P_0$ är lösningen för X_1 och X_2 :

$$X_1 = (Q_0 + 0,92U)e^{-kt} \quad (1)$$

$$X_2 = (P_0 + 0,068U)e^{-ht} + \frac{k_2(Q_0 + 0,92U)}{h - k} (e^{-kt} - e^{-ht}) \quad (2)$$

Vid USC har man med utgångspunkt från ekvationerna gjort ett dataprogram, vilket sedan 1967 används som hjälpmittel vid dosering av digitalis. Användningen av programmet har givit en signifikant nedgång

av överdoseringsfall.

Med dataprogrammet kan man beräkna aktuell mängd digitalis i kroppen om man känner hastighetskonstanterna och föregående dosering. Efter jämförelse mellan observationer på patienten, EKG och så vidare, och framräknad mängd väljer läkaren lämplig nivå av digitalis. Med kännedom om önskad nivå, vilket sorts preparat man vill använda, patientens vikt, längd och C_{Cr} samt tiden mellan doserna kan man sedan med hjälp av programmet erhålla lämpligt doseringsschema.

Varje dos beräknas som skillnaden mellan önskad mängd och av datorn enligt modellen framräknad. Iterationen utföres tills man uppnår "steady-state". Som utskrift får man ett dosschema med doseset uttryckt i decimalbråk av tillgängliga tabletter.

Betänkligheter i modellen

Vad man allmänt önskar av en modell är att den tillräckligt väl beskriver de förlopp man studerar för att man med utgångspunkt från den skall kunna realisera de syften man har.

Den mest allvarliga kritiken man kan rikta mot USC-modellen är att man vid dess användning ej tar hänsyn till att absorbtionen av digitalis i högsta grad är individuell. Antagandet om normal leverfunktion skulle också kunna få allvarliga följer vid digitoxinmedicinering ($k_4/k_1=2$), men förmodligen används ej modellen vid dosplanering till patienter med rubbad leverfunktion. Vidare verkar själva bestämningen av hastighetskonstanterna, genom mätningar i urinen, vara behäftad med svagheter.

Att bruket av modellen medfört signifikanta förbättringar är väl närmast tecken på att medicineringen dessförinnan varit alltför förenklad. Det bör också påpekas att man numera oftast använder ren digoxin vid hjärtinsufficiens. Att likväl en kombinerad digitoxin-digoxin-modell studeras beror på att man då får med de möjligheter som finns. Det är sedan enkelt att ta fram en beskrivning av enbart digoxin eller digitoxin. Ur studiesynpunkt är en modell med två compartments också mer givande.

Parametervariationer

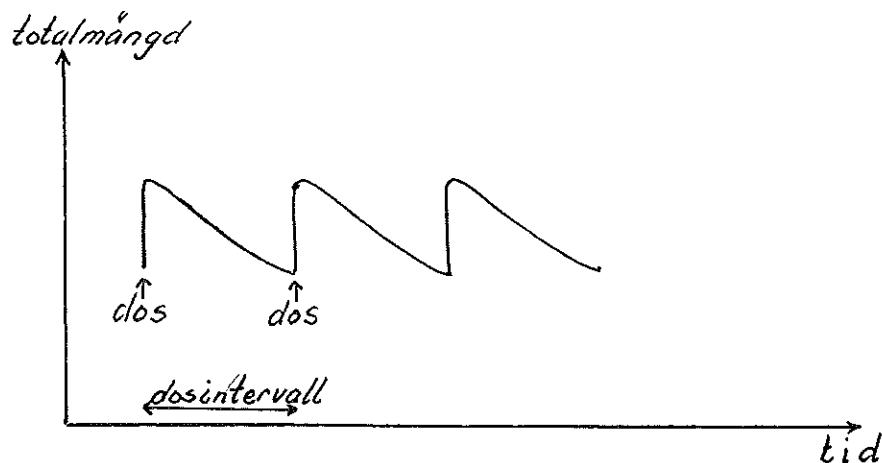
Inverkan av variationer i C_{Cr} och k₂ på enkla ursköljningsförlopp har undersökts med hjälp av analogimaskin. Något godtyckligt lät jag 50 ≤ C_{Cr} ≤ 140 ml/min och 0 ≤ k₂ ≤ 0,0200 dygn⁻¹. Enbart maximum, minimum och normalvärdet undersöktes. Initialtillståndet kan ha uppnåtts antingen genom föregående medicinering eller med en intravenös dos.

Ingen ytterligare dos ges. Resultaten redovisas i diagram 1, 2 och 3, använda värden i tabell 1. Kopplingsschema redovisas i figur 5.

Ur diagrammen fås att förändringar i C_{Cr} ej inverkar väsentligt på X₁ medan däremot digoxinutsöndringen ganska kraftigt påverkas av både C_{Cr} och k₂. Eftersom X₂ bara utgör ungefär 4 % av totalmängden digitalis blir summan X₁ + X₂ liksom X₁ relativt okänslig för förändringar i creatinine clearance och hastigheten i omvandlingen av digitoxin till digoxin. Jämför även under steady-state styrning.

Steady-state styrning

Vid medicinering får koncentrationen eller totalmängden ungefär följande tidsförlopp i steady-state:



Det gäller också att en specifik dos för varje patient ger en viss nivå av medicinen i fråga. Som mått på denna nivå, börvärdet, har i det här arbetet valts mängden omedelbart innan en dos ges.

Med börvärdet X_B = Q₀ + P₀, X₁(nT) = Q₀ och X₂(nT) = P₀, n = 0,1,2,..., får man med (1) och (2).

$$XB = Q_o + P_o$$

$$Q_o = Q_o e^{-kT} + 0,92UB e^{-kT}$$

$$P_o = (P_o + 0,068UB)e^{-hT} + \frac{k_2(Q_o + 0,92UB)}{h-k} (e^{-kT} - e^{-hT})$$

Dessa ekvationer ger:

$$Q_o = \frac{0,92UB}{e^{kT} - 1}$$

$$P_o = XB - \frac{0,92UB}{e^{kT} - 1}$$

$$UB = \frac{XB(1 - e^{-hT})}{\frac{0,92(1 - e^{-hT})}{e^{kT} - 1} + 0,068e^{-hT} + 0,92k^2 \frac{(1 - e^{-(h-k)T})}{(h-k)(1 - e^{-kT})}}$$

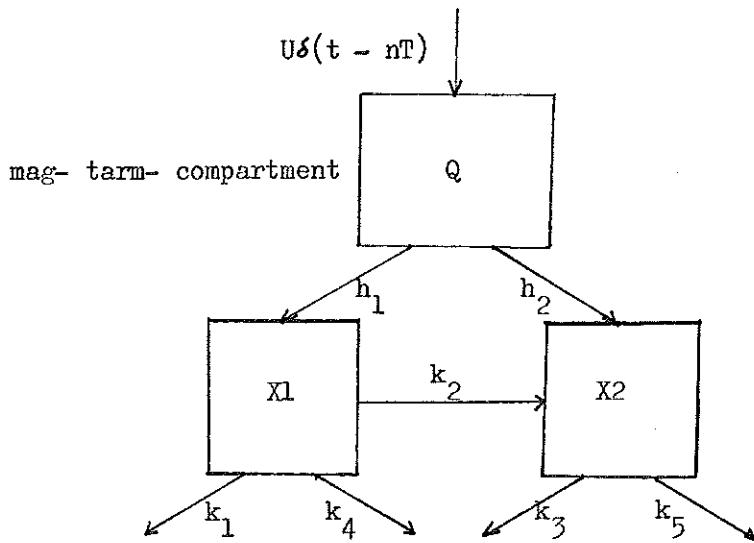
Simuleringar på analogimaskinen av systemet i steady-state redovisas i diagram 4, värden i tabell 2.

Systemet har även simulerats för att undersöka njurfunktionens inverkan på digitalisnivån i steady-state, se diagram 5. Som steady-statetillstånd används kombination 2 i tabell 2. Ur diagrammet får man att en 50 %-ig reduktion av utsöndringen via njuren leder till att digitalisnivån efter 5 till 6 dygn stigit 10 %, efter 10 till 12 dygn ungefär 15 %. Med tanke på den hårda digitalisterapi som drivs numera kan denna ökning mycket väl resultera i en intoxikation. Unerhållsdosen U ges vid simuleringen som en puls med höjd V och längd T, varvid produkten VT utgör aktuell dosmängd. Pulsen realiseras på analogimaskinen med hjälp av en sinusgenerator och en reläkomparator, se kopplingsschema.

Mag- tarm- compartment

I USC-modellen tas inte hänsyn till själva absorptionsförloppet. För att undersöka dess inverkan tillfogades en mag- tarm- compartment.

Modellen blir då:



De viktigaste ekvationerna:

$$\dot{Q} = -hQ + U\delta(t - nT)$$

$$\dot{X}_1 = h_1 Q - (k_1 + k_2 + k_4)X_1$$

$$\dot{X}_2 = h_2 Q + k_2 X_1 - (k_3 + k_5)X_2$$

$$h_1 = 0,92h$$

$$h_2 = 0,068h$$

Vid simuleringen har hastighetskonstanten h anpassats med ledning av mätta absorptionsförlopp för digoxin [2]. Enligt [2] fås maximum i blodplasmakoncentrationen cirka en timma efter det dosen intagits, se figur 3. Ett värde på $h = 20$ gav ungefär detta, se diagram 6 och tabell 2. Jämförelse med föregående simulering (diagram 4) ger att den enda skillnaden är att överslängen, helt naturligt, minskar något då man tar hänsyn till absorptionsförlloppet.

På samma sätt som tidigare får man att underhållsdosen vid steady-state styrning blir $UB = f(\text{hastighetskonstanter}, T) \cdot XB$. Funktionen f har för rimliga dosintervall ett värde som är mycket nära det som beräknats enligt ovan. Detta på grund av att hastighetskonstanten h är stor. Ur dosberäkningssynpunkt kan därför absorptionsförloppets inverkan försummas.

SAMPLAT SYSTEM

Beräkning av återkopplingsmatris

På grund av att mätningar liksom dosintag görs vid diskreta tidpunkter är det lämpligt att övergå till samplad form.

Då det kontinuerliga systemet

$$\frac{dX}{dt} = AX + BZ$$

$$Y = CX$$

samplas transformeras ekvationerna till

$$X(t + T) = \phi X(t) + \Gamma U(t) \quad (3)$$

$$Y(t) = CX(t) \quad (4)$$

där T är tiden mellan samplingspunkterna, i detta fall ett dosintervall.

$$\phi = e^{AT}$$

$$\Gamma U(t) = \int_t^{t+T} e^{A(t+s)} BZ(s) ds$$

Med $Z(t) = U(nT) \delta(t - nT)$, dirac-puls vid tiden $t+$, fås

$$\Gamma = \phi B$$

Som kriterium på systemets optimalitet används förlustfunktionen

$$\int_0^\infty X_d^T Q_1 X_d dt + \sum_{t=0}^\infty U_d^T(t) Q_2 U_d(t) \quad \text{där}$$

$$X_d = X - XB$$

$$U_d = U - UB$$

Man skall alltså minimera avvikelsen från den önskade digitalisnivån i kroppen liksom avvikelsen från den dos, UB, som ger nivån XB.

Matriserna Q_1 och Q_2 är mått på de så kallade straff man lägger på X_d respektive U_d . Storleksförhållandet mellan dem anger vilken avvikelse man är mest angelägen att minimera.

Integralen i förlustfunktionen överförs till en summa med hjälp av systemekvationerna (3) och (4). Insignalen är ju en dirac-puls varför

$$X(\tau) = \phi(\tau, t) X(t) + \phi(\tau, t) B U(t) \quad \text{där}$$

$$\phi(\tau, t) = e^{A(\tau - t)}$$

Man får

$$\int_{t_0}^{\tau} X^T(\tau) Q_1 X(\tau) d\tau = \sum_{t=t_0}^{t+\tau} \left[\int_t^{t+\tau} (X^T \phi^T Q_1 \phi X + 2 X^T \phi^T Q_1 \phi B U + U^T B^T \phi^T Q_1 \phi B U) d\tau \right]$$

Detta ger

$$Q_{1D} = \int_t^{t+\tau} X^T \phi^T Q_1 \phi X d\tau$$

$$Q_{12D} = Q_{1D} B$$

$$Q_{2D} = Q_2 + B^T Q_{1D} B$$

I alla fall som redovisas har som A matris använts

$$A = \begin{bmatrix} -0,1155 & 0 \\ 0,0100 & -0,4332 \end{bmatrix} \quad \text{och som B matris } B = \begin{bmatrix} 0,920 \\ 0,068 \end{bmatrix}$$

det vill säga CCR = 105 ml/min och $k_2 = 0,0100 \text{ dygn}^{-1}$.

Inte heller i fortsättningen kommer CCR eller k_2 att varieras. Detta beror ej på att variationerna är försumbara utan på att de ej ger något principiellt nytt. Dosintervallet är hela tiden 1 dygn.

För att beräkna den styrlag, U, som ger minimum används dynamisk programmering. Styrlagen har formen $U(t) = -L(t) X(t)$. Med oändlig horisont på förlustintegralen blir L konstant i tiden.

Beräkningarna har utförts på datamaskin varvid ett tillgängligt standardprogram utnyttjats [6].

Olika val av Q_1 och Q_2 och de med dessa erhållna återkopplingsmatriserna redovisas i tabell 3.

Diskussion av mätningar

Om X_1 och X_2 hade varit mätbara utan fel så hade dosplaneringen i det närmaste varit löst. Så enkelt är det emellertid inte. Man kan visserligen mäta, men enbart digitaliskoncentrationen i blodplasma ej totalmängden i kroppen. Mellan dessa storheter har man visserligen i USA

försökt finna ett samband, figur 4, men med de stora individuella variationer som förekommer är det, enligt min mening, ej särskilt användbart. Det är alltså inte, med nuvarande kunskaper, direkt meningsfyllt att ta hänsyn till mätningar vid dosplanering, åtminstone inte om man utgår från USC-modellen.

För att kunna utnyttja mätningarna i plasma borde man förmodligen göra en ny modell, i vilken man som tillståndsvariabel har plasma-koncentrationen i stället för totalmängden.

När man mäter med rubidiummetoden erhåller man summan av digitoxin- och digoxin-koncentrationen i blodplasma, det vill säga matrisen C i $Y = CX$ är $C = \begin{bmatrix} 1 & 1 \end{bmatrix}$. Med radioimmunmetoden kan man mäta varje glykosid för sig, det vill säga $C = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$. Detta skulle emeller-

tid kräva två stycken mätningar, vilket förmodligen, åtminstone vid digitalisterapi, är onödigt kostsamt eftersom den ytterligare information man får är liten.

Brusmodell

Det fysikaliska systemet är inte helt deterministiskt utan det finns slumpmässiga störningar på det. Tabletterna till exempel innehåller ej exakt uppgiven mängd och mätningarna är också behäftade med fel. Dessa störningar kan väl representeras av så kallat vitt brus. Detta är en stokastisk process vars amplitud är normalfördelad med medelvärdet noll och valbar standardavvikelse.

Systemet kan skrivas:

$$X(t + T) = \Phi X(t) + \Gamma U(t) + e(t)$$

$$Y(t) = CX(t) + v(t)$$

där $e(t)$ och $v(t)$ är av varandra oberoende, normalfördelat vitt brus.

På systemet ligger även mellan doserna störningar. Dessa utgörs av dygnsrytm och variationer i humör, kost och så vidare. En del av dessa störningar är ej helt slumptade utan har troligen ett sinusliknande förlopp. Då tidsperioden för dessa förlopp är mindre än dosintervallet och då man enbart betraktar tillstånden vid varje dos är användningen,

av vitt brus även här, fullt försvarbar.

Val av standardavvikelse

Enligt läkemedelsföretag är standardavvikelsen på digitoxintabletterna 2 till 3 viktsprocent.

Det brus som lagts på tillståndsvektorn har något godtyckligt erhållit följande standardavvikelse: X1 0,005, X2 0,0005.

För att på något sätt ta hänsyn till det okända sambandet mellan mätningarna av digitaliskoncentrationen i blodplasma och totalmängden, har mätfelets standardavvikelse fått anta flera värden nämligen 0,2, 0,4 och 1,0. Basvärdet 0,2 har valts med ledning av ett ganska grovt resonemang. Den minsta mätbara mängden är 0,2 ng/ml. Sannolikt farlig koncentration är 2 ng/ml och däröver. Man kan alltså uppskatta felet till 10 till 20 %. Som börvärde vid simuleringarna har 1 använts, varför standardavvikelsen blir ungefär 0,2.

Initialvärdena $X(0)$ har åtminstone då de är skilda från noll en viss osäkerhet. Deras standardavvikelse har valts till 0,2, lika med den minsta standardavvikelsen för mätningarna.

SIMULERING

Dataprogram

För att undersöka vilken återkopplingsmatris som är lämpligast och inverkan av olika störningar, främst mätfel, har systemet simulerats på datamaskin.

I programmet itereras systemekvationerna ett önskat antal gånger mellan varje dos. Denna beräknas som $U = UB - L\Delta X$ där $\Delta X = \hat{X} - XB$. Börvärdena XB och UB är indata till programmet. XB väljs och sedan beräknas UB ur systemekvationerna (3) och (4). X är en uppskattning av tillståndet X . Denna görs med ett så kallat Kalmanfilter:

$$\hat{X}(t + T) = \phi\hat{X}(t) + K(t)(Y(t) - C\hat{X}(t)) + \Gamma U(t).$$

Under förutsättning, att man kan mäta, och att störningarna på systemet kan representeras med vitt brus, kan man visa att den bästa rekonstruktionen av X erhålls just med ett Kalmanfilter, med tidsvariabeln K . Den bästa i den meningen att estimationsfelet $\tilde{X} = X - \hat{X}$ har minimal varians. Dess medelvärde är noll.

Med matrisen K viktas, i varje samplingspunkt, informationen från mätningarna med den prediktion som fås med systemekvationerna. Detta görs så att man drar maximal nytta av sina mätningar vid uppskattningen av tillståndsvariablene.

Mätvärdena, Y , simuleras i programmet. De beräknas som $Y = CX$ där $C = [1 \ 1]$.

Den erhållna dosen U anpassas till enligt FASS befintliga dosmöjligheter för digitoxin, vilket är multiplar av 0,1 mg. Avkortningen av U sker enkelt. Om $0,05 < U \leq 0,15$ blir dosen 0,1 och så vidare.

Simuleringen kan genomföras ett valfritt antal dygn med olika dosintervall. Detta har vid dessa simuleringar varit ett dygn.

Att ett relativt långt dosintervall valts, beror på, att detta ger vissa medicinska fördelar. Ett långt dosintervall medför stor underhållsdos. Eftersom absorbtionen är snabb får man med en kraftig dos en förhållandeviis stor koncentrationsökning strax efter dosen intagits. Denna ökning är vid oförändrad metabolism helt ofarlig. Om dock ändrat till exempel njurens utsöndringsförmåga skulle avta så

resulterar detta i en sakta stigande digitalisnivå. Med stora koncentrationstoppar strax efter dosintaget, uppträder då symptom som illamående, kräkningar och eventuellt diarre, innan den stigande nivån resulterar i en allvarlig intoxikation. För att förhindra en sådan får man sedan, givetvis, anpassa doseringen till den nya situationen.

Simuleringar

Vid alla simuleringarna används ett som börvärde på digitalisnivån. Den har sorten mg, vilket är helt realistiskt både enligt USC-modellen och FASS.

Med $T = 1$ och $XB = 1$ får man underhållsdosen, UB, till 0,1278 mg. Begynnelsevärdena på tillståndsvariablene här i de flesta fall varit noll. Den första dosen blir då stor, varför den vid medicinsk behandling kan intas i två eller tre mindre doser något efter varandra. Under simuleringarna ges hela dosen vid det först samplingsintervallets början.

Resultaten av simuleringarna redovisas i diagram 7 - 16, värden i tabell 4.

Ur diagrammen 7 - 11 fås att de Q-matrizer som ger $L = \begin{pmatrix} 1,016 & 0,052 \end{pmatrix}$ medför den bästa insvängningen och anpassningen till börvärdet. Valet av återkopplingsmatris är dock i högsta grad subjektivt. Eventuellt är det lämpligare med längsammare insvängning, för att få lägre initialdoser. Man får då använda en återkopplingsmatris med mindre komponenter.

Simuleringar med varierande noggrannhet i mätningarna ger att mätfelets storlek ej inverkar väsentligt på digitalisnivån, se diagram 12 - 14. Detta beror på att man vid estimeringen av tillstånden med Kalmanfiltret tar hänsyn till mätningarna i proportion till dess noggrannhet. Ju sämre mätningar desto mindre blir matrisen $K(t)$ och desto mer bestäms uppskattningen av själva modellen.

Systemet har också simulerats utan återkoppling det vill säga man ger enbart underhållsdos. Startvärdet $X(0)$ är här större än XB . Ur diagram 15 fås att nedgången till börvärdet nås efter endast 4 dygn, se diagram 16. Någon betydande skillnad i anpassningen till börvärdet

efter insvängningen märks emellertid inte. Detta beror på att de störningar som lagts på systemet är små relativt nivå och dosmängd. Om en betydligt kraftigare förändring av nivån skulle inträffa kommer i princip det förlopp som simulerats att upprepas.

Orsaken till att samplingspunkterna ej ansluter helt till börvärdet är att de dosmöjligheter som finns uppvisar alltför stora skillnader relativt UB, antingen 30 % för lite (0,1 mg), eller 70 % för mycket (0,2 mg). Hade XB varit anpassat till ett börvärde på dosen på 0,1 mg skulle kurvorna uppvisat ett mycket jämnare tidsförlopp, se diagram 15.

AVSLUTNING

Det här arbetet ger inga större förbättringar av digitalismedicinering jämfört med vad som uppmäts vid USC, trots att mätningar utnyttjats, och mer avancerad reglertechnik används. Den stora stötestenen är att det ej funnits något tillförlitligt samband mellan de relativt goda mätningarna av digitaliskoncentrationen i blodplasma och totalmängden i kroppen. Den bästa lösningen på problemet vore troligen att utarbeta en ny modell där man relaterade de två bäst kända storheterna, dos och plasmakoncentration, till varandra, i stället för som i USC-modellen, dos och totalmängd. Detta skulle man sannolikt enkelt kunna göra till exempel med hjälp av identifiering, eventuellt för varje patient. När modellen väl är bestämd kan man sedan finna lämpligt doserings-schema med den här beskrivna metodiken.

Tabell 1

Kurva nr	$k_1[\text{dygn}^{-1}]$	$k_2[\text{dygn}^{-1}]$	$k_3[\text{dygn}^{-1}]$	$k_4[\text{dygn}^{-1}]$	$k_5[\text{dygn}^{-1}]$
1	0.0168	0.0000	0.1320	0.0801	0.1555
2	0.0168	0.0100	0.1320	0.0701	0.1555
3	0.0168	0.0200	0.1320	0.0601	0.1555
4	0.0354	0.0000	0.2777	0.0801	0.1555
5	0.0354	0.0100	0.2777	0.0701	0.1555
6	0.0354	0.0200	0.2777	0.0601	0.1555
7	0.0472	0.0000	0.3700	0.0801	0.1555
8	0.0472	0.0100	0.3700	0.0701	0.1555
9	0.0472	0.0200	0.3700	0.0601	0.1555

Tabell 2

Kurva nr	$k_1[\text{dygn}^{-1}]$	$k_2[\text{dygn}^{-1}]$	$k_3[\text{dygn}^{-1}]$	$k_4[\text{dygn}^{-1}]$	$k_5[\text{dygn}^{-1}]$	$X_B[\text{mängd}]$	[rel.]	$U_B[\text{mängd}]$	[rel.]
1	0.0472	0.0000	0.3700	0.0801	0.1555	0.880 U	0.128 U		
2	0.0354	0.0100	0.2777	0.0701	0.1555	0.895 U	0.114 U		
3	0.0168	0.0200	0.1320	0.0601	0.1555	0.920 U	0.092 U		

Tabell 3

Q ₁		Q ₂	SAMPLAT	SYSTEM
X ₁	X ₂	U	L(1)	L(2)
1	0.01	1.00	0.586	0.0002
1	0.01	0.50	0.724	0.0003
1	0.10	1.00	0.586	0.0026
1	0.10	0.50	0.724	0.0034
1	1.00	1.00	0.586	0.0263
1	1.00	0.50	0.724	0.0342
1	1.00	0.10	0.962	0.0487
1	1.00	0.05	1.016	0.0520
1	1.00	0.01	1.068	0.0553

Tabell 4

DIAGRAM	L(1)	L(2)	σ _{MÄT}	X(0)
7 a,b	0.584	0.0263	0.2	0.0 0.0
8 a,b	0.724	0.0003	0.2	0.0 0.0
9 a,b	0.962	0.0487	0.2	0.0 0.0
10 a,b	1.016	0.0520	0.2	0.0 0.0
11 a,b	1.068	0.0553	0.2	0.0 0.0
12 a,b	1.016	0.0487	0.2	0.0 0.0
13 a,b	1.016	0.0487	0.4	0.0 0.0
14 a,b	1.016	0.0487	1.0	0.0 0.0
15 a,b	0.000	0.0000	0.2	1.4 0.06
16 a,b	1.016	0.0487	0.2	1.4 0.06

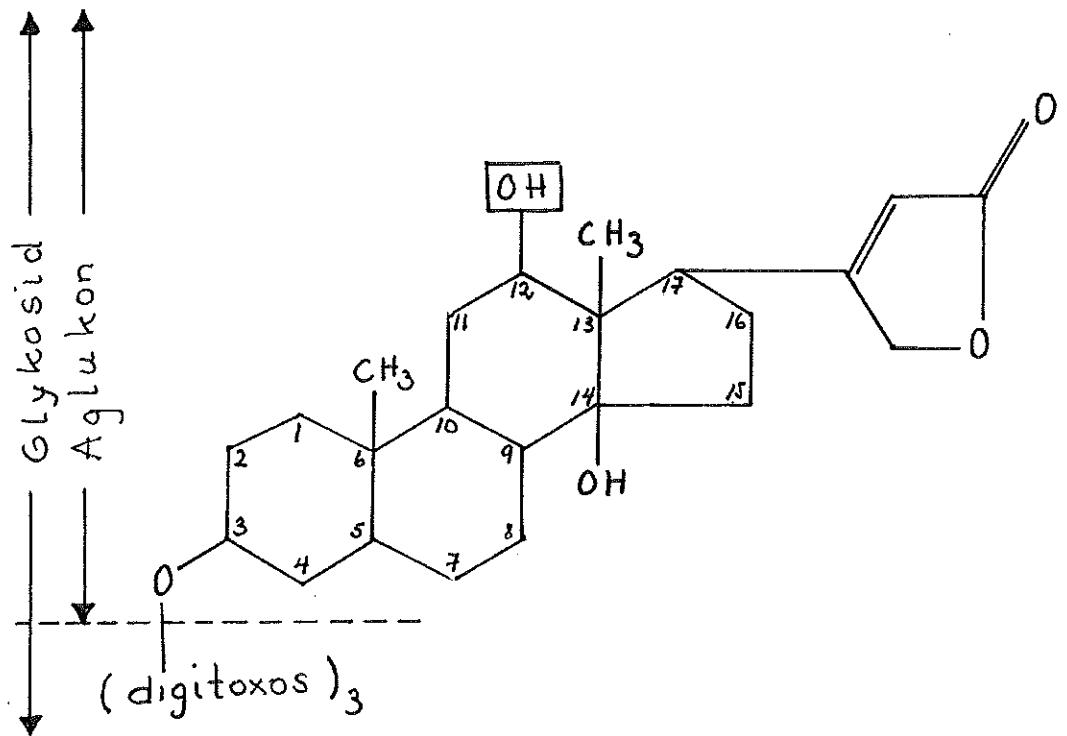
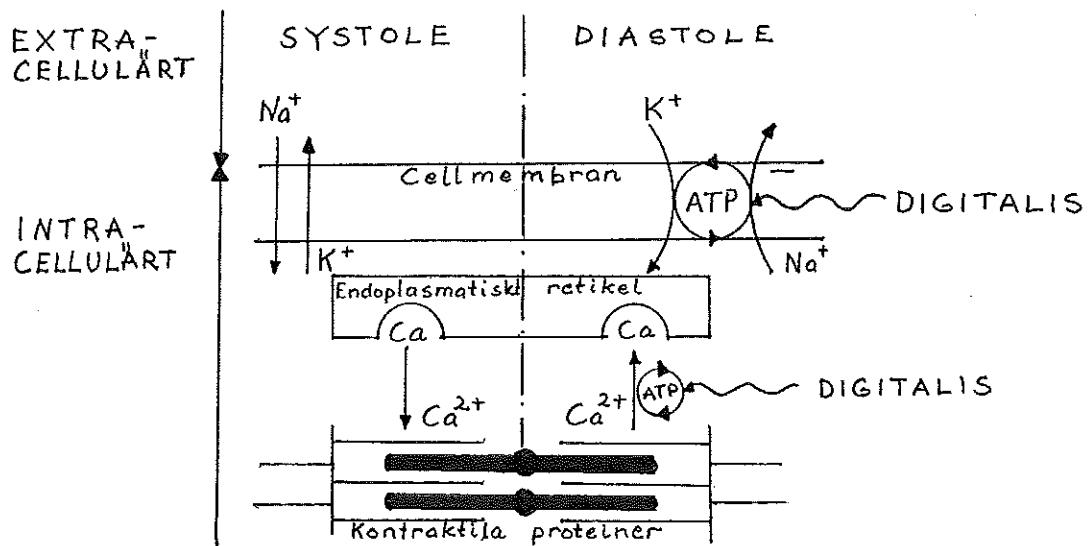
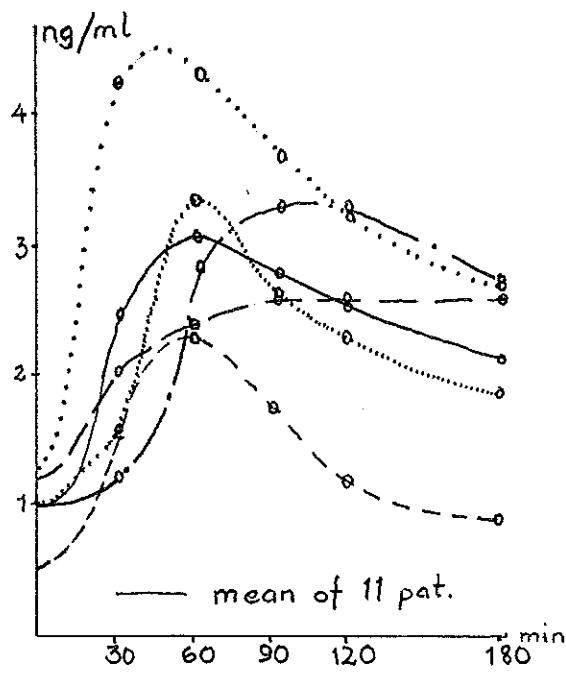


Figure 1

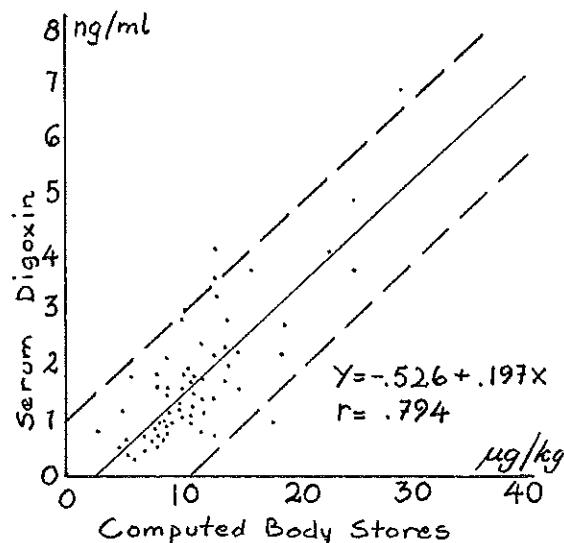


Figur 2. Schematisk framställning av förloppet under hjärtecykeln.

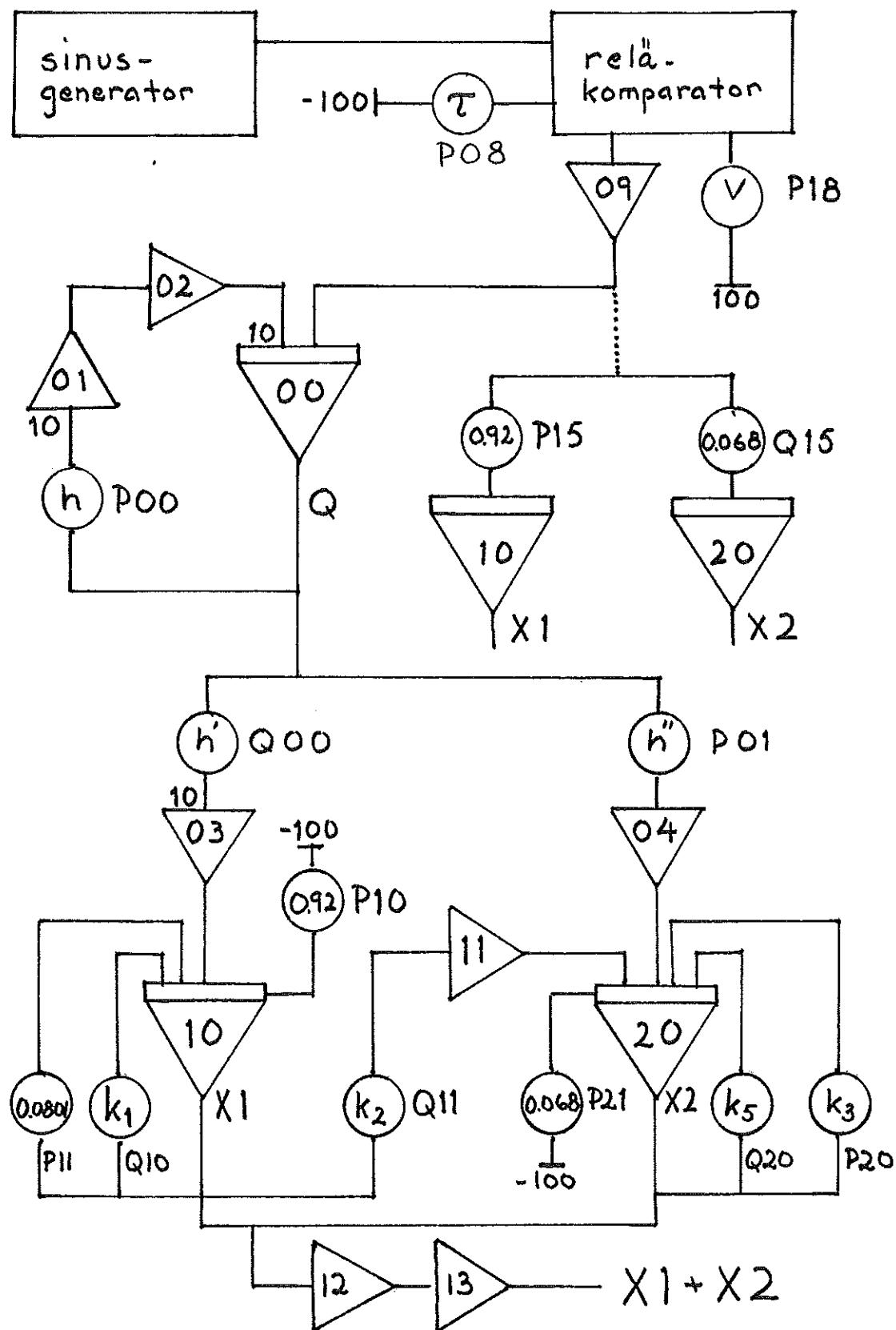
1. Systole: Passiv transport av Na^+ och K^+ . Ökningen av Na^+ intracellulärt gör att Ca^{2+} frisätts från endoplasmatiska retiklet och blir tillgängligt för de kontraktila proteinerna. En kontraktion initieras.
2. Diastole: Ca^{2+} transportereras aktivt tillbaka till endoplasmatiska retiklet. Na^+ transportereras samtidigt aktivt ut ur och K^+ in i cellen med hjälp av membranpumpen. Den initiala jonfördelningen återställs till nästa depolarisation. Digitalisglykosiderna hämmar membranpumpen. Eventuellt utövar de även en hämmande effekt på den aktiva transporten av Ca^{2+} intracellulärt.



Figur 3



Figur 4



Figur 5

R E F E R E N S E R

- [1] Bertler, Redfors: Något om digitalis. *Draco pro Medico*, 8:1971.
- [2] Bertler, Redfors: Kliniska aspekter på digitalisbehandling. *Draco pro Medico*, 3:1972.
- [3] Böttiger: Digitalisintoxikationens klinik och kinetik. *Läkartidningen*, 11:1972.
- [4] Jelliffe, Buell, Kalaba, Sridhar, Rockwell: Mathematical Biosciences, 6:1970.
- [5] Jelliffe, Buell, Kalaba, Sridhar, Rockwell: Mathematical Biosciences, 9:1970.
- [6] Mårtensson K.: Linear Quadratic Control Package Part II - The Discrete Problem. Report 6904, Febr. 1969. Lund Institute of Technology, Division of Automatic Control Lund, Sweden.

Diagram 1 $X_1 + X_2$. Urskölningsskuror med parameter variation enligt tabell 1.

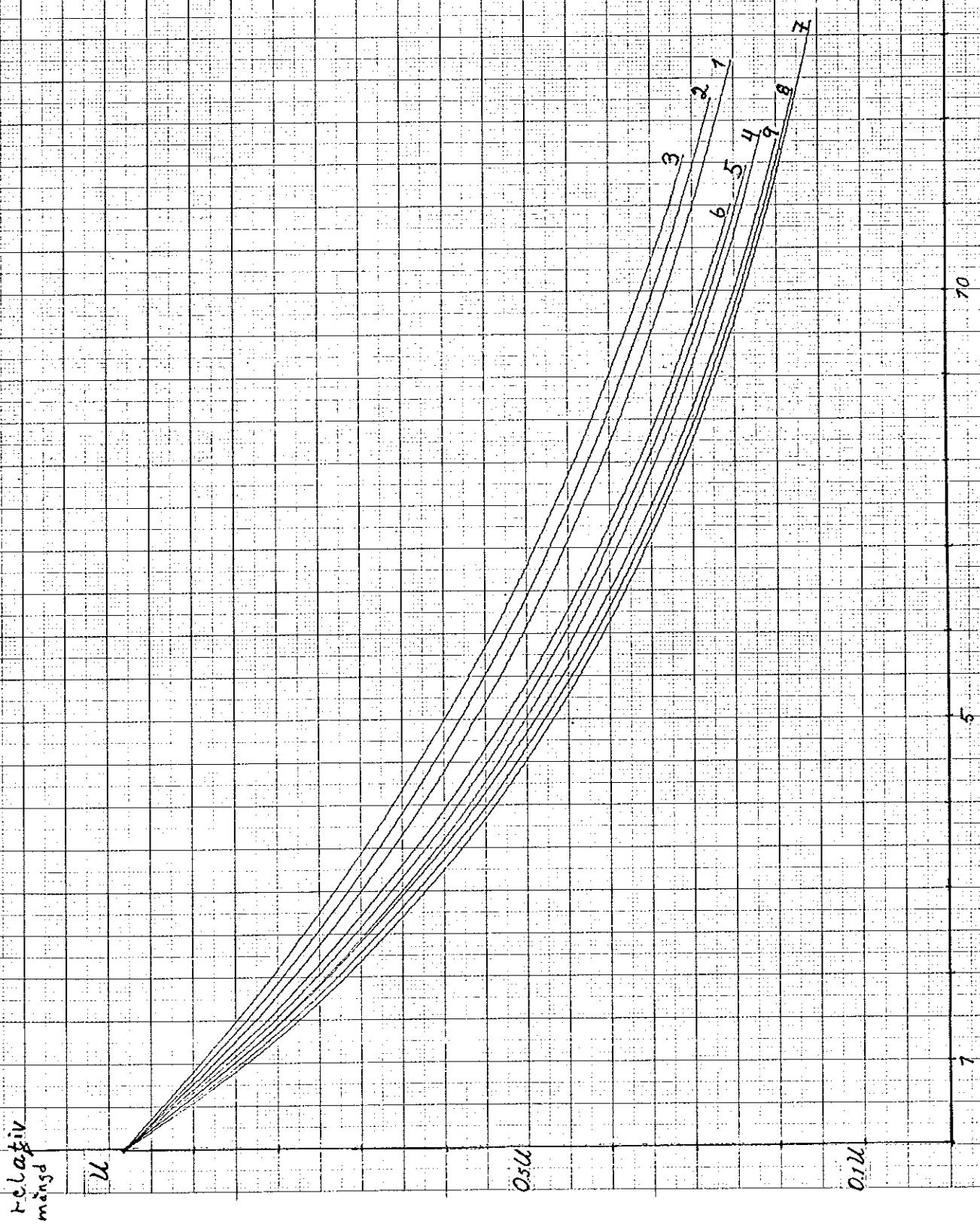


Diagram 2 XI. Utsköljningskurvor med parametervariation enligt tabell 7



Diagram 3 : X2. Ursköljningskurvor med
Parametervariationer
enligt tabell 1

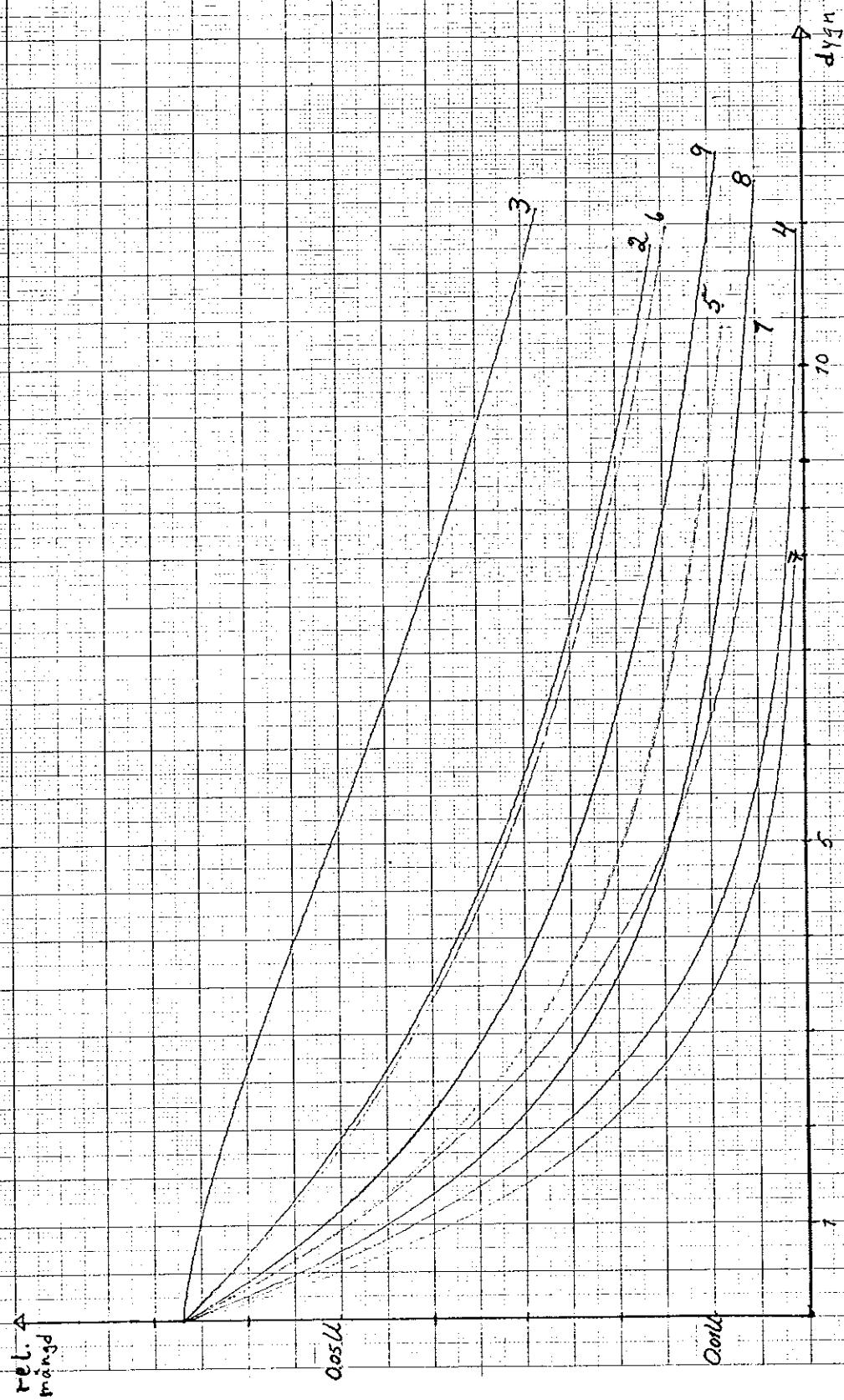


Diagram 4 K₁ & K₂. Steady-state

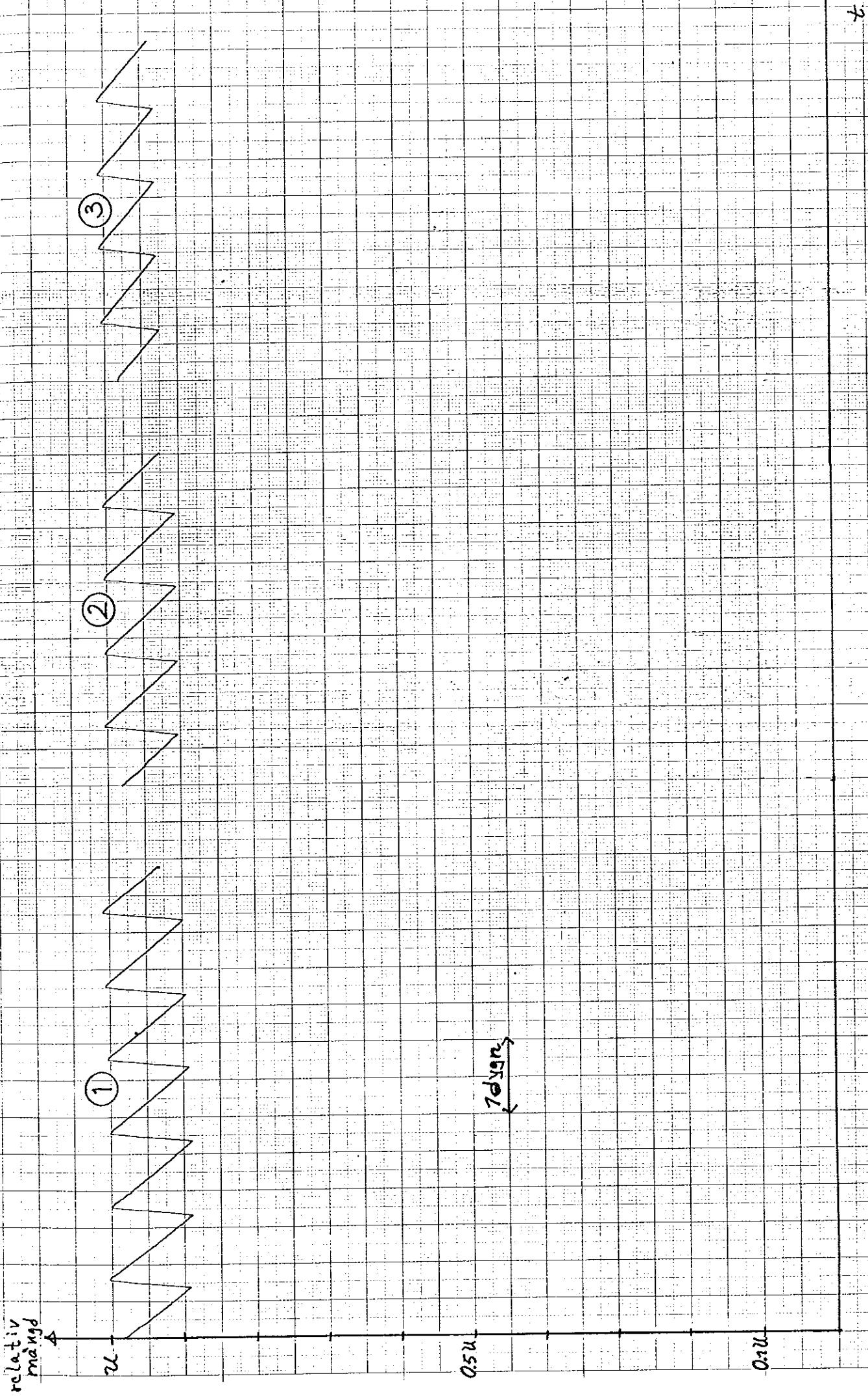


Diagram 5. $y_1 + y_2$. Variertet nijfunktior

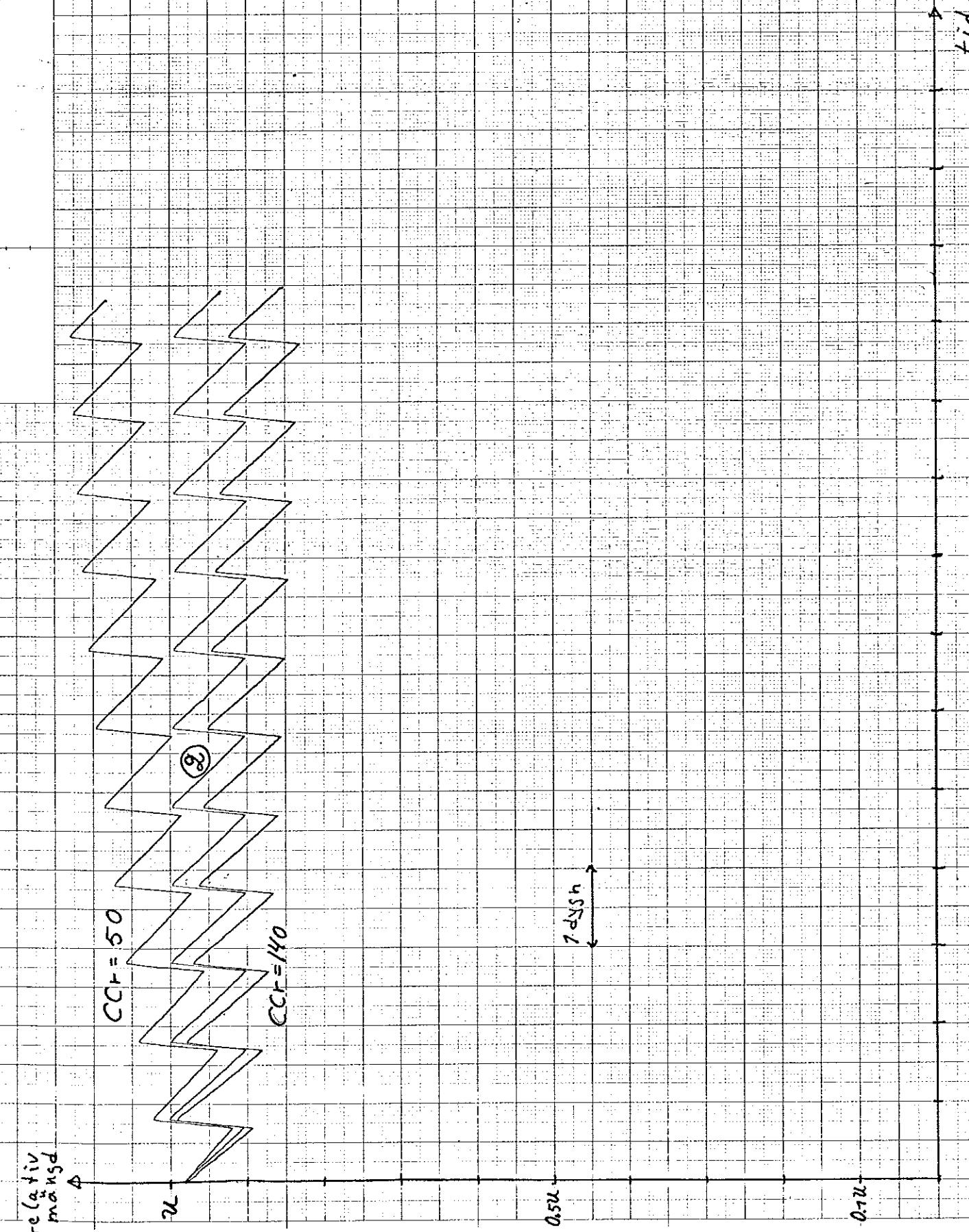


Diagram 6 x_1+x_2 . Steady-state.
Mag-tarn-compartment

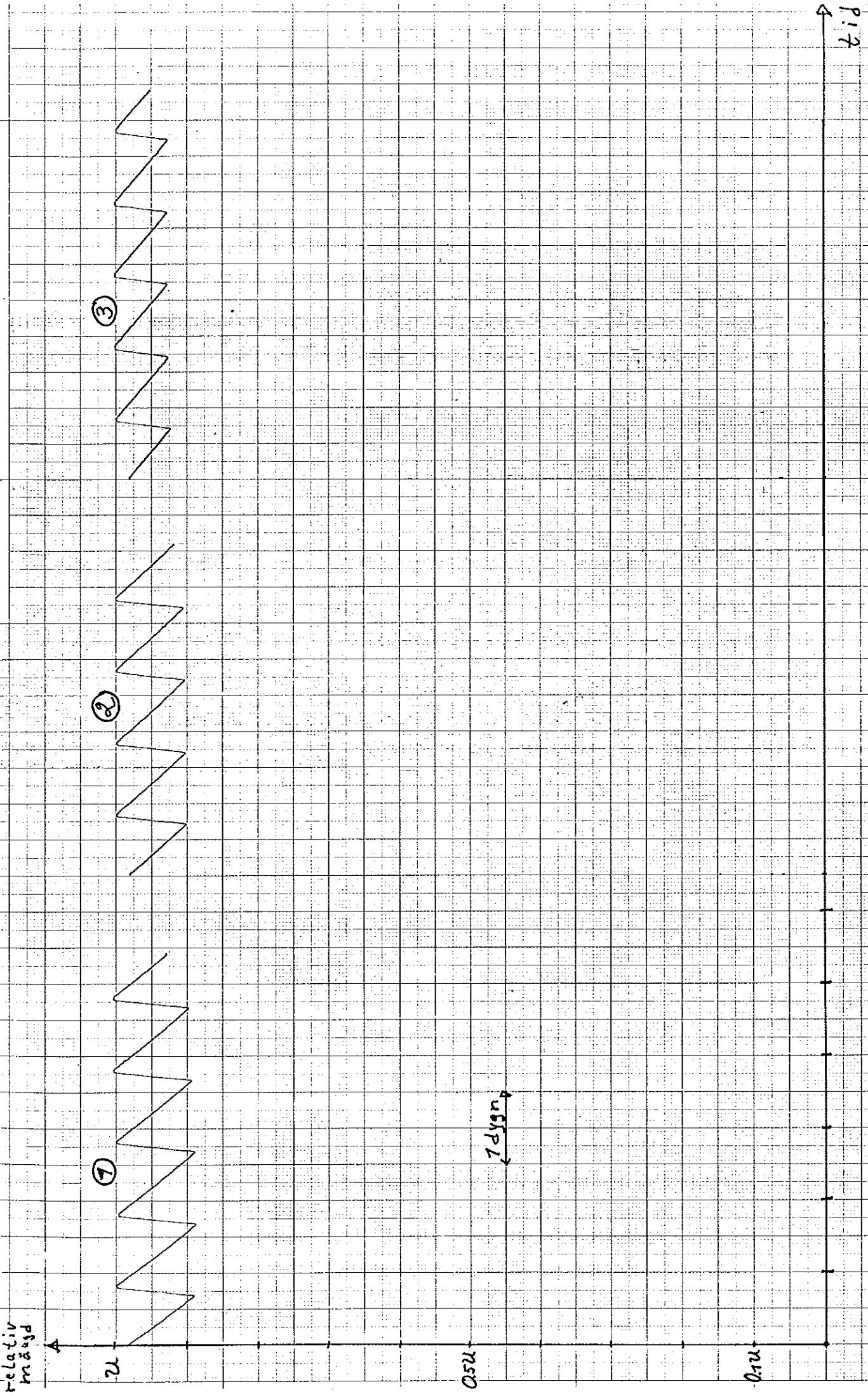
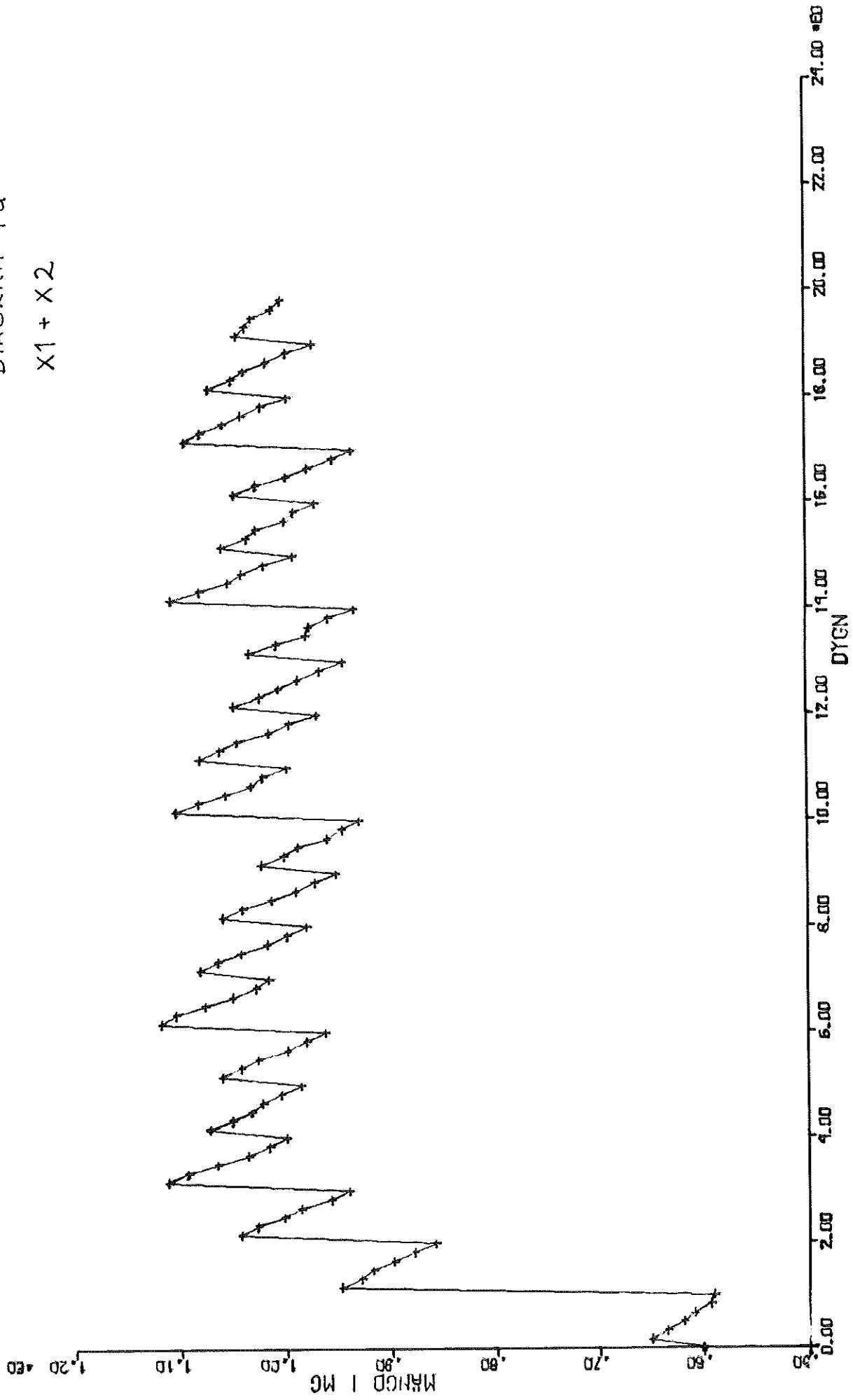


DIAGRAM 7a

$$x_1 + x_2$$



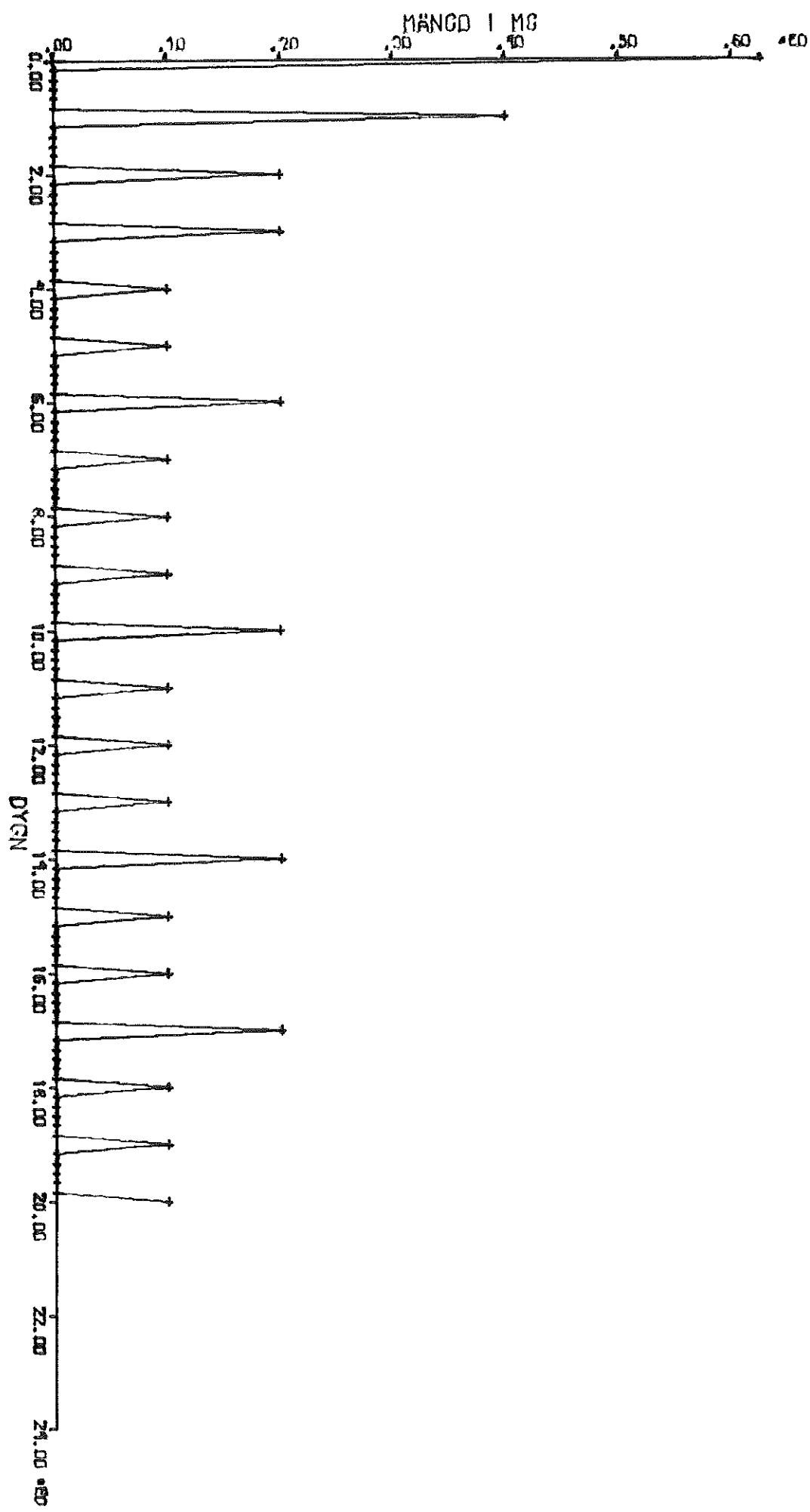


DIAGRAM 76
μ

22.00 21.00 20.00 19.00 18.00 17.00 16.00 15.00 14.00 13.00 12.00 11.00 10.00 9.00 8.00 7.00 6.00 5.00 4.00 3.00 2.00 1.00 0.00

DIAGRAM 8A

X1 + X2

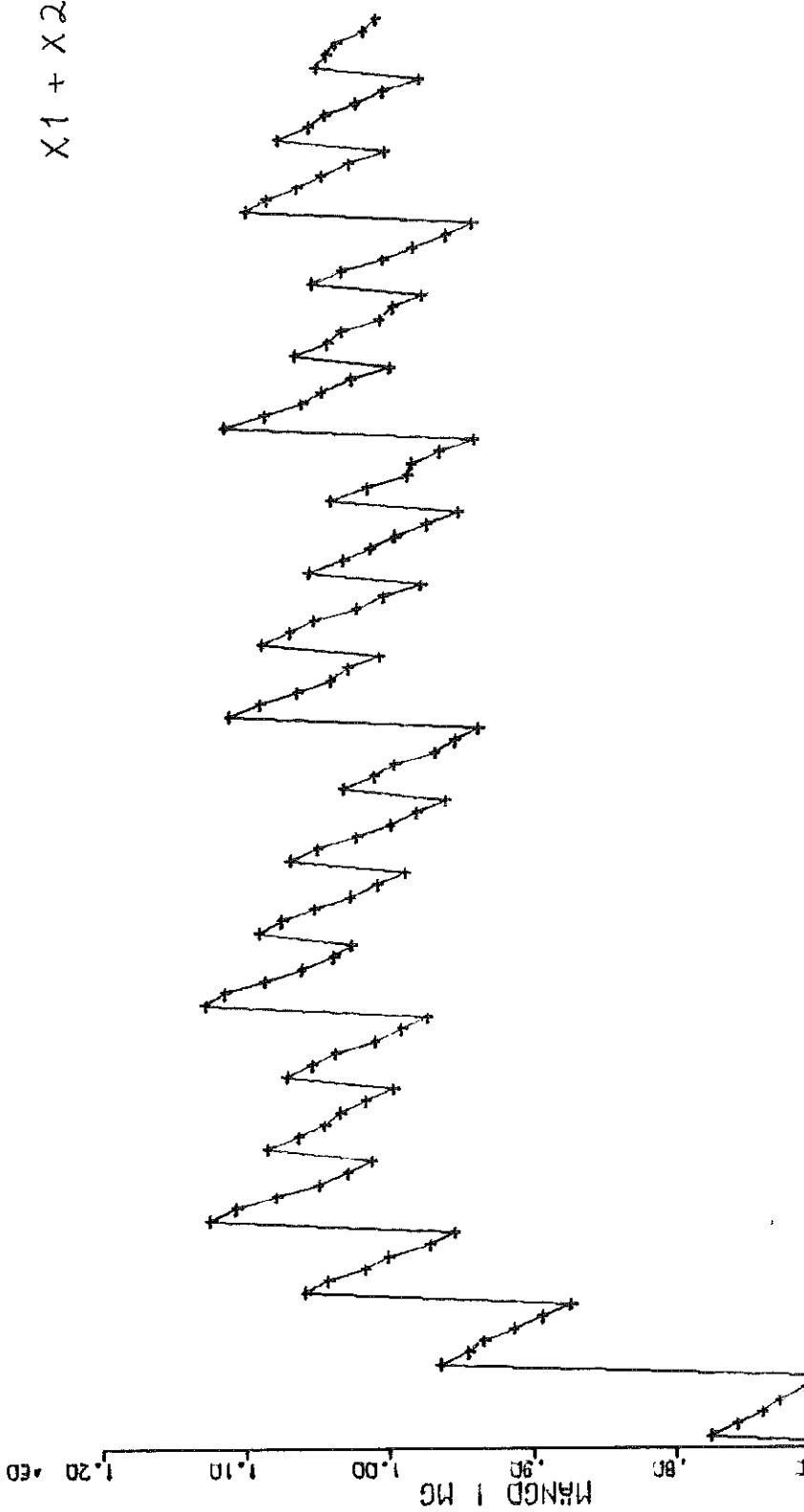
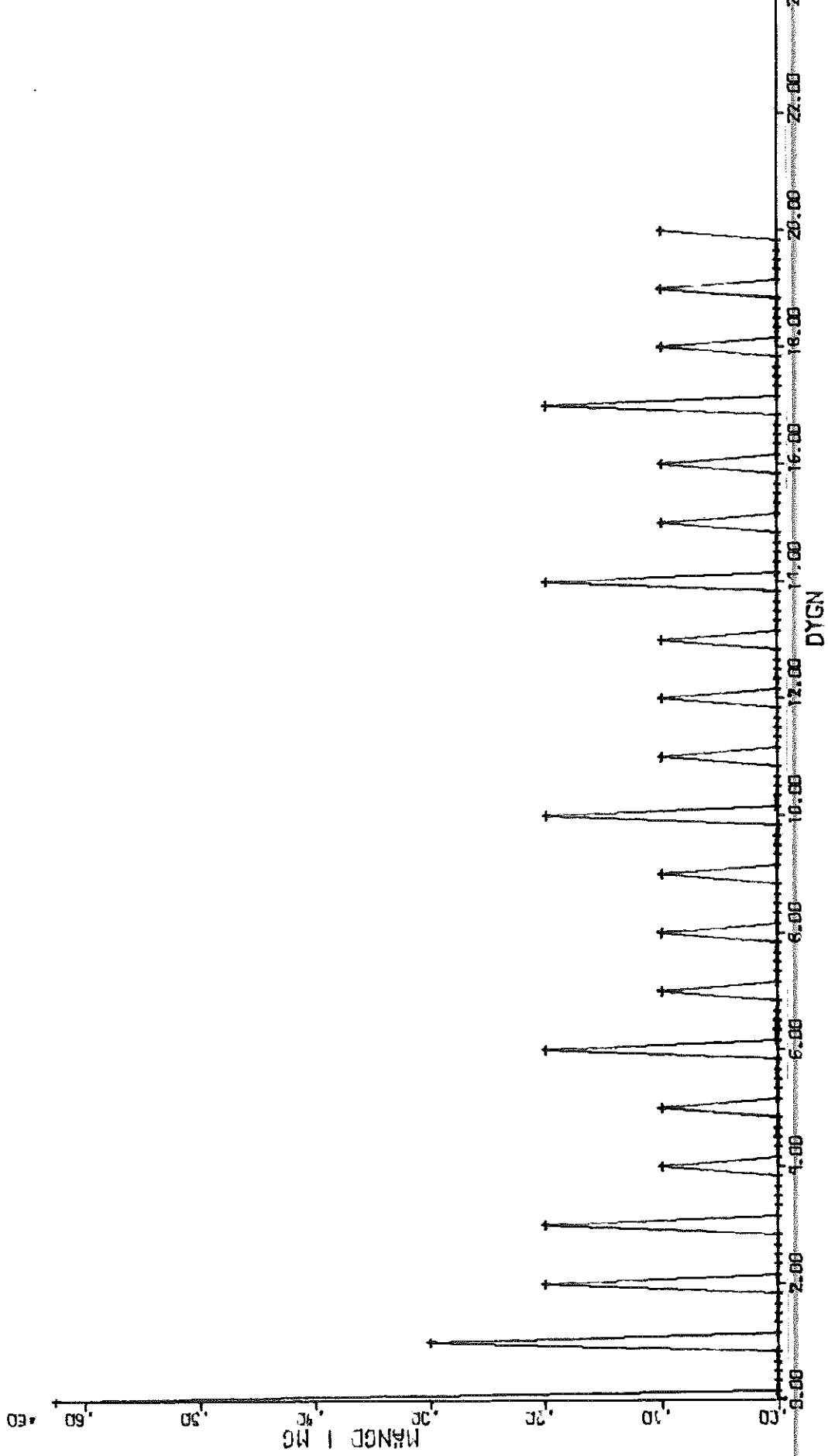


DIAGRAM 8b

U



DYGN

DIAGRAM qa

$X_1 + X_2$

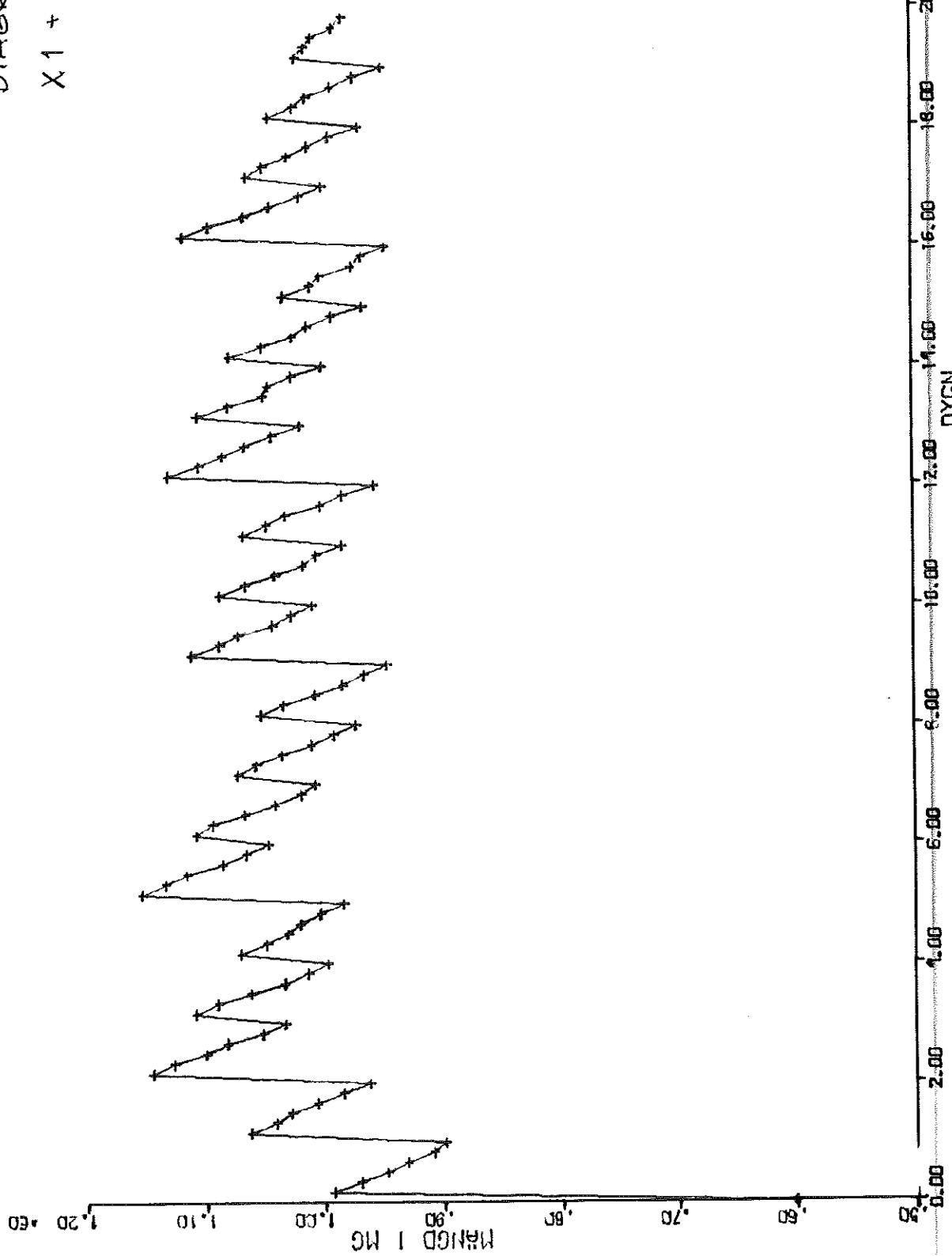


DIAGRAM 9b

u

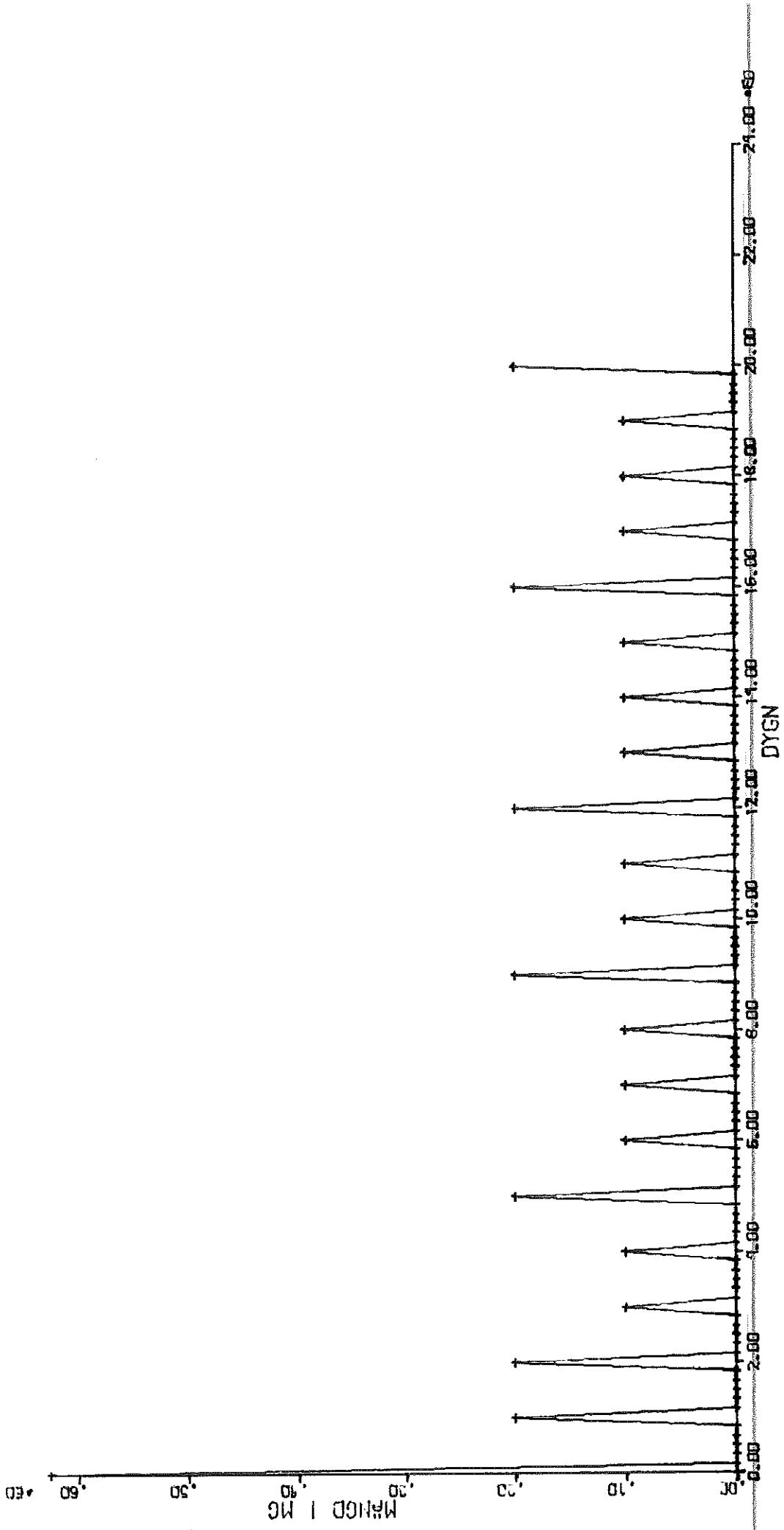
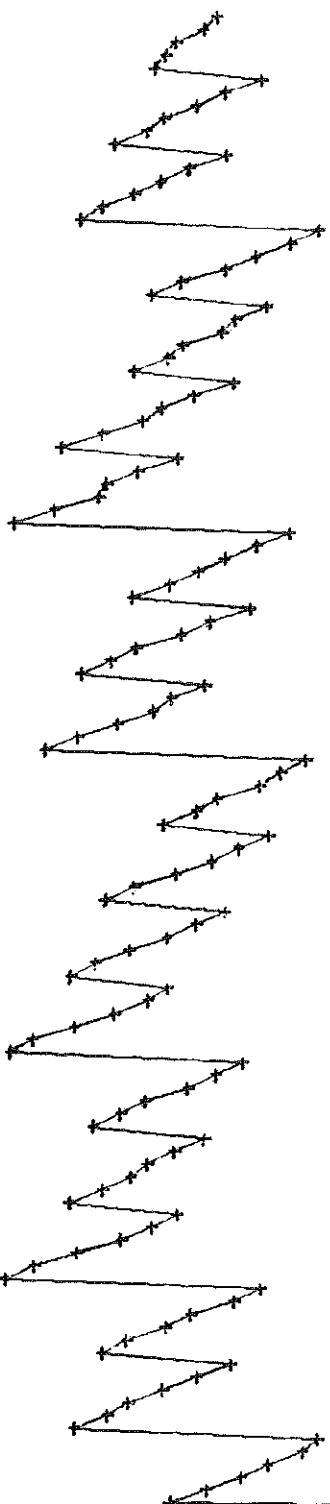


DIAGRAM 10a

X1 + X2



MANGD 1 MG

DYGN

29.00 28.00 27.00 26.00 25.00 24.00 23.00 22.00 21.00 20.00 19.00 18.00

DIAGRAM 106

ν

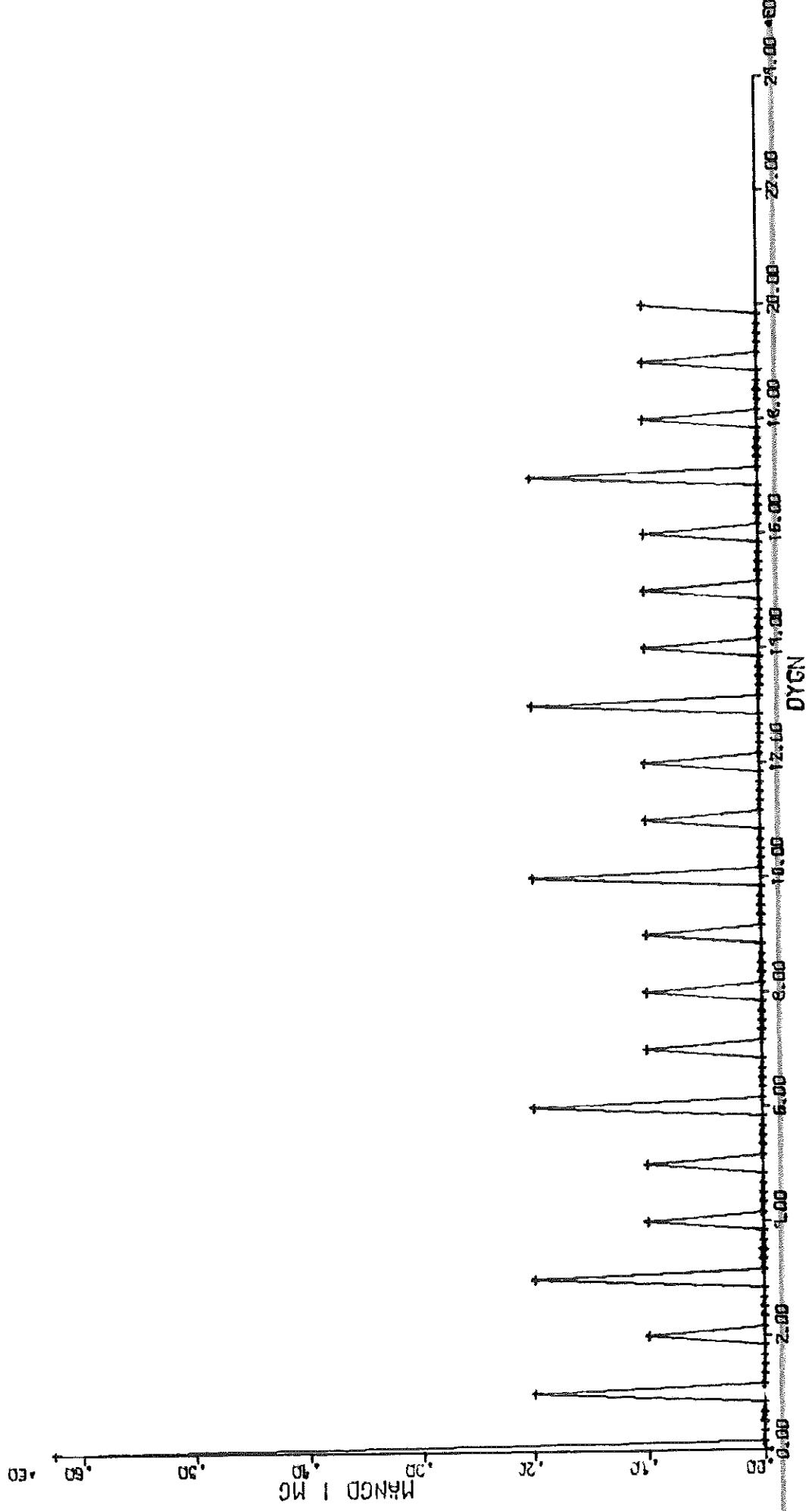


DIAGRAM 11a
 $x_1 + x_2$

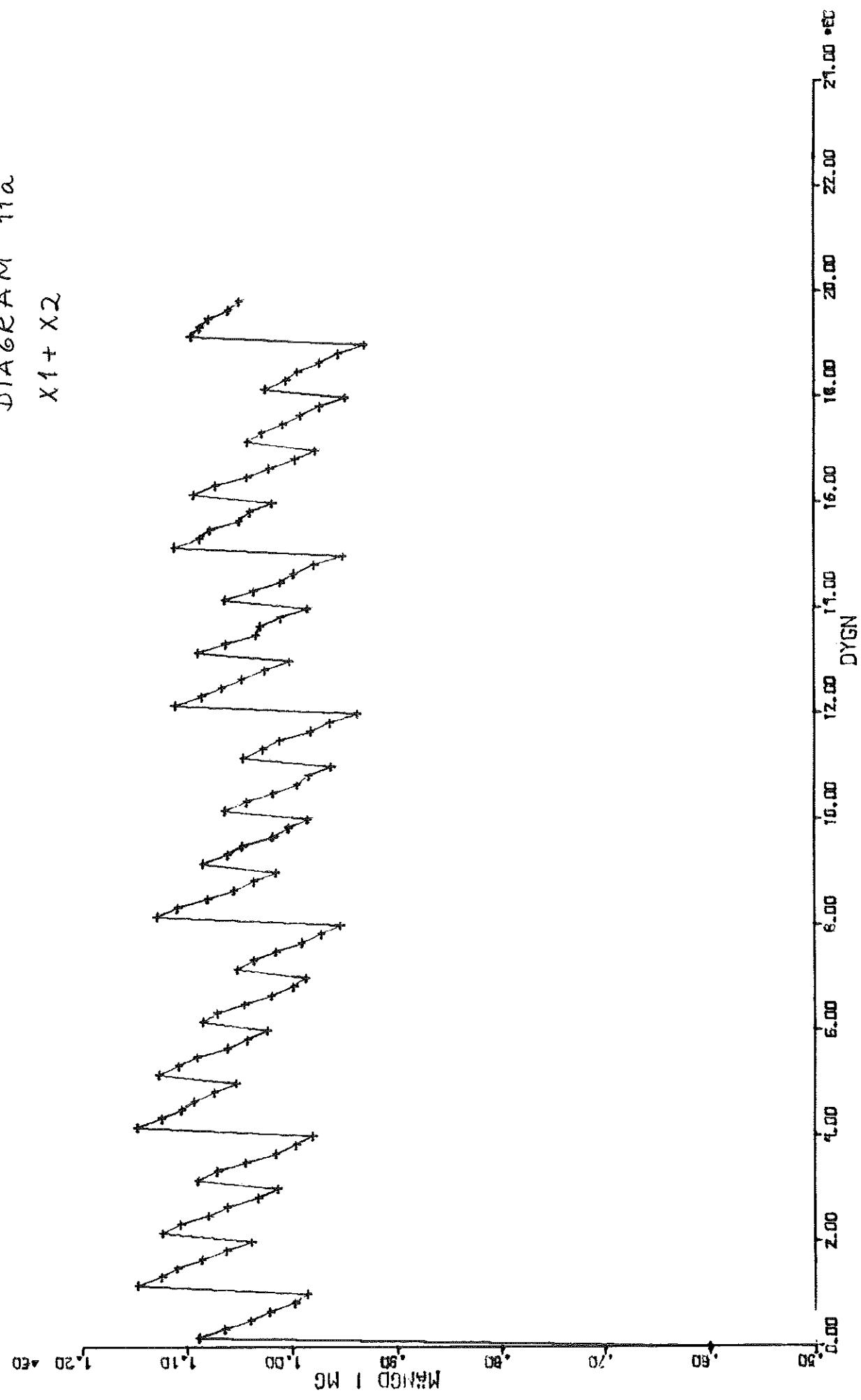


DIAGRAM 11b
 μ

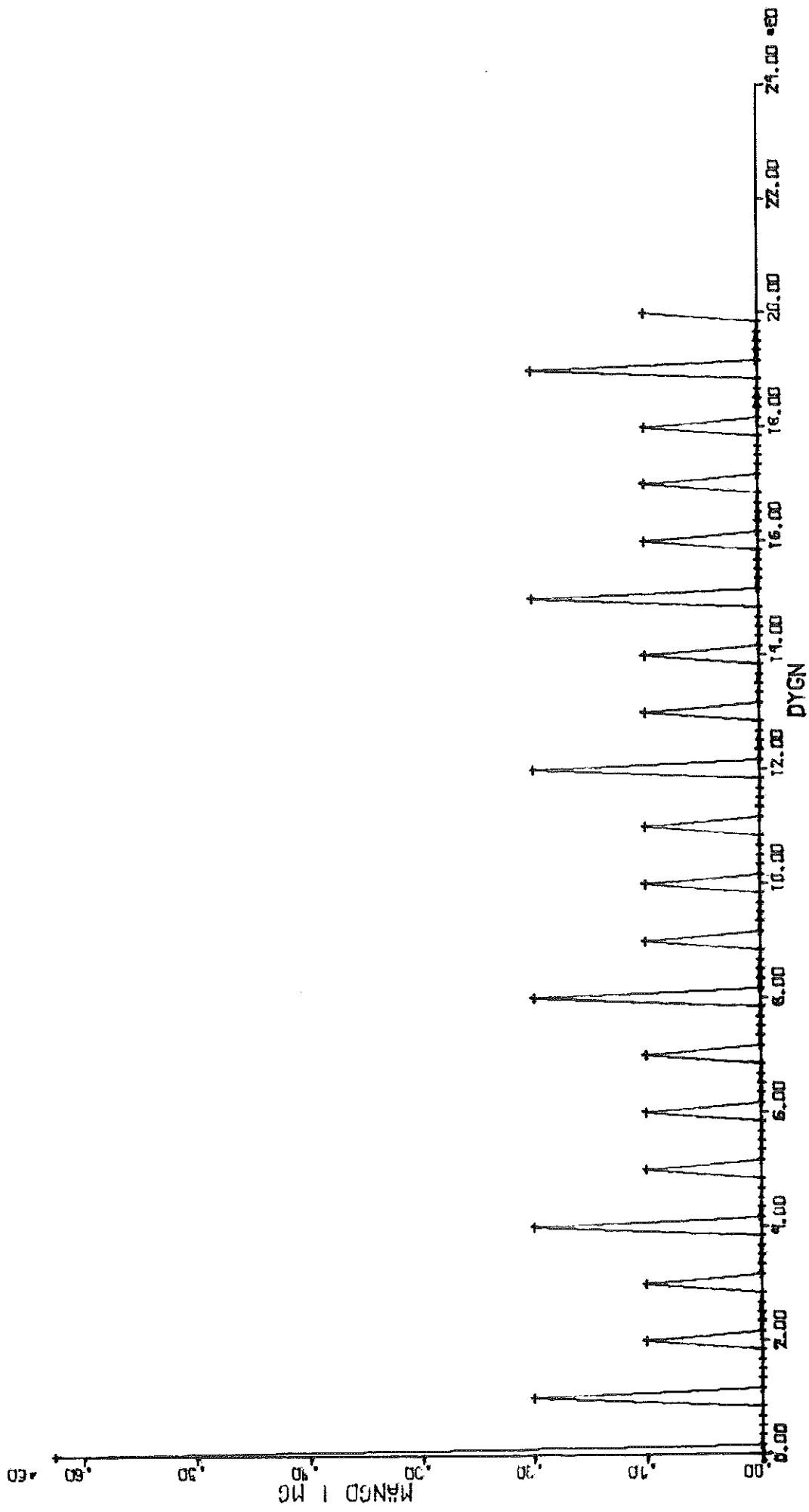
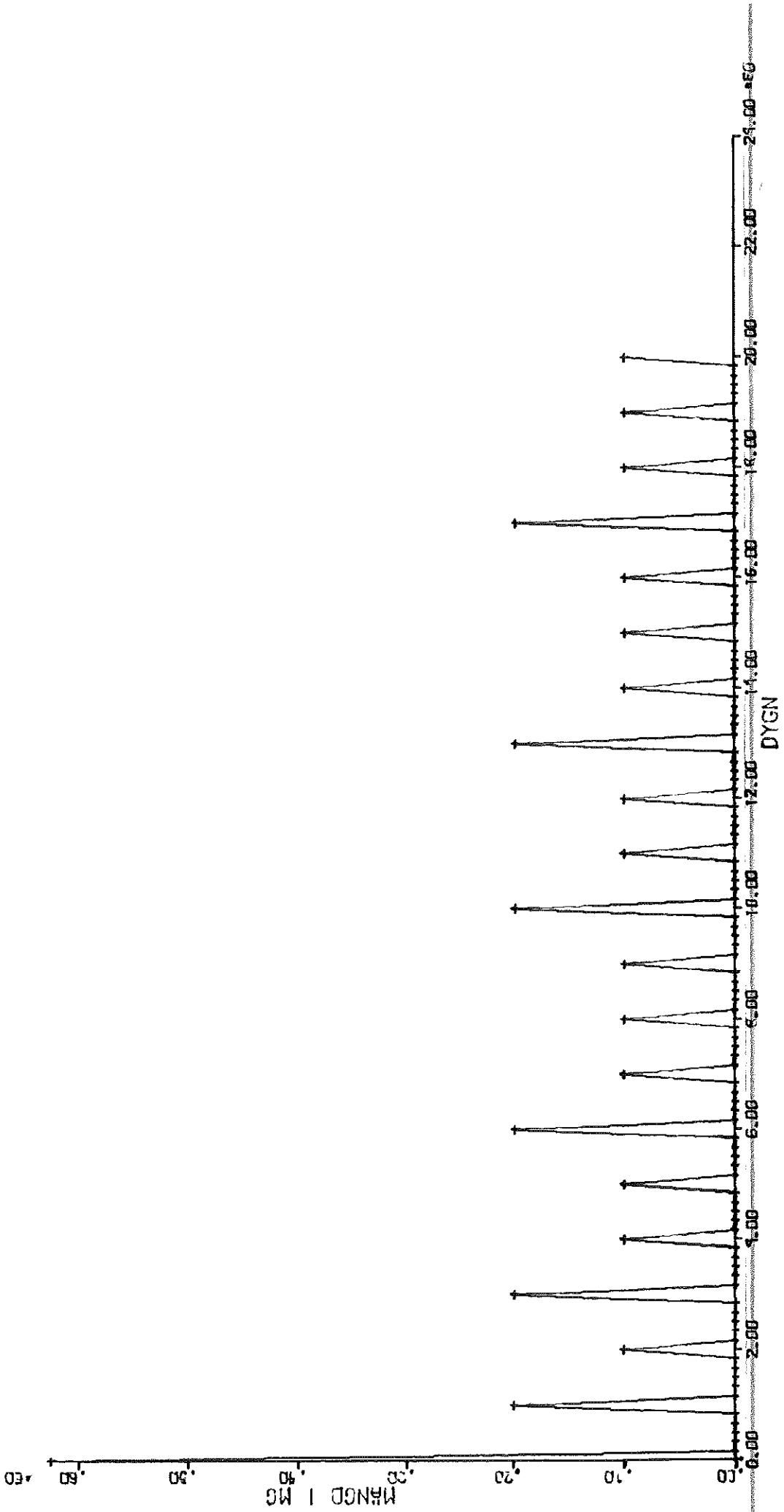


DIAGRAM 12 b

W



DYGN

24.00 22.00 20.00 18.00 16.00 14.00 12.00 10.00 8.00 6.00 4.00 2.00 0.00

DIAGRAM 12a
 $\chi_1 + \chi_2$

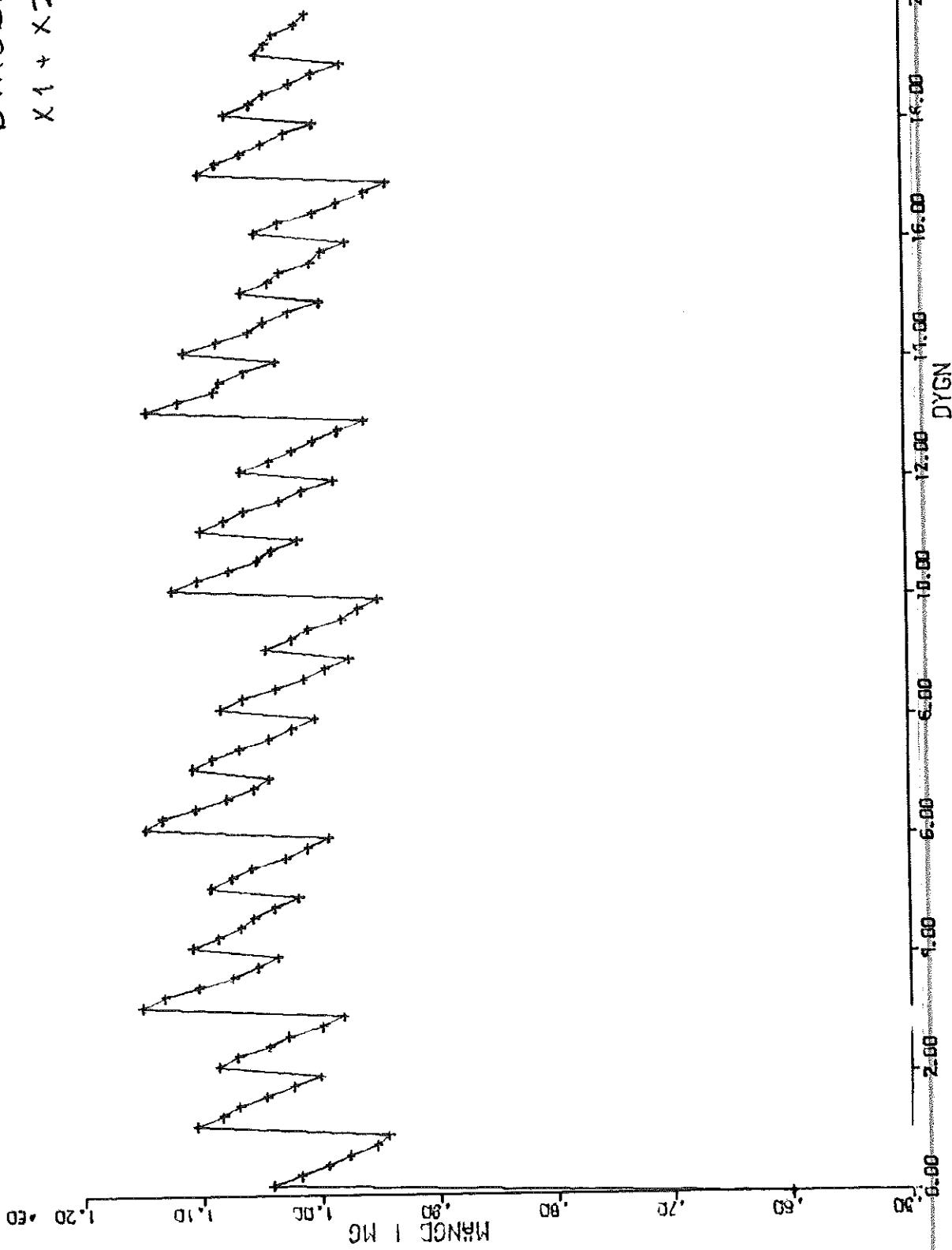


DIAGRAM 13a

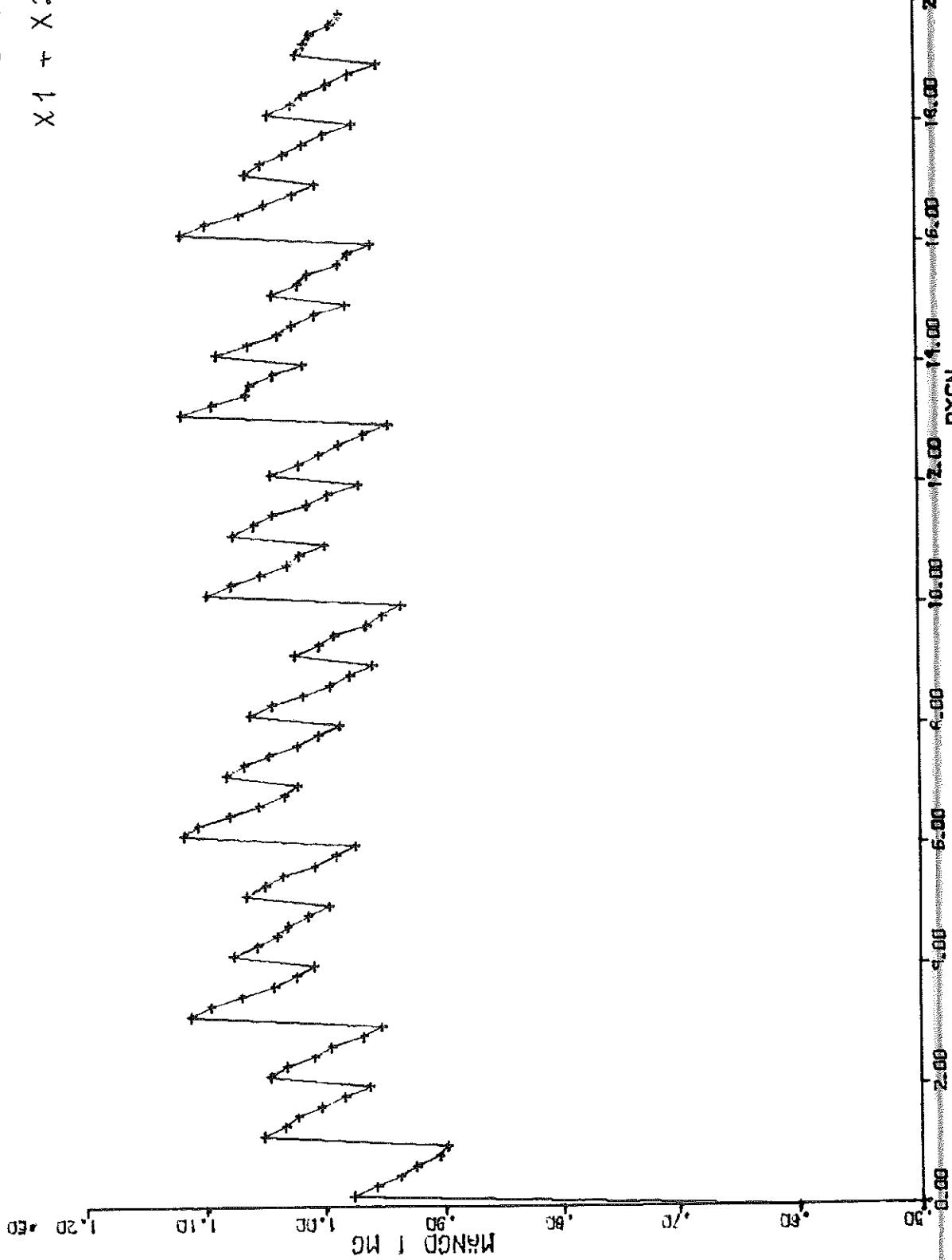
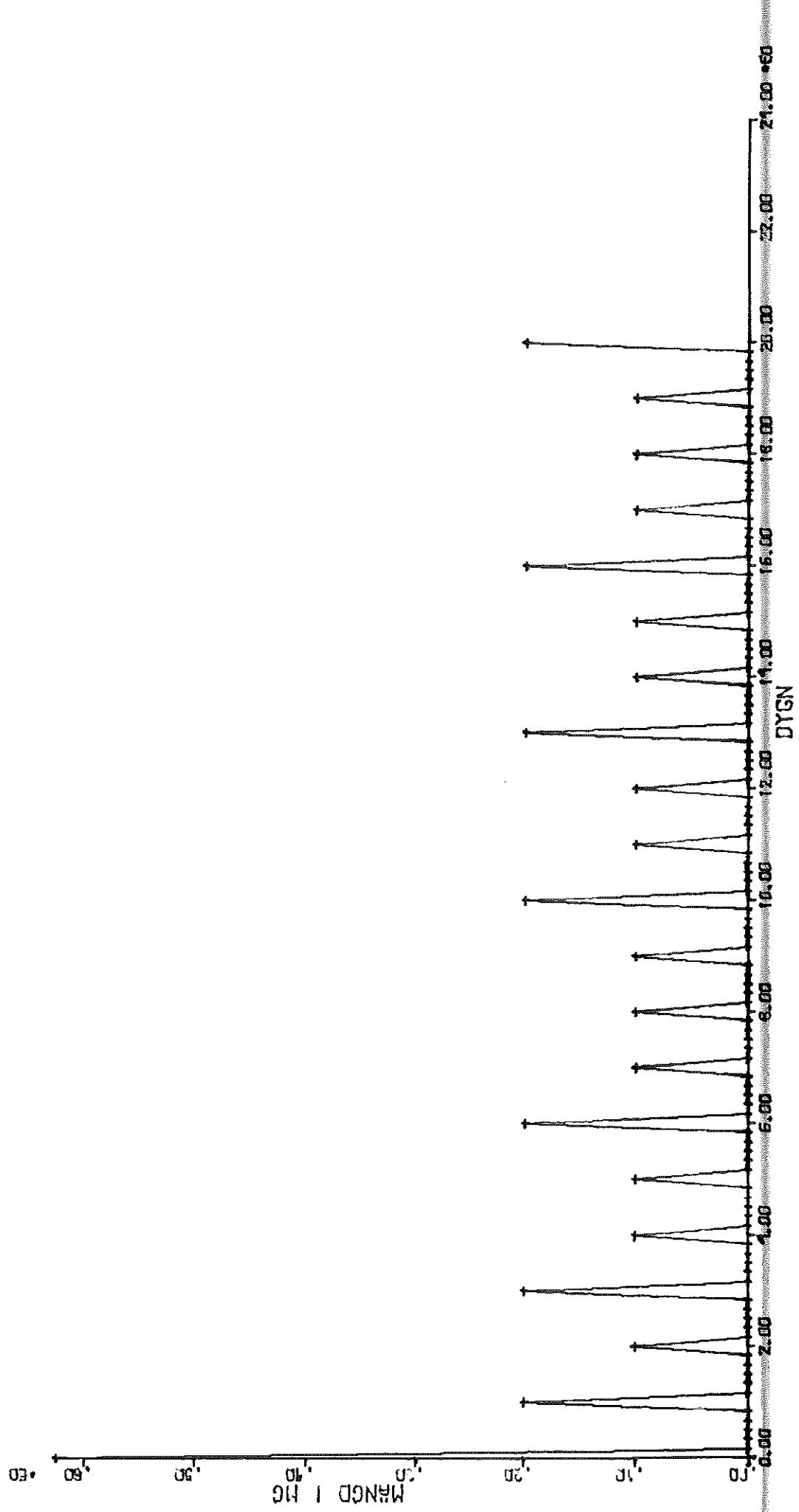
 $X_1 + X_2$ 

DIAGRAM 13b
 ω



DYGN

20.00 18.00 16.00 14.00 12.00 10.00 8.00 6.00 4.00 2.00 0.00

25.00 23.00 21.00 19.00 17.00 15.00 13.00 11.00 9.00 7.00 5.00

DIAGRAM 14a

X1 + X2

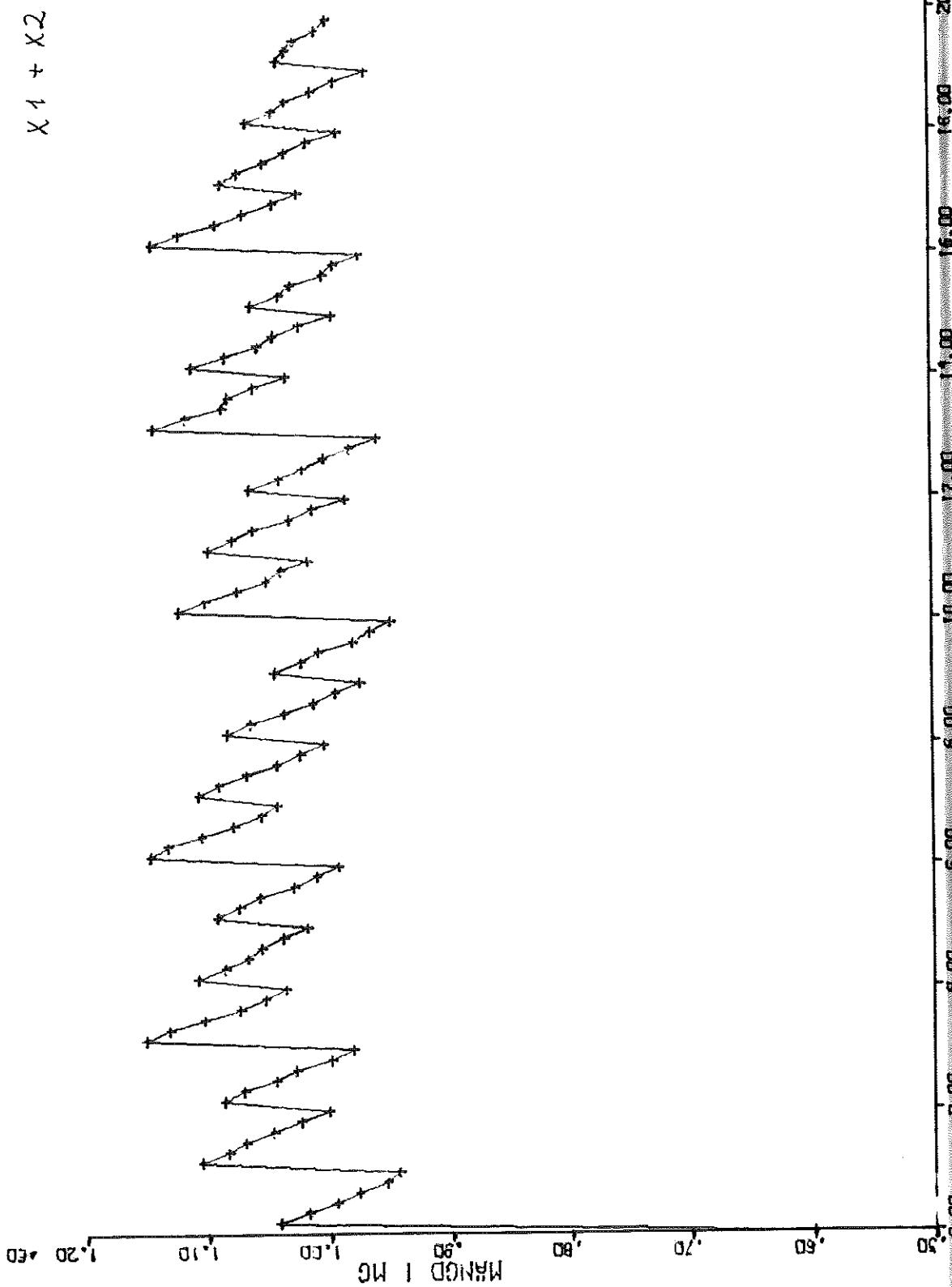


DIAGRAM 14 b
u

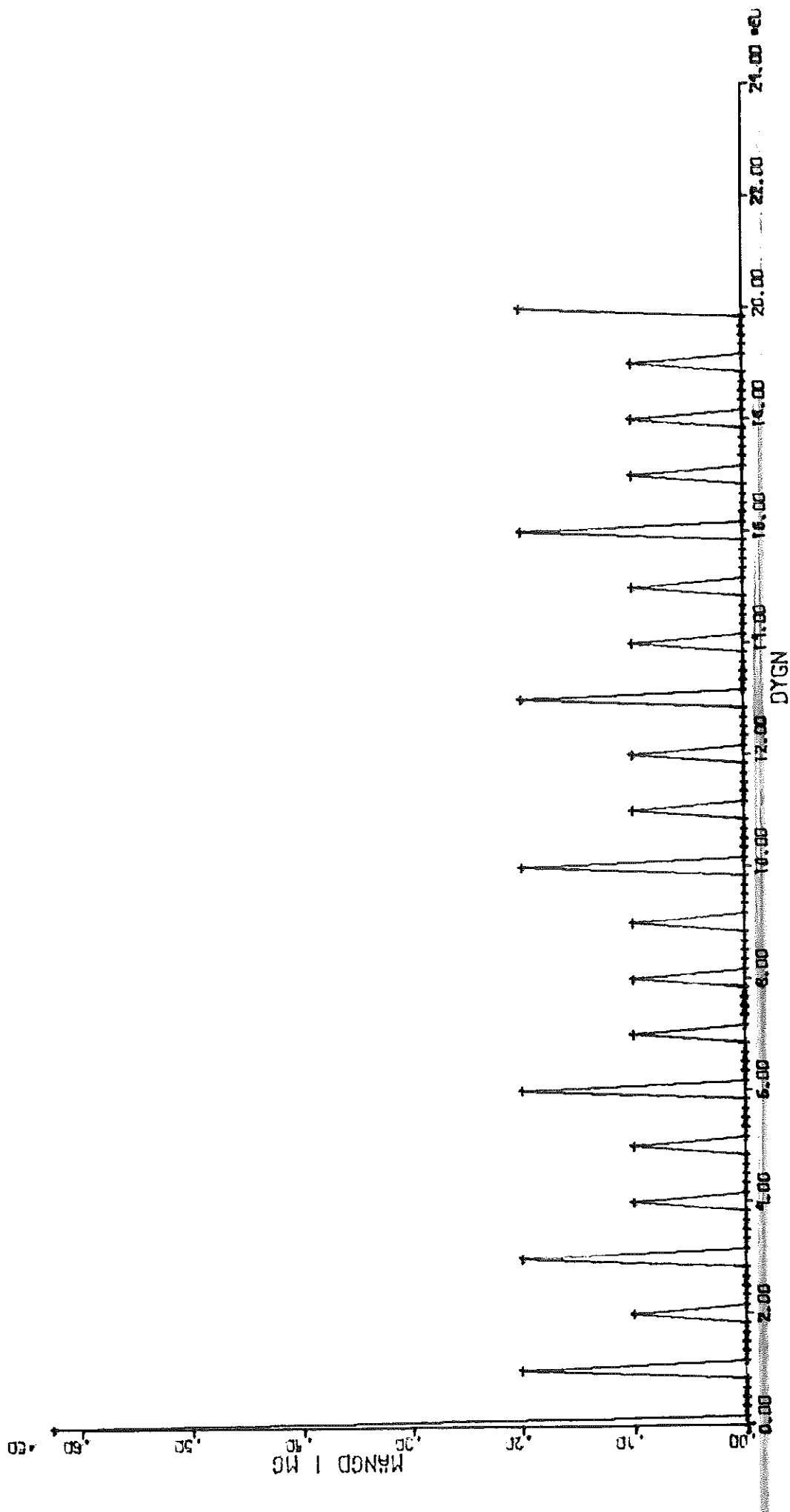


DIAGRAM 15a

$X_1 + X_2$

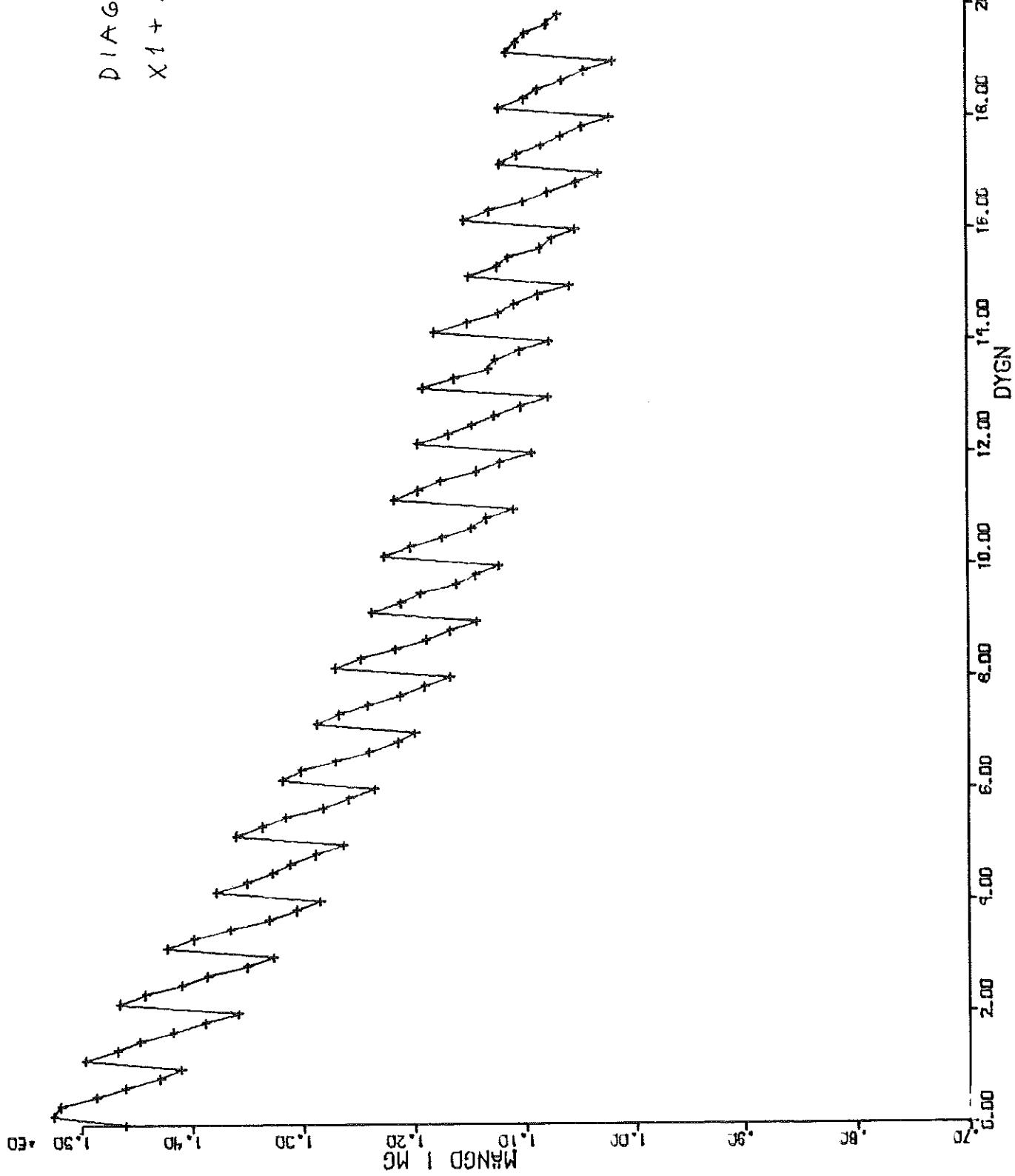


DIAGRAM 15b
u

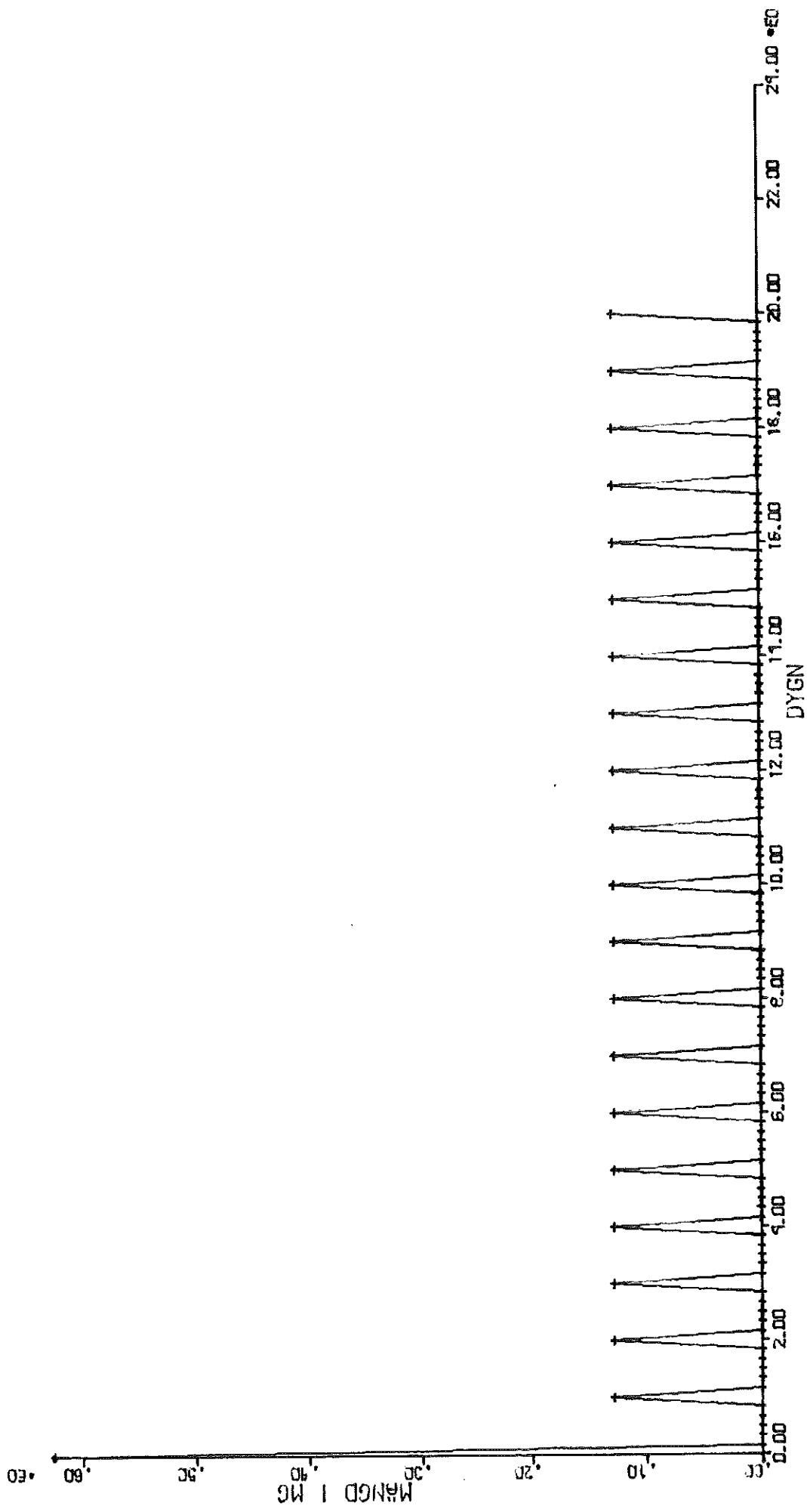


DIAGRAM 16 a

$\chi_1 + \chi_2$

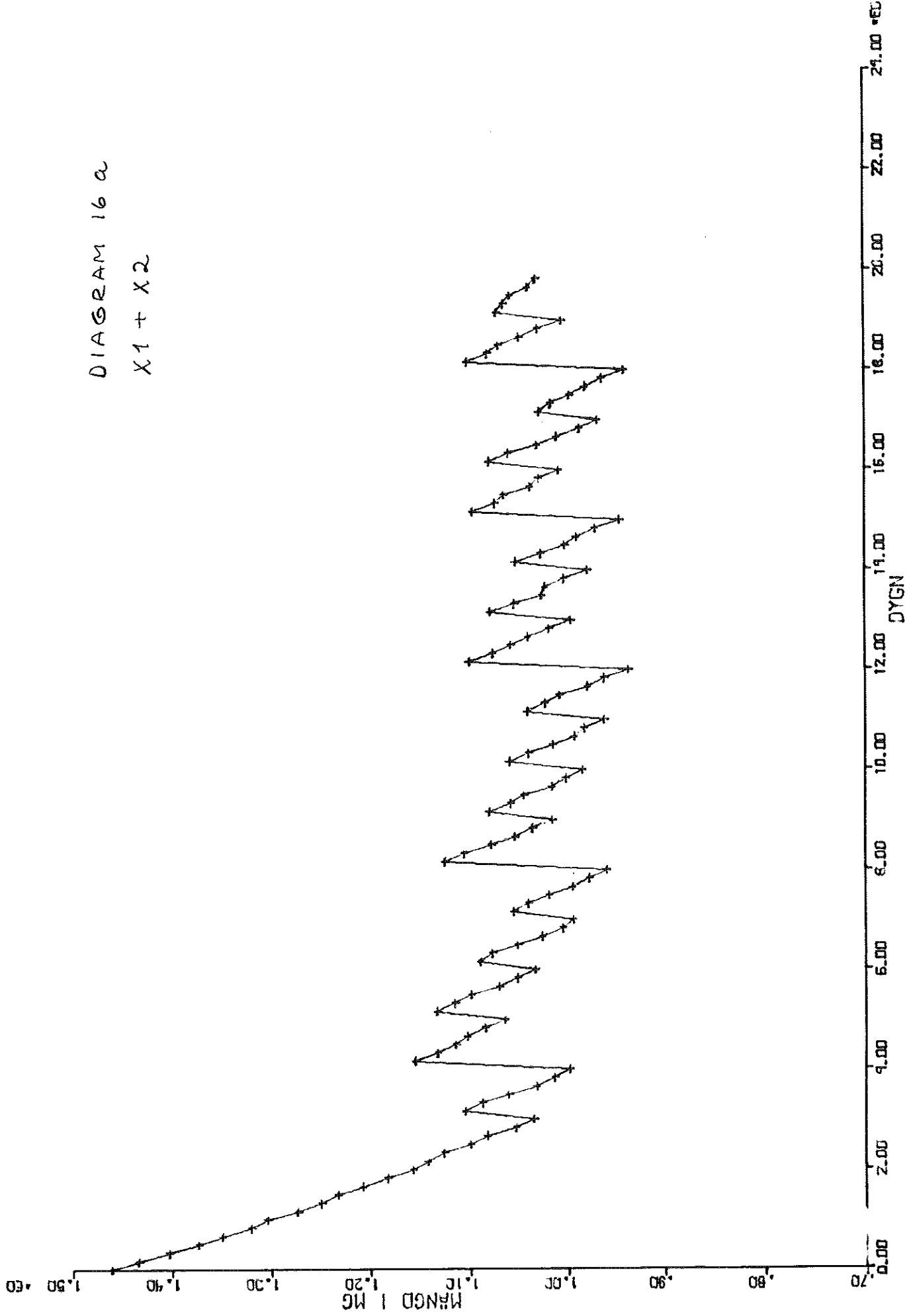


DIAGRAM 16b

U

