



Centrum Zastosowań Matematyki

Warsztaty

Modelowanie matematyczne i współpraca interdyscyplinarna

26–28 września 2013 r.



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



„Człowiek - najlepsza inwestycja”

*Projekt współfinansowany ze środków Unii Europejskiej
w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego*

Równania różniczkowe jako narzędzie przewidywania efektywności terapii i opisu procesów fizjologicznych stymulowanych przez terapię

Joanna Stachowska-Piętka

Instytut Biocybernetyki i Inżynierii
Biomedycznej PAN

Gdańsk, 26-28 września 2013

Czyli

- Do czego można wykorzystać modelowanie matematyczne – w nefrologii i nie tylko...





International Centre
of Biocybernetics

Kilka słów o nas



Institute of Biocybernetics
and Biomedical Engineering

Zakład

Matematycznego Modelowania Procesów Fizjologicznych



Pracownia

Modelowania Matematycznego Systemów Biomedycznych

Prof. Jacek Waniewski

Dr inż. Małgorzata Dębowska

(Dr Magda Gałach)

Mgr Jan Poleszczuk

Mgr Mauro Pietribiasi

Dr Joanna Stachowska-Piętka

Tematyka prac

- Ocena transportu podczas dializy; modelowanie kinetyczne oraz adekwatność (M. Dębowska)
- Modelowanie krążenia krwi - wpływ wahań ciśnienia podczas dializy (M. Gałach)
- Model oscylacyjnej kinetyki glukozy i insuliny (M. Gałach)
- Modelowanie objętości osocza krwi podczas hemodializy (M. Pietribiasi)
- Badanie działania enzymu amylazy – dializa z polimerami glukozy (J. Waniewski, J. Poleszczuk)
- Zmienność frakcji akwaporyn podczas dializy (J. Stachowska-Piętka)
- Badanie lokalnej równowagi sodowo-potasowej w tkance podczas dializy (M. Pietribiasi)
- Analiza danych genetycznych i fenomenologicznych u pacjentów dializowanych (M. Dębowska)
- Modelowanie obrzęku płuc (J. Stachowska-Piętka)

Współpraca

Szwecja: Karolinska Institutet oraz
Instyute of Biomedicine, University of Gothenburg

USA: NIDDK, National Institutes
of Health oraz Department of
Preventive Medicine, Chicago

Polska: Wojskowy Instytut
Medyczny, Warszawa, oraz
Lubelski Uniwersytet Medyczny

Meksyk: Centro Medico
Nacional Siglo XXI

Ukraina: Instytut Matematyczny
Narodowej Akademii Nauk

Brazylia: Hospital
Evangélico de Curitiba

Austria: Institute of
Physiology, Medical
University Graz

Włochy: Institute of Clinical
Physiology, National Research
Council, Pisa

Anglia: Institute for Science and
Technology in Medicine, Stoke-
on-Trent

Plan prezentacji

- Dializa otrzewnowa vs. modelowanie matematyczne
- Modelowanie fenomenologiczne
 - opis efektywności osmotycznej (*współpraca - Meksyk, Szwecja*)
 - modelowanie zmienności w czasie współczynników transportu otrzewnowego) (*Szwecja, Polska - WIM*)
 - modelowanie trójporowe (*Szwecja, Anglia*)
- Modelowanie o parametrach rozłożonych (*USA, Szwecja, Ukraina*):
 - model absorpcji oraz model dwufazowy (wyjaśnianie mechanizmów fizjologicznych)
 - model transportu osmotycznego (zagregowane parametry transportu oraz badania teoretyczne)
 - modelowanie przebiegu dializy
- Podsumowanie

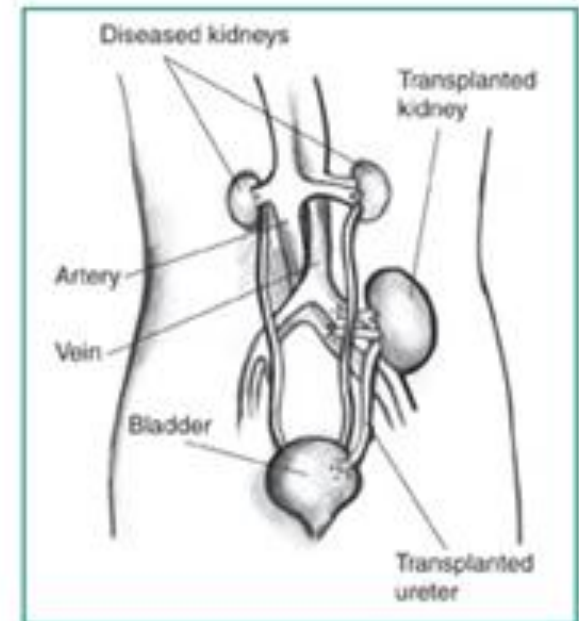
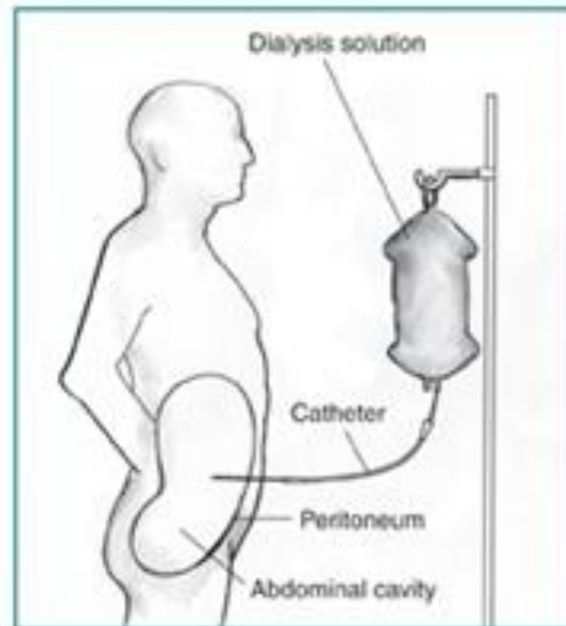
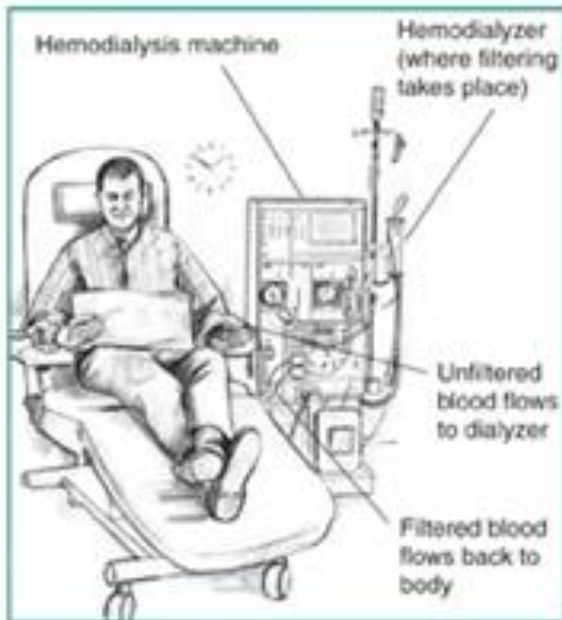
Terapie nerkozastępcze

W uproszczeniu: nerki zajmują się głównie wytwarzaniem i wydalaniem moczu, usuwając w ten sposób z organizmu zbędne, toksyczne produkty przemiany materii oraz nadmiar wody.

HEMODIALIZA

DIALIZA
OTRZEWNOWA

PRZESZCZEP



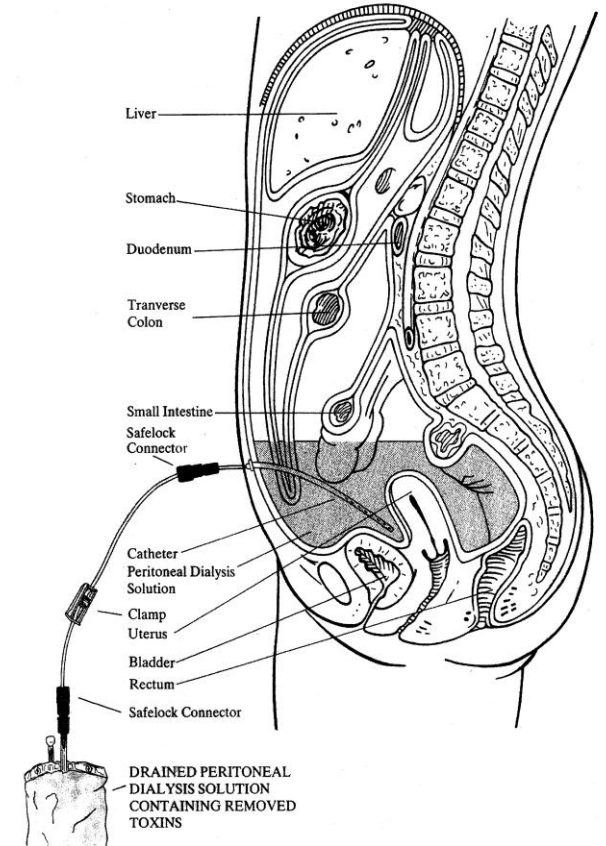
Dializa otrzewnowa - wprowadzenie

Dializa otrzewnowa jest jedną z metod terapii nerkozastępczych, stosowaną u pacjentów, u których stwierdzono nieodwracalną niewydolność nerek.

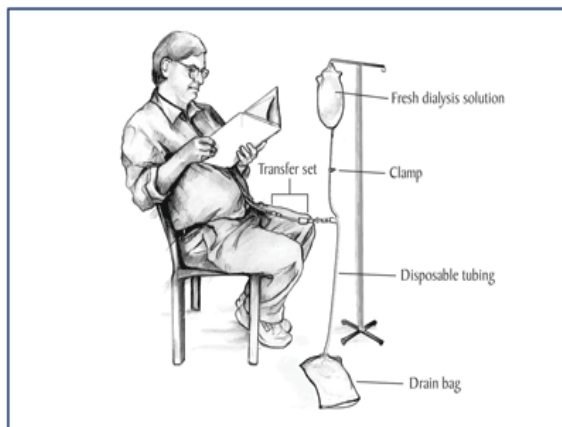


Dializa otrzewnowa – funkcjonowanie

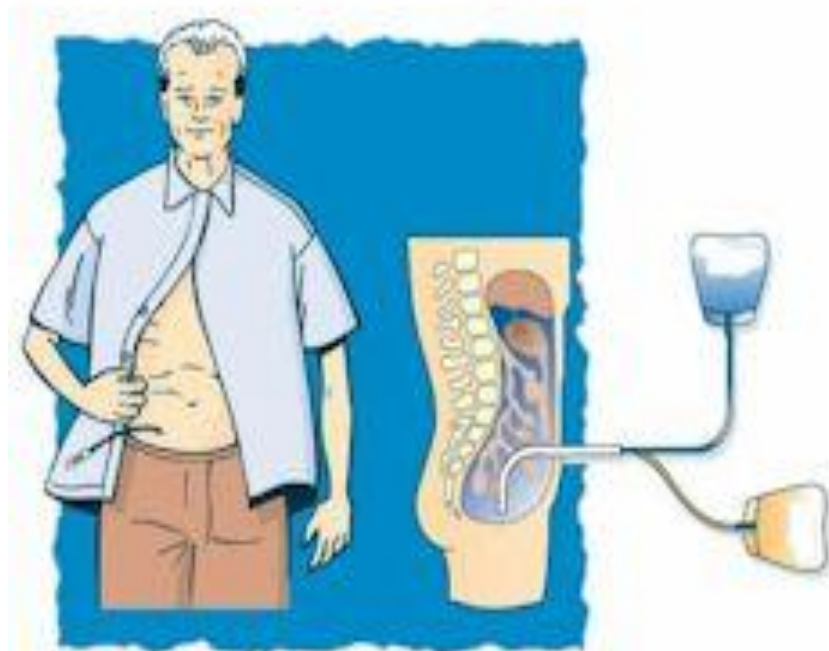
- Celem dializy jest usunięcie z krwi szkodliwych substancji będących efektem ubocznym przemiany materii (na przykład mocznik, kreatynina), jak również nadmiernych ilości wody zalegających w ciele pacjenta
- Wykorzystuje się jamę otrzewnową wraz z otaczającą ją błoną otrzewnową i przylegającą do niej tkanką



Dializa otrzewnowa - funkcjonowanie



Dializa otrzewnowa polega na wprowadzeniu do jamy otrzewnowej płynu dializacyjnego z wysokim stężeniem czynnika osmotycznego, powodując również wzrost ciśnienia hydrostatycznego otrzewnowego, w wyniku czego następuje przepływ wody oraz substancji pomiędzy jamą otrzewnową i krwią



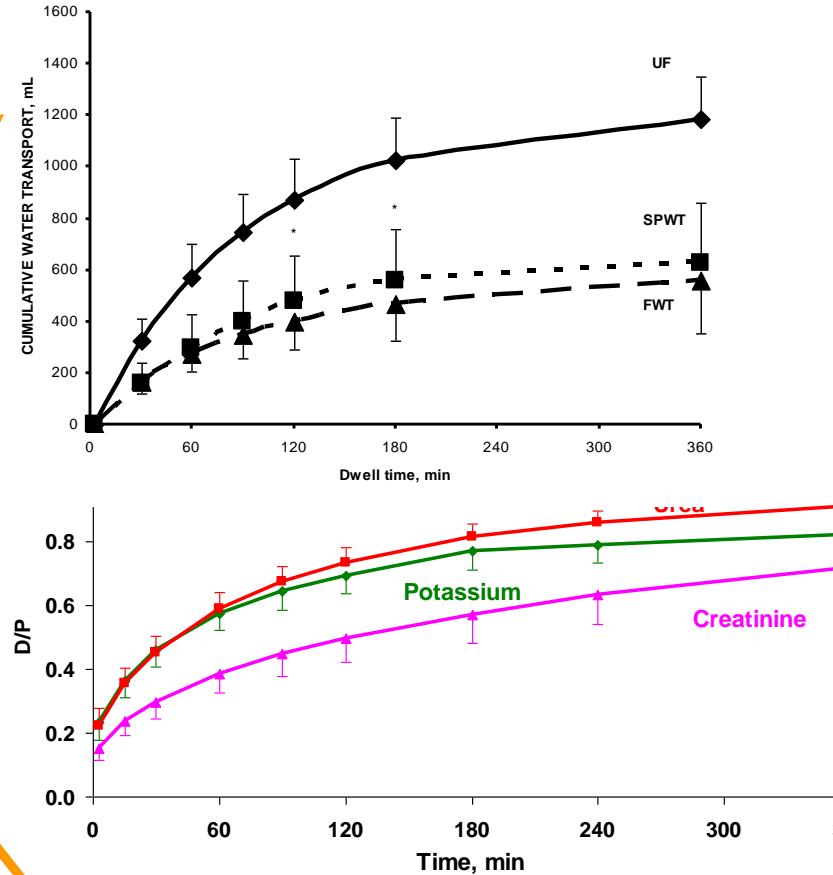
Po co modelowanie w dializie?

Microsoft Excel - Cont45_TimeDependParam_F05_corrected_f.xls

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	
177	180	6,42	6,55	5,67	5,84	6,17	11,06	7,97	4,84	8,98	5,68	7,89		
178	240	6,31	5,94	5,74	6,27	5,99	14,07	7,33	4,91	8,27	6,03	7,43		
179	360	6,10	4,72	5,88	7,12	5,64	20,10	6,06	5,05	6,84	6,75	6,51		
180	Cb_Potassium													
181	0	6,06	3,61	4,21	3,37	5,41	3,98	5,41	5,68	4,31	4,63	4,40		
182	3	6,03	3,61	4,20	3,36	5,40	3,98	5,40	5,66	4,31	4,63	4,40		
183	15	5,93	3,62	4,18	3,36	5,35	3,98	5,38	5,61	4,29	4,63	4,39		
184	30	5,81	3,64	4,16	3,35	5,29	3,98	5,36	5,54	4,28	4,63	4,37		
185	60	5,66	3,68	4,11	3,33	5,17	3,98	5,30	5,40	4,24	4,63	4,34		
186	90	5,31	3,71	4,05	3,32	5,06	3,98	5,25	5,27	4,21	4,63	4,30		
187	120	5,07	3,75	4,00	3,30	4,94	3,98	5,20	5,13	4,17	4,63	4,27		
188	180	4,57	3,81	3,90	3,26	4,70	3,98	5,10	4,85	4,10	4,63	4,20		
189	240	4,50	3,81	3,90	3,40	5,04	4,36	5,17	5,13	4,21	4,97	4,23		
190	360	4,36	3,81	3,90	3,67	5,72	5,11	5,30	5,68	4,41	5,65	4,30		
191	Cb_Sodium													
192	0	138,11	146,37	143,68	145,86	144,01	144,48	152,49	149,69	141,08	143,42	139,29	1	
193	3	138,17	146,38	143,71	145,87	144,46	144,07	144,46	152,50	149,73	141,13	143,47	139,31	1
194	15	138,45	146,44	143,81	145,91	144,35	144,39	152,54	149,86	141,33	143,68	139,37	1	
195	30	138,79	146,51	143,94	145,95	144,69	144,31	152,58	150,04	141,59	143,94	139,46	1	
196	60	139,47	146,64	144,19	146,03	145,97	144,14	152,66	150,38	142,10	144,45	139,63	1	
197	90	140,16	146,78	144,45	146,12	146,05	143,97	152,75	150,72	142,62	144,97	139,80	1	
198	120	140,84	146,92	144,71	146,20	146,73	143,80	152,83	151,07	143,13	145,48	139,97	1	
199	180	142,21	147,19	145,22	146,37	148,09	143,46	153,00	151,76	144,16	146,51	140,31	1	
200	240	142,21	147,37	145,05	146,54	147,07	142,37	152,83	151,07	143,98	145,99	140,31	1	
201	360	142,21	147,71	144,71	146,88	145,03	140,19	152,49	149,69	143,64	144,97	140,31	1	
202	Cb_Total protein													
203	0	68,00	73,00	68,00	62,00	63,00	63,00	77,00	68,00	70,00	70,00	66,00		
204	3	68,00	73,00	68,02	61,93	62,02	62,90	61,95	76,98	67,97	70,02	65,98		
205	15	68,00	73,00	68,08	61,67	62,08	62,50	61,75	76,92	67,83	70,08	65,92		
206	30	68,00	73,00	68,17	61,33	62,17	62,00	61,50	76,83	67,67	70,17	65,83		
207	60	68,00	73,00	68,33	60,67	62,33	61,00	61,00	76,67	67,33	70,33	65,67		

opis matematyczny

$$\frac{d V \cdot C_D}{dt} = K_{BD} C_B - C_D + S \cdot Q_U \cdot C_M - K_E \cdot C_D$$



parametry K_{BD} , S , K_E

Po co modelowanie w dializie?

- W praktyce klinicznej znane są jedynie stężenia we krwi i dializacie substancji, oraz objętości wlanego oraz wylanego płynu
- Brak jest bezpośrednich informacji dotyczących kinetyki wody oraz substancji
- Początki modelowania matematycznego w dializie sięgają lat 60 ubiegłego wieku
- Modelowanie matematyczne narzędziem na co dzień wspomagającym pracę nefrologów

Pytania dotyczące transportu wody oraz substancji

1. Optymalizacja terapii poprzez modyfikację:
 - składu płynu dializacyjnego
 - czasu trwania
 - częstości wymian
2. Ocena efektywności terapii
3. Szukanie przyczyn niepowodzenia terapii
4. Problem przewodnienia pacjentów



Mechanizm

**transport na skutek różnicy
ciśnienie osmotycznych**

← **ULTRAFILTRACJA**

jama
otrzewnowa

otaczająca
tkanka
oraz
krwioobieg

→ **reabsorpcja na skutek wzrostu
ciśnienia hydrostatycznego w
jamie otrzewnowej**

REABSORPCJA

Mechanizm

**transport na skutek różnicy
ciśnienie osmotycznych**



ULTRAFILTRACJA

jama
otrzewnowa

różnica stężeń substancji



DYFUZJA & KONWEKCJA

otaczająca
tkanka
oraz
krwioobieg

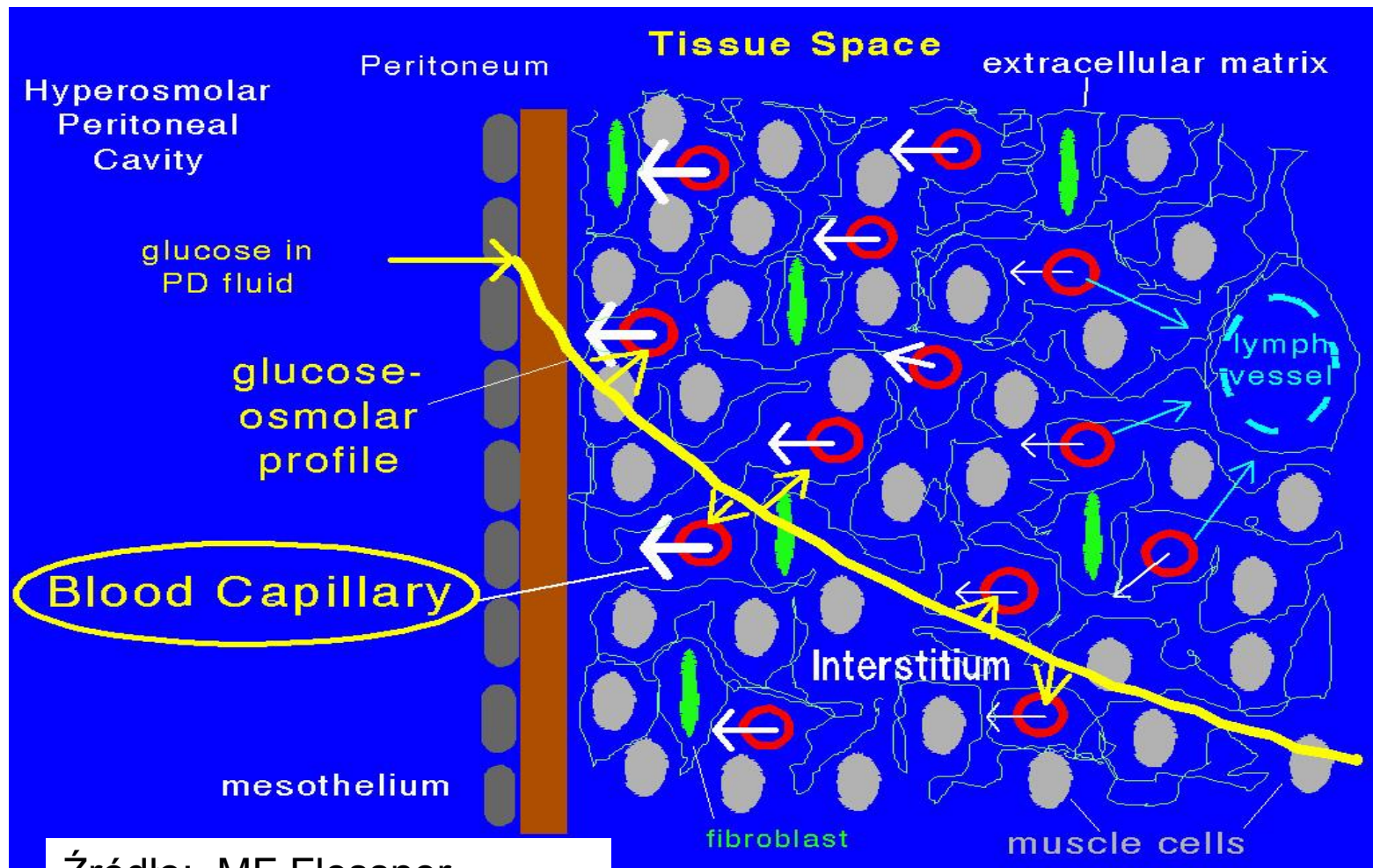


**reabsorpcja na skutek wzrostu
ciśnienia hydrostatycznego w
jamie otrzewnowej**

REABSORPCJA

Transport otrzewnowy

PERITONEAL TRANSPORT SYSTEM (PTS)



Źródło: MF Flessner

Opis matematyczny

W zależności od celu wyróżnić można trzy poziomy opisy matematycznego transportu wody oraz substancji w czasie trwania dializy:

- model membranowy (RRZ)
- model trójporowy (RRZ)
- model o parametrach rozłożonych (RRCz)

Zagadnienia matematyczne

- Budowa modeli, sformalizowany opis procesów (przy pomocy równań i wzorów)
- Parametry opisujące efektywność terapii - wyprowadzenie wzorów i metody estymacji parametrów
- Opis procesów fizjologicznych i ich symulacja
- Opis patofizjologii dializy – szukanie przyczyn niepowodzenia terapii

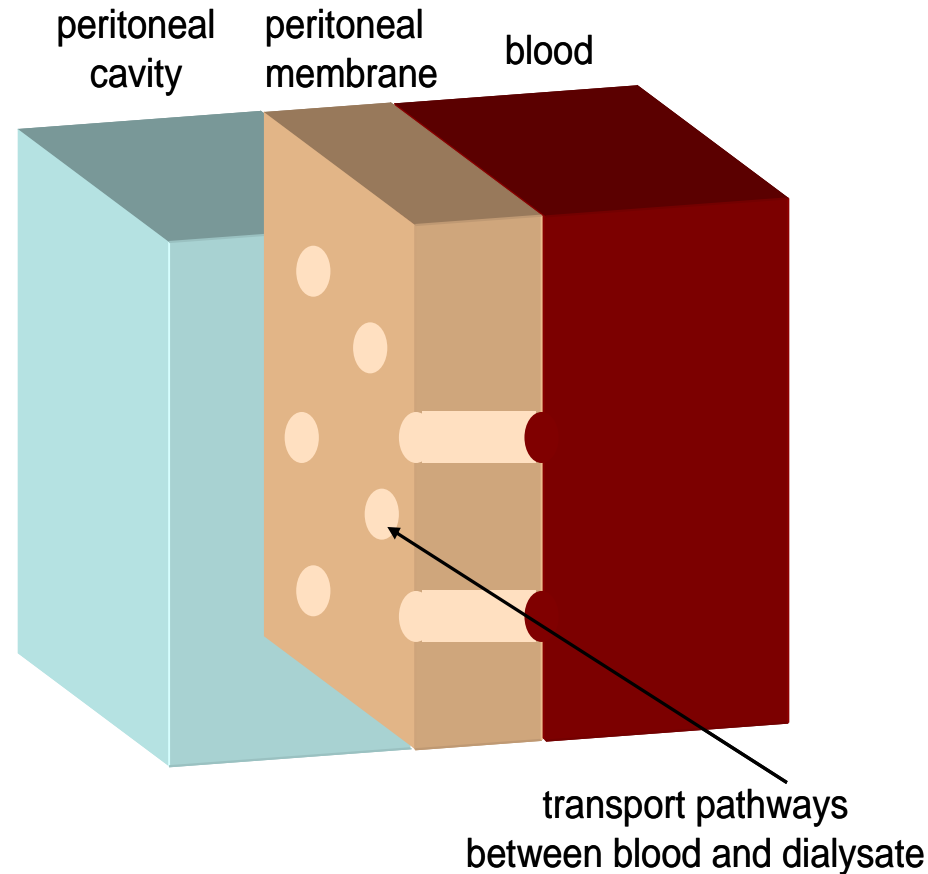
PRZYKŁADY

CZĘŚĆ I

Modelowanie membranowe (podejście fenomenologiczne)

Modelowanie fenomenologiczne

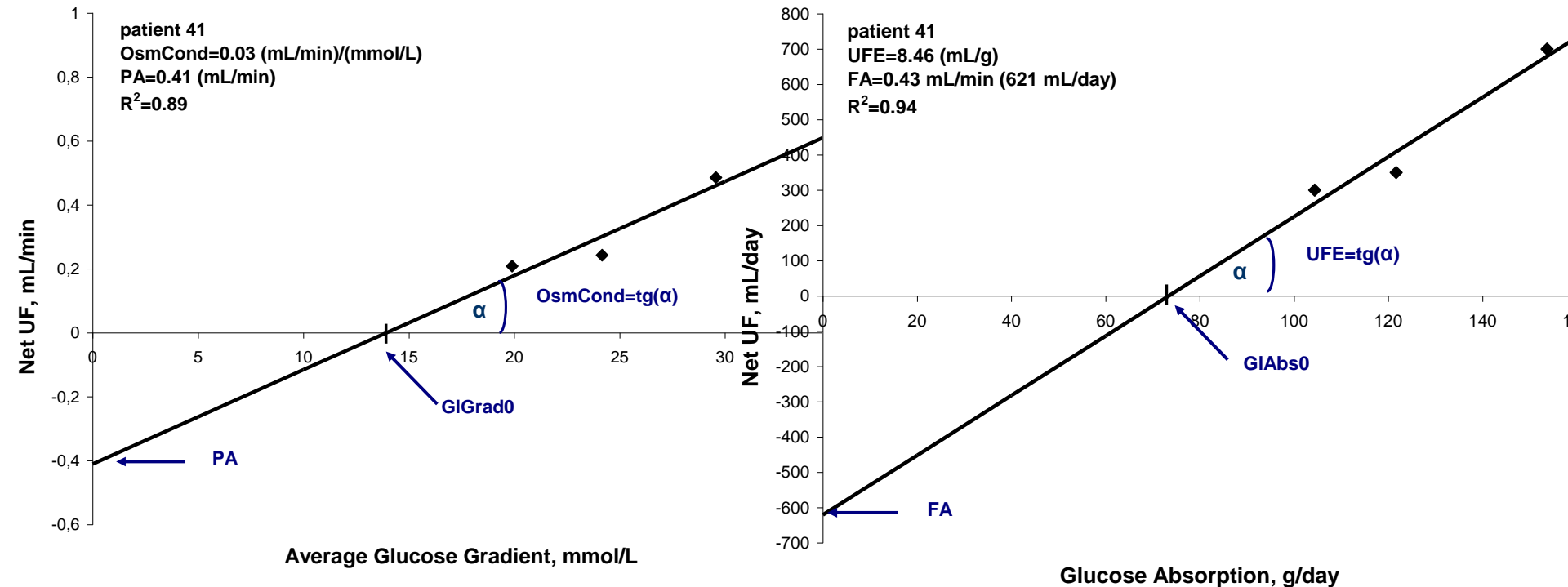
■ Klasyczny model membranowy



Badanie efektywność usuwania wody (1)

- Współpraca:
 - Ramon Paniagua i inni (*Hospital de Especialidades, Centro Medico Nacional Siglo XXI, Mexico City, Meksyk*)
 - Bengt Lindholm (*Instytut Karoliński, Sztokholm, Szwecja*)
- Dane: 83 pacjentów na CADo, którym podawano płyn dializacyjny z 3 różnymi stężeniami glukozy
- Cel: Zaproponowanie prostej metody pomiaru efektywności usuwania wody. Zbadanie zależności z typowo mierzonymi klinicznie parametrami
- Wynik: Zaproponowano nowy test umożliwiający estymację tempa ultrafiltracji oraz absorpcji wody, a także wyznaczenie parametrów przewodności osmotycznej i efektywności glukozy w usuwaniu wody (*Waniewski i inni Perit Dial Int 2013*)

Badanie efektywność usuwania wody (2)



- Prosty opis matematyczny uzyskany pod warunkiem dodatkowych założeń.
- Brak korelacji parametrów transportu wody z parametrami opisującymi transport substancji.

Waniewski i inni Perit Dial Int 2013

Efektywność usuwania substancji (1)

■ Współpraca:

- Bengt Lindholm (*Instytut Karoliński, Sztokholm, Szwecja*)

- Edvard Vonesh (*Department of Preventive Medicine, Northwestern, University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA*)

- Dane: 40 pacjentów na CADO, którym podawano płyn dializacyjny z glukozą 3.86% oraz ze znacznikiem objętości - znakowaną albuminą (RISA)

- Pobrano próbki krwi oraz płynu dializacyjnego w celu estymacji stężenia poszczególnych substancji we krwi, dializacie oraz w celu wyznaczenia zmian objętości dializatu

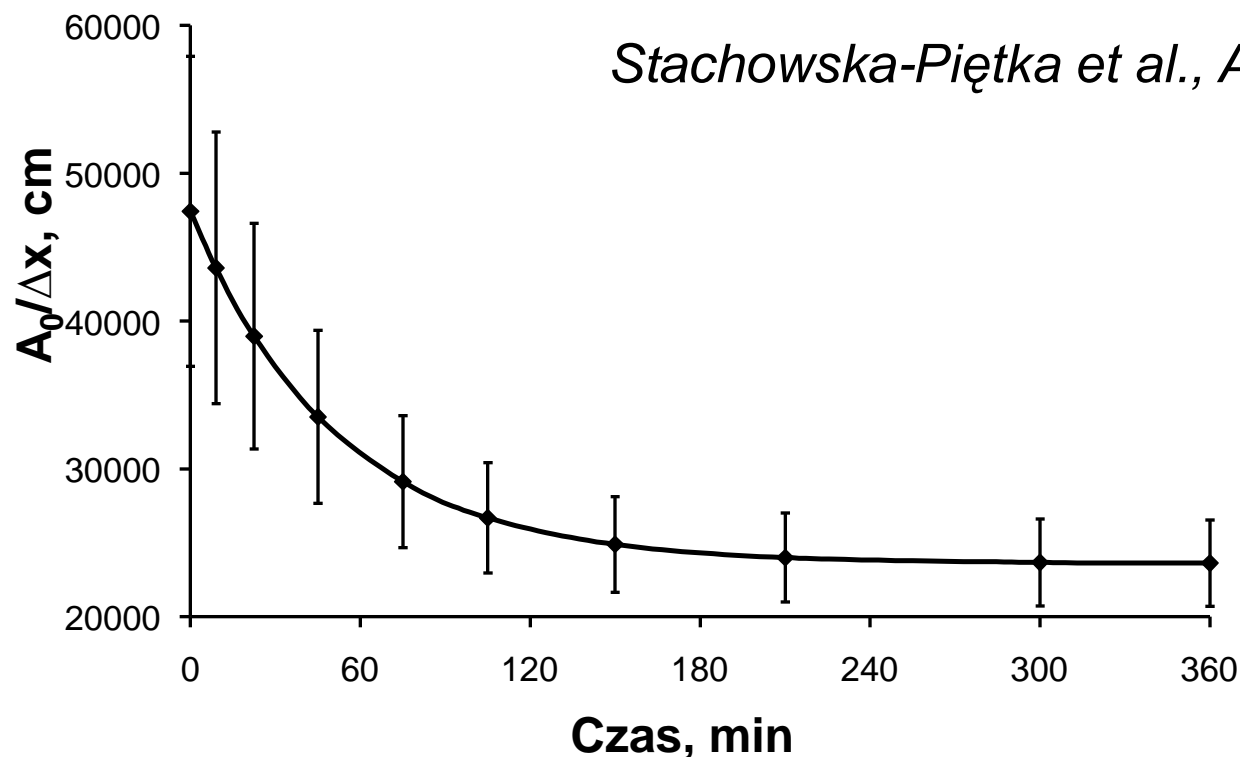
$$\frac{d V \cdot C_D}{dt} = K_{BD} C_B - C_D + S \cdot Q_U \cdot C_M - K_E \cdot C_D$$

Efektywność usuwania substancji (2)

- Cel: Zaproponowanie metody wyznaczania parametrów transportu substancji oraz współczynnika „wolnej wody” (FWF) w oparciu o dane kliniczne bez użycia upraszczającego założenia o stałości parametrów transportu
- W zaproponowanej metodzie do estymacji parametrów wykorzystano różnice we właściwościach transportowych pomiędzy konwekcyjnym transportem sodu, a dyfuzyjnym transportem mocznika, glukozy i kreatyniny podczas dializy
- Do estymacji wykorzystano uogólniony model nieliniowych efektów mieszanych

Wyniki

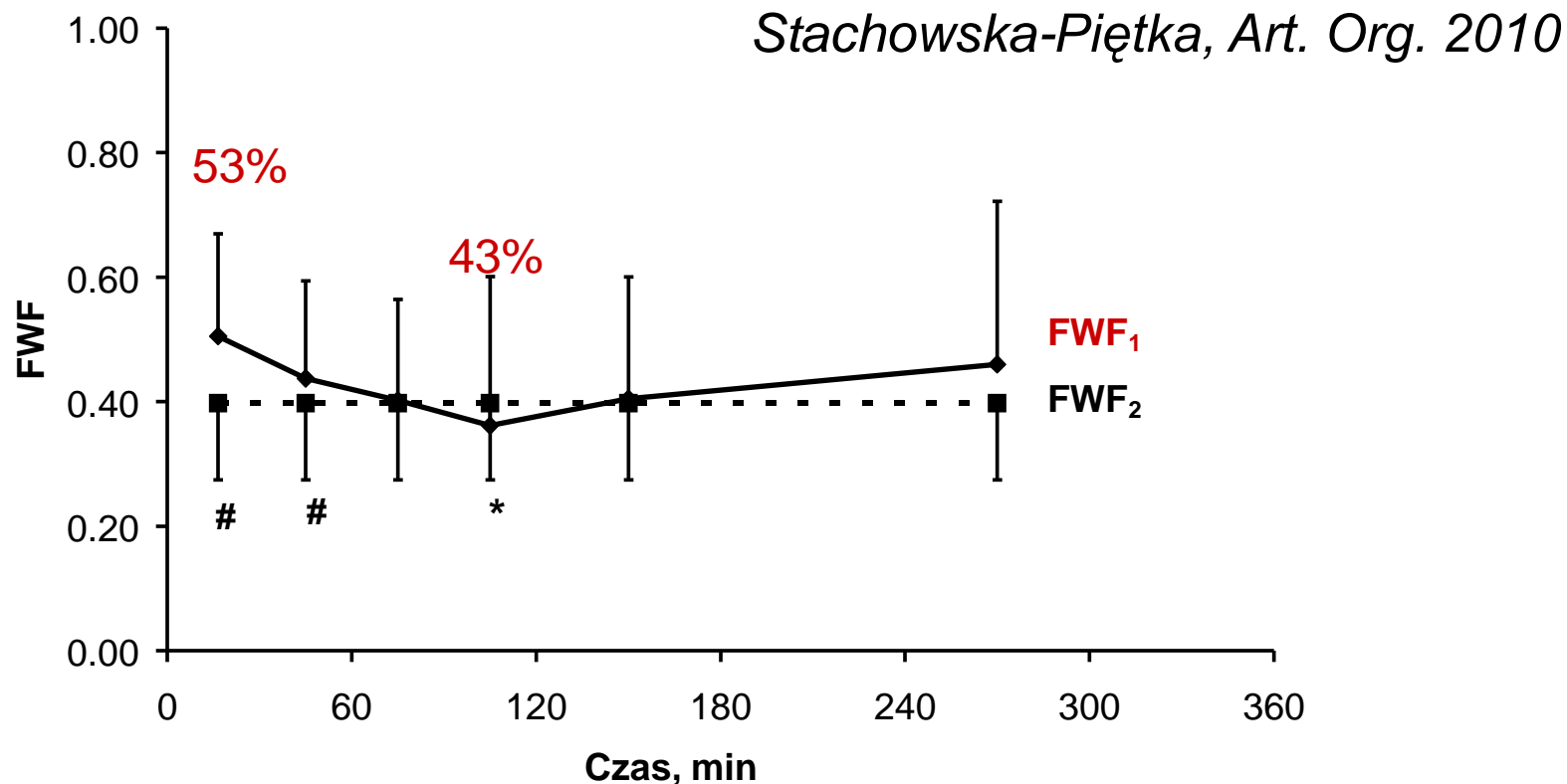
K_{BD} - Współczynnik transportu dyfuzyjnego



Współczynnik transportu dyfuzyjnego, K_{BD} (proporcjonalnego do czynnika $A_0/\Delta x$ opisującego czynną powierzchnię transportu) oszacowane dla poszczególnych pacjentów **maleją wykładniczo** w kolejnych chwilach czasu.

Wyniki:

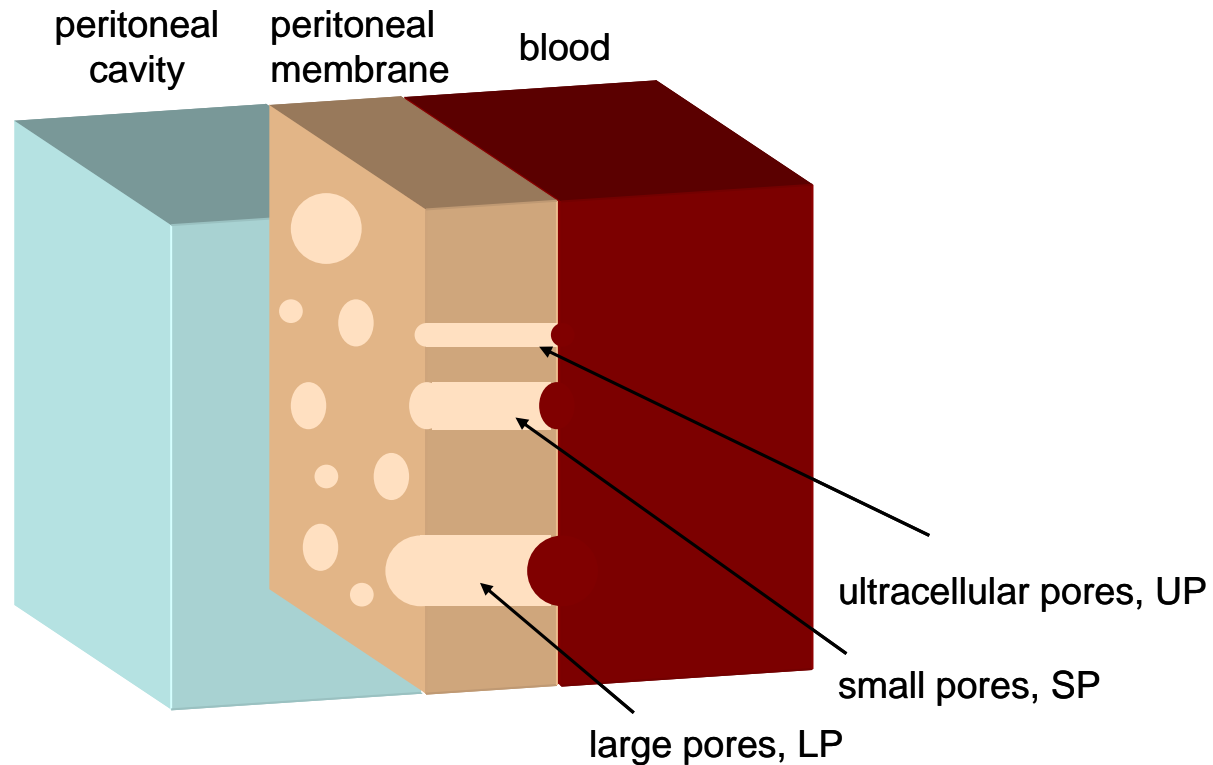
Frakcyjny transport wolnej wody (FWF) oraz S



FWF obliczone przy założeniu stałych (FWF₂) oraz zmiennych (FWF₁) w czasie współczynników transportu: * - $p < 0.05$ vs. wartości początkowej FWF₁, # - $p < 0.05$ FWF₁ vs. FWF₂.

Przyczyny zmienności parametrów transportu

■ Podejście trójporowe



Równania – model trójporowy

Zmiany objętości płynu w jamie otrzewnowej (dializatu)

$$\frac{d V_D}{dt} = \sum_{p=UP,SP,LP} Q_{V,p} - Q_A$$

← Absorpcja płynu

← Transport przez pory typu p
(zależny od różnicy ciśnień i stężeń)

$$Q_{V,p} = L_p S (P_B - P_D) - L_p S_p \cdot \sigma_{S,p}^{perit} \cdot RT \cdot (C_{B,S} - C_{D,S})$$

Zmiany stężenia substancji w jamie otrzewnowej

$$\frac{d V_D C_S}{dt} = PS \cdot (C_{B,S} - C_{D,S}) + \sum_{p=SP,LP} S_{p,S} Q_{V,p} C_{m,S} - Q_A \cdot C_{D,S}$$

Dyfuzja + Konwekcja - Absorpcja

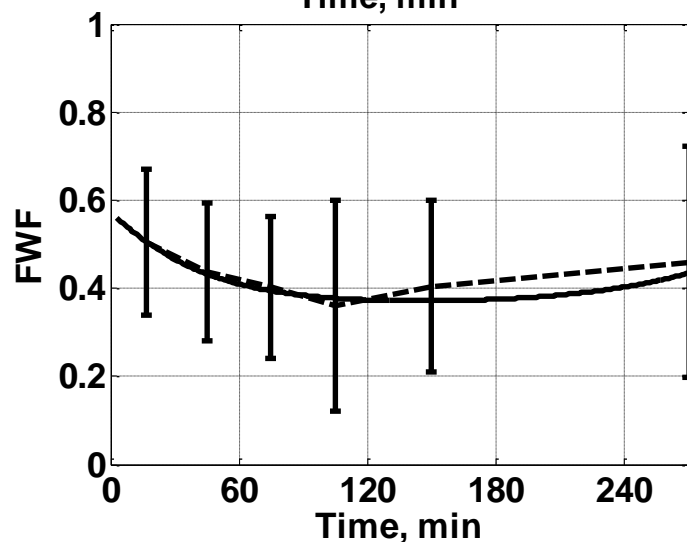
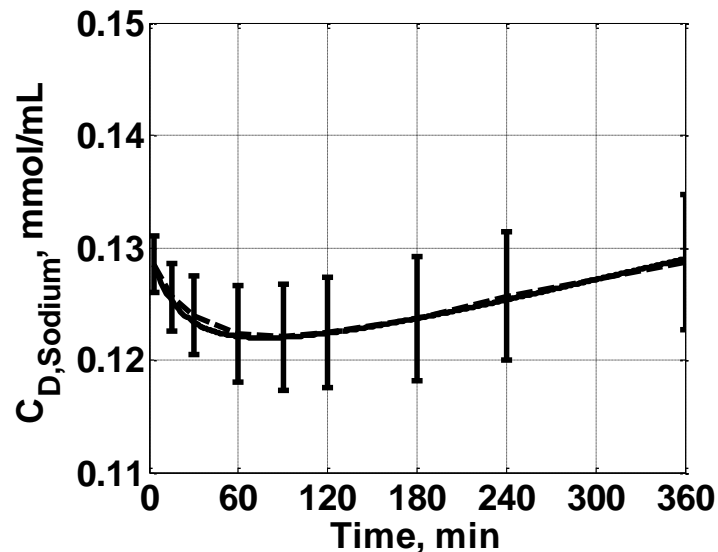
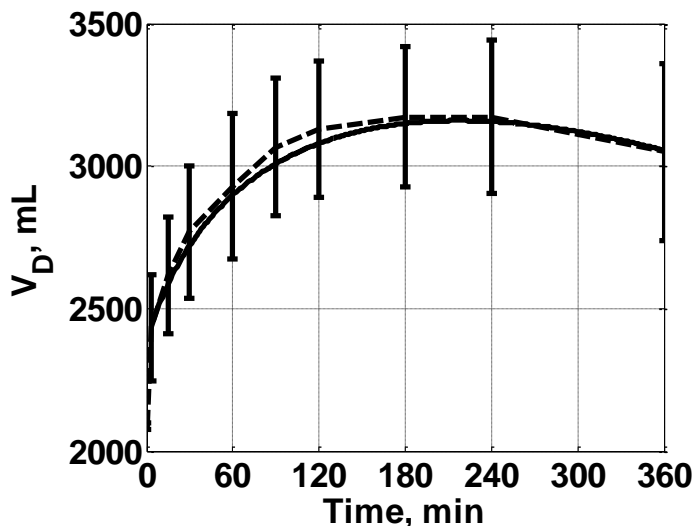
Zmienność w czasie K_{BD}

- Zmienność w czasie K_{BD} spowodowana wysokim stężeniem glukozy w płynie dializacyjnym powodującą zwiększoną perfuzję
- Wyniki zgodne z wcześniejszymi badaniami klinicznymi sugerującymi
 - **zmienność** K_{BD} w czasie dializy (Imholz et al., *Kidney Int* 1994; Waniewski et al., *Artif Organs* 1995; Simonsen et al., *Perit Dial Int* 2006) oraz
 - **wykładnicza zmienność** (Haraldsson, *Kidney Int* 1995, Waniewski et al., *ASAIO J* 1996, Vonesh et al., *Perit Dial Int* 1999)

Zmienność w czasie FWF

- **Badania kliniczne** dla dwóch okresów czasowych (*Smit et al., Kidney Int 2004*) a także pośrednie wyniki (*Waniewski et al., Perit Dial Int 1996*) sugerują zmienność w czasie
- **Dane eksperymentalne** - badania in vitro
W hodowlach komórek mezotelium i endotelium obserwowano wzrost frakcji akwaporyn spowodowany wysokim stężeniem glukozy (*Lai et al, J Am Soc Nephrol 2001; Kuboshima et al., Adv Perit Dial, 2001*)
- **Hipoteza**: zmiana ilości frakcji akwaporyn w ścianie naczynia krwionośnego, wywołana dużym stężeniem glukozy w płynie dializacyjnym powoduje początkowy wzrost FWF

Wybrane wyniki symulacji: model trójporowy dializy otrzewnowej



Stachowska-Piętka, Art. Org. 2010

Podsumowanie

Zmienność współczynników transportu w czasie

- Wyznaczono zmienne w czasie parametry transportu otrzewnowego indywidualnych pacjentów oraz zbadano zależności między nimi
- Wykazano, że pacjenci charakteryzujący się szybszym transportem otrzewnowym silniej reagują na stymulację wazodylatacji wywołaną podaniem płynu hipertonicznego zawierającego glukozę. Wrażliwość na stymulację wzrasta również z wiekiem
- Pokazano, że aktywacja akwaporyn-1 w ścianie kapilary wywołana wysokimi stężeniami glukozy, może powodować obserwowane zmiany w przewodności osmotycznej ściany kapilary, których skutkiem jest początkowy wzrost FWF

CZĘŚĆ II

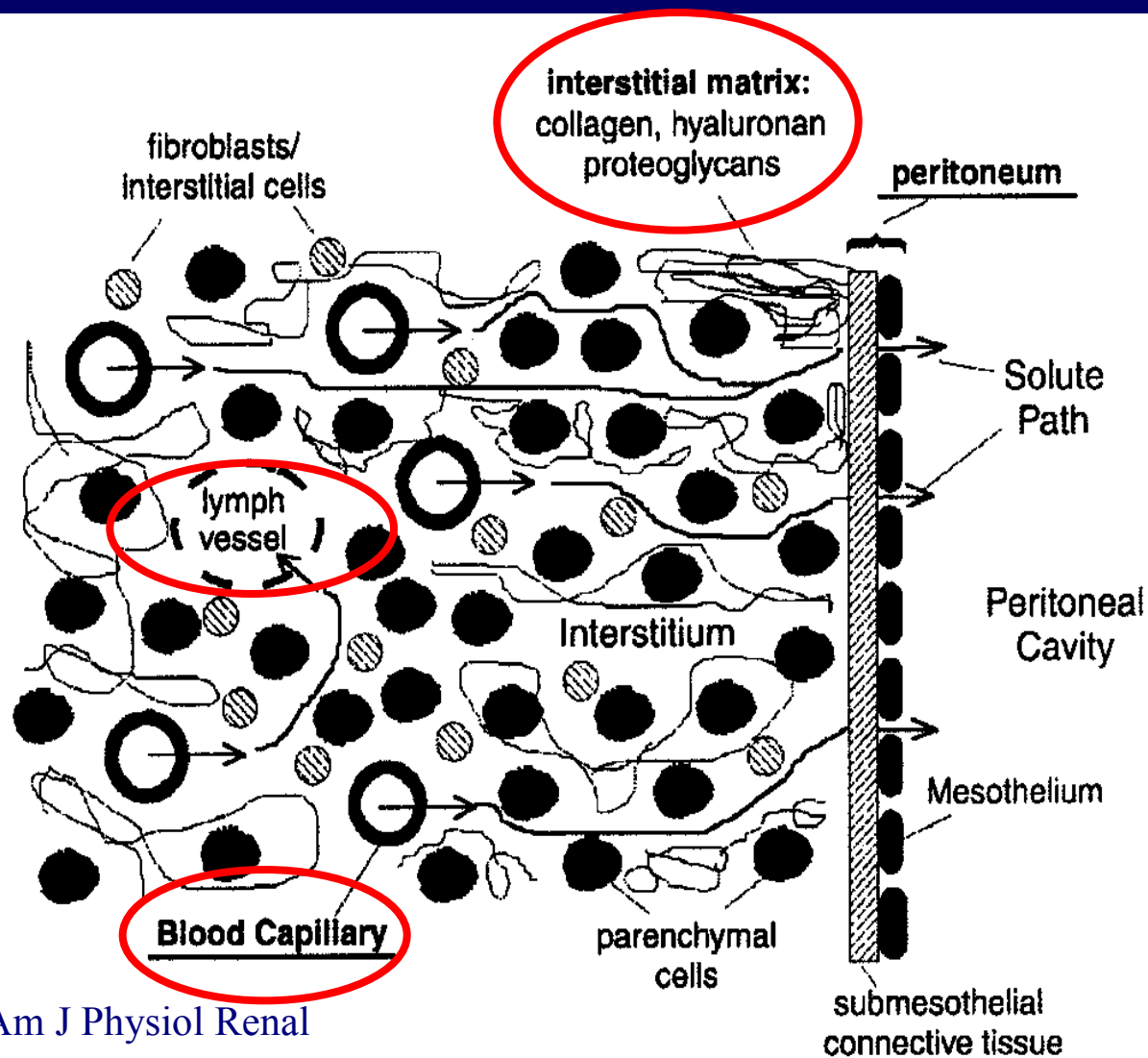
Kiedy uśrednione podejście jest niewystarczające

Modelowanie o parametrach rozłożonych –
uwzględniające przestrzenną strukturę tkanki

i

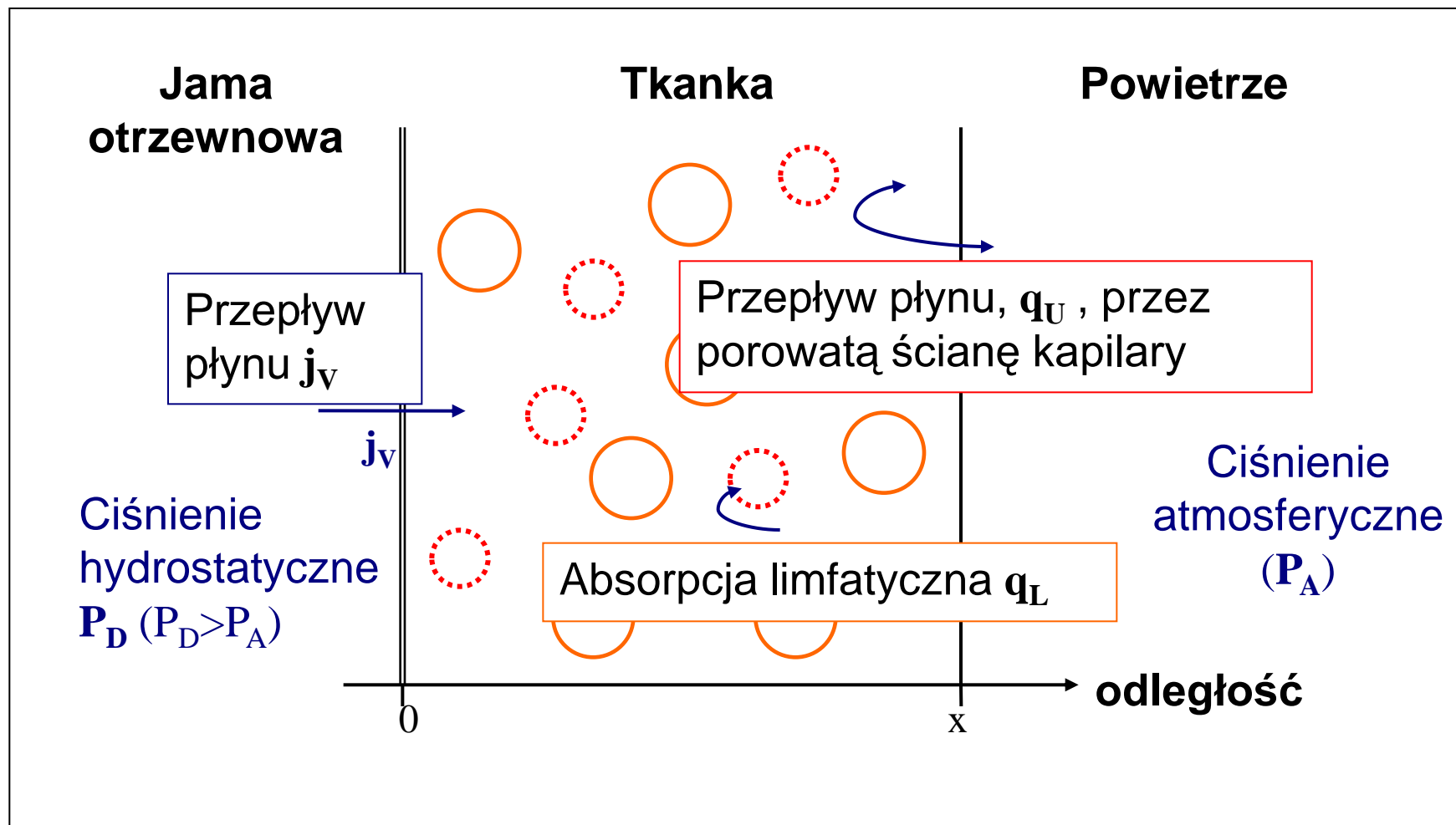
bardziej realistyczny opis układu
transportowego w dializie otrzewnowej

Bariera transportowa vs. modelowanie



Źródło: Flessner, Am J Physiol Renal Physiol, 2005

Model o parametrach rozłożonych



Historia modelowania rozłożonego

- Modele dyfuzyjne (lata '60 – '90, Perl, Piiper i inni):
 - wymiana gazów pomiędzy krwią i podskórnymi „kieszeniami”
 - wymiana substancji oraz ciepła pomiędzy krwią a tkanką
 - wnikanie leków do ściany pęcherza moczowego
 - transport z płynu mózgowo-rdzeniowego do mózgu
 - wnikanie leków z powierzchni skóry
- Modele rozłożone dializy otrzewnowej (od lat '80):
 - analiza wybranych aspektów transportu otrzewnowego, transport czysto dyfuzyjny, analiza współczynników transportu osmotycznego (Dedrick, Flessner, Schultz, Leypoldt)
 - opis jednej wymiany (Seamse, Moncrief i Popovich, Am J Physiol, 1990)

Podstawowe cechy modeli rozłożonych

- Układ równań różniczkowych cząstkowych
- Uciąglony rozkład kapilar oraz naczyń limfatycznych w tkance
- Czasowo-przestrzenna zmienność ciśnienia płynu oraz stężenia substancji w tkance

Podejście przestrzenne

- Model reabsorpcji wody
- Model osmotyczny
- Modelowanie przebiegu dializy
- Model dwufazowy

- Rozłożony model (re)absorpcji wody, czyli początki modelowania transportu wody

Skrajne przypadki otrzewnowego transportu wody

~~transport wody na skutek różnicy ciśnień osmotycznych~~



jama
otrzewnowa

PTS:
otaczająca
tkanka
oraz
krwioobieg



Czysta REABSORPCJA płynu izotonicznego
(ciśnienie osmotyczne w płynie dializacyjnym
takie jak we krwi)

Zjawisko (re)absorpcji

- (Re)absorpcja płynu z jamy, która wynosi średnio 1.5 litra w ciągu doby, a pacjentów ze stałą utratą zdolności do ultrafiltracji może przekraczać 5 litrów/doba, znacznie obniża skuteczność usuwania wody z organizmu
- Trudności z efektywnym usunięciem wody powodują konieczność zmiany terapii

Model reabsorpcji wody

- Współpraca: M. Flessner (*badania na szczurach, USA*)
B. Lindholm (*badania kliniczne, Szwecja*)
- Cel: Stworzenie teoretycznego opisu reabsorpcji wody opisującego zmiany rozkładu ciśnienia hydrostatycznego w tkance oraz uwodnienia tkanki
- Rezultat: W oparciu o doświadczenia dotyczące fizjologii tkanki oraz dializy u szczurów zaproponowano model matematyczny. Przeprowadzono weryfikację ilościową i jakościową w oparciu o dane eksperymentalne
- Zaproponowany model został zmodyfikowany na potrzeby opisu dializy u ludzi, a następnie wyniki numeryczne symulacji porównane z dostępnymi danymi klinicznymi

Objętość płynu śródmiąższowego θ

- *Frakcyjna objętość płynu śródmiąższowego θ* opisuje jaka część tkanki jest wypełniona wodą śródmiąższową
- *Równanie bilansu płynu*

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = - \frac{\partial j_v}{\partial x} + q_v$$

θ - frakcyjna objętość płynu śródmiąższowego

j_v - przepływ płynu przez tkankę

q_v - wymiana netto płynu pomiędzy tkanką a naczyniami krwionośnymi i limfatycznymi

Wybrane dane eksperymentalne

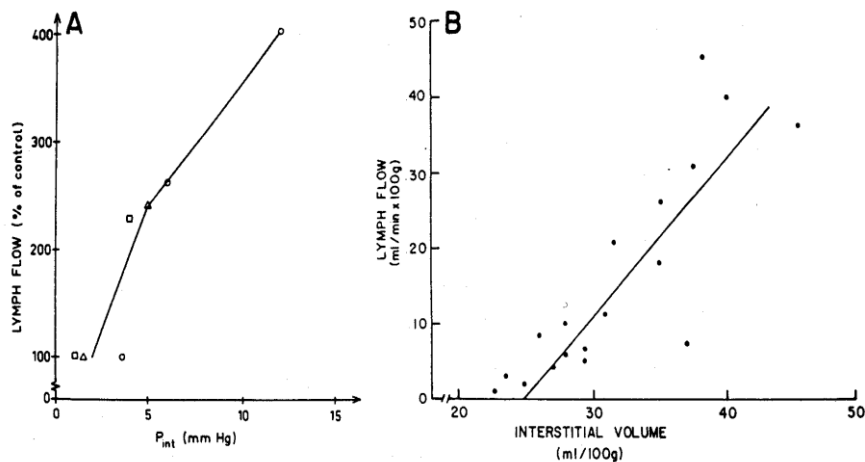
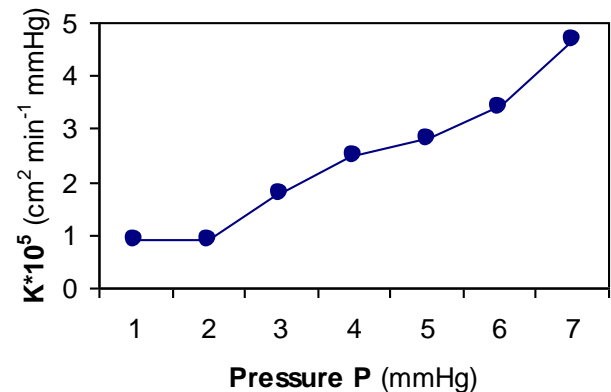
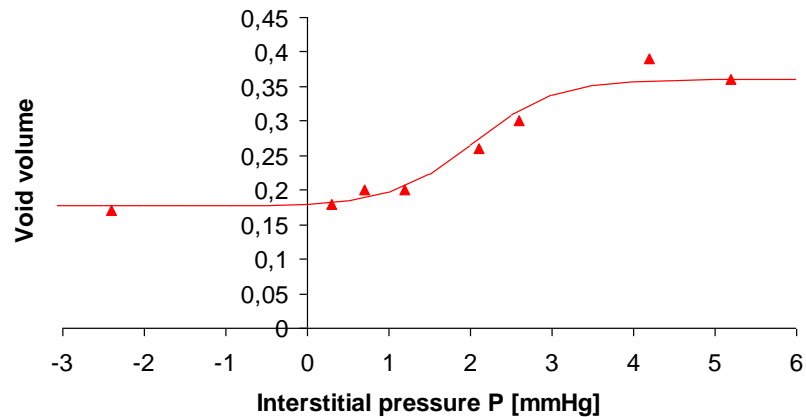
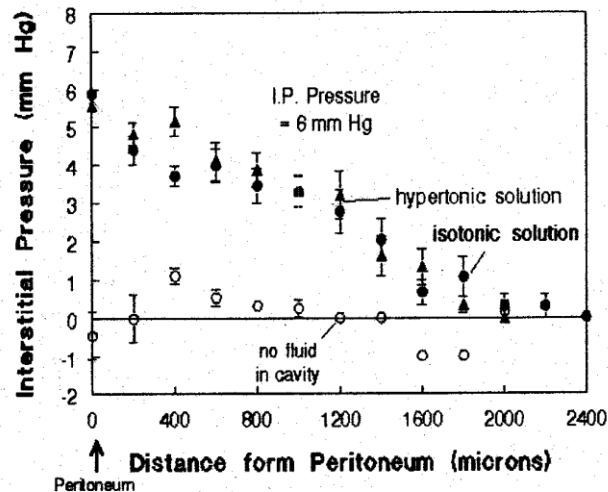


FIG. 9. A: renal lymph in rat in percent of control as a function of renal interstitial fluid pressure. Triangles, increased venous pressure; circles, increased ureteral pressure; squares, saline diuresis. [Data from Källskog and Wolgast (290); reproduced from Wolgast (717).] B: intestinal lymph flow in the dog as a function of interstitial fluid volume during absorption. [From Granger et al. (221).]



Model Matematyczny

Model rozłożony transportu otrzewnowego, w którym wartości parametrów oraz zależności zostały zaczerpnięte z eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach (m.in. *Flessner, AJP 2001, Flessner, AJP 1994, Zakaria et al, AJP 1999, Zakaria et al, AJP 2000, Waniewski, J. Theor. Med., 2001*)

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{d\theta}{dP} \cdot \frac{\partial P}{\partial t} = -\frac{\partial j_V}{\partial x} + q_V$$

$$j_V = -K \frac{\partial P}{\partial x}$$

$$q_V = L_P a (P_B - P) - L_P a \cdot \sigma_{osm}^{cap} (\Pi_B - \Pi) - q_L$$

$$\theta = \theta_{MIN} + \frac{\theta_{MAX} - \theta_{MIN}}{1 + \left(\frac{\theta_{MAX} - \theta_{MIN}}{\theta_0 - \theta_{MIN}} - 1 \right) e^{-\beta (P - P_0)}}$$

$$K = \begin{cases} K_0 & \text{for } P < b_0 \\ K_0 + K_1 (P - b_0) & \text{for } P \geq b_0 \end{cases}$$

$$\Pi = \Pi_0 \frac{\theta_0}{\theta}$$

$$q_L = q_{L0} + q_{L1} (P - P_0)$$

$$q_{L0} = L_P a (P_B - P_0) - L_P a \cdot \sigma_{osm}^{cap} (\Pi_B - \Pi_0)$$

Wyniki symulacji komputerowych:

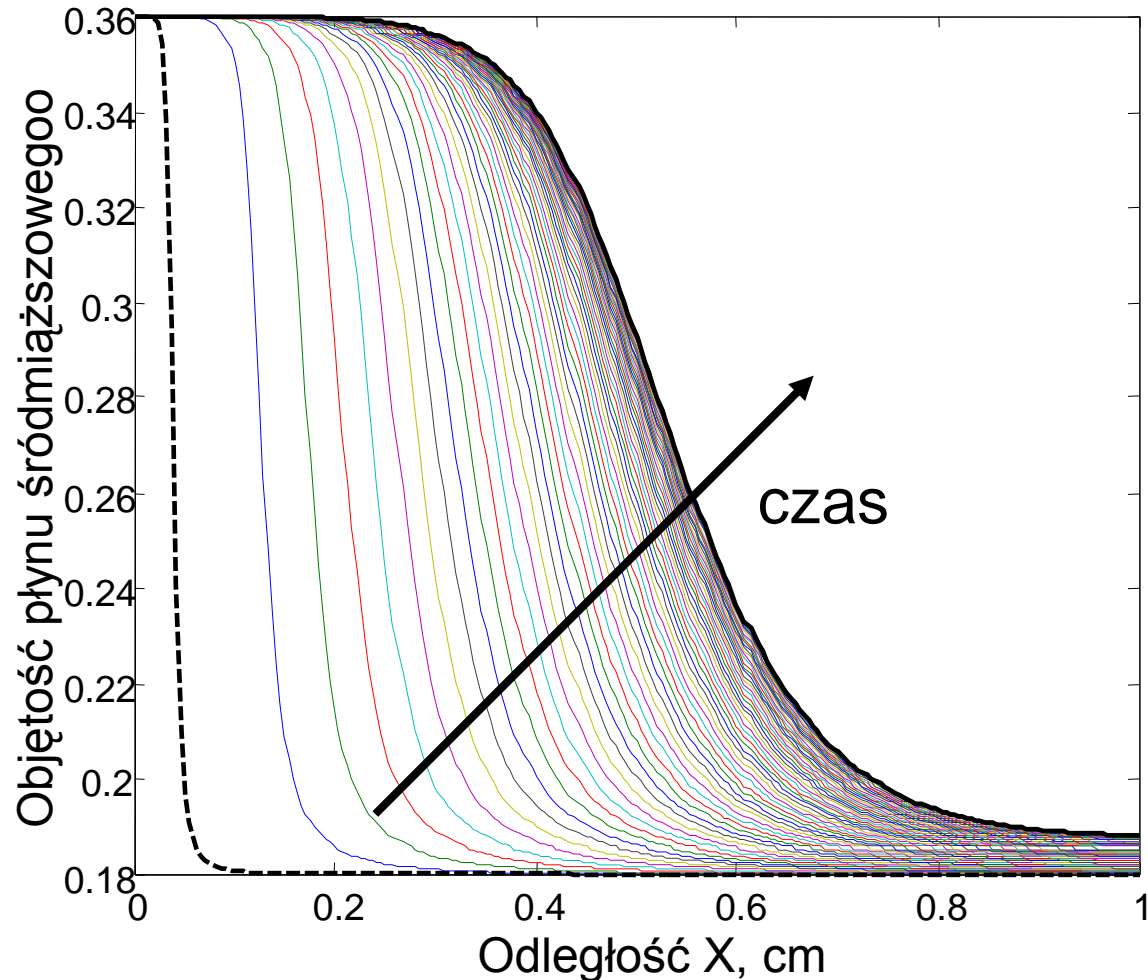
Frakcyjna objętość płynu śródmiąższowego, θ

Uwodnienie tkanki jako funkcja odległości od jamy otrzewnowej w kolejnych chwilach czasu dla $P_D=7$ mmHg.

Czarna przerywana linia:
 θ w chwili $t=1$ min

Kolorowe linie : θ w chwili t
od $t=2$ do $t=600$ min
przy $\Delta t=10$ min

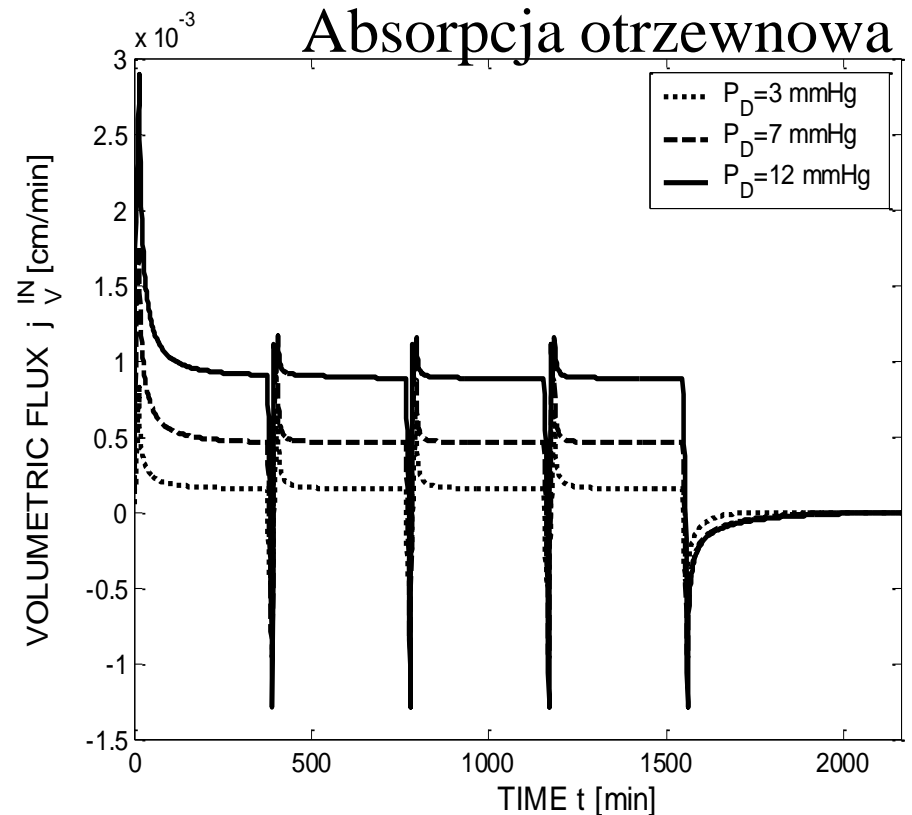
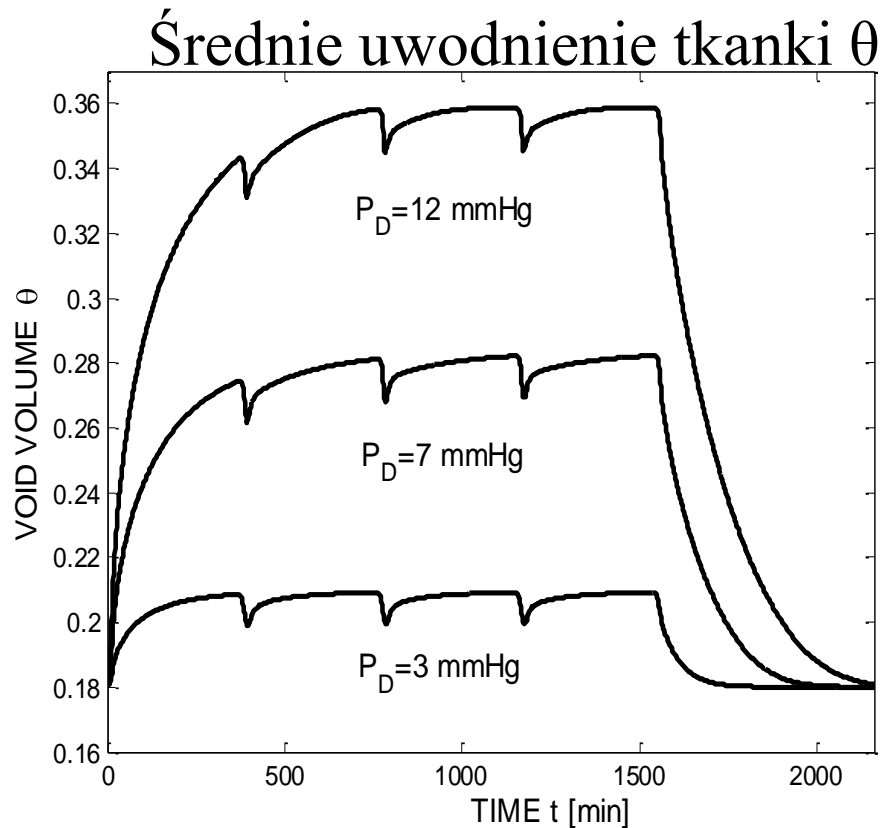
Czarna pogrubiona linia:
 θ w stanie ustalonym



Stachowska-Piętka et al., Am J Physiol, 2006

Wyniki symulacji komputerowych: Zmiana rozkładu uwodnienia tkanki oraz absorpcji z jamy otrzewnowej do tkanki podczas 4 wymian z płynem izotonicznym w zależności od wartości ciśnienia wewnątrzotrzewnowego

Stachowska-Piętka et al., Am J Physiol, 2006



Podsumowanie

Model rozłożony absorpcji wody

- Model dobrze przybliża dane eksperymentalne i dane kliniczne
- Pokazano m.in. istotny wpływ ciśnienia śródtrzewnowego na uwodnienie tkanki oraz ilość absorbowanej wody, jak również wkład poszczególnych dróg absorpcji wody z tkanki w całkowitą absorpcję płynu z tkanki
- Wykazano istotną rolę absorpcji limfatycznej w tkance podczas dializy
- Zbadano wpływ oscylacyjnego charakteru perfuzji tkanki na kinetykę płynu i uwodnienie tkanki
- Nieudana próba prostego rozszerzenia modelu, tak aby opisywał połączony transport białek i wody; zbyt niskie klirensy albuminy do jamy otrzewnowej. Potrzeba modelu dwufazowego

Rozłożony model transportu osmotycznego

Skrajne przypadki otrzewnowego transportu wody

Czysta OSMOZA płynu hipertonicznego
(bardzo wysokie ciśnienie osmotyczne płynu
dializacyjnego)



PTS:
otaczająca
tkanka
oraz
krwioobieg

jama
otrzewnowa



reabsorpcja na skutek wzrostu ciśnienia
hydrostatycznego w jamie otrzewnowej

Modelowanie transportu osmotycznego

- Jedyna dotychczas podjęta próba: model rozłożony zaproponowany przez Seamse'a, Moncrief'a oraz Popovicha (*Am J Physiol*, 1990) zakładający istotną rolę warstwy mezotelialnej w transporcie otrzewnowym. Model ten
 - przewidywał ultrafiltrację na poziomie zgodnym z danymi klinicznymi oraz
 - odwodnienie tkanki (ujemne ciśnienie hydrostatyczne), pozostające w sprzeczności z późniejszymi eksperymentami przeprowadzonymi przez M. F. Flessnera (*Am J Physiol*, 1994)
- W zaproponowanym przez nas modelu połączonego transportu wody oraz glukozy, zarówno poziom ultrafiltracji, jak i profile ciśnień hydrostatycznych oraz nawodnienia w tkance, są zgodne z danymi klinicznymi i eksperymentalnymi

Rozłożony model transportu osmotycznego

- Transport wody w tkance – spowodowany przez różnicę ciśnień hydrostatycznych oraz osmotycznych
- Transport wody przez ścianę kapilary – wynikający z różnicy ciśnienia osmotycznego oraz hydrostatycznego
- Transport dyfuzyjny oraz konwekcyjny cząsteczek glukozy przez ścianę naczyń krwionośnych oraz w tkance
- Absorpcja limfatyczna w tkance - uwzględniona w modelu
- Nawodnienie w tkance zmienne w czasie i zależne od lokalnych wartości ciśnienia hydrostatycznego w tkance
- Płyn hipertoniczny, zawierający glukozę 3.86%

Rozłożony model transportu osmotycznego

- Symulacje numeryczne – zgodne z dostępnymi danymi klinicznymi i eksperymentalnymi
Współpraca: B. Lindholm, MF. Flessner i inni
- Efektywne parametry transportu (*J. Waniewski*)
- Szukanie rozwiązań analitycznych (*Współpraca: R. Cherniha i V. Dudka z Instytutu Matematycznego NAS, Ukraina*)

Model matematyczny

Transport wody

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = -\frac{\partial j_V}{\partial X} + q_V$$

$$j_V = -K_T \left(\frac{\partial P}{\partial X} - \sigma_T RT \frac{\partial C}{\partial X} \right)$$

$$q_V = L_P a \left[P_B - P - \sigma_C RT (C_B - C) \right] - q_L$$

na niebiesko –

funkcje (X,t)

Transport glukozy

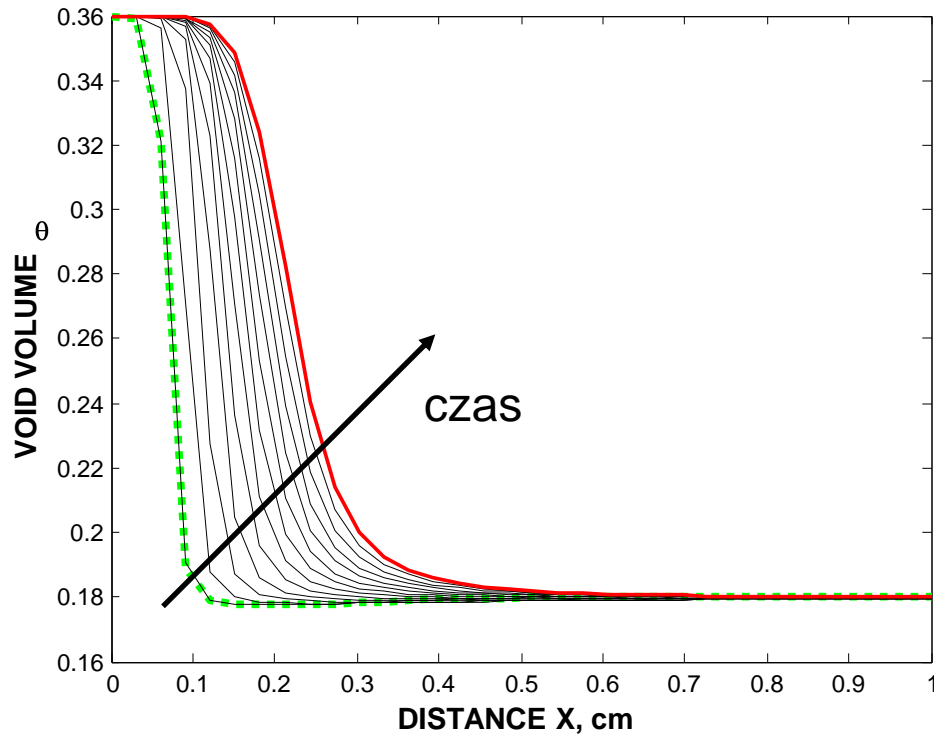
$$\frac{\partial(\theta \cdot C)}{\partial t} = -\frac{\partial j_G}{\partial X} + q_G$$

$$j_G = -D_T \frac{\partial C}{\partial X} + (1 - \sigma_T) j_V C$$

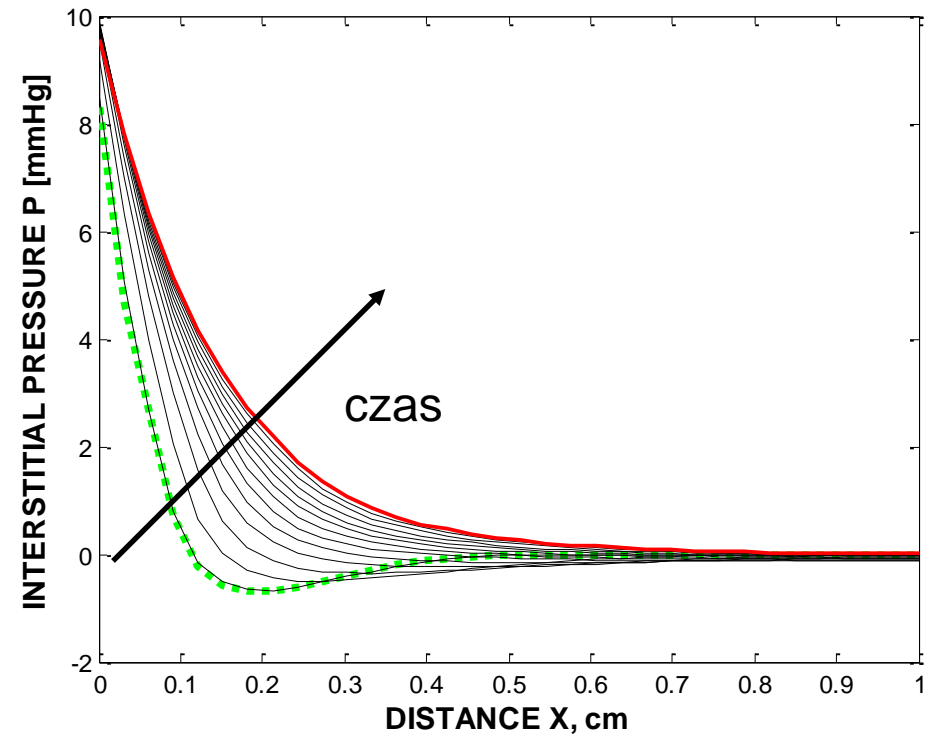
$$q_G = pa (C_B - C) + (1 - \sigma_C) q_V \bar{C} - q_L C$$

Wyniki numeryczne: Profile w tkance

Uwodnienie tkanki

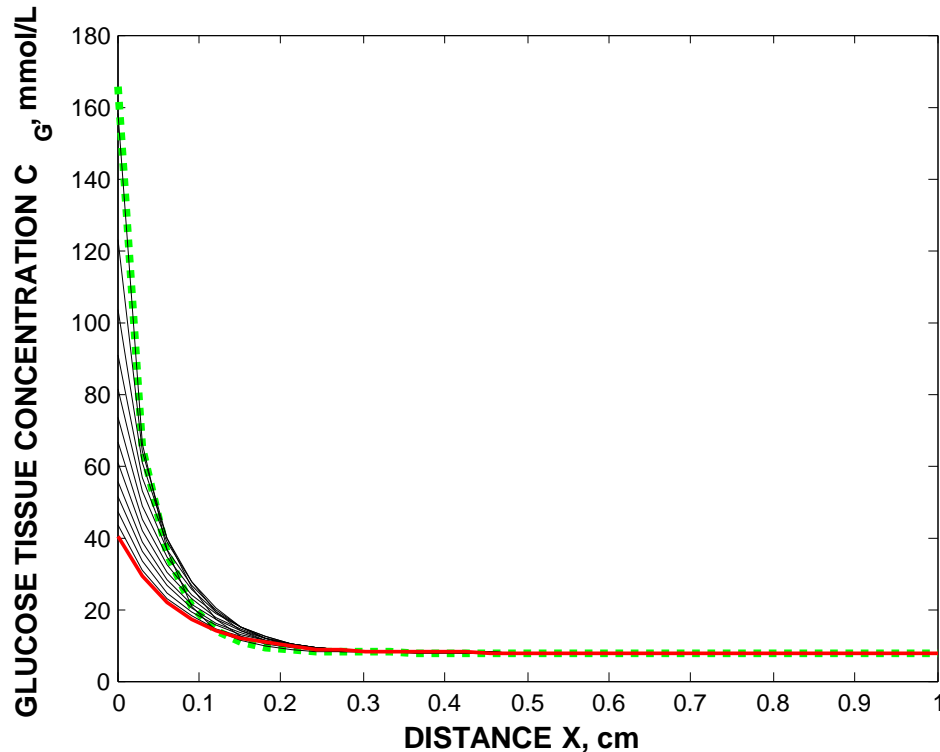


Ciśnienie hydrostatyczne śródmiąższowe

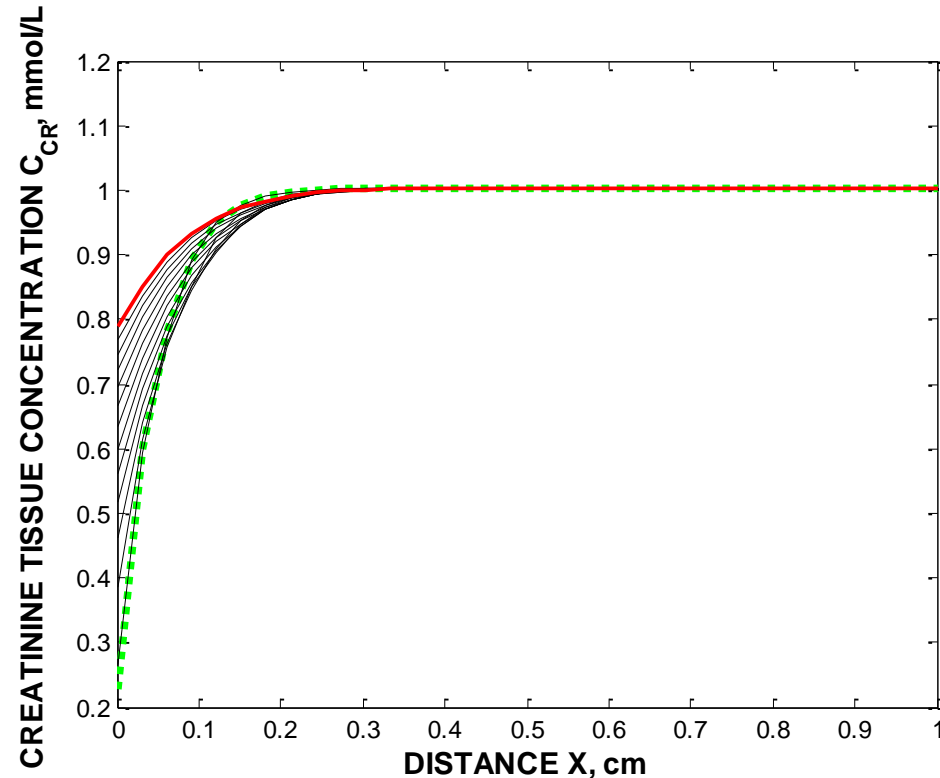


Wyniki numeryczne: Profile w tkance

Stężenie glukozy w płynie śródmiąższowym



Stężenie kreatyniny w płynie śródmiąższowym



Równania opisujące transport osmotyczny w stanie ustalonym

Transport wody

$$-\frac{dj_V}{dX} + q_V = 0$$

$$j_V = -K_T \left(\frac{dP}{dX} - \sigma_T RT \frac{dC}{dX} \right)$$

$$q_V = L_P a \left[P_B - P - \sigma_C RT (C_B - C) \right] - q_L$$

Transport glukozy

$$-\frac{dj_S}{dX} + q_S = 0$$

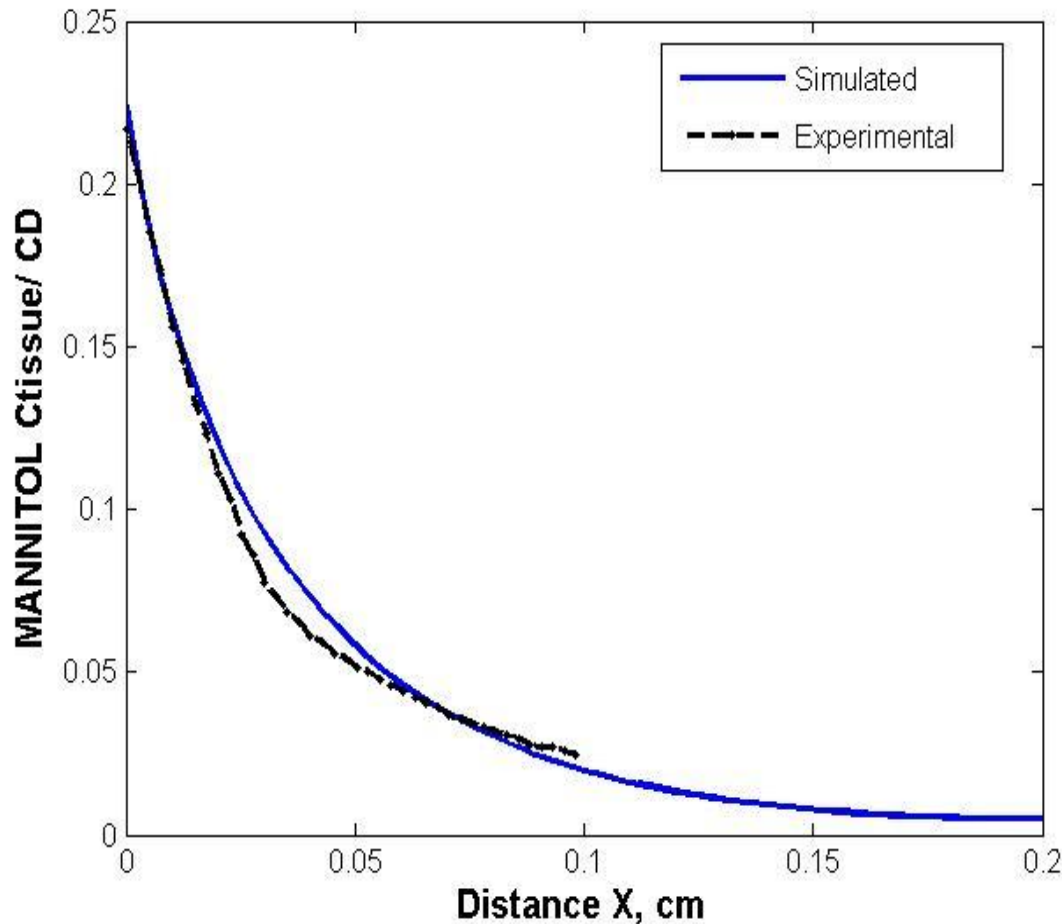
$$j_S = -D_T \frac{dC}{dX} + (1 - \sigma_T) j_V C$$

$$q_S = pa (C_B - C) + (1 - \sigma_C) q_V \bar{C}$$

Efektywne parametry transportu

- Cel: Wyprowadzenie wzorów efektywnych parametrów opisujących transport pomiędzy dializatem i krwią w oparciu o lokalne, fizjologiczne parametry
- Dodatkowe założenia i przybliżenia:
 - stan ustalony
 - stałe parametry
 - absorpcja limfatyczna równowagowa
 - wykładniczy profil stężenia glukozy w tkance
 - grubość tkanki większa od głębokości penetracji tkanki przez wodę i substancje

Wyniki eksperymentalne vs. symulacje



Dane
eksperymentalne
dla
ściany mięśnia
brzucha u szczurów
M.F. Flessner

Waniewski et al, Am J Phys 2009

Dotychczasowe wyniki

- Model uwzględniający jedynie **transport dyfuzyjny substancji** (*Dedrick i inni, 1981*)
- Opis matematyczny w stanie ustalonym

$$0 = D_T \frac{\partial^2 C_T}{\partial x^2} + k_{BT} C_B - C_T$$

- Stężenie równowagowe w tkance
- Głębokość penetracji tkanki
- Parametr transportu dyfuzyjnego

$$C_T(x) = C_B + C_D - C_B C_D \exp\left(-\frac{x}{\Lambda_D}\right)$$

$$\Lambda_D = \sqrt{\frac{D_T}{k_{BT}}}$$

$$k_{BD} = \sqrt{D_T k_{BT}}$$

Model rozłożony dla transportu wody: wyprowadzenie parametrów fenomenologicznych

Współczynnik efektywnej otrzewnowej przewodności hydraulicznej

$$L_p S = A \sqrt{K_T \cdot L_p a}$$

TKANKA

przewodnictwo hydrauliczne

ŚCIANA KAPILARY

przewodność hydrauliczna

Współczynnik efektywnej dyfuzyjności otrzewnowej glukozy

$$K_{BD} = A \sqrt{D_T \cdot pa}$$

dyfuzyjność glukozy w
TKANCE

ŚCIANA KAPILARY
przepuszczalność dyfuzyjna
dla glukozy

gdzie A – efektywna powierzchnia kontaktu tkanki z płynem dializacyjnym

Efektywne parametry transportu w dializie

Symbol	Parameter	Distributed model	Three-pore model	Units
K_{BD}	Diffusive mass transport parameter for glucose	8.61	9.01	mL/min
L_{pS}	Peritoneal hydraulic conductance	0.18	0.074	mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹
σ_{BD}	Effective reflection coefficient for glucose in PD	0.02	0.049	
$L_p\sigma_{BD}$	Peritoneal osmotic conductance	0.0037	0.0036	mL·min ⁻¹ ·mmHg ⁻¹

Współczynniki penetracji tkanki

- Głębokość penetracji tkanki przez wodę:

$$\Lambda_F = \sqrt{K_T / L_P a} \quad (= 0.34 \text{ cm})$$

- Głębokość dyfuzyjnej penetracji tkanki przez cząsteczki glukozy:

$$\Lambda_G = \sqrt{D_T / pa} \quad (= 0.023 \text{ cm})$$

- Przybliżona głębokość penetracji przy transporcie dyfuzyjno-konwekcyjnym estymowana na podstawie symulacji komputerowych wynosi 0.012 cm

- Dyskusyjne wartości współczynnika odbicia ściany kapilary dla glukozy

Współczynnik odbicia ściany kapilary dla glukozy, σ_c

- Uzyskanie dużej ultrafiltracji było możliwe dzięki założeniu dużej wartości współczynnika odbicia ściany kapilary dla cząsteczki glukozy ($\sigma_c=0.5-0.6$)
- Dane eksperymentalne: w latach '60 -'80 zdawały się sugerować niższe wartości np. w pracy Rippe et al, 1986 otrzymano $\sigma_c=0.1$, a w pracach z lat wcześniejszych $\sigma_c<0.3$
- W późniejszych badaniach z użyciem dużych przepływów, otrzymano wartości σ_c w granicach 0.5-0.6 pozostające w zgodzie z naszymi symulacjami (Watson i Wolf, 1995)
- Dla porównania, σ_c dla glukozy zakładana w modelu membranowym trójporowym wynosi 0.049

Wyjaśnienie

- Zakładając dodatkowo, że w stanie ustalonym stężenie glukozy maleje wykładniczo wraz z odległością od jamy otrzewnowej, można pokazać, że

$$\sigma_{\text{eff}} = \sigma_C \frac{\Lambda_G}{\Lambda_F}$$

- Otrzymane wartości efektywnego współczynnika odbicia dla całej bariery w transporcie z jamy otrzewnowej do krwi, σ_{eff} , były dużo niższe ($\sigma_{\text{eff}}=0.02$) od zakładanych wartości $\sigma_C=0.6$ dla ściany kapilary i podobne do założonych w modelu trójporowym

Podsumowanie

- Wyprowadzono wzory na efektywne parametry transportu wody i substancji przez tkankę
- Umożliwiło to obliczenie w sposób przybliżony wkładu poszczególnych, lokalnych parametrów transportu w efektywne parametry transportu pomiędzy krwią i dializatem
- Wykazano przyczyny rozbieżności w wartościach współczynnika odbicia dla glukozy między wartościami eksperymentalnymi a zakładanymi w model stosowanych w praktyce klinicznej

Model przebiegu dializy: zmienne warunki brzegowe

Model przebiegu dializy

- Współpraca:

M.F. Flessner, B. Lindholm

J. Waniewski, J. Poleszczuk

- Cel:

Zastosowanie modelowania rozłożonego do opisu kinetyki procesów zachodzących w jamie otrzewnowej i połączenie ich ze zmianami zachodzącymi w tkance. Następnie weryfikacja w oparciu o dane kliniczne 38 pacjentów CADO

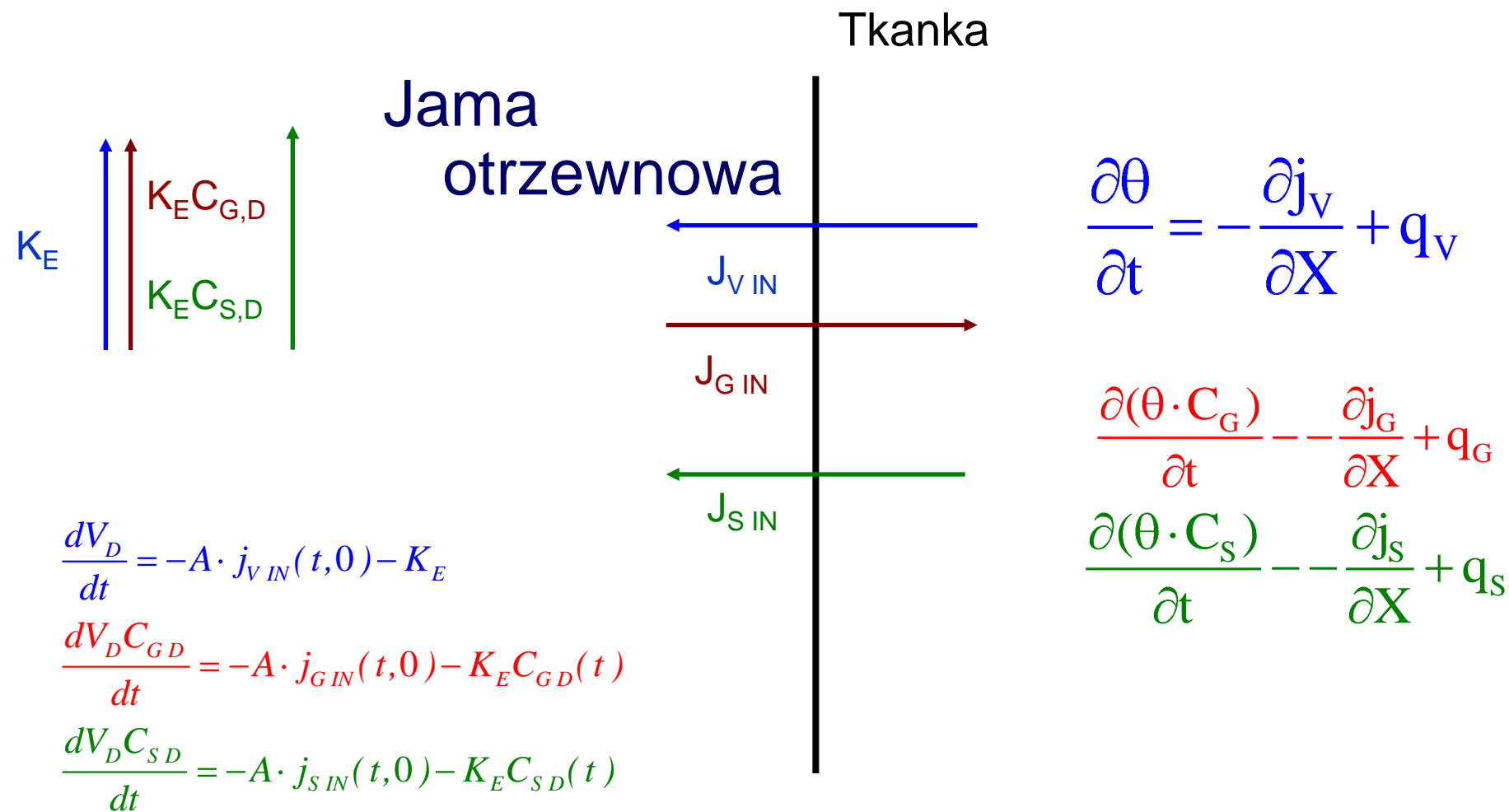
- Wyniki:

Zgodność z danymi klinicznymi i eksperymentalnymi
Symulacje różnic pomiędzy wymianami dializacyjnymi oraz płynami dializacyjnymi o różnym stężeniu glukozy

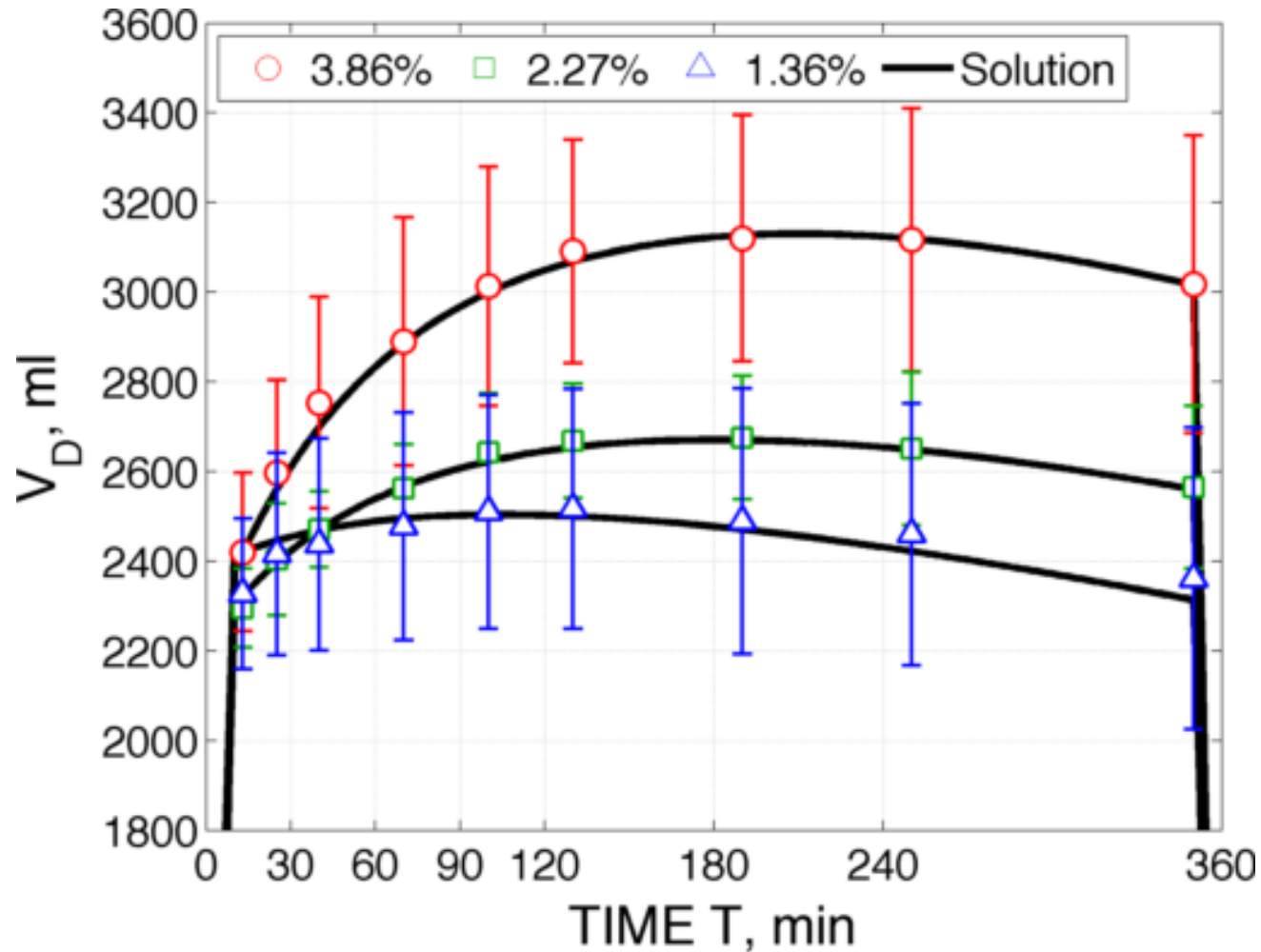
Model dializy

- Uwzględnienie zmian zachodzący w dializacie:
 - sprzężenie zmian zachodzących w dializacie z modelem rozłożonym transportu w tkance
 - warunki brzegowe dla modelu transportu w tkance są zmienne i zależne od zmian zachodzących w dializacie podczas wymiany
- Zmiany objętości dializatu powiązано ze zmianami w ciśnieniu śródtrzewnowym na podstawie danych klinicznych (Twardowski, 1983)
- Rozszerzenie modelu o transport substancji małocząsteczkowych ważnych klinicznie: glukozy, sodu, mocznika i kreatyniny
- Uwzględnienie zjawiska wazodylatacji i trójporowej struktury ściany naczynia włosowatego

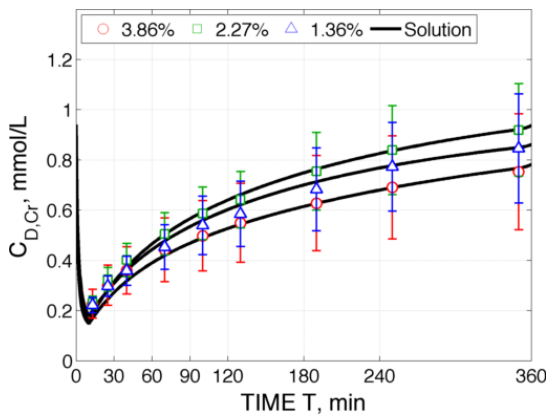
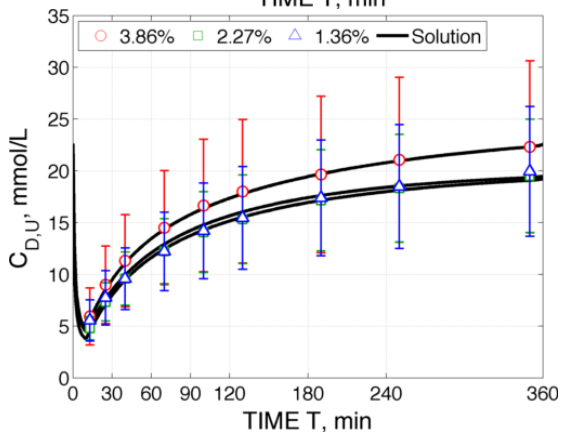
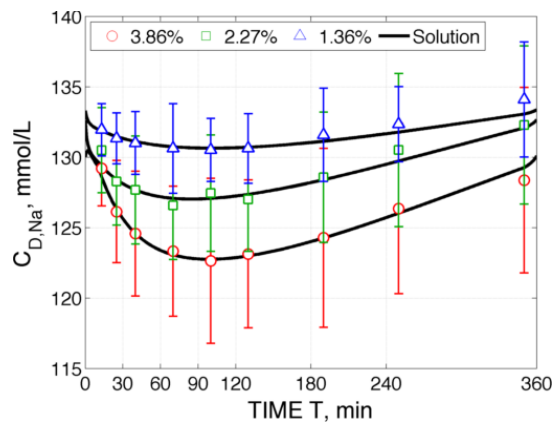
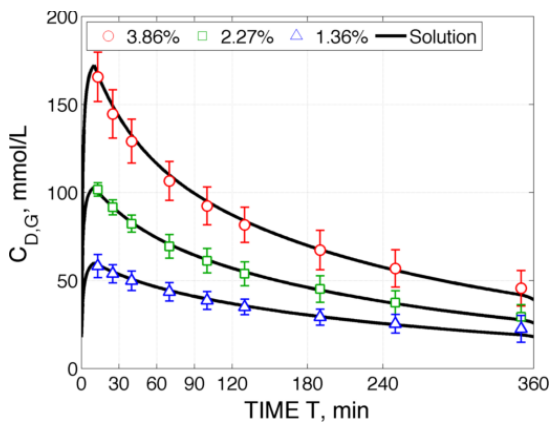
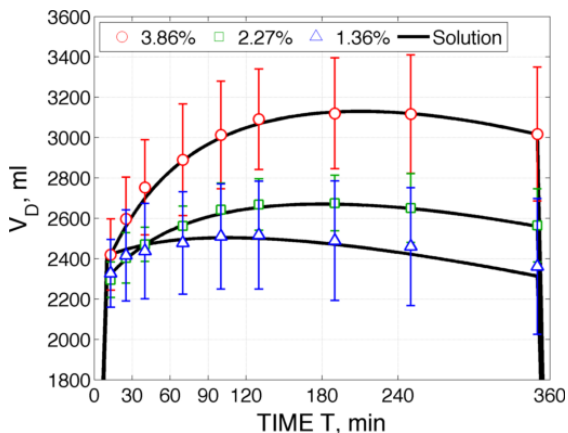
Zmiany w dializacie



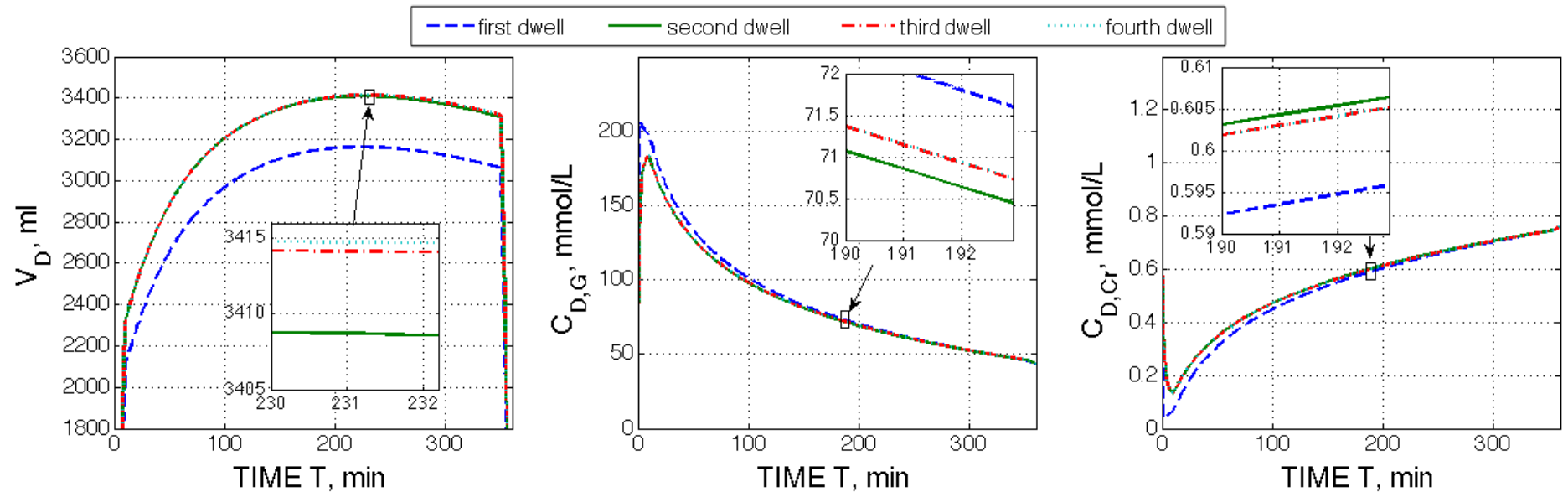
Kinetyka transportu otrzewnowego: zmiany objętości dializatu



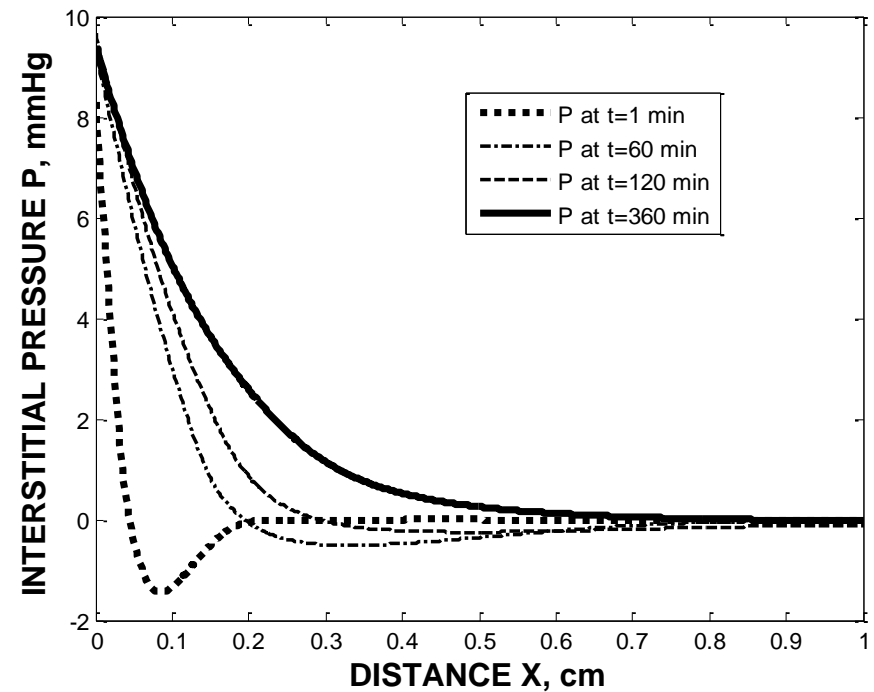
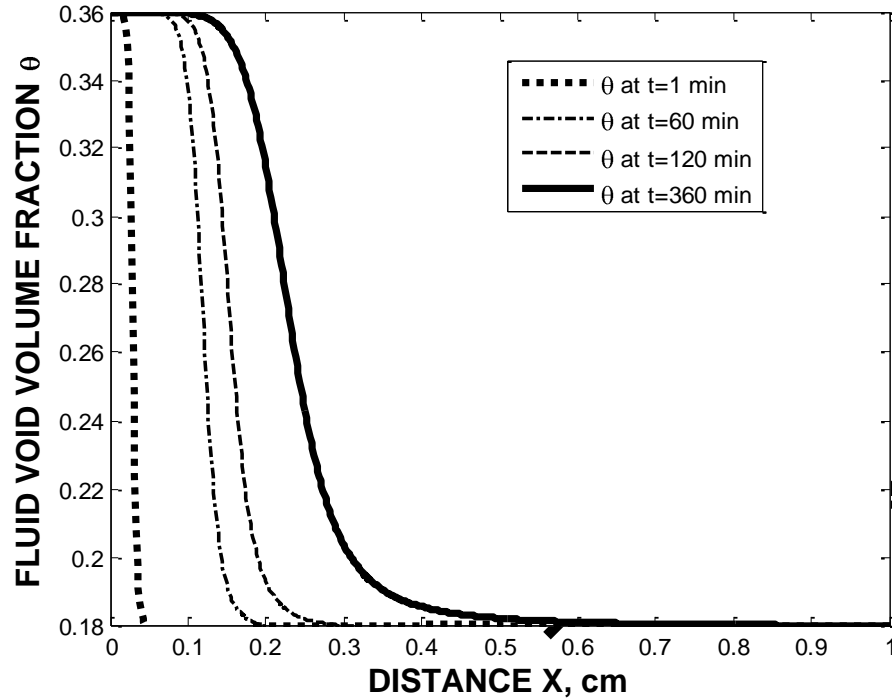
Kinetyka transportu otrzewnowego



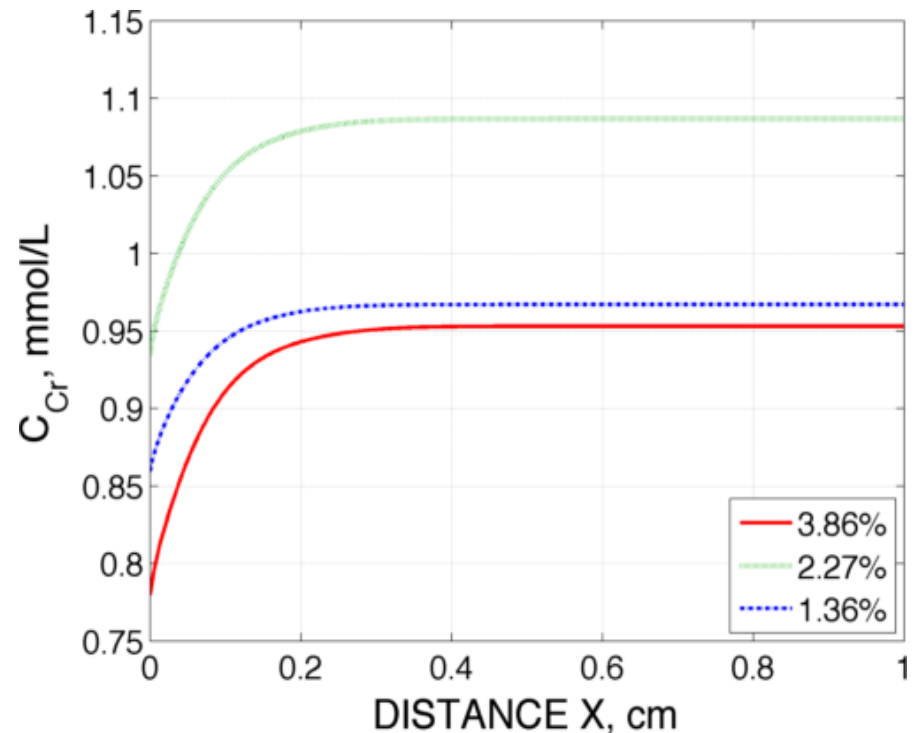
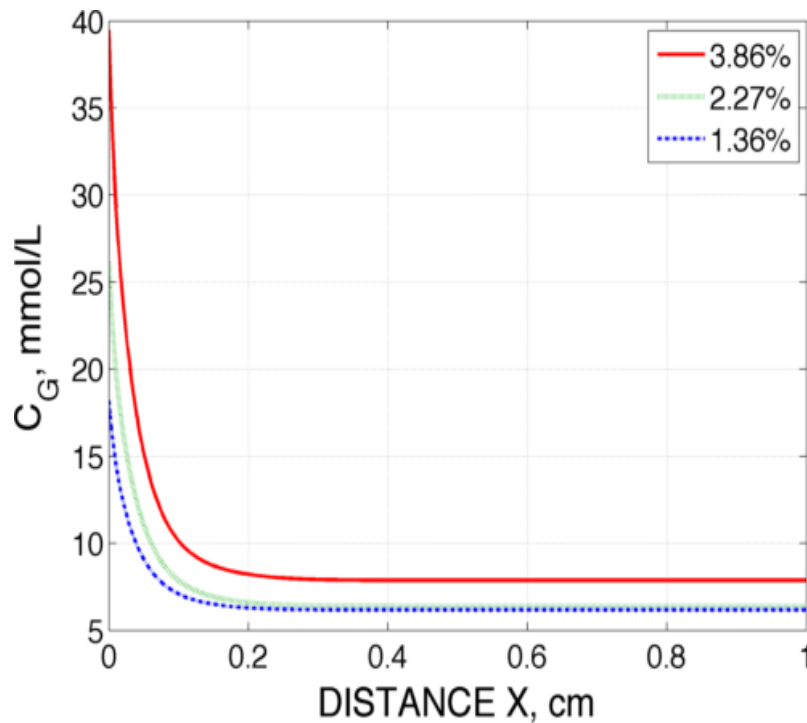
Wpływ kolejnych wymian dializacyjnych: symulacje numeryczne



Zmiany uwodnienia tkanki podczas jednej sesji z glukozą 3.86%



Różnice w profilach substancji pomiędzy płynami dializacyjnymi



Model dwufazowy

Jednoczesny, dwukierunkowy transport wody

ultrafiltracja wody na skutek różnicy ciśnień osmotycznych



jama otrzewnowa

PTS:
otaczająca tkanka
oraz
krwioobieg



reabsorpcja wody na skutek wzrostu ciśnienia hydrostatycznego w jamie otrzewnowej

Model dwufazowy

- Współpraca:

M.F. Flessner, B. Lindholm, i inni

- Cel:

- Dane kliniczne i eksperymentalne sugerują istnienie jednoczesnego, dwukierunkowego transportu wody oraz substancji
- Dotychczas brak było teoretycznego (na gruncie modelowania matematycznego) wyjaśnienia zjawiska dwukierunkowego transportu
- Hipoteza: Istnienie dwóch faz w śródmiaższu może wyjaśnić dwukierunkowy transport płynu i białek podczas dializy otrzewnowej.

Dwufazowa struktura śródmiaższu Guyton (1966), Wiederhelm (1972)

Faza wodna:

obszary silnie uwodnione, ubogie w białka (**Faza F**)

oraz

Fazę koloidalną:

słabo uwodniona
z dużą zawartością białek (**Faza C**)



Handbook of physiology,
The cardiovascular system IV,
Renkin and Michel, 1984

Model matematyczny

- Model rozłożony absorpcji wody został rozszerzony poprzez uwzględnienie dwufazowej struktury, w której:
 - Faza F** jest fazą łatwo przepuszczalną dla białka (5% udział)
 - Faza C**, koloidalna, stanowi istotną barierę dla transportu białek oraz słabą barierę osmotyczną dla glukozy
- Model opisuje transport w każdej fazie jak również uwzględnia transport wody i substancji pomiędzy fazami.
- Ponadto model został rozszerzony o warstwę śródmiaższu (szerokości 0.015 cm), znajdującą się na powierzchni otrzewnej, odpowiadającą błonie otrzewnowej.
- Symulacje przeprowadzono dla pierwszej godziny wymiany z płynem hipertonicznym (glukoza 3.86%).

Równania modelu dwufazowego (1)

Model matematyczny został sformułowany w postaci układu równań różniczkowych cząstkowych z sześcioma niewiadomymi

Transport wody

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\theta^1}{dP^1} \cdot \frac{\partial P^1}{\partial t} = -\frac{\partial j_V^1}{\partial x} + q_V^1 - q_V^{1-2} \\ \frac{d\theta^2}{dP^2} \cdot \frac{\partial P^2}{\partial t} = -\frac{\partial j_V^2}{\partial x} + q_V^2 + q_V^{1-2} \end{array} \right.$$

$$j_V^i = -\theta^i K^i \left(\frac{\partial P^i}{\partial x} - \sigma_G^{T,i} RT \frac{\partial C_G^i}{\partial x} - \sigma_{Alb}^{T,i} \frac{\partial \Pi^i}{\partial x} \right)$$

$$q_V^i = \sum_{p=UP,SP,LP} L_p a_p^i P_B - P^i - \sigma_{G,p}^{cap,i} \cdot RT \cdot C_{B,G} - C_G^i - \sigma_{Alb,p}^{cap,i} \cdot \Pi_B - \Pi^i - q_L^i$$

$$q_V^{1-2} = L_p s^{1-2} P^1 - P^2 - \sigma_G^{1-2} \cdot RT \cdot C_G^1 - C_G^2 - \sigma_{Alb}^{1-2} \cdot \Pi^1 - \Pi^2$$

Równania modelu dwufazowego (2)

Transport substancji

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \theta_s^1 C_s^1}{\partial t} = -\frac{\partial j_s^1}{\partial x} + q_s^1 - q_s^{1-2} \\ \frac{\partial \theta_s^2 C_s^2}{\partial t} = -\frac{\partial j_s^2}{\partial x} + q_s^2 + q_s^{1-2} \end{array} \right.$$

$$j_s^i = -\theta^i D_s^i \frac{\partial C_s^i}{\partial x} + 1 - \sigma_s^{T,i} \cdot C_s^i \cdot j_V^i$$

$$q_s^i = p_s a^i C_{B,S} - C_s^i + \sum_{p=SP,LP} 1 - \sigma_{S,p}^{cap,i} q_{V,p}^{cap,i} 1 - f^i C_{B,S} + f^i C_s^i - q_L^i \cdot C_s^i$$

$$q_s^{1-2} = p_s s^{1-2} C_s^1 - C_s^2 + 1 - \sigma_s^{1-2} q_V^{1-2} 1 - f^{1-2} C_s^1 + f^{1-2} C_s^2$$

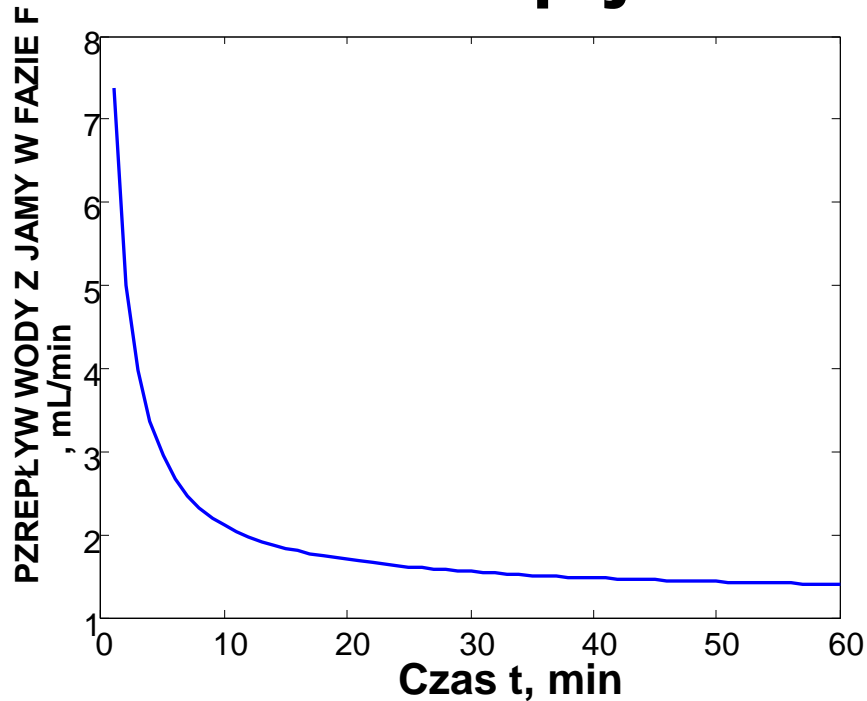
Symulacje komputerowe

- W symulacjach komputerowych wzięto pod uwagę transport wody, albuminy oraz glukozy (czynnika osmotycznego) w tkance o grubości 1 cm podczas godzinnej wymiany.
- Warunki początkowe i brzegowe – założono, początkową równowagę fizjologiczną w tkance. Warunki w jamie otrzewnowej pochodziły z danych klinicznych 40 pacjentów dializowanych z użyciem płynu dializacyjnego z glukozą 3.86% i pozostawały stałe podczas symulacji.
- Parametry modelu zostały wzięte z danych eksperymentalnych, poprzednich modeli oraz dopasowane do danych klinicznych pochodzących od 40 pacjentów dializowanych z użyciem płynu dializacyjnego z glukozą 3.86%.

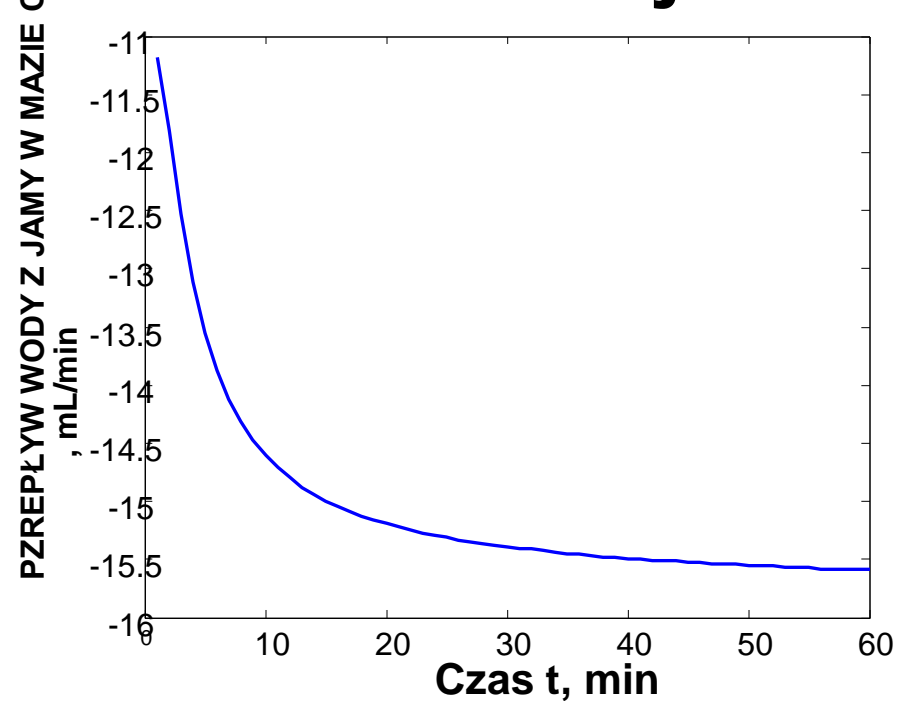
Wyniki:

Transport wody z jamy otrzewnowej do tkanki

Faza F - Absorpcja



Faza C - Ultrafiltracja



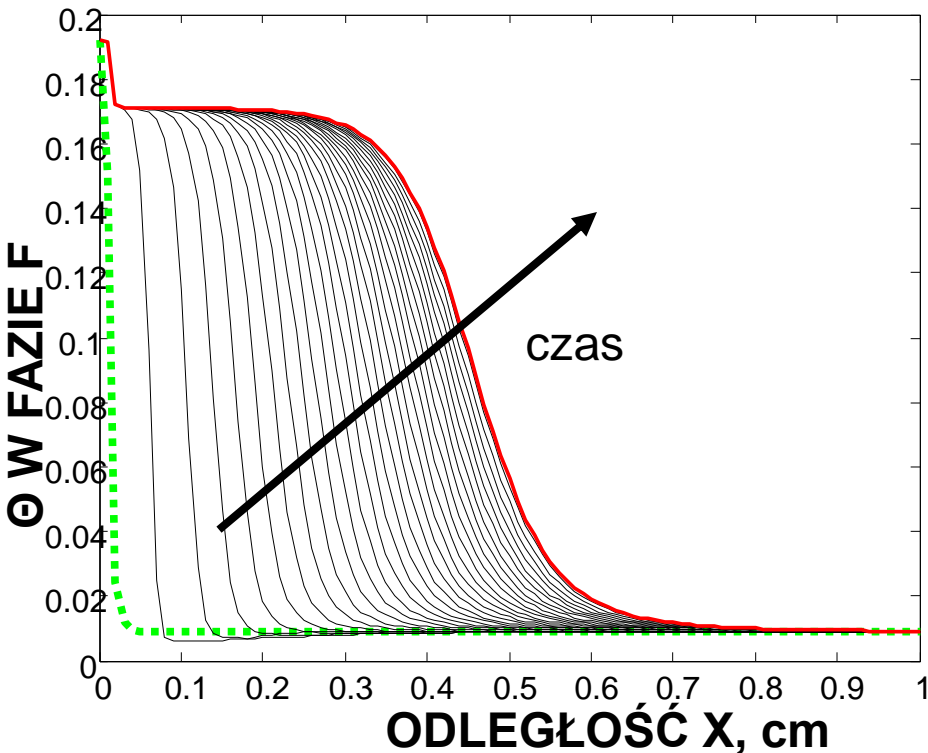
Faza F: Wzrost ciśnienia śródtrzewnowego powoduje absorpcję wody z jamy otrzewnowej w wysokości 1.4 mL/min (po godzinie).

Faza C: Wysokie stężenie glukozy w płynie dializacyjnym wymusza ultrafiltrację do jamy otrzewnowej wynoszącą 15.6 mL/min.

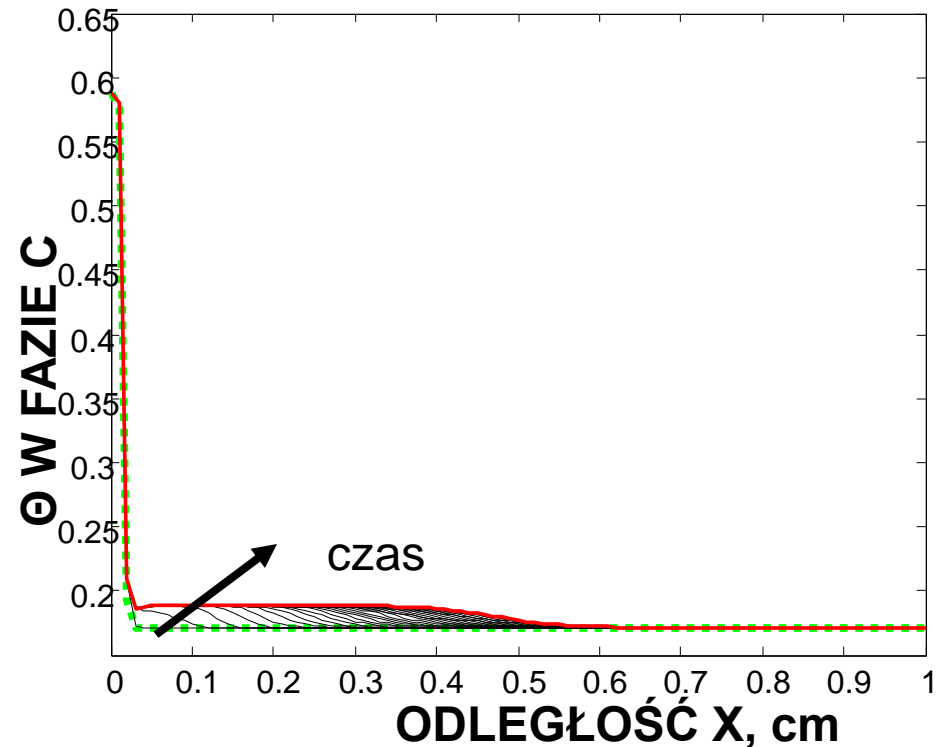
Wyniki:

Frakcyjna objętość płynu śródmiąższowego, θ

Faza F



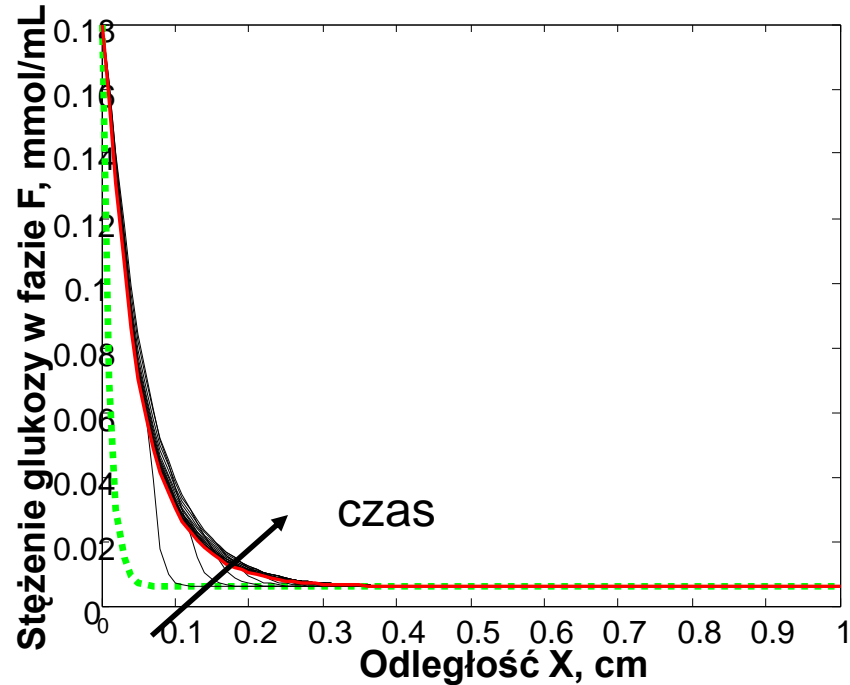
Faza C



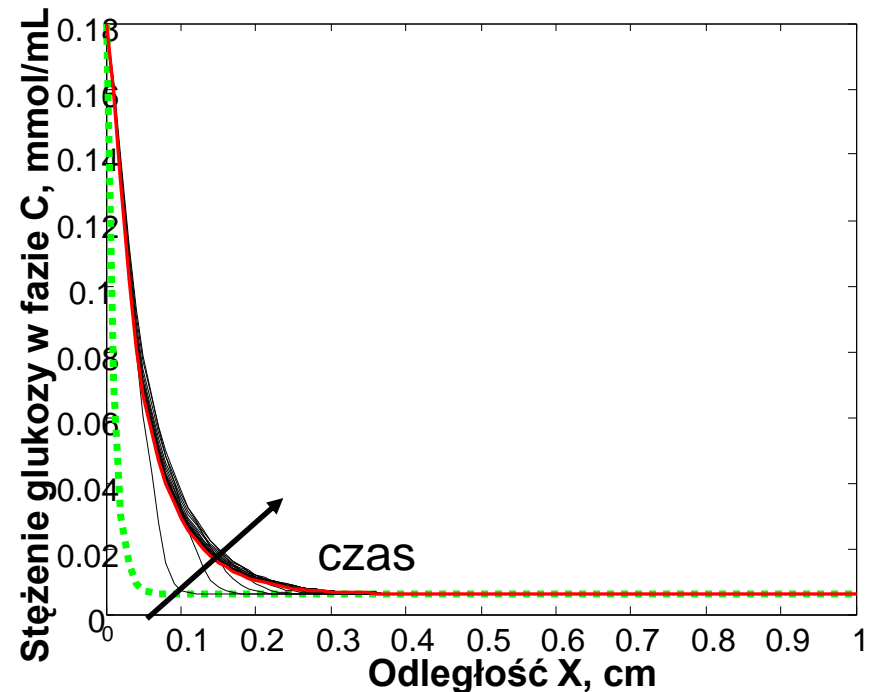
Uwodnienie tkanki wzrasta w obu fazach w cienkiej warstwie (0.6 cm) tkanki otaczającej jamę otrzewnową.

Wyniki: Rozkład stężenia glukozy w tkance

Faza F



Faza C



Glukoza dyfunduje z jamy otrzewnowej do obu faz, gdzie jest następnie szybko absorbowana do krwi. W wyniku dążenia do wyrównania stężeń, stężenie glukozy w tkance wzrasta w odległości 0.2 cm od jamy otrzewnowej.

Podsumowanie: Model dwufazowy

- Jest to pierwszy model pozwalający na wyjaśnienie zjawiska dwukierunkowego, jednoczesnego transportu otrzewnowego.
- Symulacje komputerowe wykazały, że w stanie quasi-stacjonarnym w:
 - fazie F zachodzi absorpcja wody z jamy otrzewnowej
 - fazie C zachodzi transport wody oraz substancji w kierunku jamy otrzewnowej
- Model przewiduje, szybką stabilizację absorpcji oraz stężenia glukozy w tkance, podczas gdy procesy ultrafiltracji, zmian uwodnienia tkanki oraz stężenia białek we krwi przebiegają dużo wolniej.
- Model dwufazowy pokazał również proces wymywania białek (albuminy) w pobliżu jamy otrzewnowej skutkujący lokalnym obniżeniem ciśnienia onkotycznego (zjawisko obserwowane eksperymentalnie).

Dalsze perspektywy

- Modelowanie rozłożone dializy:
 - Model rozłożony dwufazowy rozszerzony o transport innych substancji (sód, albumina itp.), inne płyny dializacyjne np. z lcodekstryną
 - Powiązanie parametrów transportu otrzewnowego estymowanych klinicznie z lokalnymi własnościami transportowymi PTS w oparciu o model dwufazowy
 - Dalsze testowanie w oparciu o nowe doświadczenia na zwierzętach
- Zastosowanie modelu rozłożonego do modelowania w tkankach nowotworowych, w chemioterapii dootrzewnowej
- Modelowanie transportu płynu i powstawania obrzęków w płucach i na oddziałach intensywnej terapii (syndrom cieśni brzucha)

Jerzy Kędziora, „Przechodząc przez rzekę”



„Leczenie jest przywracaniem do równowagi
zaburzonych żywiołów... w żywym ludzkim ciele”

Leonardo da Vinci