

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
ELEKTROTECHNICKÁ FAKULTA

Semestrální práce

Model metabolismu glukózy, inzulínu a volných
mastných kyselin řízený adrenalinem

Obsah

1	Úvod	2
2	Teoretický základ.....	2
2.1	Model dynamiky glukózy	3
2.2	Model dynamiky inzulínu	3
2.3	Model FFA metabolismu.....	4
2.4	Regulace adrenalinem.....	4
3	Metabolický model s řízením adrenalinem.....	5
4	Popis modelu	7
4.1	První model	8
4.1.1	Výsledky.....	9
4.2	Druhý model	10
4.2.1	Výsledky.....	14
5	Závěr	16
6	Použitá literatura	17

1 Úvod

Tématem naší semestrální práce je modelování metabolismu glukózy, inzulinu a volných mastných kyselin řízeném adrenalinem. Chtěly bychom postavit jednoduchý model sestavený z bloků inzulinu, glukózy, FFA („free-fatty acids“ volné mastné kyseliny) a regulace adrenalinu. Přičemž je možnost zavedení inzulinu, glukózy nebo FFA do systému externími vstupy. Model je postaven na metodě Bergmana s rozšířením o blok FFA. FFA jsme zakomponovaly do modelu, jelikož byla prokázána jeho důležitá role v dynamice glukózy a inzulinu v posledních třech desetiletích (Randle et al, 1988; Rebrin et al., 1995). Konkrétně jsme využily článek „Modeling the autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea: a simulation study“ s použitím rovnic uvedených v článku.

Tento matematický model dokáže simulovat ve spojení s modelem „PNEUMA“ komplexní dynamiku kardiopulmonální regulace, chemoreflex a state-related regulace breath-to-breath dýchání, state-related a chemoreflex kontroly účinnosti horních cest dýchacích, respirační a oběhové mechaniky, stejně jako metabolickou regulaci glukózy, inzulinu, jejich dynamika a interakce s autonomní regulací. Interakce mezi autonomním a metabolickým řízením zahrnuje denní regulaci sekrece adrenalinu, kde adrenalin řídí dynamické výkyvy glukózy a volných mastných kyselin v plazmě. Metabolické spojení mezi tkáněmi a orgány je prováděno inzulinem a adrenalinem, stejně jako účinek inzulinu na periferní cévní sympatickou aktivitu.

Simulace tohoto modelu poskytne náhled na metabolické děje. Model může být také použit pro zkoumání účinků různých intervencí, jako je glukose clamps (držení koncentrace glukózy na určité úrovni), intravenózní glukózový toleranční test, a používání kontinuálního přetlaku v dýchacích cestách na pacientech OSA ve spojení s modelem „PNEUMA“. Jako takový, tento model poskytuje základ, na němž se bude moci v budoucnu simulovat průběh nemoci a dlouhodobé účinky farmakologické intervence. [1]

2 Teoretický základ

Náš metabolický model regulace je založen na rozšíření minimálního modelu Roy-Parker. Dále se zjistilo, že aktivace sympatiku ovlivňuje metabolismus glukózy a FFA. V tomto modelu jsme předpokládali, že sympatická aktivita přímo ovlivňuje hladiny

adrenalinu v plazmě, a tento adrenalin reguluje metabolismus glukózy a volných mastných kyselin pomocí mechanismů modelovaných podle Kimetala (2006).

Model, který budeme simulovat, vychází ze submodelu metabolismu, který se po napojení na model „PNEUMA“ využívá k modelování poruchy spánku apnoe. Při použití submodelu se simuluje vliv apnoe na celkový systém metabolismu.

Náš model metabolismu použijeme pouze pro simulaci metabolismu člověka v bdělém stavu, kterému je podávána glukóza buď ve stravě nebo intravenózně. Hladinu adrenalinu budeme považovat za konstantní vzhledem k bdělému stavu člověka.

2.1 Model dynamiky glukózy

Model dynamiky glukózy je upravenou verzí minimální modelu Bergmana. Úbytek glukózy z plazmy je prováděn v periferních tkáních oxidací a v játrech hlavně glykogenezí. Dynamika metabolismu glukózy je dána rovnicí (1), kde $G(t)$ je koncentrace glukózy v plazmě, $X(t)$ je "vzdálené" působení inzulínu, který urychluje spotřebu glukózy v periferních tkáních a játrech a inhibuje produkci jaterní glukózy, $Z(t)$ je plazmatická koncentrace FFA, která je popsána v sekci FFA dynamiky, index "b" znamená bazální úroveň, $u_{2int}(t)$ je vnitřní tok glukózy, $u_{2ext}(t)$ je externí vstup glukózy, který představuje příjem potravy nebo externí infuzi glukózy, Vol_G je glukózový distribuční prostor.

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1G(t) + p_1G_b - p_4X(t)G(t) + p_4X_bG_b - p_6Z(t)G(t) - p_6Z_bG_b + \frac{k_{EG}u_{2int}(t) + u_{2ext}}{Vol_G} \quad (1)$$

V rovnici (1) z článku [1] byla nalezena chyba. Opravená rovnice má tvar

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1G(t) + p_1G_b - p_4X(t)G(t) + p_4X_bG_b + p_6Z(t)G(t) - p_6Z_bG_b + \frac{k_{EG}u_{2int}(t) + u_{2ext}}{Vol_G} \quad (1a)$$

2.2 Model dynamiky inzulínu

Dynamika inzulínu v plazmě je popsána pomocí tří funkcí prvního řádu danými rovnicemi (2-4) níže, kde $I(t)$ je plazmatická koncentrace inzulínu, $X(t)$ je časový průběh působení inzulínu, který představuje receptor pro inzulín na periférii, $Y(t)$ je zde přidáno jako rozšíření minimálního modelu a představuje minimální inzulín v periferních tkáních, který podporuje ukládání FFA a inhibuje FFA uvolňování z tukové tkáně do oběhu, G_h je prahová koncentrace glukózy, T_{DI} je proměnná časová prodleva, a $u_1(t)$ je externí vstup inzulínu do modelu.

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma(G(t - T_{DI}) - G_h)t - n(I(t) - I_b) + p_5u_1(t) \quad (2)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2(X(t) - X_b) + p_3(I(t) - I_b) \quad (3)$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = -p_{F2}(Y(t) - Y_b) + p_{F3}(I(t) - I_b) \quad (4)$$

V rovnici inzulinu $I(t)$ jsme našly chybu. Nelze násobit první člen rovnice časem. Proto se domníváme, že rovnice inzulinu $I(t)$ má mít tvar následující

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma \int (G(t - T_{Di}) - G_h) dt - n(I(t) - I_b) + p_5 u_1(t) \quad (2a)$$

2.3 Model FFA metabolismu

FFA metabolismus zodpovídá především za výrobu energie v těle v klidu, což je asi 90% svalové energie. Role FFA byla přehlížena ve většině modelů regulace glukózy a inzulinu. FFA model je charakterizovaný rovnicemi (5-7) níže, kde $F(t)$ je koncentrace volných mastných kyselin v plazmě, $Z(t)$ je další filtr prvního řádu, jako vzdálená plazmová FFA koncentrace, která podporuje vychytávání glukózy, index „b“ zastupuje bazální úroveň v plazmě, $u_{3int}(t)$ je interní tok FFA a $u_{3ext}(t)$ je externí FFA absorpce.

$$\begin{aligned} \frac{dF(t)}{dt} = & -p_7 F(t) + p_7 F_b - p_8 Y(t) F(t) + p_8 Y_b F_b + p_9^G G(t) F(t) - p_9^G G_b F_b \\ & + \frac{k_{EF} u_{3int}(t) + u_{3ext}}{Vol_F} \end{aligned} \quad (5)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = -k_2(Z(t) - Z_b) + k_1(F(t) - F_b) \quad (6)$$

$$p_9^G = 0,00021e^{-0,005G} \quad (7)$$

2.4 Regulace adrenalinem

Arteriální koncentrace adrenalinu je statická funkce alfa-sympatické aktivity dána rovnicí (8), kde namísto aktivity $\omega(f_{tas,meta})$, která se používá pro spojení submodelu s modelem „PNEUMA“ použijeme pouze aktivitu $\omega(\alpha_{symp})$, která nabývá nulové hodnoty v bdělém stavu. To znamená, že hladina adrenalinu $E(t)$ se bude počítat podle rovnice (8a).

$$E(t) = E(0) + E_b \omega(f_{tas,meta}) \left[1 - \exp^{\frac{-t}{\tau_E}} \right] \quad (8)$$

$$E(t) = E(0), \quad (8a)$$

kde $E(0)$ nabývá hodnoty E_b , což je bazální hodnota adrenalinu.

Pokud známe hodnoty adrenalinu $E(t)$ a $E(0)$, je možné vypočítat interní vstupy glukózy a FFA do modelu pomocí rovnic (9-11).

$$u_{2int}(t) = \sum_x V_{x,i}(t) \quad (9)$$

$$u_{3int}(t) = \sum_x V_{x,i}(t) \quad (10)$$

$$V_{x,i} = V_{x,i}^0 \left(1 + \lambda_{x,i}^E \frac{(\Delta \cdot E(t) - E(0))^2}{\alpha_{x,i}^E + (\Delta \cdot E(t) - E(0))^2} \right) \quad (11)$$

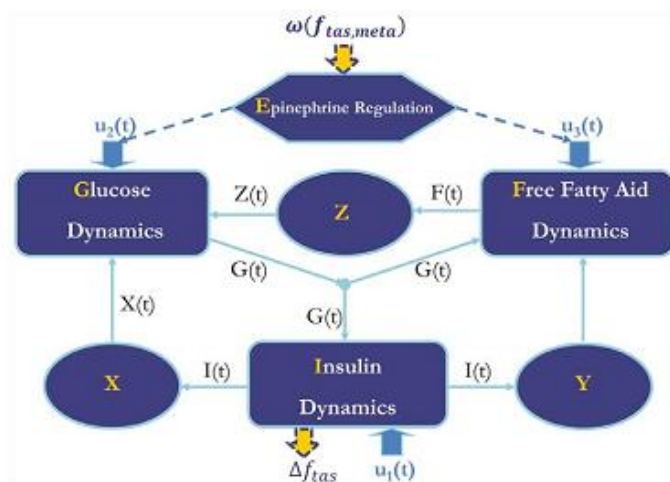
kde index x = "srdce", "sval", "trávicího traktu", "Tuková tkáň," nebo "jiná tkáň", index i = "cukr" (Za předpokladu, že metabolická cesta: $GLC \leftarrow \rightarrow G6P \leftarrow Gly$), nebo "FFA" (za předpokladu, metabolických cest: $TGL \leftarrow \rightarrow FFA \rightarrow ACoA$).

V srdci jsou toky glukózy a FFA regulovány adrenalinem, kterým se poskytnou vstupy pro dynamiku glukózy a dynamiku FFA v celém metabolickém kontrolním systému; ve svalech jsou také oba toky glukózy i FFA toky řízeny adrenalinem, a v gastrointestinální traktu je pouze FFA tok. Interní vstupy pro glukózu a FFA kinetiku jsou součtem metabolických toků daných regulací adrenalinem, jak je ukázáno v rovnicích 9a a 9b.

PZN: Seznam všech modelových parametrů a jejich hodnot se vyskytuje v Tabulce 1 ve článku [1].

3 Metabolický model s řízením adrenalinem

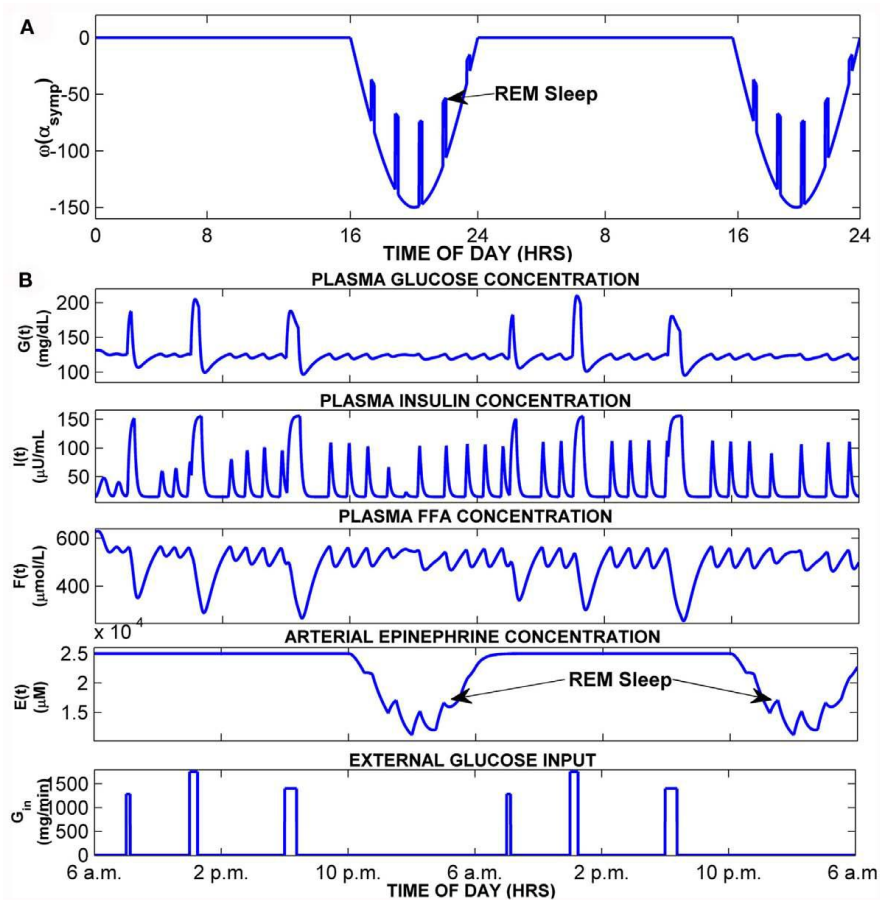
Schéma dynamiky FFA a interakce glukózy, inzulínu a FFA je zobrazeno na Obr. 2. 1.



Obr. 1 Schéma metabolického modelu s řízením adrenalinem. X je vzdálená hladina inzulínu, Y je vzdálený inzulín, který podporuje produkci FFA, Z je vzdálená FFA hladina. Δf_{tas} je zpětná vazba od metabolického systému do autonomní regulace (do modelu „PNEUMA“), $\omega(f_{tas,meta})$ je vliv eferentní sympatické aktivity a cirkadiánního procesu metabolického systému. $u_1(t)$, $u_2(t)$, a $u_3(t)$: vstupy pro inzulín, glukózu a FFA dynamiku.[1]

Model umožňuje také zavedení inzulínu intravenózně do systému (jako externí hodnota vstupu $u_1(t)$) na Obr. 1 pro simulaci intravenózního tolerančního glukózového testu (IVGTT) a hyperinzulinemického zásahu. Glukózu lze zavést intravenózně do systému pro simulaci hyperglykémie, euglycémie a hypoglykémie ve formě externí infuze $u_{2ext}(t)$. Dalším vnějším zdrojem glukózy je potravinový příjem glukózy ($u_{2ext}(t)$), v tomto případě, předpokládáme pravidelné pulsy, které představují tři jídla, které se konzumují v pravidelných časech každý den.

Obr. 1 ukazuje výsledky simulace. $\omega(\alpha_{symp})$, zde představuje časový průběh relativní sympatické aktivity nad cirkadiánní dobu 24 hodin. $\omega(\alpha_{symp})$ se předpokládá, že zůstane na konstantní úrovni nula, avšak ve spánku klesá (Obr. 2 v grafu A). Odpovídající výkyvy koncentrace adrenalinu $E(t)$, koncentrace glukózy $G(t)$, koncentrace inzulínu $I(t)$ a FFA koncentrace $F(t)$ jsou zobrazeny na Obr. 2. 2 v grafu B. G_{in} představuje časový průběh vnějších vstupů glukózy, které vyplývají z požití jídla třikrát denně.



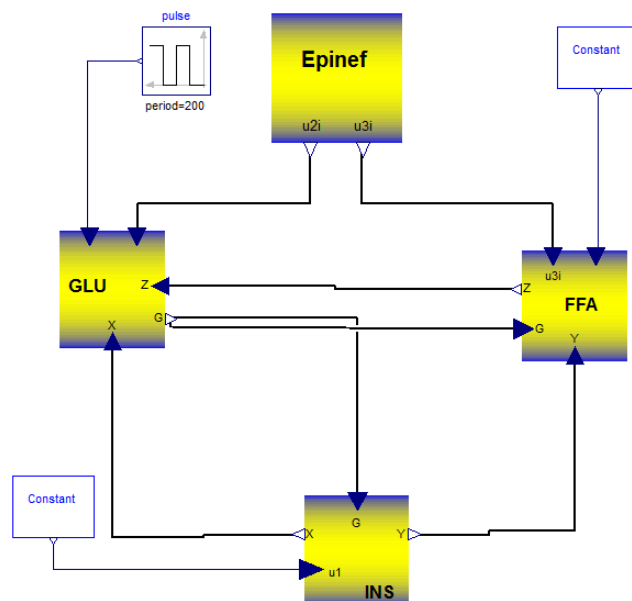
Obr. 2 Simulace běžného subjektu v samostatném modelu.

- A- Časový průběh $\omega(\alpha_{symp})$, funkce, která převádí alfa-sympatickou aktivitu na změny hodnot adrenalinu.
- B- Model simulace ukazuje dvoudenní změny koncentrace glukózy, inzulínu, FFA, adrenalinu v krvi a externí vstupy (jídla/insulinu).

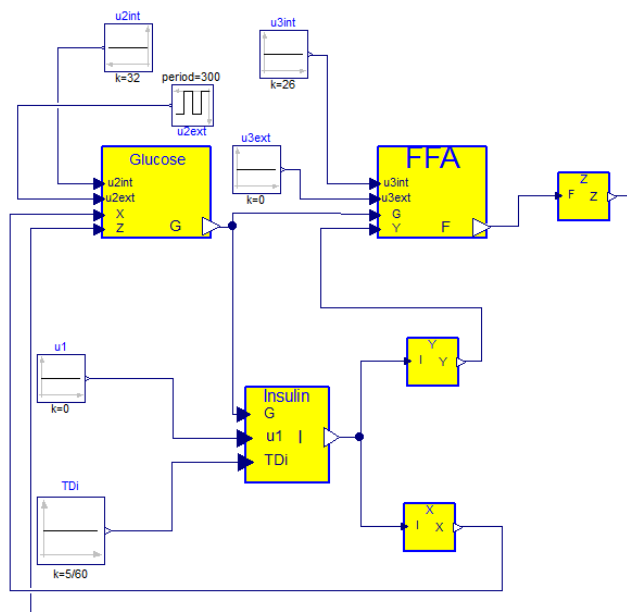
V modelu však zohledňujeme pouze fázi, kdy je subjekt vzhůru, tedy pro $\omega(\alpha_{\text{symp}})$ rovno nule, to znamená, že i hodnota sekrece adrenalinu je konstantní.

4 Popis modelu

Model jsme konstruovali dvěma způsoby. Jednou byl model konstruován pomocí 4 bloků, které reprezentovaly inzulin, glukózu, volné mastné kyseliny a regulaci adrenalinem (Obr. 3). Druhý model byl konstruován kompartmentově (Obr. 4).



Obr. 3 Model se 4 bloky reprezentující dynamiku inzulinu, glukózy, volných mastných kyselin a regulaci adrenalinem.



Obr. 4 Model se 6 bloky reprezentující jednotlivé rovnice modelu metabolismu.

4.1 První model

Blok glukózy je modelován pomocí rovnice (1a)

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1G(t) + p_1G_b - p_4X(t)G(t) + p_4X_bG_b + p_6Z(t)G(t) - p_6Z_bG_b + \frac{k_{EG}u_{2int}(t) + u_{2ext}}{Vol_G} \quad (1a)$$

kde p_1 , p_4 , p_6 , k_{EG} , Vol_G , G_b , X_b a Z_b jsou parametry, které jsou uvedeny v tabulce 1 v článku [1]. Vstup u_{2ext} je externí vstup glukózy, který jsme pro simulaci nastavily jako příjem potravy (1000 – 1500 mg/min). Vstup u_{2int} je interní tok glukózy, řízený adrenalinem, tato hodnota je konstantní v bdělém stavu. Inicializační hodnota glukózy je nastavena na hodnotu parametru bazální hodnoty glukózy G_b .

Blok inzulínu je modelován podle následujících rovnic (2-4)

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma(G(t - T_{Di}) - G_h)t - n(I(t) - I_b) + p_5u_1(t) \quad (2)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2(X(t) - X_b) + p_3(I(t) - I_b) \quad (3)$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = -p_{F2}(Y(t) - Y_b) + p_{F3}(I(t) - I_b) \quad (4)$$

V rovnici (2) jsme upravily do nového tvaru bez času t , která je chybně uvedena i v článku [1], ale nepoužíváme ani opravenou rovnici (2a) ve kterém je uvedený integrál. Rovnici (2b), kterou jsme použily pro modelování má tvar (na tento tvar rovnice jsme přišly experimentálně, model se potom chová podle předpokladu)

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma(G(t - T_{Di}) - G_h) - n(I(t) - I_b) + p_5u_1(t) \quad (2b)$$

Parametry γ , G_h , n , I_b , p_5 , p_2 , X_b , p_3 , p_{F2} , Y_b a p_{F3} jsou parametry, které jsou uvedeny v tabulce 1 v článku [1]. Vstup u_1 je externí vstup glukózy, která je v našem případě nulová.

Blok FFA je modelován pomocí následujících rovnic

$$\begin{aligned} \frac{dF(t)}{dt} = & -p_7F(t) + p_7F_b - p_8Y(t)F(t) + p_8Y_bF_b + p_9^G G(t)F(t) - p_9^G G_bF_b \\ & + \frac{k_{EF}u_{3int}(t) + u_{3ext}}{Vol_F} \end{aligned} \quad (5)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = -k_2(Z(t) - Z_b) + k_1(F(t) - F_b) \quad (6)$$

$$p_9^G = 0,00021e^{-0,005G} \quad (7)$$

kde p_7 , F_b , p_8 , Y_b , G_b , k_{EF} , Vol_F , k_2 , Z_b a k_1 jsou parametry, které jsou uvedeny v tabulce 1 v článku [1]. Vstup u_{3ext} je externí vstup volných mastných kyselin, který je v našem modelu nulový. Vstup u_{3int} je interní tok volných mastných kyselin, kde hodnota interního toku je konstantní protože je člověk ve bdělém stavu. V tomto modelu bylo také nutné nastavit inicializační hodnot F . Hodnota F je rovna bazální hodnotě F_b .

Blok adrenalinové regulace je modelován pomocí následujících rovnic (8a - 11)

$$E(t) = E(0) = E_b \quad (8a)$$

$$u_{2int}(t) = \sum_x V_{x,i}(t) \quad (9)$$

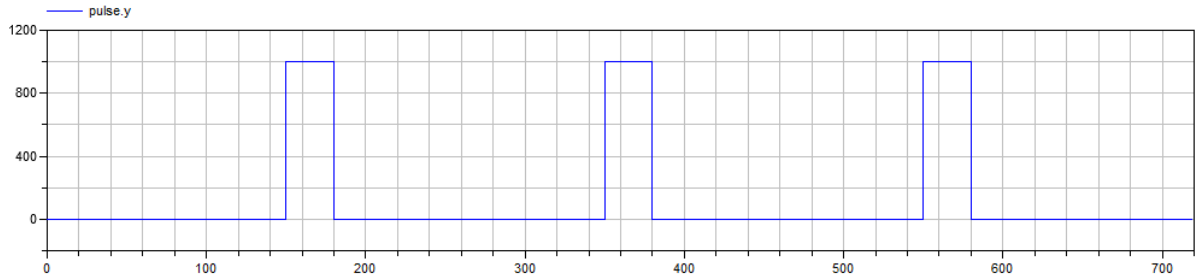
$$u_{3int}(t) = \sum_x V_{x,i}(t) \quad (10)$$

$$V_{x,i} = V_{x,i}^0 \left(1 + \lambda_{x,i}^E \frac{(\Delta \cdot E(t) - E(0))^2}{\alpha_{x,i}^E + (\Delta \cdot E(t) - E(0))^2} \right) \quad (11)$$

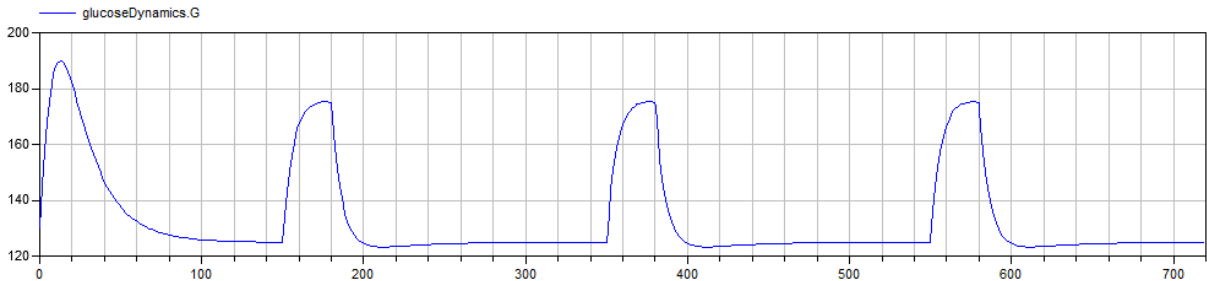
kde E_b , $\lambda_{x,i}^E$, $\alpha_{x,i}^E$ jsou parametry, které jsou uvedeny v tabulce 1 v článku [1]. Hodnoty u_{2int} a u_{3int} jsou konstantní.

4.1.1 Výsledky

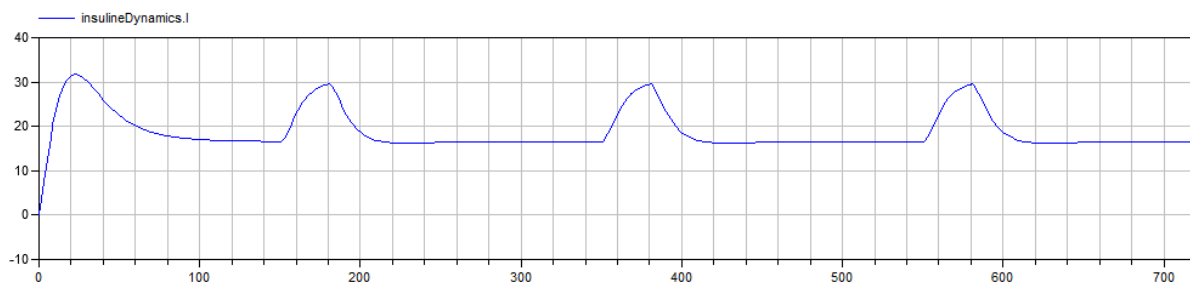
Výsledky byly simulovány na průběh 12 hodin, což je 720 minut.



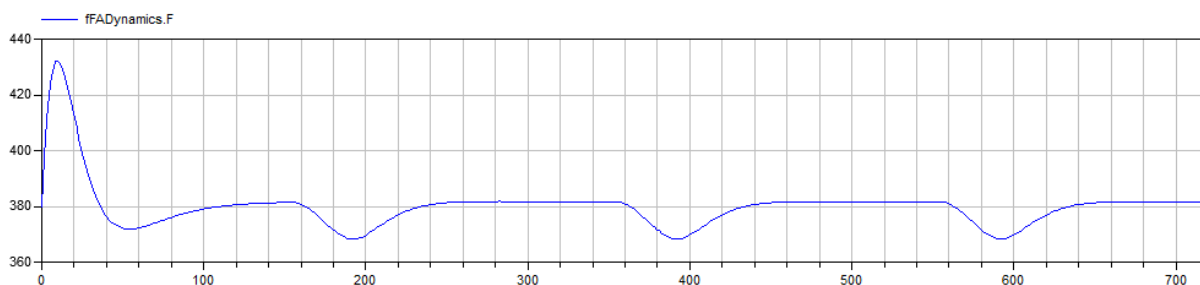
Graf 1 Externí vstup glukózy v potravě (15 minutové pulzy)



Graf 2 Koncentrace glukózy reagující na příjem potravy



Graf 3 Koncentrace inzulinu, která reaguje na změnu glukózy v krvi



Graf 4 Koncentrace volných mastných kyselin, která reaguje na změnu glukózy v krvi

V porovnání mých výsledků s Obr. 2, který byl uvedený v článku, lze říci, že model aspoň částečně simuluje funkci metabolismu glukózy, inzulinu a volných mastných kyselin. Kdy mi množství glukózy roste, pokud člověk jí potravu. Tím pádem se i zvýší produkce inzulinu pro odbourávání glukózy. Množství volných mastných kyselin klesá při zvýšení glukózy a inzulinu. Na grafu 2 se hodnoty glukózy pohybují okolo její bazální hodnoty 124,8 mg/dL, ale hodnoty inzulinu a volných mastných kyselin plně nedosahují hodnot, jaké jsou uvedeny na Obr. 2.

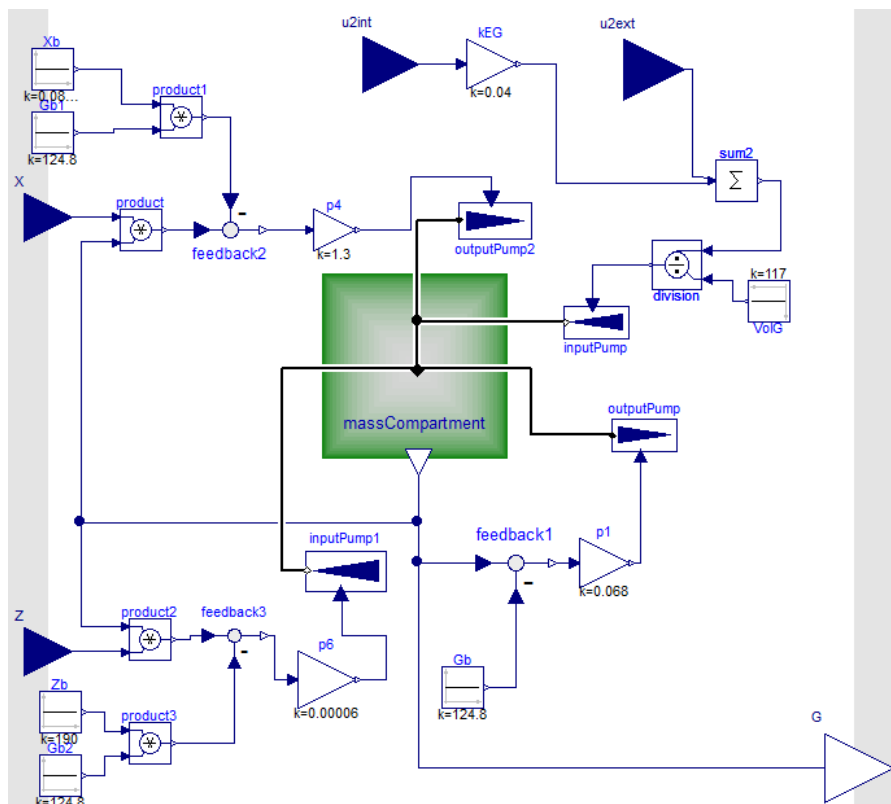
4.2 Druhý model

Druhý model využívá kompartmentů, kdy jeden blok reprezentuje jednu rovnici. Model tedy obsahuje 6 bloků, který reprezentují rovnice G (1a), I (2a), X (3), Y (4), F (5), Z (6). Použily jsme stejná nastavení, jako v předchozím modelu v kapitole 4.1. Jediné co jsme znova nemodelovaly, kvůli množství parametrů je regulace adrenalinem. Místo bloku regulace jsme použily vypočtené konstantní hodnoty z předešlého modelu pro u_{2int} a u_{3int} .

Blok glukózy (Obr. 5) se modeloval podle následující rovnice (1a), která se ještě upravila do tvaru (1b), podle kterého byl blok modelován.

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1G(t) + p_1G_b - p_4X(t)G(t) + p_4X_bG_b + p_6Z(t)G(t) - p_6Z_bG_b + \frac{k_{EG}u_{2int}(t) + u_{2ext}}{Vol_G} \quad (1a)$$

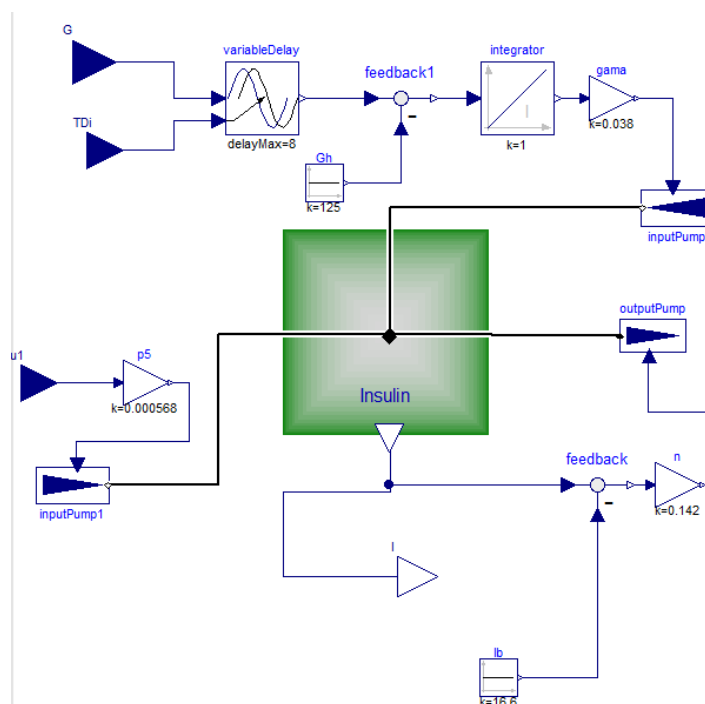
$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1(G(t) - G_b) - p_4(X(t)G(t) - X_bG_b) + p_6(Z(t)G(t) - Z_bG_b) + \frac{k_{EG}u_{2int}(t) + u_{2ext}}{Vol_G} \quad (1b)$$



Obr. 5 Blok glukózy modelovaný pomocí kompartmentu

Blok Insulin (Obr. 6) byl modelován podle následující rovnice (2a).

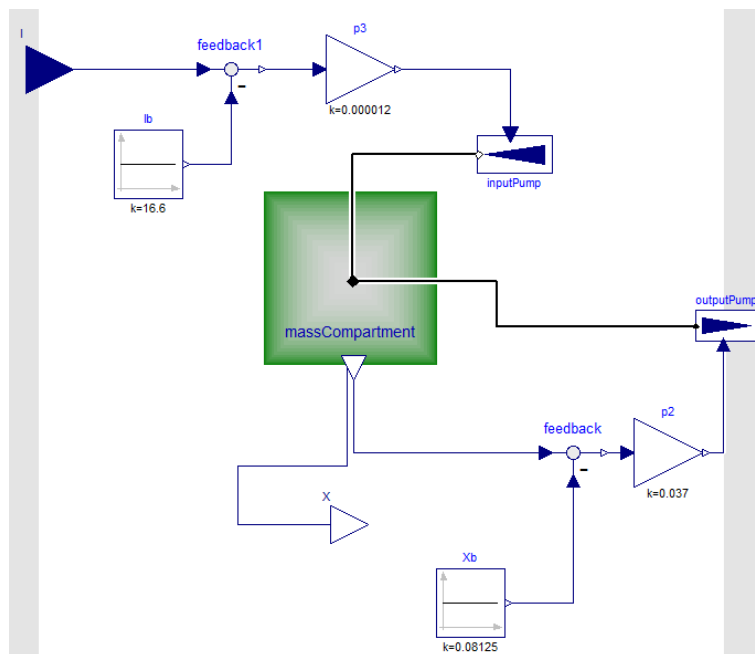
$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma \int (G(t - T_{Di}) - G_h) dt - n(I(t) - I_b) + p_5 u_1(t) \quad (2a)$$



Obr. 6 Blok inzulínu modelovaný pomocí kompartmentu

Blok "vzdáleného" působení inzulínu (Obr. 7), který urychluje spotřebu glukózy v periferních tkáních a játrech je modelován podle rovnice (3).

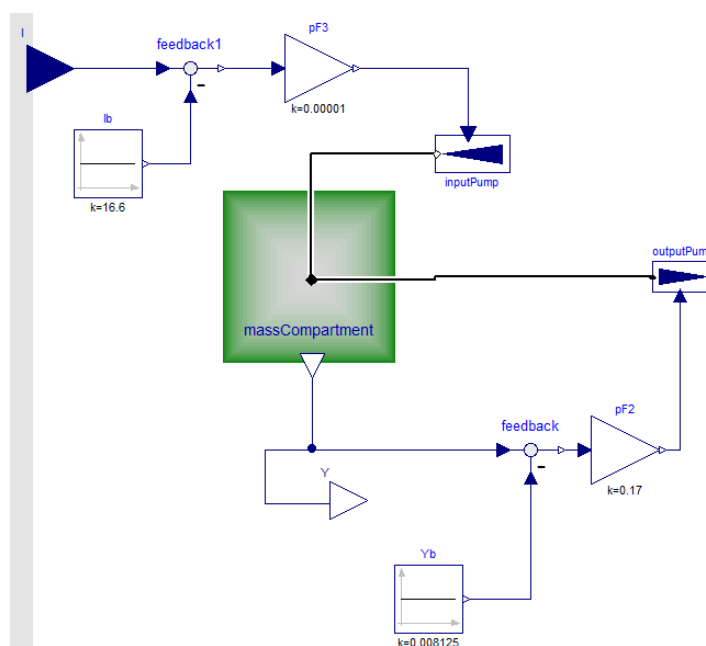
$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2(X(t) - X_b) + p_3(I(t) - I_b) \quad (3)$$



Obr. 7 Blok vzdáleného akčního inzulínu modelovaný pomocí kompartmentu

Blok inzulínu v periferních tkáních (Obr. 8) je modelován pomocí rovnice (4).

$$\frac{dY(t)}{dt} = -p_{F2}(Y(t) - Y_b) + p_{F3}(I(t) - I_b) \quad (4)$$

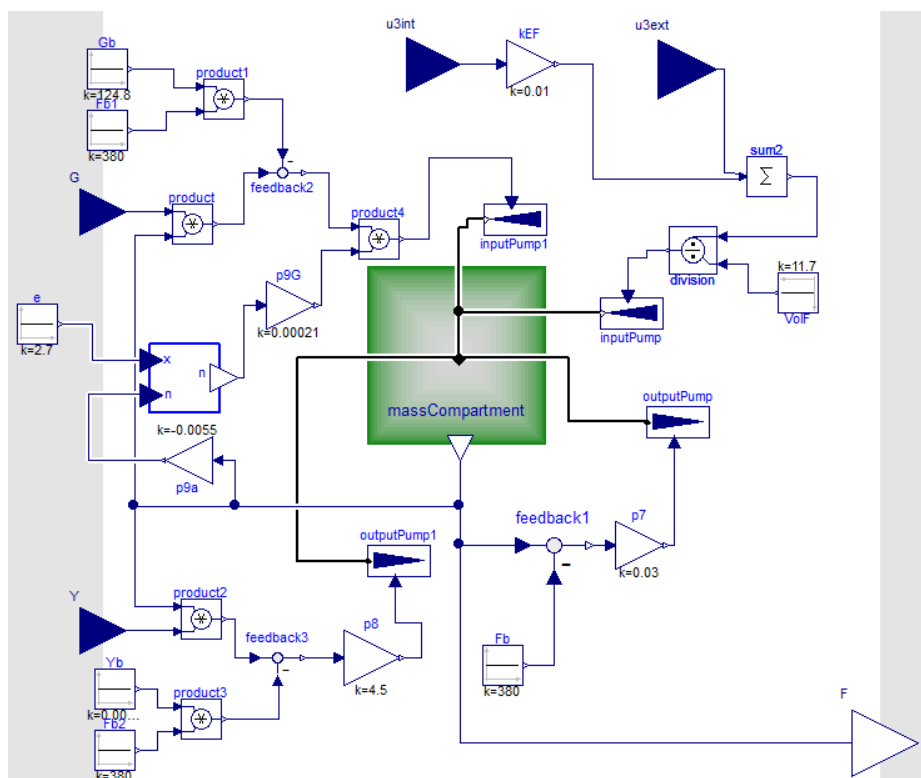


Obr. 8 Blok inzulínu v periferních tkáních modelovaný pomocí kompartmentu

Blok volných mastných kyselin je modelován podle následující rovnice (5), která byla upravena do tvaru rovnice (5a).

$$\frac{dF(t)}{dt} = -p_7 F(t) + p_7 F_b - p_8 Y(t) F(t) + p_8 Y_b F_b + p_9^G G(t) F(t) - p_9^G G_b F_b + \frac{k_{EF} u_{3int}(t) + u_{3ext}}{Vol_F} \quad (5)$$

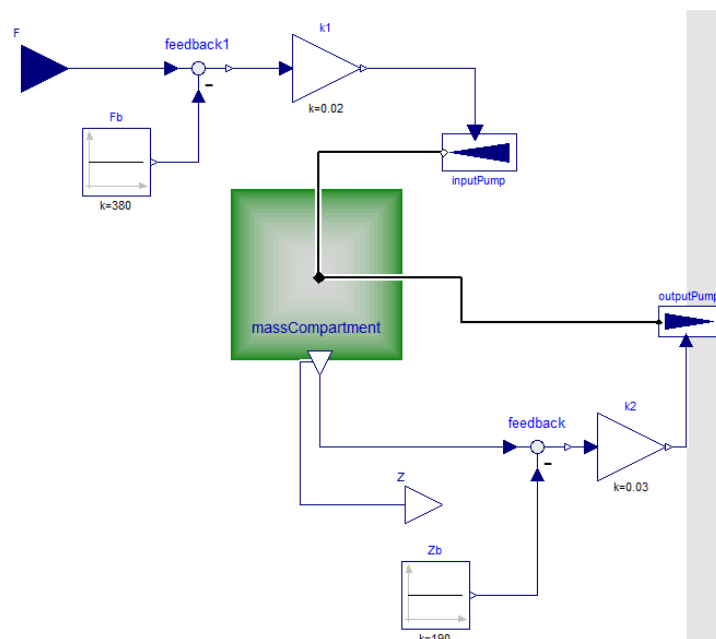
$$\frac{dF(t)}{dt} = -p_7 (F(t) - F_b) - p_8 (Y(t) F(t) - Y_b F_b) + p_9^G (G(t) F(t) - G_b F_b) + \frac{k_{EF} u_{3int}(t) + u_{3ext}}{Vol_F} \quad (5a)$$



Obr. 9 Blok volných mastných kyselin modelovaný pomocí kompartmentu

Blok FFA koncentrace, která podporuje vychytávání glukózy (Obr. 10) je modelována podle následující rovnice (6)

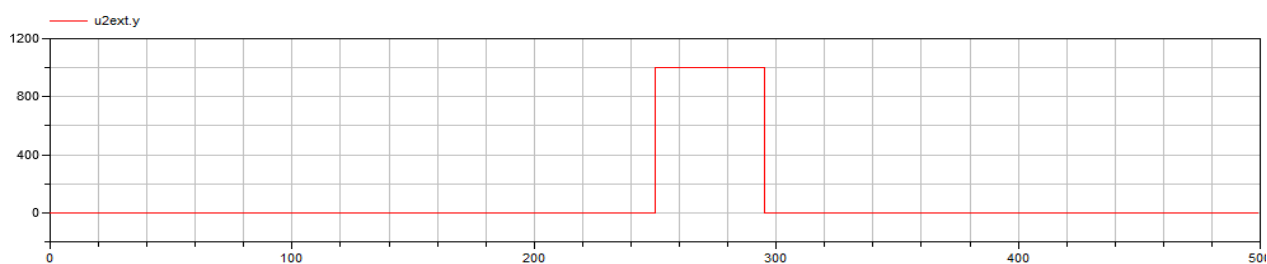
$$\frac{dZ(t)}{dt} = -k_2 (Z(t) - Z_b) + k_1 (F(t) - F_b) \quad (6)$$



Obr. 10 Blok koncentrace FFA, podporuje vychytávání glukózy modelovaný pomocí kompartmentu

4.2.1 Výsledky

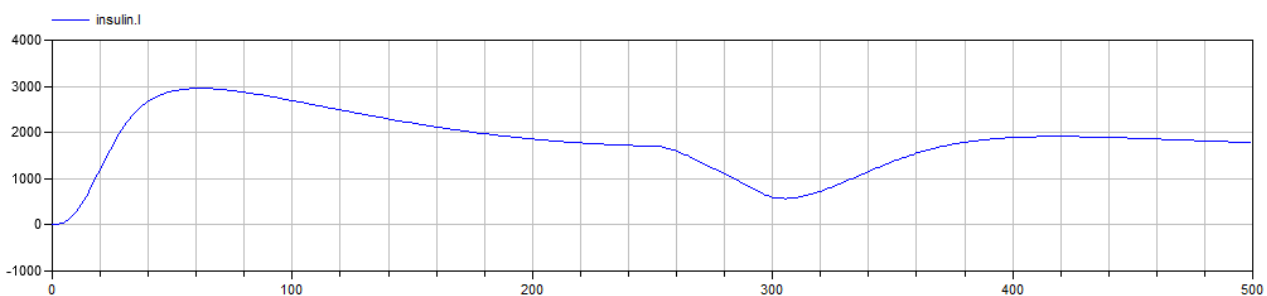
Simulovalo se v čase 500 min, což je 8 hodin a 20 minut.



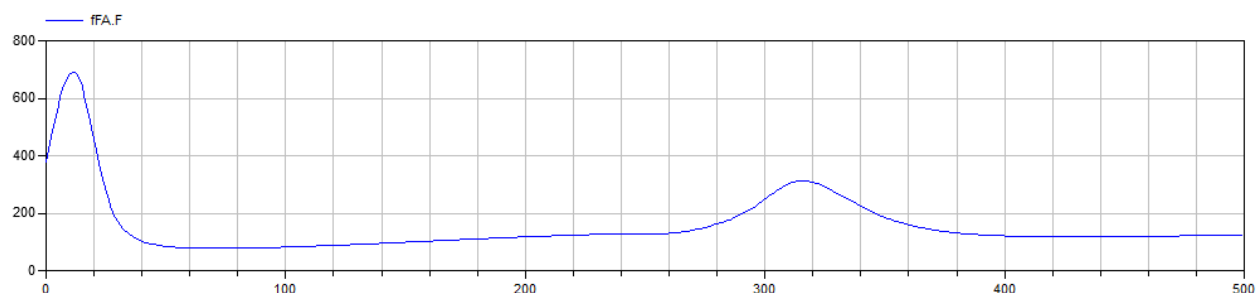
Graf 5 Externí vstup glukózy v potravě (15 minutový pulz)



Graf 6 Koncentrace glukózy reagující na příjem potravy



Graf 7 Koncentrace inzulinu, která reaguje na změnu glukózy v krvi



Graf 8 Koncentrace volných mastných kyselin, která reaguje na změnu glukózy v krvi

Grafy 6 až 8, bohužel nesplňují předpoklady z Obr. 2, který byl uveden v článku [1]. Hlavní chybou je, že průběhy v grafech jsou opačné než by měly být. Tím je myšleno, že při příjmu potravy nám na grafu 6, začne klesat glukóza v krvi, i když by se naopak měla zvyšovat. Na grafu 7, kde je znázorněn průběh inzulinu, je vidět, že začne klesat, což je reakce na sníženou glukózu v krvi. Naopak volné mastné kyseliny, reagují na glukózu tak, že se zvyšuje jejich množství. Protože jsou bloku mezi sebou provázány nelze přesně říct, ve kterém je chyba. Chybu jsme se snažily nalézt, ale nepovedlo se. Může to být způsobeno také tím, že v matematickém modelu z článku [1] je ještě další chyba, které jsme si nevšimly.

5 Závěr

Cílem této práce bylo namodelovat Metabolismu glukózy, inzulinu a volných mastných kyselin, které jsou regulovány množstvím adrenalinu. Model jsme modelovaly dvěma způsoby jeden přímo pomocí 4 bloků, ve kterých byla dynamika látek popsána přímo rovnicemi. Druhý model byl modelován pomocí 6 bloků, kde každý blok reprezentoval jednu rovnici matematického modelu. Rovnice byla v bloku modelována pomocí kompartmentu. Ani jeden model přesně nesimuloval chování, které bylo vyobrazeno v článku [1]. Nejblíže se chování tohoto modelu přiblížil první model se 4 bloky. Ve druhém modelu z nedostatku času, jsem nedokázaly simulaci chování modelu věrně provést, protože v námi vytvořeném modelu je někde chyba, kterou se nám nepodařilo nalézt.

Problém celkově byl v článku [1], ze kterého jsme matematický model použily. Při tvorbě modelu v programu Dymola, bylo zjištěno, že v matematickém modelu jsou chyby, které pozastavovaly práci na modelu. Je možné, že se nám z tohoto důvodu nepodařilo druhý model doladit tak, aby byl funkční.

6 Použitá literatura

- [1] CHENGAND, Limei a Michael C.K. KHOO. Modeling the autonomic and metabolic effects of obstructive sleep apnea: a simulation study. *Frontiers in Physiology*. 2012, 1-20. DOI: 10.3389/fphys.2011.00111. Dostupné z: http://www.frontiersin.org/computational_physiology_and_medicine/10.3389/fphys.2011.00111/full