

MUNI
PHARM

Kybernetika

Biofyzika

Kybernetika

- Zabývá se obecnými principy řízení a přenosu informací ve strojích, živých organismech a společnostech
- Vychází z poznatku, že některé procesy v živých organismech, v technických zařízeních, ale také ve společenských soustavách lze popsat stejnými matematickými rovnicemi
- Široce interdisciplinární obor

Kybernetika

- Herón Alexandrijský – „Automata“
- Norbert Wiener – „Kybernetika aneb Řízení a sdělování u organismů a strojů“
- C. E. Shannon, W. Weaver – Teorie informace
- W. R. Ashby – Zákon nutné variety

Kybernetika

Základní principy

- Zpětná vazba
- Informace
- Zákon nutné variability
- Model

Kybernetika

- **Teoretická kybernetika – obecný popis a zákonitosti informačních a řídicích pochodů**
Využívá především matematického popisu studovaných pochodů
- **Experimentální kybernetika – zkoumá informační a řídicí mechanismy v konkrétních případech za využití simulace nebo metod modelování**

Kybernetika

- **Aplikovaná kybernetika – využití kybernetického přístupu při projekci a analýze v daných specializovaných oborech a odvětvích**
- **Technická kybernetika**
- **Biokybernetika**
- **Společenská kybernetika**

Biokybernetika

Biokybernetika – využívá kybernetiky ke zkoumání a popisu živých systémů

- **Analýza a modelování regulačních a řídicích systémů živého organismu za fyziologických i patologických podmínek**
- **Patologický proces – narušení regulačních mechanismů živého systému**
- **Terapie = kompenzace narušení regulačních mechanismů**

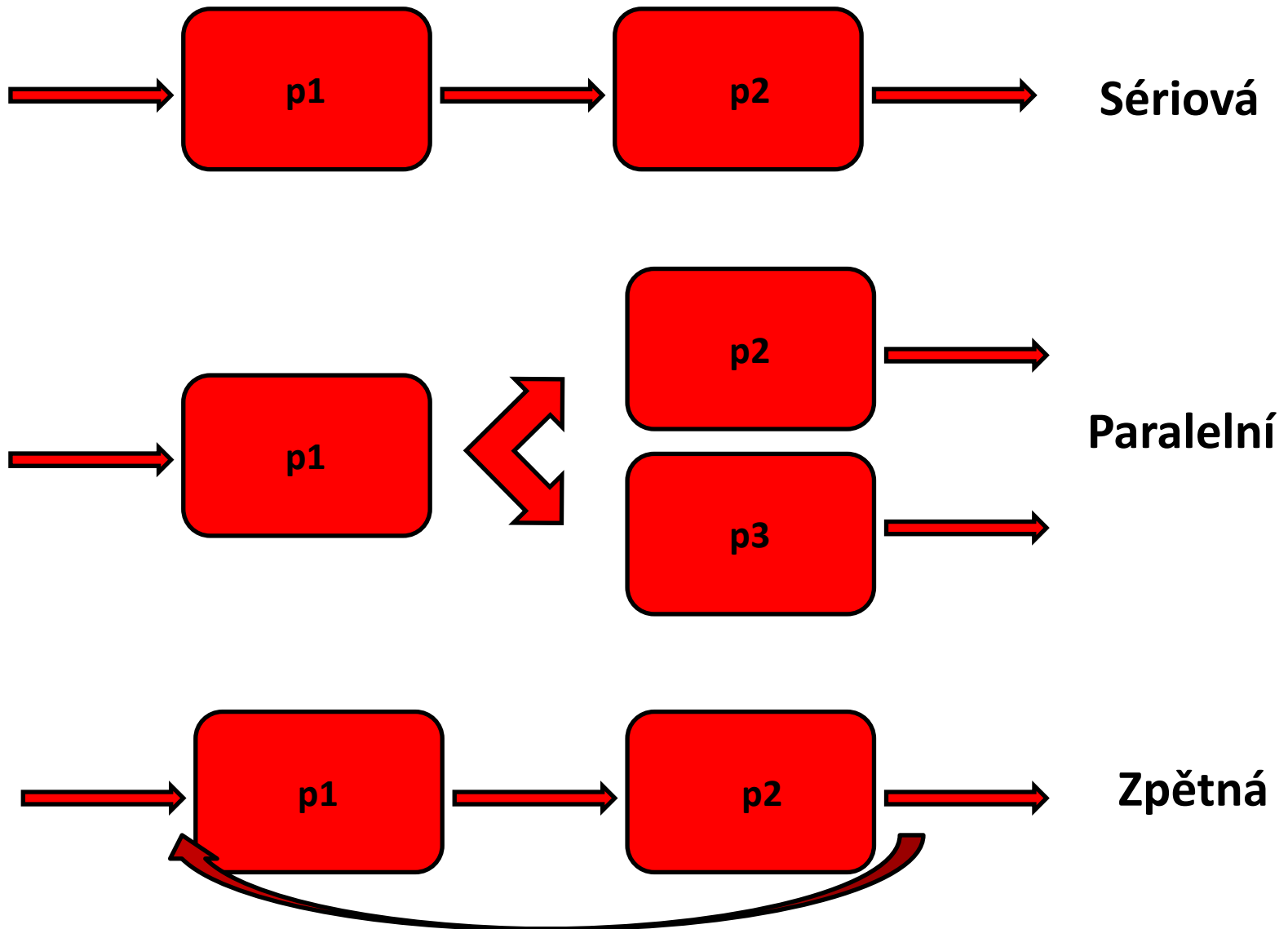
Základní pojmy – systém

- **Kybernetický systém je zjednodušeným vyjádřením objektivní skutečnosti**
- **Kybernetické systémy – soubor prvků, mezi kterými může existovat souvstažnost**
- **Podle vztahu mezi prvky dělíme systémy:**
 1. **Statické – obsahuje pasivní prvky, které se navzájem neovlivňují**
 2. **Dynamické – obsahuje aktivní prvky (existuje u nich vstup a výstup) , které jsou ve vzájemných funkčních vztazích**

Základní pojmy – systém

- **Kybernetické systémy**
 1. **Absolutně uzavřené – interakce s okolím vůbec neexistuje**
 2. **Relativně uzavřené – omezená interakce s okolím**
 3. **Otevřené systémy – neomezená interakce s okolím**
- **Vlivy okolí působící na systém = vstup; vliv systému na okolí = výstup**

Základní pojmy - vazby



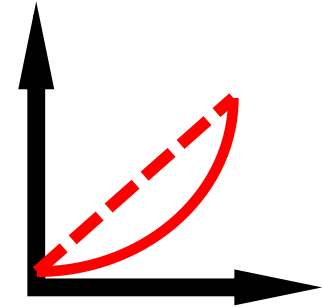
Základní pojmy

- Závislost výstupní veličiny na změnách hodnot veličiny vstupní = statická charakteristika systému
 1. Lineární systémy – statická charakteristika je přímka
 2. Nelineární systémy – statická charakteristika je křivka nebo lomená čára

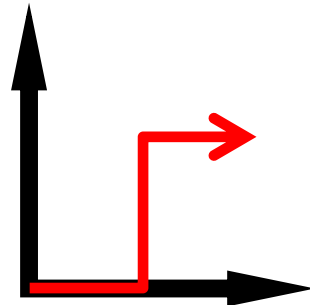
Základní pojmy

- Časový průběh změn výstupní veličiny určuje chování systému

1. Spojité – plynulá změna v čase



2. Nespojité – změna není plynulá, např. skoková

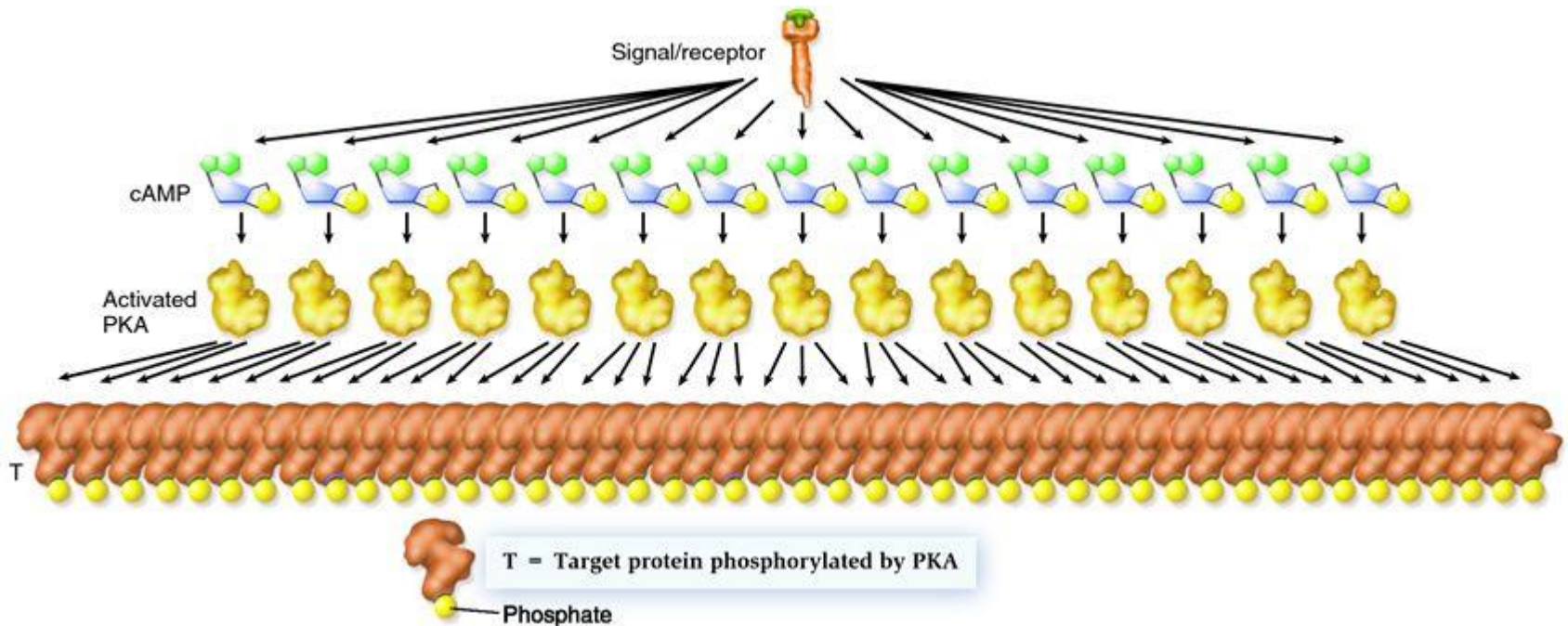


Dynamické systémy

- **Mnohočetná interakce s okolím**
- **Transformace – množina přechodu stavů vstupních veličin do stavů výstupních veličin**
 - **Jednoznačná: jeden vstup = jeden výstup**
 - **Víceznačná: alespoň jeden vstup = více výstupů**
 - **Nahodilá**
 - **Determinovaná**

Dynamické systémy

- Transformace – základním typem je zesílení nebo zeslabení vstupních hodnot; dále také spoždění průběhu, propustnost, deformace...



Dynamické systémy

- **Transformace v biologických systémech**
 - **Zesilování - důležitý typ transformace (také při smyslovém vnímání)**
 - **Zeslabování – udržení homeostázy**
- **Průběh výstupních veličin má zpravidla oproti vstupním veličinám určité zpoždění – v biologickém systému zapříčiněný např. kvůli transportu signálních molekul**
 - **Axiom kauzality: Následky nemohou předběhnout své příčiny, naopak se za svými příčinami více či méně opoždují.**
- **Vztahy mezi vstupními a výstupními veličinami nemusí být rigidní – u biologických systémů ovlivněno růstem, vývojem a stárnutím (adaptace a učení)**

Příklad – systém

Lidské tělo

- Bude v našem příkladu sloužit jako systém
- - skládá se z orgánů – to jsou jednotlivé prvky.
- - orgány jsou navzájem propojeny humorálními a nervovými vazbami, které slouží k přenosu informace různou formou (nervový vzruch, signální molekuly) = signál
- - tělo tvoří celek, který dokážeme odlišit od okolí, okolí na něj působí určitými definovanými vlivy, existují ale určité bariéry určující práh vstupní hodnoty informace (relativně otevřený/ otevřený systém)
- tělo umožňuje průběh určitého procesu = život

Informace

Teorie informace – C. E. Shannon, W. Weaver

- Teorie informace se zabývá vznikem informace v systému, jejím přenosem a zpracováním
- Informace = údaj o procesech probíhajících v systému mezi prvky, v jejich okolí, a také o vztazích mezi systémy
- Informace dává schopnost organizovat, nebo organizovaný stav udržovat
- Informace je odpovědí na otázku
- Informace snižuje nebo odstraňuje neurčitost (informační entropie)
- Informační entropie - míra neurčitosti náhodného jevu/množství informace potřebné k odstranění neurčitosti

Informace

- Teorie informace využívá principy teorie pravděpodobnosti
- Teorie pravděpodobnosti se zabývá studiem náhodných jevů = jevů, které mohou, ale nemusí v daných podmínkách nastat
- Četnost jevu je dána podílem případů, kdy daný jev skutečně nastal, ku celkovému počtu možností, kdy mohl nastat

$$F_A = \frac{n}{N}$$

Informace

- Při dostatečně velkém počtu pokusů získáme střední hodnotu četnosti pozorovaného jevu a tato vyjadřuje její pravděpodobnost $P(A)$
- Čím více pozorování daného jevu je, tím je pravděpodobnost přesnější
- Pravděpodobnost nabývá hodnot od 0 do 1
- Je-li pravděpodobnost rovna nule, sledovaný jev je nemožný
- Je-li pravděpodobnost rovna jedné, je daná událost jistá

Informace

- **Informační entropie**

- Máme jev, jehož výsledkem může být $A_1 \dots A_n$ výsledků se stejnou pravděpodobností výskytu
- S rostoucím počtem možností výsledku daného jevu roste také stupeň neurčitosti celého jevu
- Stupeň neurčitosti je dán počtem dílčích neurčitostí; stupeň neurčitosti = informační entropie

Informace

- **Informační entropie**

- U n vzájemně se vylučujících výsledků jevu s pravděpodobnostmi $P(A_1), P(A_2) \dots P(A_n)$ je stupeň neurčitosti N_i jednoho možného výsledku dán součinem jeho pravděpodobnosti a logaritmu jeho pravděpodobnosti:

$$N_i = -P(A_i) \cdot \log_2 P(A_i)$$

- Informační entropie celého systému je dána součtem dílčích neurčitostí:

$$H = \sum_{i=1}^n -P(A_i) \cdot \log_2 P(A_i)$$

Informace

- Představte si dva stroje, která generují písmena A B C D
- První stroj generuje písmena náhodně se stejnou pravděpodobností pro každý znak, tj. 25 % pro každý znak

A

25%

B

25%

C

25%

D

25%

Informace

- Představte si dva stroje, která generují písmena A B C D
- Druhý stroj generuje písmena s následující pravděpodobností:

A

50%

B

12,5%

C

12,5%

D

25%

Informace

- **Který stroj má větší informační entropii?**
- **C. E. Shannon: máte-li zjistit následující symbol, jaký je minimální počet otázek, které musíte položit?**
 - **Nejefektivnější způsob je položit otázku, která rozdělí pravděpodobnost na polovinu**

Informace

- První stroj:

A

25%

B

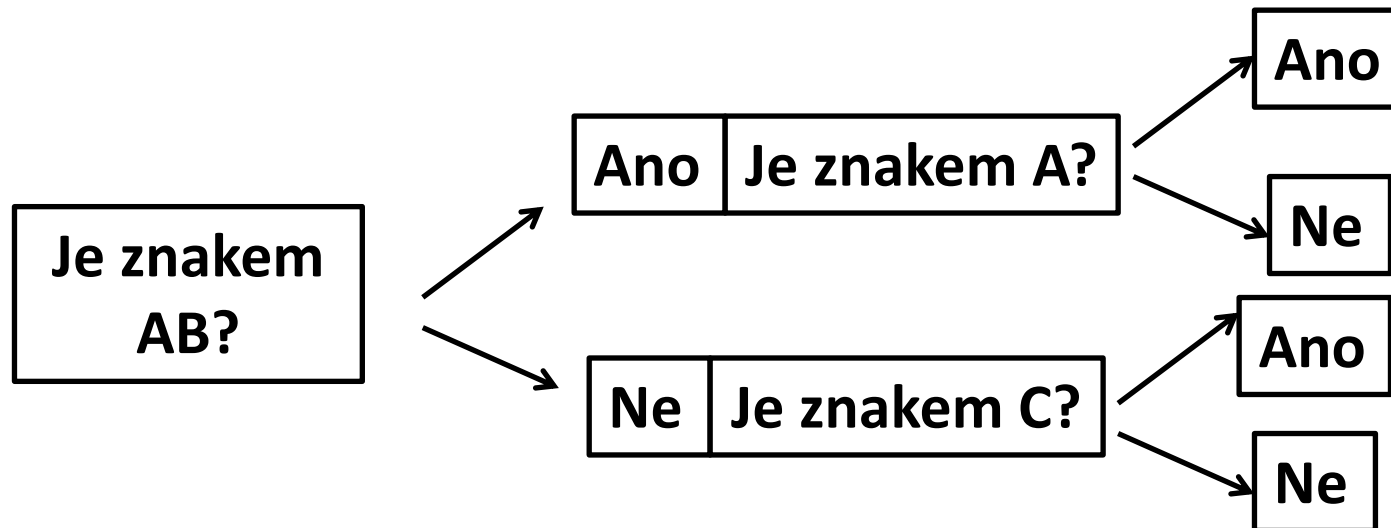
25%

C

25%

D

25%



Informace

- Druhý stroj:

A

50%

B

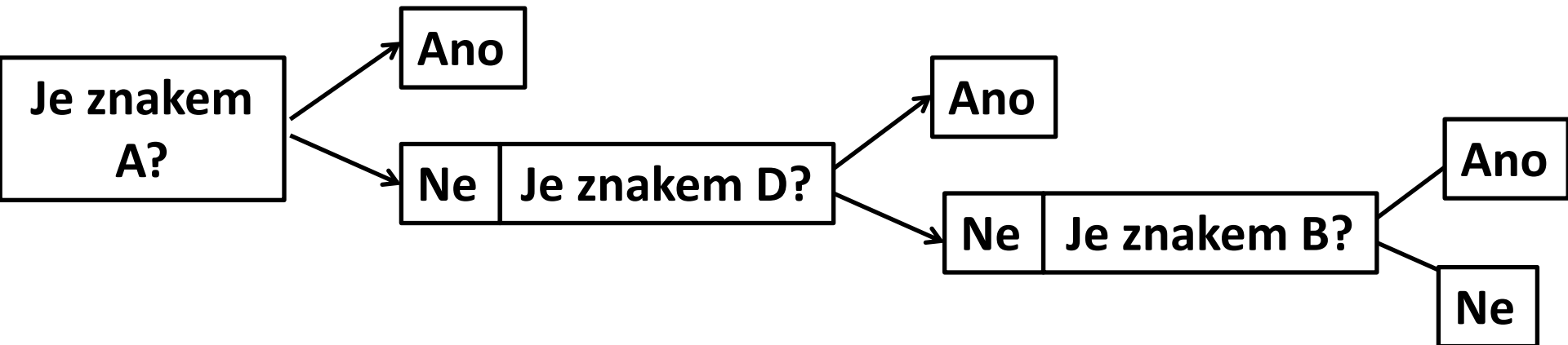
12,5%

C

12,5%

D

25%

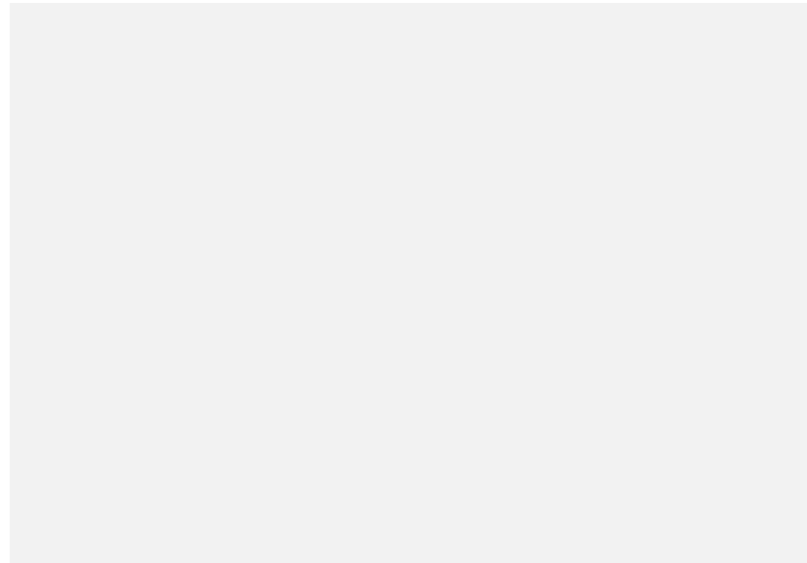


Informace

- **Informační entropie je suma pravděpodobností každého znaku násobených počtem otázek k získání příslušného znaku**

$$H = \sum_{i=1}^n -p_i \cdot \log_2 p_i$$

$$H = \sum_{i=1}^n p_i \cdot \# \text{otázek}_i$$



Informace

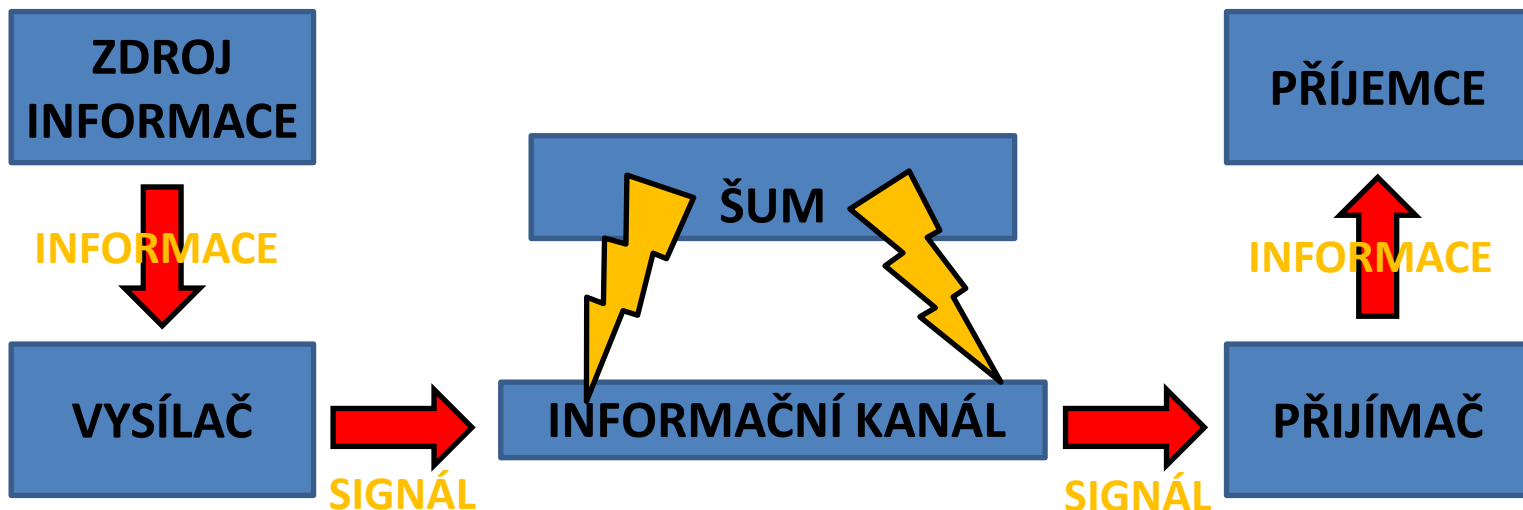
- **Počet otázek na 1 symbol:**
 - První stroj = $p_A*2 + p_B*2 + p_C*2 + p_D*2 = 2$
První stroj = $0,25*2 + 0,25*2 + 0,25*2 + 0,25*2 = 2$
 - Druhý stroj = $p_A*1 + p_B*3 + p_C*3 + p_D*2 = 1,75$
Druhý stroj = $0,5*1 + 0,125*3 + 0,125*3 + 0,25*2 = 1,75$
 - = na 100 symbolů u prvního stroje položíme 200 otázek, u druhého 175 otázek
 - Druhý stroj vyžaduje méně informace, protože je u něj menší nejistota na výstupu = menší entropie

Informace

- Entropie je maximální, jsou-li všechny výsledky stejně pravděpodobné, odchýlíme-li se od stejně pravděpodobných výsledků, vznikne-li předvídatelnost nebo se dodá informace, entropie se snižuje
- Jednotka informace = 1 bit (0/1; ano/ne; +/-)

Informační systém

- **Nejjednodušší systém – zdroj informace - informační kanál – příjemce informace**
- **Informaci je zpravidla nutné přeměnit vysílačem na signál (nosič informace) - kódování**
- **Signál se mění v přijímači zpět na informaci – dekódování**



Informační systém

- Informační kanál - prostředí, v němž se uskutečňuje předávání (přenos) signálu
- Elementární signál - nese 1 bit informace
- Kapacita informačního kanálu – maximální množství přenesené informace za časovou jednotku
- Šum - vlivy, které snižují množství původní informace
- Pro zvýšení spolehlivosti je nutné přenášet určité množství informace navíc = redundantní informace

$$R = 1 - \frac{H}{H_{\max}}$$

Informační systém

- V lidském organismu – přenos informace nervově a humorálně
- Tři základní úrovně z hlediska posouzení přenosu a zpracování informace:
 1. Řízení základních biochemických reakcí (humorálně)
 2. Autonomní systémy (humorální i nervové mechanismy)
 3. Centrální nervový systém

Řízení a regulace

- Zajišťují dosažení požadovaného stavu
- Řízení – změny v chování daného systému, ke kterým dochází na základě přijaté informace z řídicí části
- Řízené systémy
 - Ovládané
 - Regulované (zpětná vazba)

Řízení a regulace

- Regulace – děj, který minimalizuje rozdíl mezi skutečnými hodnotami regulovaných veličin a jejich požadovanou hodnotou
- Regulace automatická – speciální případ, tři hlavní znaky
 - Přímé spojení mezi částí řízenou a řídicí
 - Zpětná vazba (~~pozitivní~~/negativní)
 - Přeměna informace z kanálu zpětné vazby na příkaz řízení

Řízení a regulace

- **Formy řízení v živých organismech:**
 - **Přímé řízení – přímý přenos příkazů řízení**
 - **Řízení s autonomní odezvou – příkazy řízení jsou pouze mechanismus uvádějící řízený systém z jednoho rovnovážného stavu do druhého (hormonální řízení), tzn. Spouštěč dalších procesů**
 - **Diferencované složité řízení – kombinace předcházejících dvou případů – centrální nervový systém**

Řízení a regulace

Zákon nutné variety (Ashby)

- chceme-li pomocí řízení odstranit neurčitost, pak množství neurčitosti odstraněné za jednotku času nemůže být větší, než je kapacita řídicího systému jako komunikačního kanálu.

Principy modelování

- **Modelování – teoretický poznávací proces; cílem je na základě zobrazení předlohy poznání jejich vlastností**
- **Abstrakce ztotožnění – bereme v úvahu jen ty vlastnosti, které jsou pro model a originál podobné; pokud model dostatečně zobrazuje vlastnosti originálu, může být použit jako zdroj informací o něm**
- **Analogie – strukturní nebo funkční podobnost mezi předměty, procesy a jevy**
 - **Izomorfie: dva analogické systémy vyhovují stejnému matematickému popisu**

Principy modelování

- **Modely - formálně**
 - Reálné (fyzikální, chemické)
 - Abstraktní (matematické)
- **Modely – dle způsobu tvorby**
 - Induktivní (tvorba z empirických zkušeností)
 - Deduktivní (na základě předpokládaných vztahů)
- **Modely – dle účelu**
 - Deskriptivní (popis vlastností originálu)
 - Explanatorní (ověření hypotéz)

Digitální zdraví

- **digitální zdraví se zabývá vývojem vzájemně propojených zdravotních systémů s cílem zlepšit využívání výpočetních technologií, inteligentních přístrojů, počítačových analytických technik a komunikačních médií, které pomáhají zdravotnickým pracovníkům a pacientům se zvládním nemocí a zdravotních rizik.**
 - **Hardware i software**
 - **Telemedicína**
 - **Internet**
 - **E-mail**
 - **Mobilní telefony a aplikace (chytré telefony)**
 - **monitorovací přístroje (klinické i personální)**

Digitální zdraví

- pomocné technologie a rehabilitační robotika pro osoby se zdravotním postižením (osamostatnění pacientů)
- monitorovací senzory a nositelná zařízení (wearables)
- Virtuální realita, rehabilitační videohry a seriózní hry poskytující společenské a interaktivní zkušenosti pro vzdělávání studentů a pacientů
- Řečové a sluchové systémy pro zpracování přirozeného komunikace, techniky rozpoznávání řeči a zdravotnické pomůcky (např. Kochleární implantáty)
- Telehealth, telemedicína, telecare, telecoaching a telerehabilitace – dálková podpora klasické terapie

e-Health

Termín může zahrnovat celou řadu služeb nebo systémů:

- **Elektronický zdravotní záznam: sdílení údajů o pacientovi mezi různými zdravotnickými pracovníky (lékaři, specialisté, lékárníci atd.); Komplikace: kontroverze ohledně důvěrnosti soukromých údajů**
- **ePrescribing**
- **Kybermedicína – využití internetu k terapii (náhrada teleterapie)**
- **Lékařský výzkum**
- **Zdravotnická informatika / zdravotnické informační systémy**
- **mHealth: využití mobilních zařízení při shromažďování údajů o celkovém zdravotním stavu, monitorování vitálních funkcí pacienta v reálném čase a přímé poskytování péče (prostřednictvím mobilní telemedicíny)**

Farmako-kybernetika

- je nový směr, který se zabývá podporou správného užívání léčiv a správné medikace prostřednictvím aplikace informačních a internetových technologií tak, aby se zlepšila farmaceutická péče o pacienty

Farmako-kybernetika

Čtyři základní doporučení pro vývojáře farmako-informačních nástrojů a aplikací:

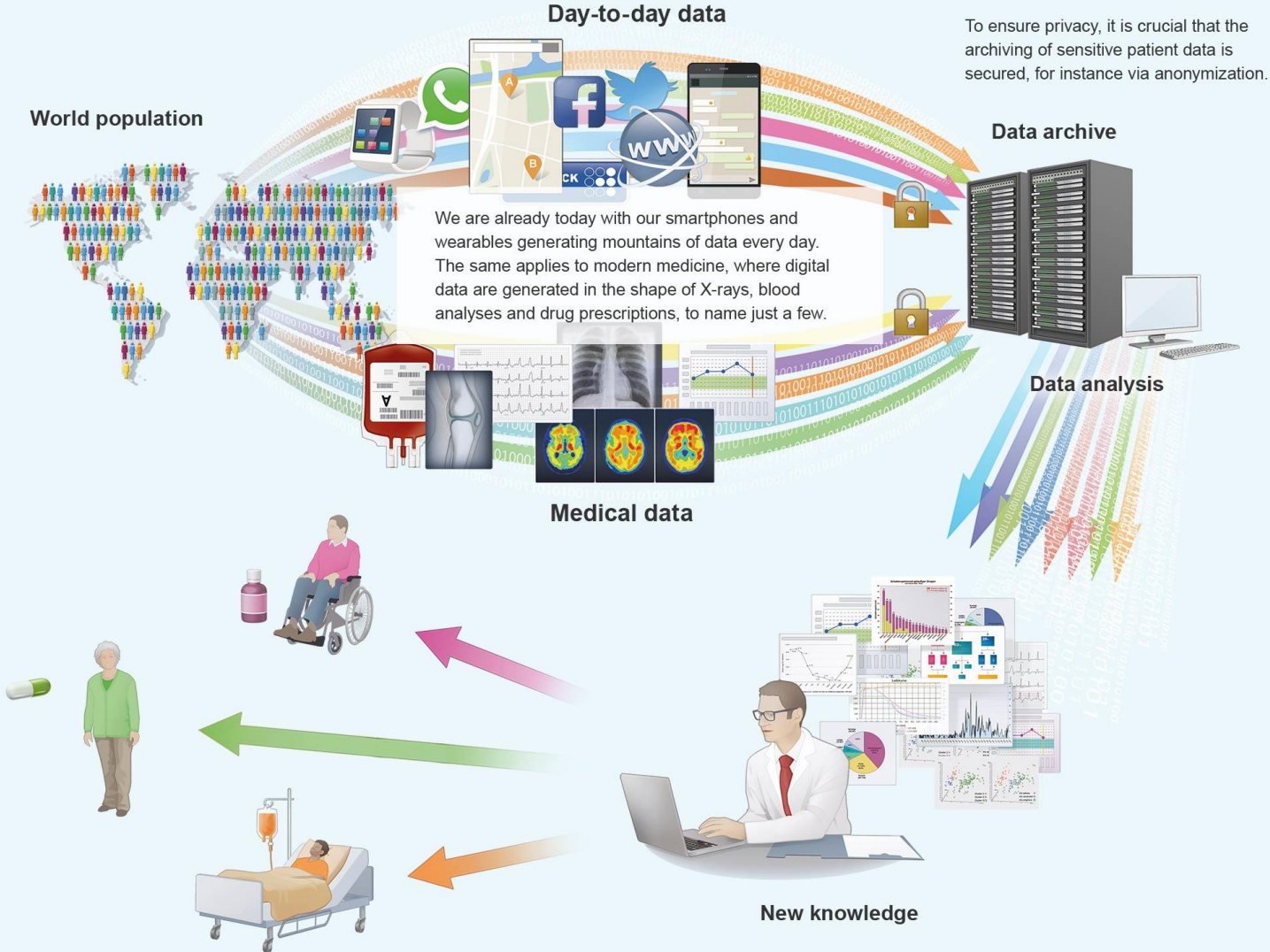
- **Kvalita informace:** Kvalita informace by měla být co nejpřesnější, založená na podložených znalostech, získaná z příslušných zdrojů (vědecké publikace, zavedené lékové databáze, SPC)
- **Množství informace:** Nástroj /aplikace by měl poskytovat odpovídající množství informace týkající se léků nebo farmakoterapie tak, aby jeho uživatelé měli dostatečné znalosti k minimalizaci komplikací souvisejících s užíváním léčiv.
- **Vztah k cílové skupině:** Obsah by měl být pro cílovou skupinu relevantní a měl by maximálně objasnit problematiku.
- **Způsob prezentace dat:** Prezentace informací musí být naprosto jasná tak, aby nedávala možnost dvojího či chybného výkladu

Farmako-kybernetika

Přináší nové problémy související s užíváním léčiv:

- **Odlidštění vztahu pacient – ošetřující**
- **Virtuální konflikty terapeutických doporučení**
- **Online samoléčba**

Big data in medicine



By taking into consideration all available information about the effects of the different drug products in real-life conditions (Real Life Evidence), the doctor can selectively prescribe the ideal treatment for each individual patient.

If it were possible to compile all relevant data on one central database, scientists would be able to leverage the full potential of these state-of-the-art technologies. The medical world could derive a lot of new knowledge. These data could likewise be used to optimize conventional clinical studies right from the beginning.

Mobile Sensors for Optimized Therapies

1 Patients wear tiny sensors, known as wearables, on their bodies. These measure body functions such as pulse and blood pressure around the clock. **A plaster on the chest** continuously monitors the heart function of people with heart disease.

2 Patients with lung problems regularly check their lung function using a **spirometer**.

3 **Movement sensors** worn on the wrist or belt also enable doctors to determine how active a patient is in everyday life. A greater level of activity can also indicate that a new medicine is working. The devices collect information in everyday situations, and so provide more than the snapshot a doctor usually gets during an examination or at the study center.

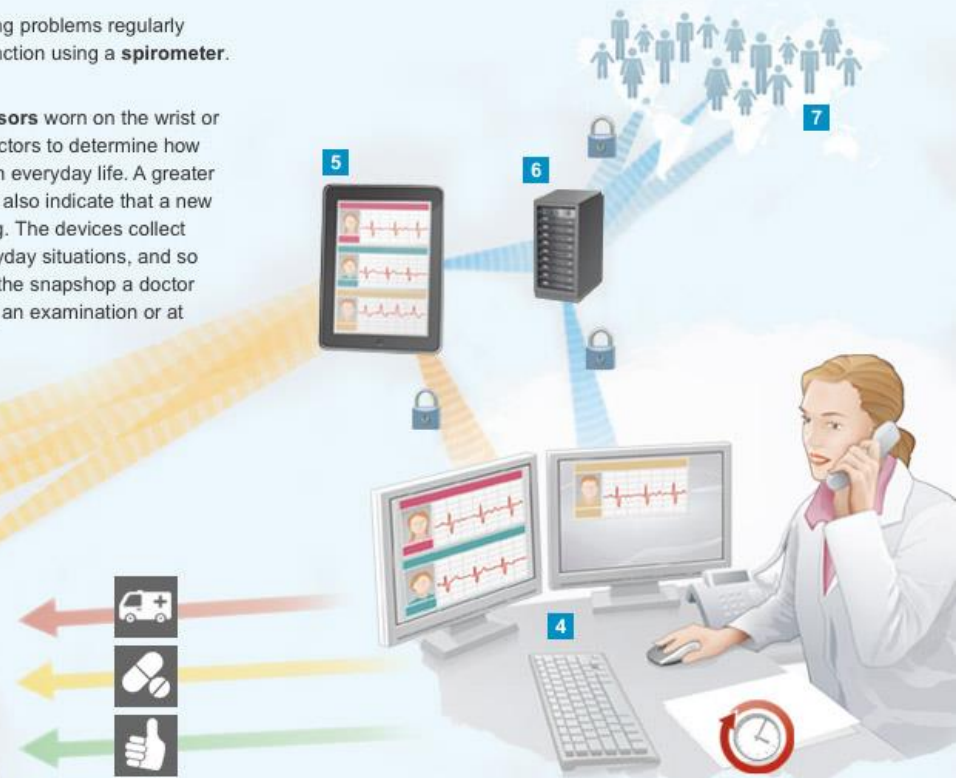


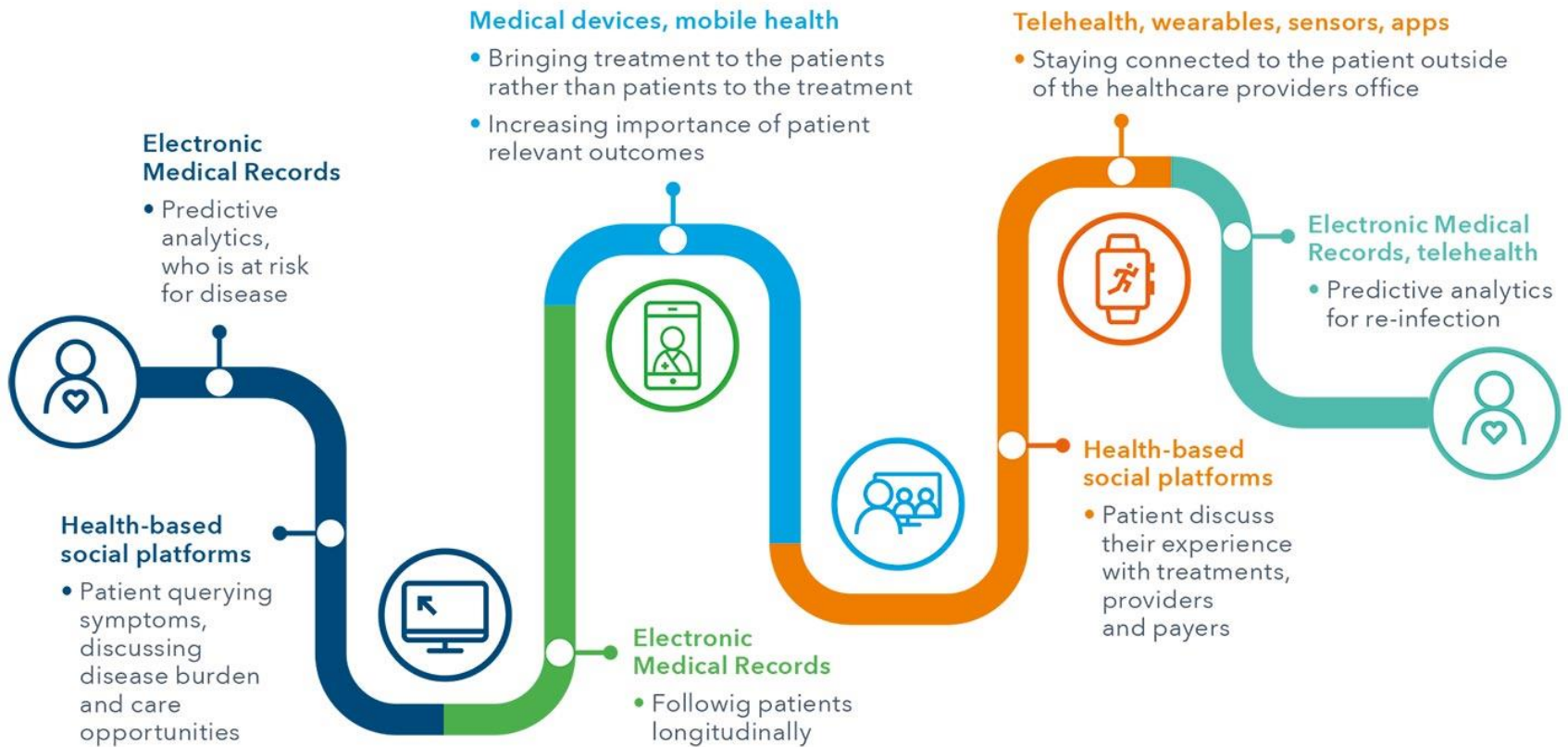
4 Specialist medical staff monitor the incoming data in centers that are manned day and night. This enables a rapid response if a patient's condition deteriorates. Depending on the situation, the **doctor** treating the patient **can be alerted**, or the patient can be requested to **modify the treatment** in consultation with the doctor. If all of the body's **functions are normal**, on the other hand, there is no need to disturb the patient's routine.

5 A **base station**, such as a smartphone or tablet, collects the data, encrypts them, and sends them to a database. During a clinical study, for example, this allows the ongoing collation of information from all study subjects.

6 **Data security** has top priority. All patient information is encrypted and stored in a certified central database.

7 The information provided by wearables and handheld devices could be used to **improve treatment**. The vast amount of data for comparison, illustrating such things as the effect of a medication on a patient group, makes it possible to tailor the treatment of individual patients even more precisely to their specific disease profile and life situation.





■ Pre-diagnosis

■ Diagnosis

■ Treatment

■ Monitoring

■ Remission

Smart Pills

Smart Pills

Perorální lékové formy, které obsahují obsahují jeden, případně více senzorů, kamer či monitorujících systémů. Získané informace následně bezdrátově vyšlou do externího úložiště. Nová léková forma se využívá jako digitálně léčivo-monitorující systém nebo jako neinvazivní diagnostická metoda GIT.

Cílem digitálního monitoringu léčiv pomocí smart pills je především zlepšení adherence u chronicky nemocných pacientů, pacientů trpících vzácnými onemocněními a pacientů, kteří se účastní klinických studií. Mezi nejčastější důvody non-adherence patří zapomenutí, nežádoucí účinky či obava z nežádoucích účinků, nedostatek motivace k léčbě (pacient si neuvědomuje závažnost důsledků onemocnění a nevnímá prospěšnost léčby), užívání velkého množství léčiv či složitý léčebný režim.

Smart Pills v léčbě

Abilify Mycite (Aripiprazol)

- 2017 jako první smart pill získala FDA oprávnění k uvedení na trh
- 2019 byla tato léková forma zařazena do databáze standartních názvů Evropského direktorátu pro jakost léčiv jako “tableta se senzorem”

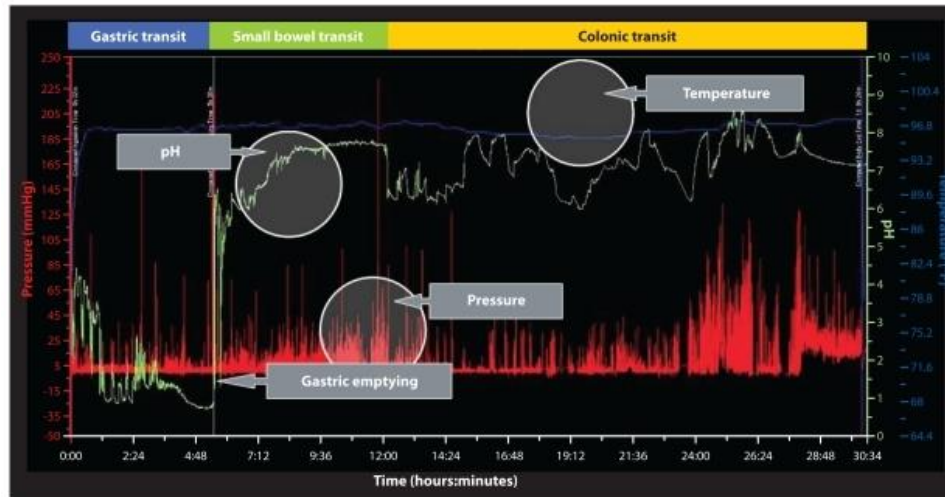
Abilify MyCite system tvoří tyto základní komponenty:

- Tablety obsahující aripiprazol, atypické antipsychotikum, a poživatelný sensor o velikosti 1 mm
- MyCite náplast obsahující monitor pro detekci signálu podané tablety a přenos dat do pacientovi mobilní aplikace
- Mobilní aplikaci pro zaznamenání získaných dat

Smart Pills v diagnostice

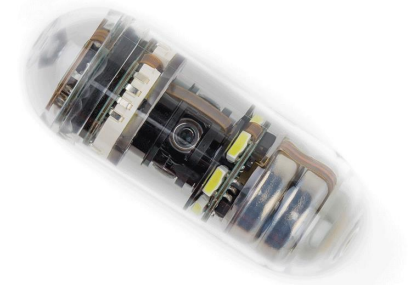
Smart pill motility testing system

- měří tlak, pH, teplotu a tranzitní časy v GIT
- schválen FDA pro diagnostické účely
- Indikace: gastroparéza či chronická funkční obstrukce



CapsoCam

- tobolka pro diagnostiku tenkého střeva
- mini kamery poskytující 360° obraz



AI ve farmacii

Lékárenství

- Zpracování databází
- Lékový management (dávky, nežádoucí účinky, interakce...)

Vývoj léčiv

- Drug design (de novo design, repurposing, screening...)
- Klinické studie (design, management...)

Farmaceutická technologie

- Drug delivery design
- Vývoj i hodnocení (uvolňování léčiva, stabilita...)

Děkuji za pozornost