



XVI конференции «Математические модели и
численные методы в биологии и медицине»

Институт Вычислительной
Математики им. Г.И. Марчука

Москва
31 Октября 2024

Применение Байесовского подхода для разработки механистических моделей количественной фармакологии

Михайлова Анна, Песков Кирилл, Соколов Виктор



Введение в Байесовскую статистику

Фреквентистский подход	Байесовский подход
Вероятность = частота	Вероятность = мера уверенности
Параметры – фиксированные неизвестные константы. Их оценки – точечные	Параметры – случайные величины. Оцениваются их распределения
Оценки параметров основаны только на наблюдаемых данных	Оценки параметров основываются на наблюдаемых данных и априорном знании

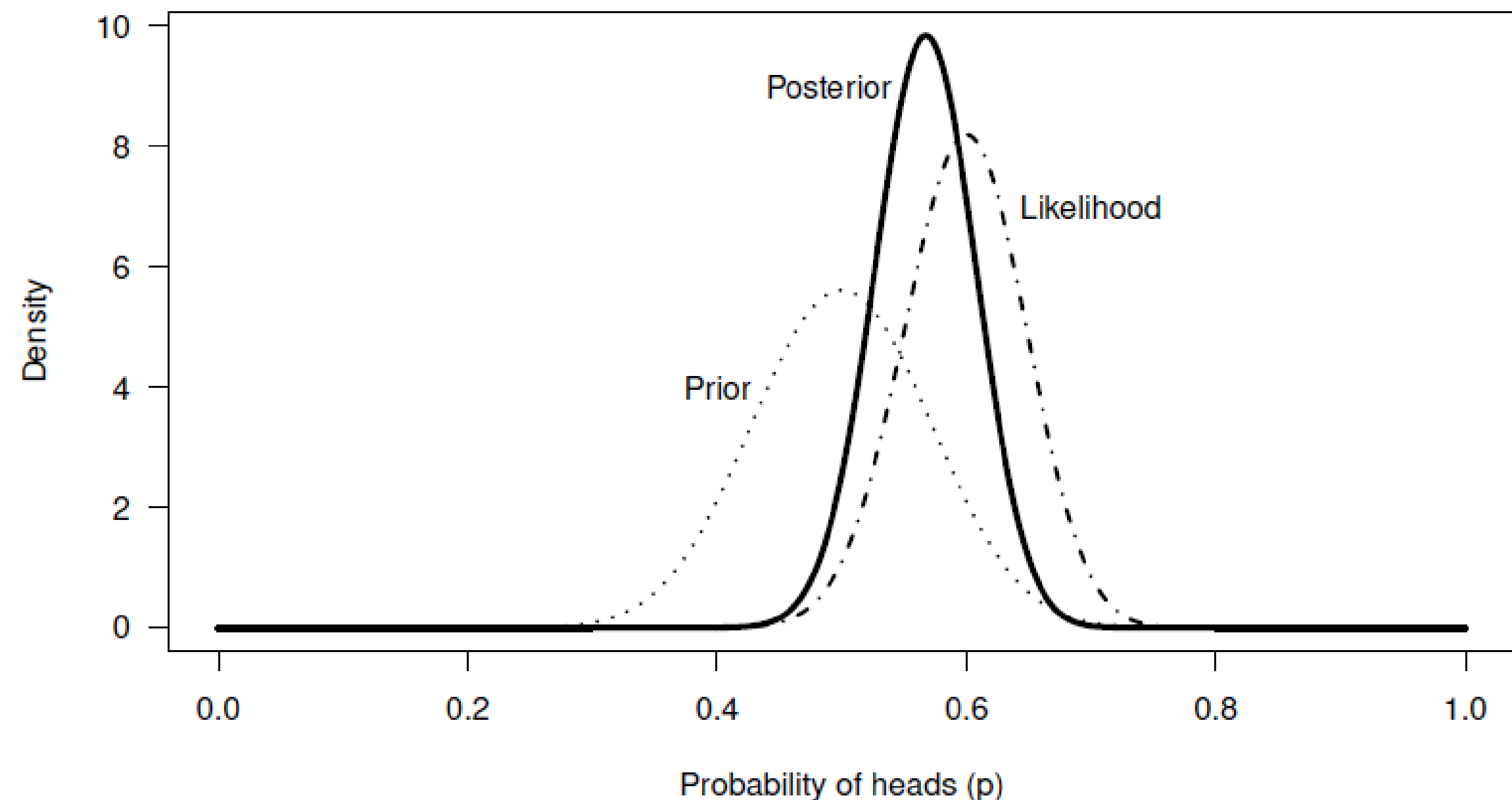
$$p(\theta|data) = \frac{p(data|\theta) * p(\theta)}{p(data)}$$

$p(\theta|data)$ – апостериорное распределение

$p(data|\theta)$ – функция правдоподобия

$p(\theta)$ – априорное распределение

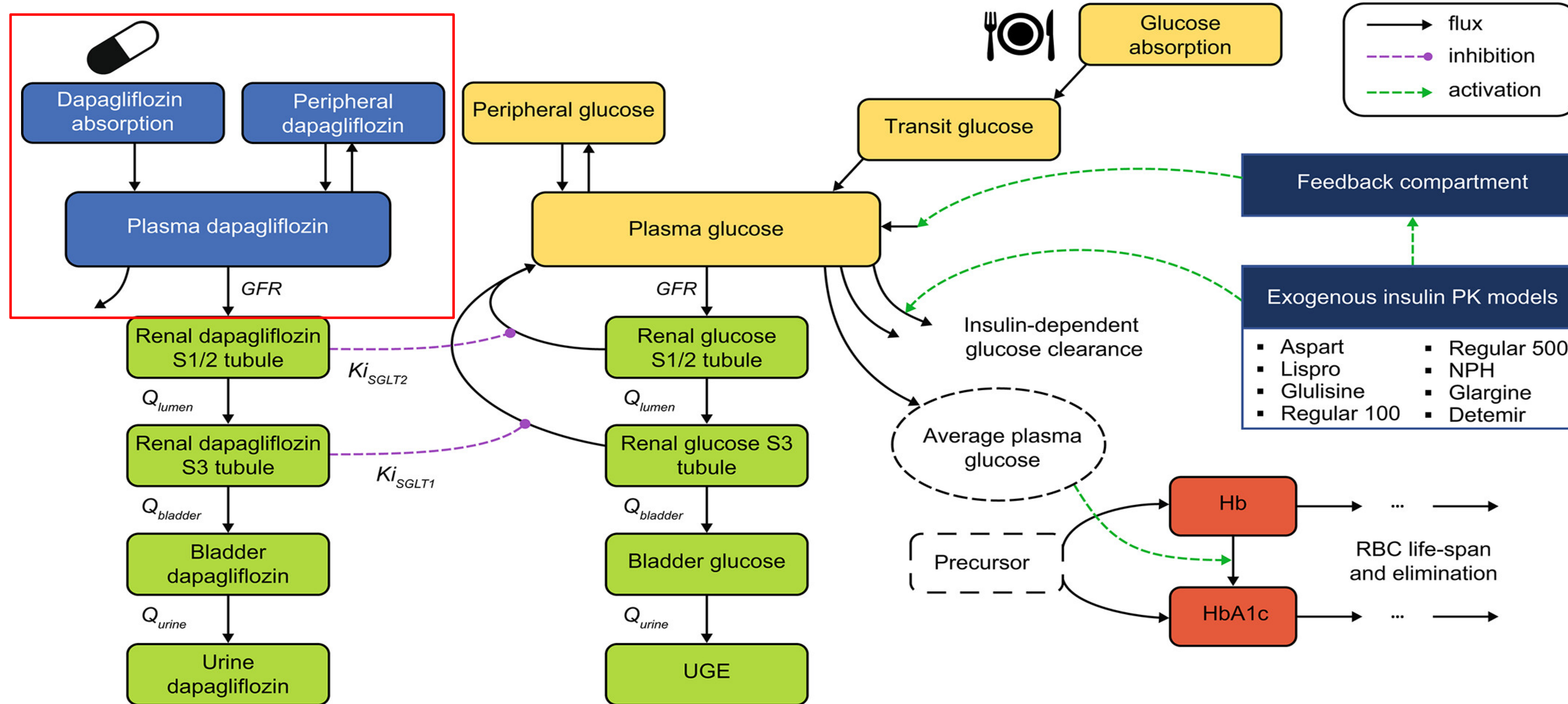
$p(data) \neq 0$



Преимущества Байесовского подхода



Механистическая модель диабета первого типа



Sokolov et al. A mechanistic modeling platform of SGLT2 inhibition: Implications for type 1 diabetes, March 2023

Обновление модели ФК дапаглифлозина – первый шаг к обновлению системной модели диабета

Фармакокинетика дапаглифлозина

Транзитные

Компартменты

$$\frac{dDara_d}{dt} \left[\frac{\text{ММОЛЬ}}{\text{Ч}} \right] = -k_{tr} * Dara_d(t)$$

$$\frac{dDara_1}{dt} \left[\frac{\text{ММОЛЬ}}{\text{Ч}} \right] = k_{tr} * Dara_d(t) - k_{tr} * Dara_1(t)$$

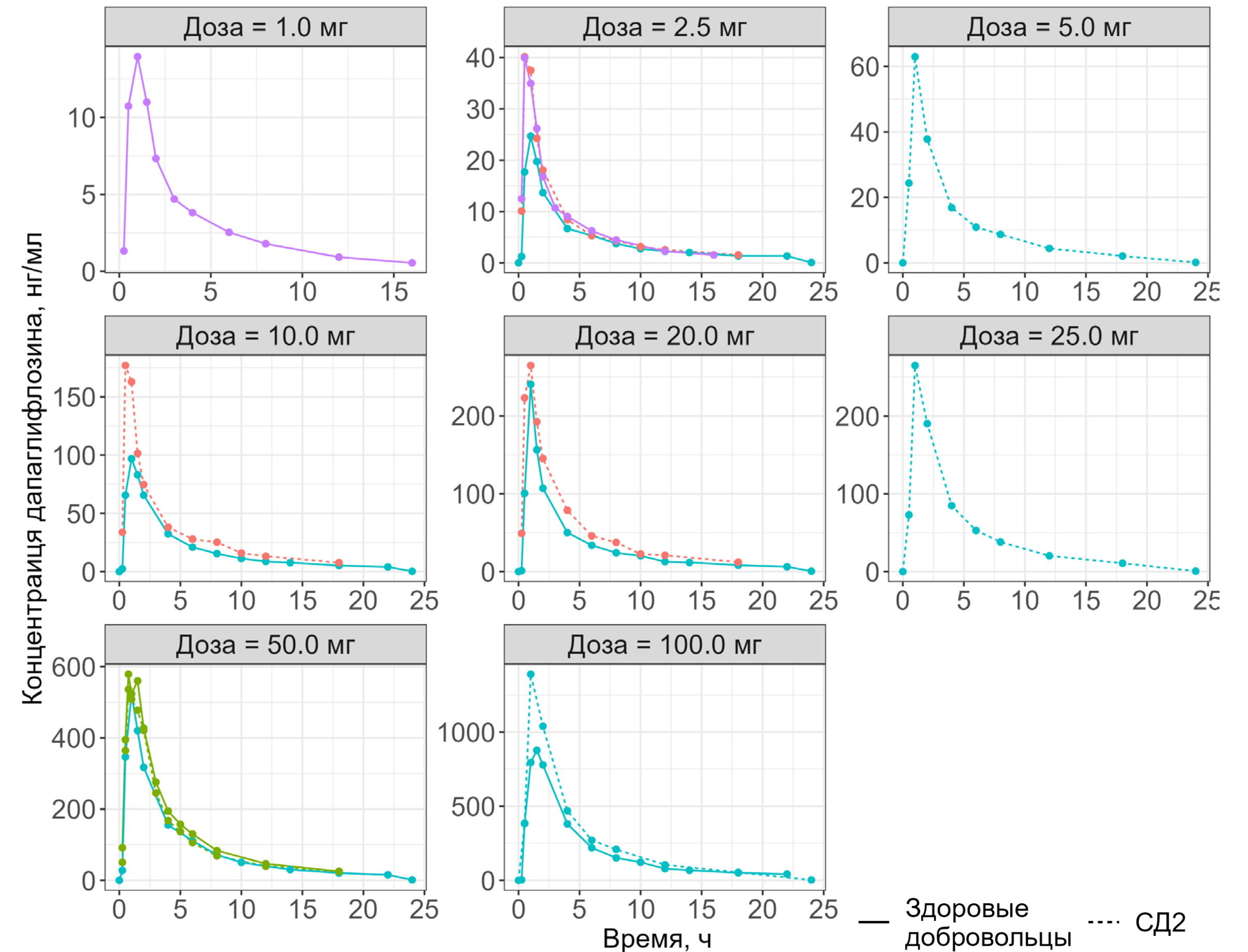
$$\frac{dDara_i}{dt} \left[\frac{\text{ММОЛЬ}}{\text{Ч}} \right] = k_{tr} * Dara_{i-1}(t) - k_{tr} * Dara_i(t)$$

$$\frac{dDara_n}{dt} \left[\frac{\text{ММОЛЬ}}{\text{Ч}} \right] = k_{tr} * Dara_{n-1}(t) - k_a * Dara_n(t)$$

ФК в плазме

$$\frac{dDara_{pl}}{dt} \left[\frac{\text{ММОЛЬ}}{\text{Ч}} \right] = k_a * Dara_n(t) - Cl * \frac{Dara_{pl}(t)}{V_{plasma}} - Q * \left(\frac{Dara_{pl}(t)}{V_d} - \frac{Dara_p(t)}{V_p} \right)$$

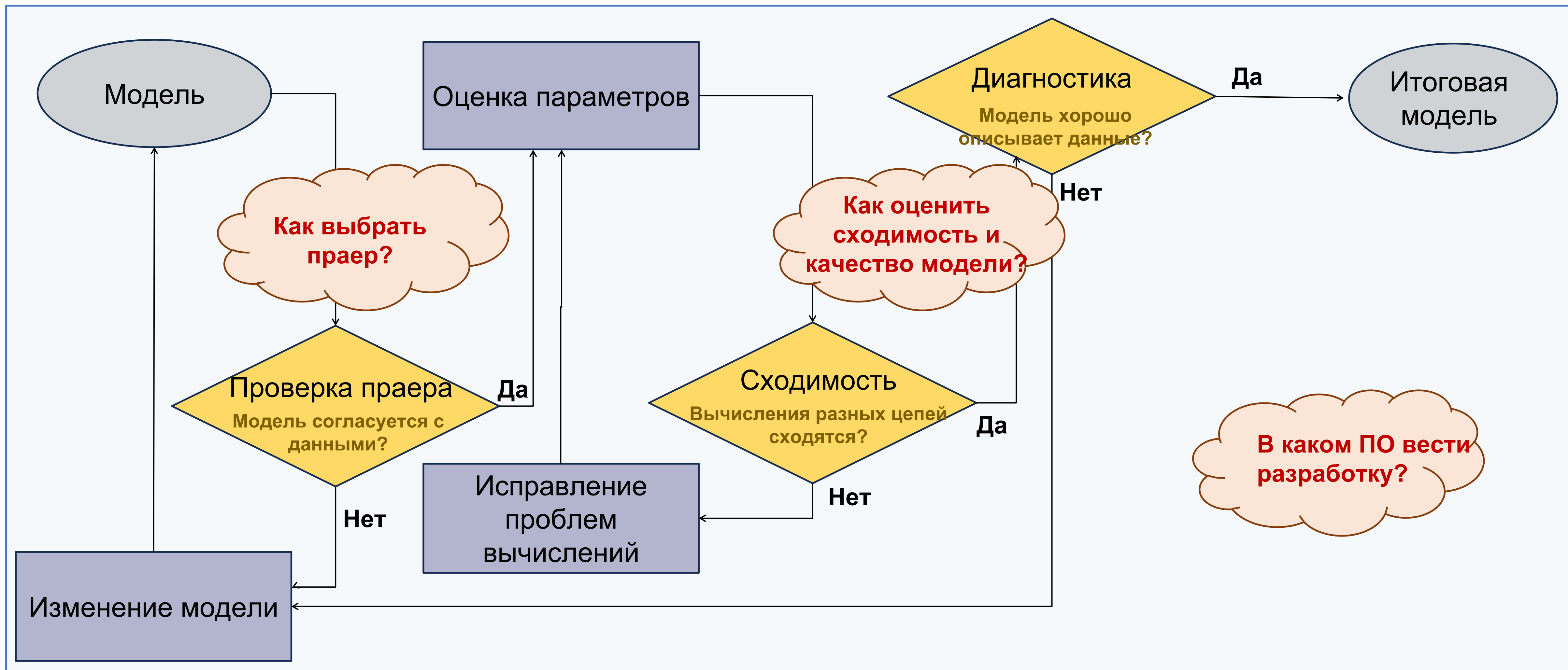
$$\frac{dDara_p}{dt} \left[\frac{\text{ММОЛЬ}}{\text{Ч}} \right] = Q * \left(\frac{Dara_{pl}(t)}{V_d} - \frac{Dara_p(t)}{V_p} \right)$$



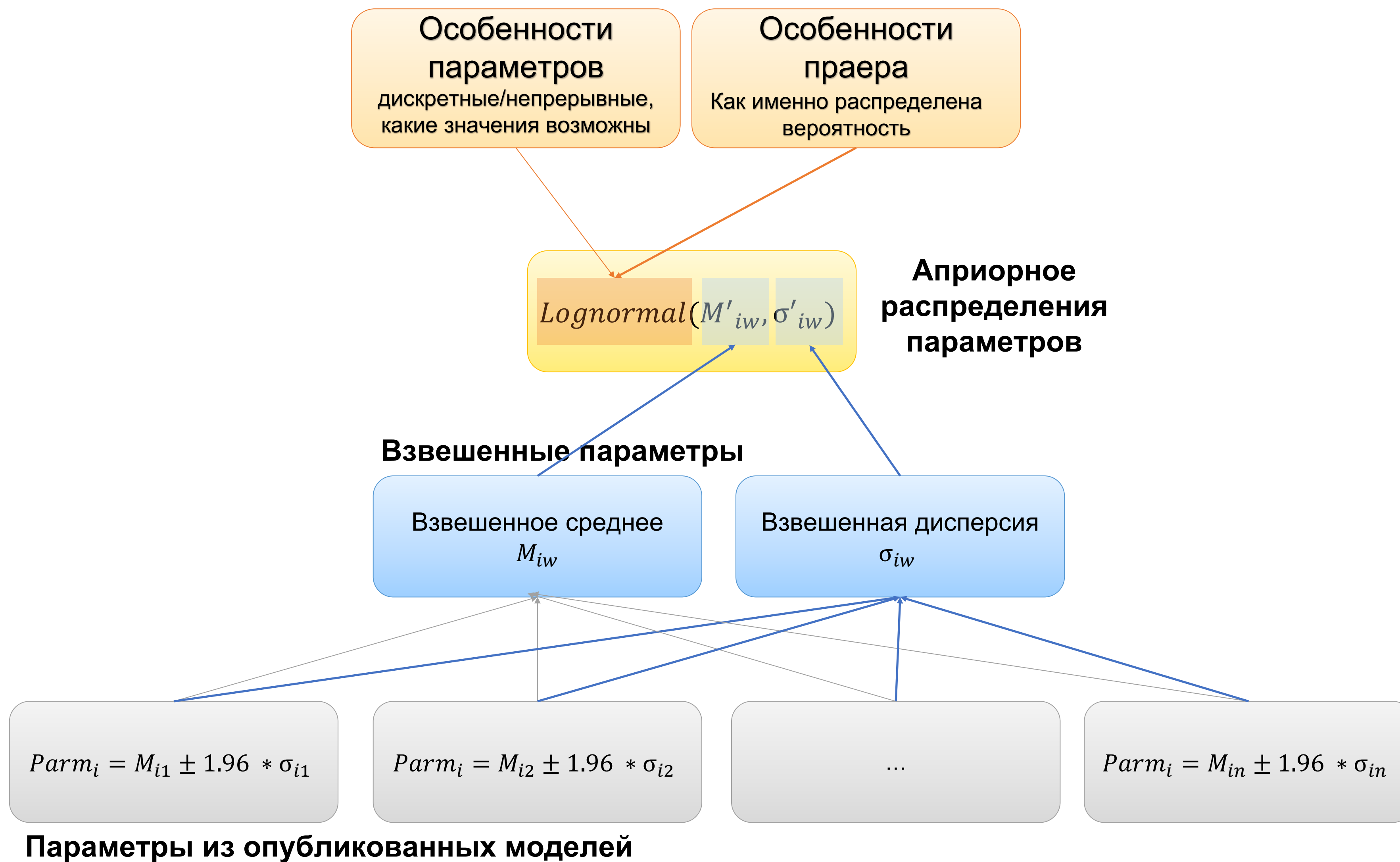
— Kasichayanula et al. 2011 — Kasichayanula et al. 2013 — Komoroski et al. 2009 — NCT01135446

Для описания фармакокинетики дапаглифлозина была выбрана двухкомпарментная модель с транзитными компартментами. Датасет для моделирования включал данные о фармакокинетике дапаглифлозина из 4х клинических исследований.

Препятствия для реализации Байесовского КСФ-моделирования

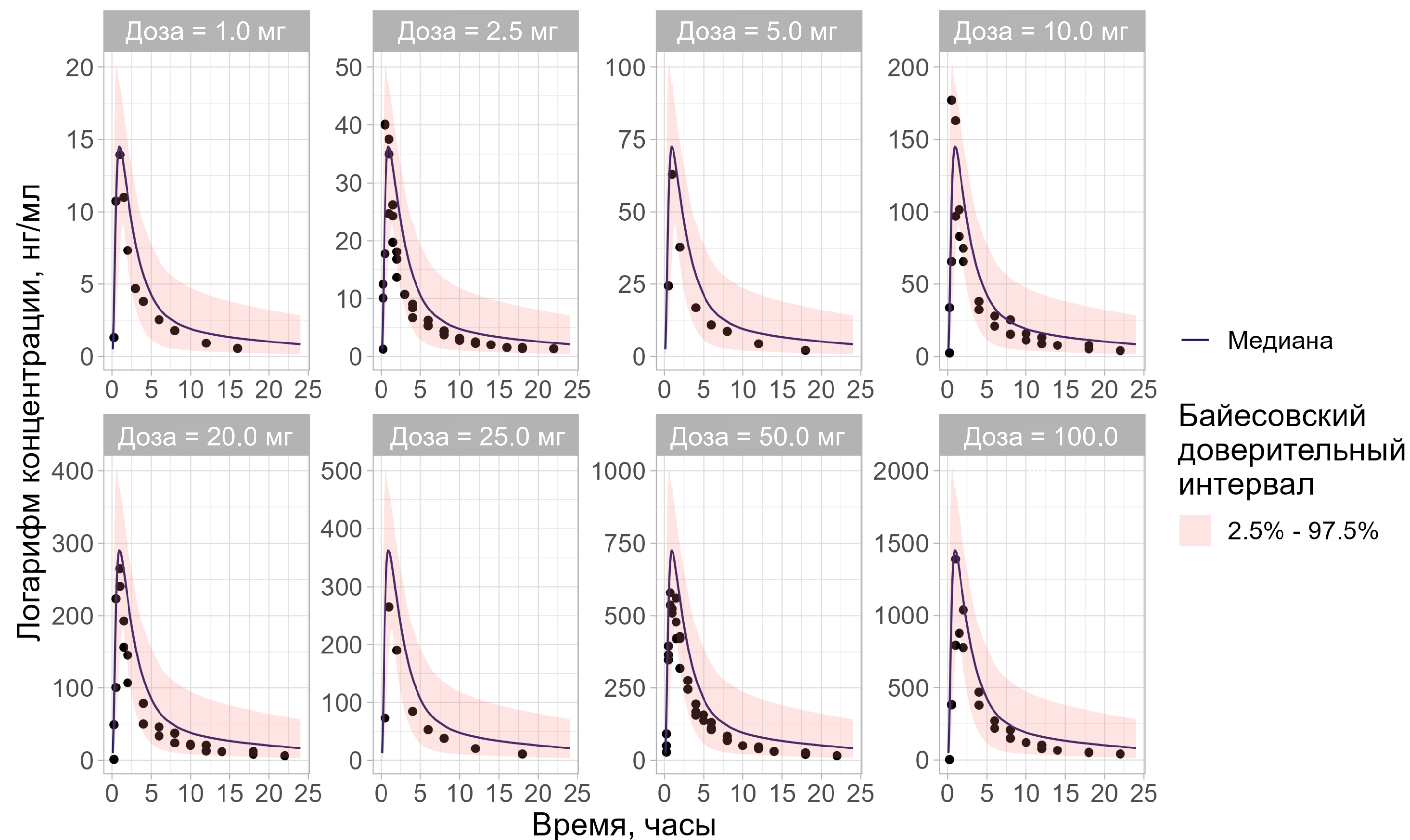


Как выбрать априорное распределение параметров?



Проверка предиктивной способности априорного распределения для модели дапаглифлозина

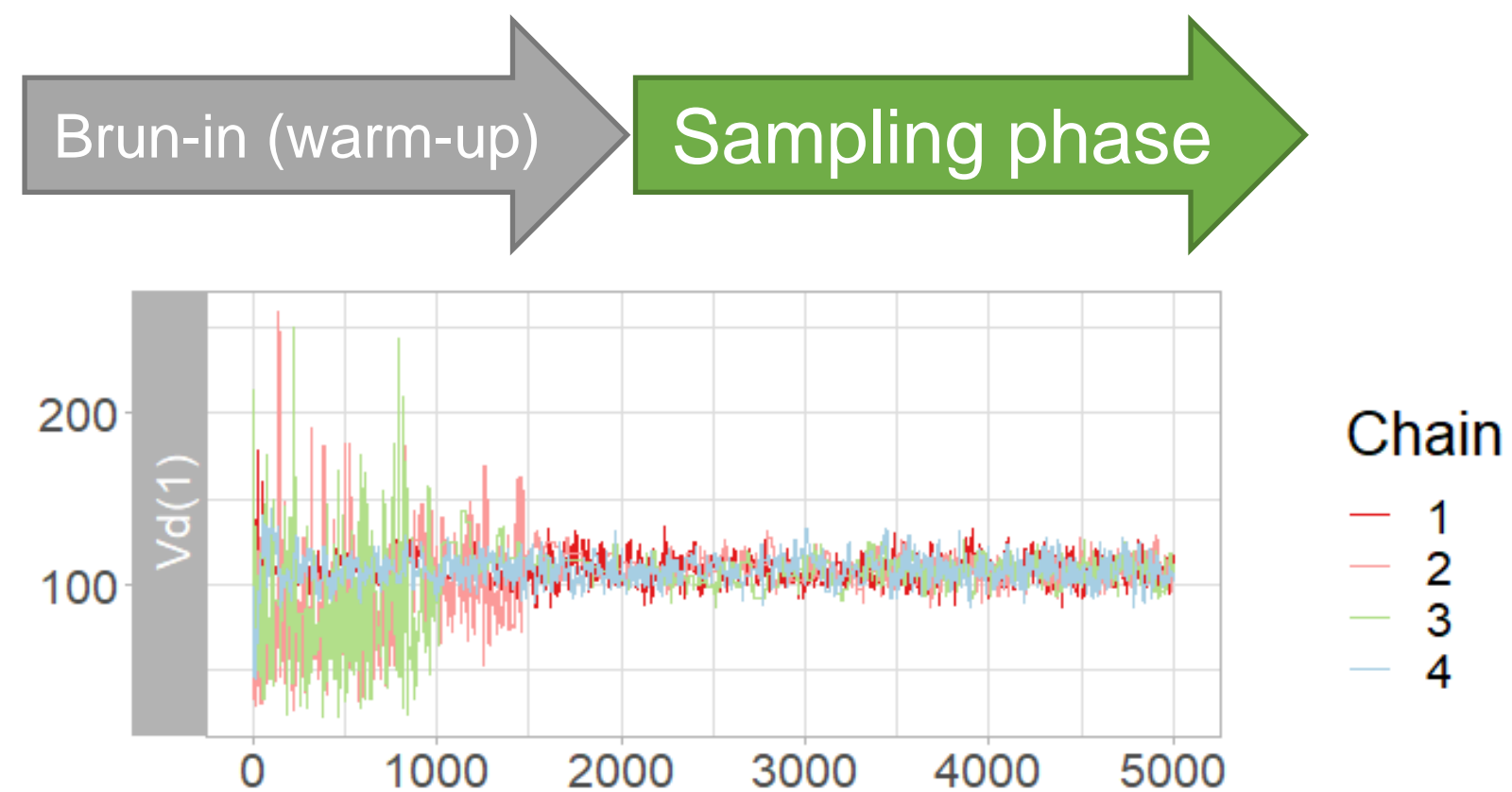
Как выбрать
праер?



8 Доверительные интервалы предсказаний модели включают в себя наблюдаемые данные

Диагностика вычислений и соответствия модели данным

Оценка сходимости, качества модели?



Проверка сходимости

$$\hat{R} = \sqrt{\frac{\text{Дисперсия по всем цепям}}{\text{Средняя дисперсия внутри цепи}}}$$

С ростом N метрика должна сходиться к 1

$\hat{R} > 1.05$ – плохая сходимость цепей

Эффективность сэмплирования

$$N_{eff} = \frac{N}{1 + 2 \sum_{t=1}^{inf} \rho_t} \quad \hat{E} \sim N\left(E, \frac{\sigma}{\sqrt{N_{eff}}}\right)$$

Где ρ_t – автокорреляция цепи со смещением на t позиций

Соответствие данным

$$WAIC = -2 (lppd - pWAIC)$$

Где $lppd$ – логарифм предсказанной плотности в наблюдаемых точках, $pWAIC$ – эффективное количество параметров

$$mKS = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sup_x |F_o(x_i) - F(x_i)|$$

F_o – функция распределения наблюдаемых данных, F – кумулятивная функция распределения апостериорных предсказаний

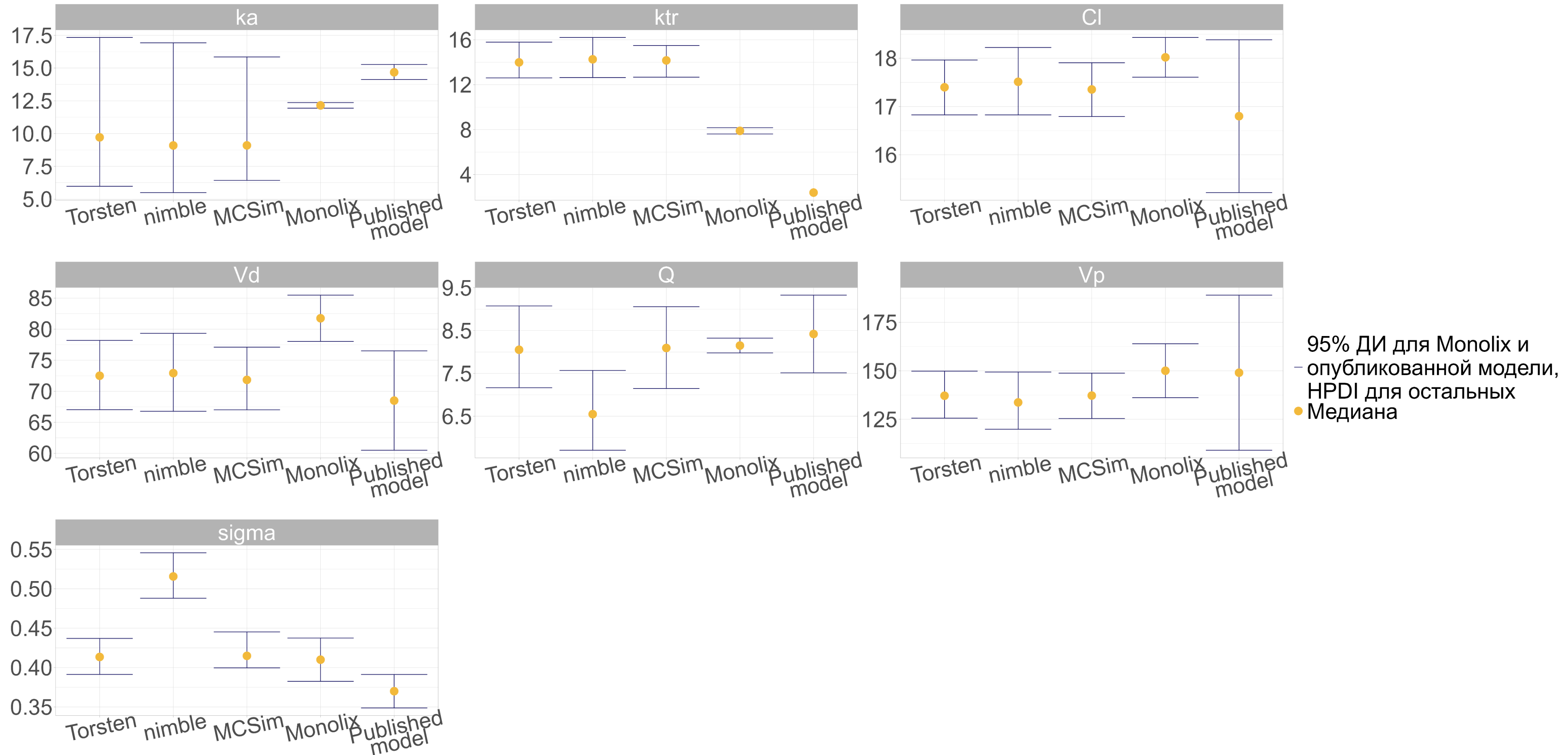
Программное обеспечение для Байесовского моделирования

В каком ПО вести разработку?

	Stan + Torsten	Nimble + RxODE	GNU MCSim
Алгоритм MCMC	НМС	Gibbs , НМС и др.	Gibbs , tempered MCMC
Специальные функции для разных режимов введения	Нет	Нет	Да
CDISC формат данных	Да	Да	Нет
Интерфейс для R	Да	Да	Да
Автоматическое дифференцирование и приближение Лапласа	Да	Да	Нет

Сравнение полученных значений параметров

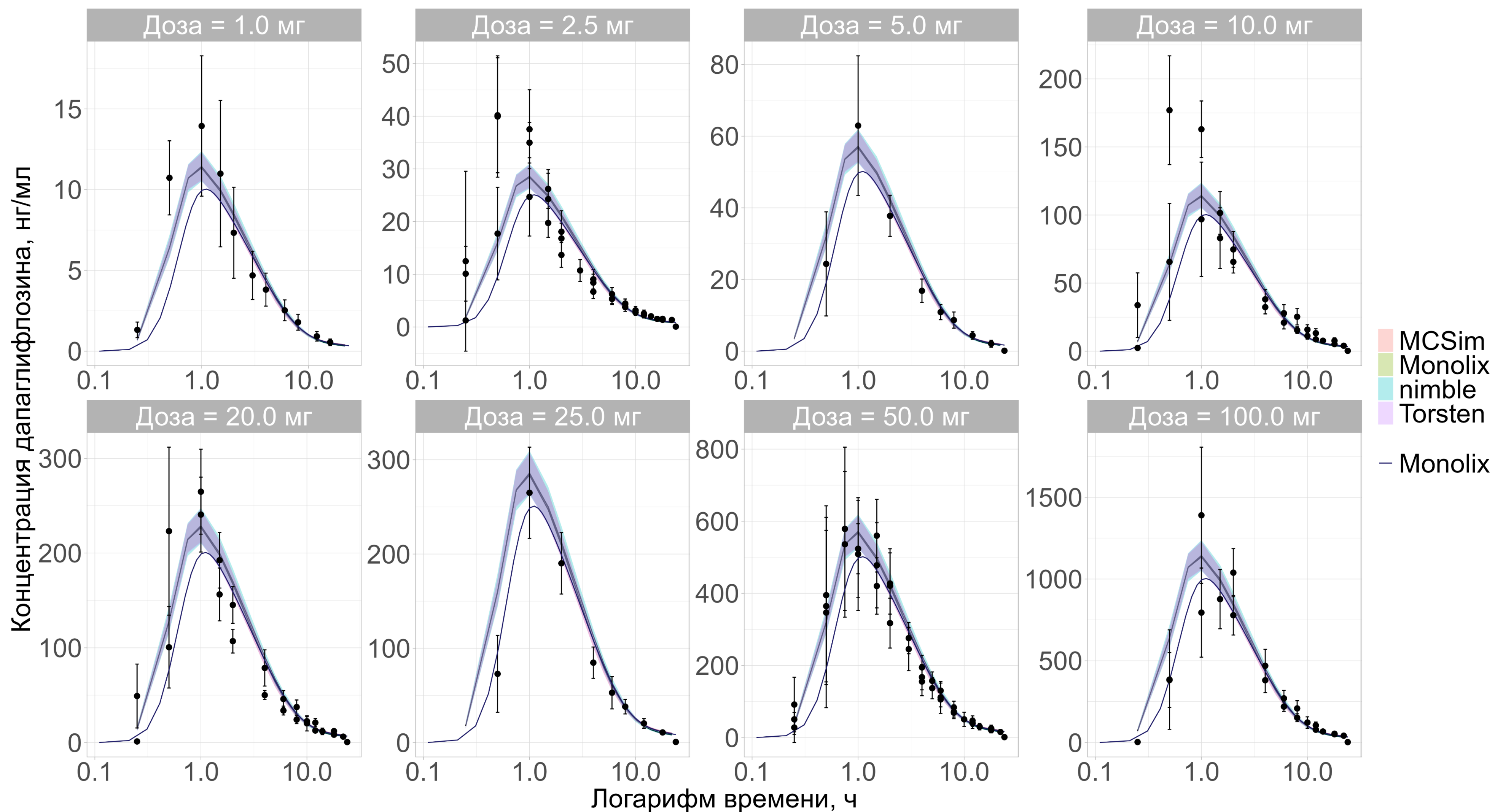
В каком ПО
вести
разработку?



Оценки параметров, полученные разными программами, сравнимы между собой и с ранее опубликованной моделью

Апостериорные предсказательные распределения разных программ соответствуют данным

В каком ПО
вести
разработку?



Сравнение метрик производительности

В каком ПО вести разработку?

	WAIC	mKS	Mean Tail-ESS	Mean bulk-ESS	Время одной цепи из 5000 звеньев, h
MCSim	4191.7	0.8318	1400	900	0.36
Nimble	4164.3	0.8397	1359	848	0.49
Torsten	4192.0	0.8314	8267	8933	3.05

Описательная способность предсказательных апостериорных распределений сравнима у разных программ для Байесовского моделирования, в то время как Torsten имеет большую эффективность сэмплирования, но требует больших ресурсов

В этом исследовании был разработан и имплементирован рабочий процесс создания механистических моделей с применением Байесовского моделирования.

Априорные распределения параметров были выбраны на основе результатов предыдущих исследований, предположений о свойствах параметров и свойствах статистических распределений.

Для диагностики сходимости модели были использованы метрики R_{hat} , ESS а также визуальная диагностика сходимости. Для проверки соответствия апостериорного распределения данным была использована визуальная диагностика, а также метрики mKS и WAIC.

Описательная способность предсказательных апостериорных распределений сравнима у разных программ для Байесовского моделирования, в то время как Torsten имеет большую эффективность сэмплирования, но требует больших ресурсов.

Спасибо за внимание!

Если появились вопросы, напишите на почту:

kondrashina_a_a@staff.sechenov.ru

Updating prior distribution

the probability distribution of the parameter θ that we want to find

posterior

likelihood

the probability of observing the observed data for a given value of θ

$$p(\theta | y_1, y_2, \dots, y_n)$$

$$L(\theta | y_1, y_2, \dots, y_n) \times p(\theta)$$

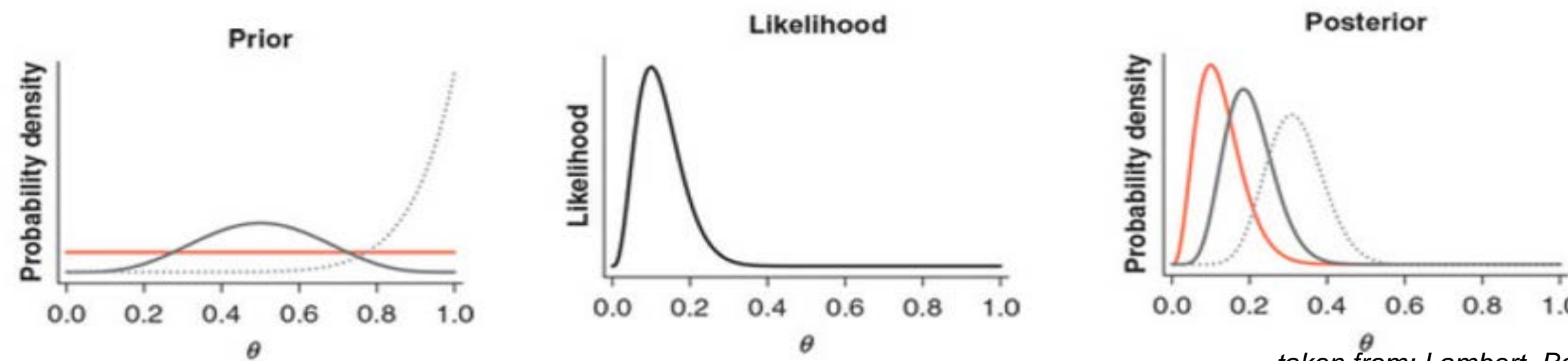
$$\int_{\theta} L(\theta | y_1, y_2, \dots, y_n) \times p(\theta) d\theta$$

prior
the prior probability distribution of θ

Marginal probability (Evidence)

the probability of observing the values in our data regardless of the value of θ . we obtain it by multiplying the likelihood and prior, and then integrating over θ .

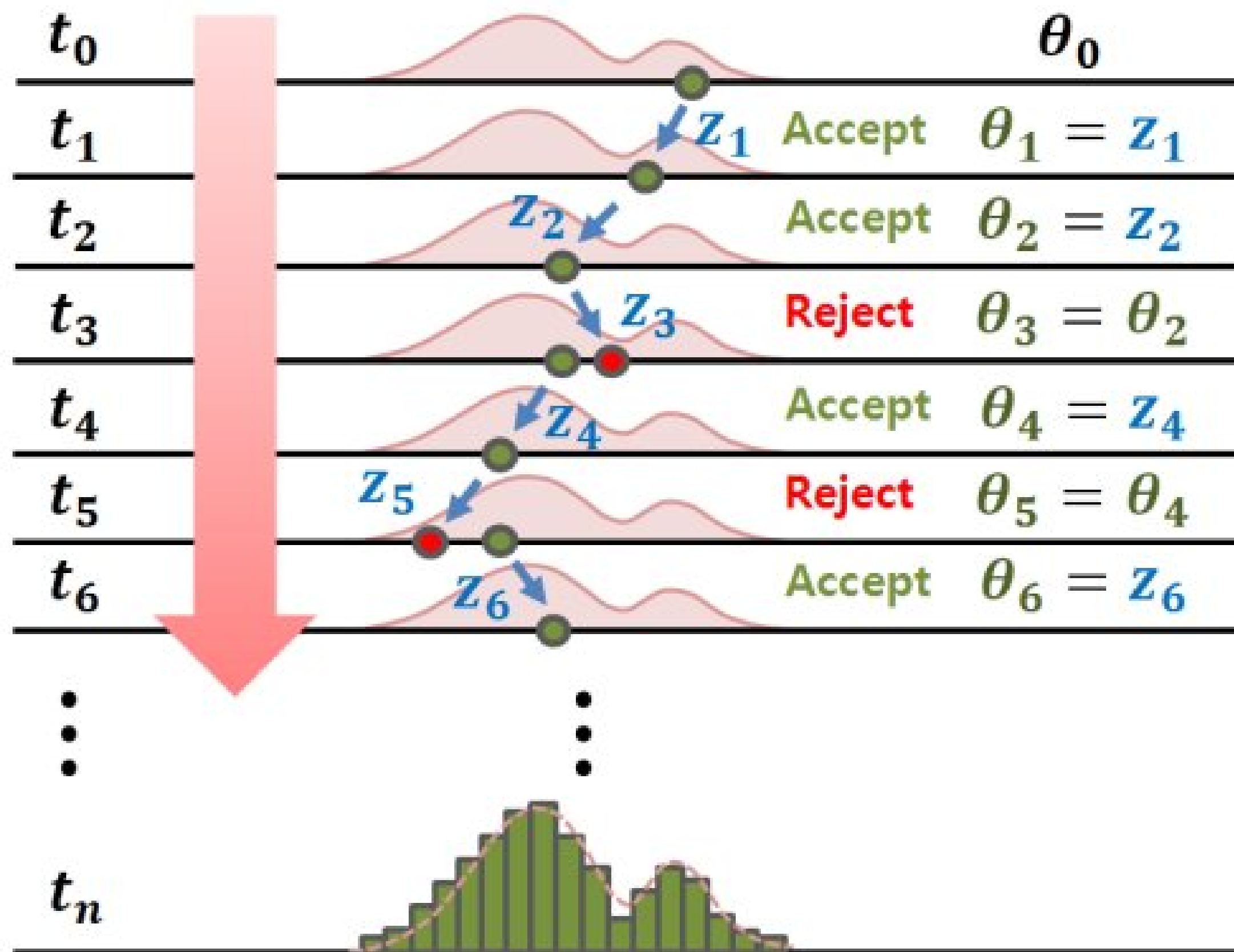
Note that the likelihood function is not a pdf! The denominator term is essential since it **normalizes** the posterior distribution, ensuring that it is a valid probability density.



taken from: Lambert, Ben. A Student's Guide to Bayesian Statistics. SAGE, 2018.

Estimating marginal probability can take a lot of time and computational resources in multidimensional cases

MCMC sampling: Metropolis-Hasting algorithm



Choose θ_0 arbitrary. Suppose we have generated $\theta_0, \theta_1, \dots, \theta_i$. To generate θ_{i+1} , do the following:

1) Generate a *proposal* or *candidate* value

$$Z \sim q(z|\theta_i)$$

Arbitrary, friendly distribution

2) Evaluate $r(\theta_i, Z) = \min\left(\frac{p(Z)}{p(\theta_i)} \frac{q(\theta_i|Z)}{q(Z|\theta_i)}, 1\right)$

Posterior relation

3) Set $\theta_{i+1} = \begin{cases} Z & \text{with probability } r \\ \theta_i & \text{with probability } 1 - r \end{cases}$

Moving to multidimensionality

Gibbs sampling:

$$\boldsymbol{\theta} = (X, Y)$$

To sample $\boldsymbol{\theta}_{n+1} = (X_{n+1}, Y_{n+1})$

$$X_{n+1} \sim p_{X|Y}(x|Y_n)$$

$$Y_{n+1} \sim p_{Y|X}(y|X_n)$$

Update one node at a time

Requires condition independence of variables

Hamiltonian Monte Carlo:

$$\boldsymbol{\theta} = (X, Y)$$

$\rho \sim \text{Multinormal}(0, \Sigma)$

$$H(\rho, \boldsymbol{\theta}) = -\log(p(\rho, \boldsymbol{\theta})) = \underbrace{-\log(p(\rho|\boldsymbol{\theta}))}_{T(\rho|\boldsymbol{\theta})} - \underbrace{\log(p(\boldsymbol{\theta}))}_{V(\boldsymbol{\theta})}$$

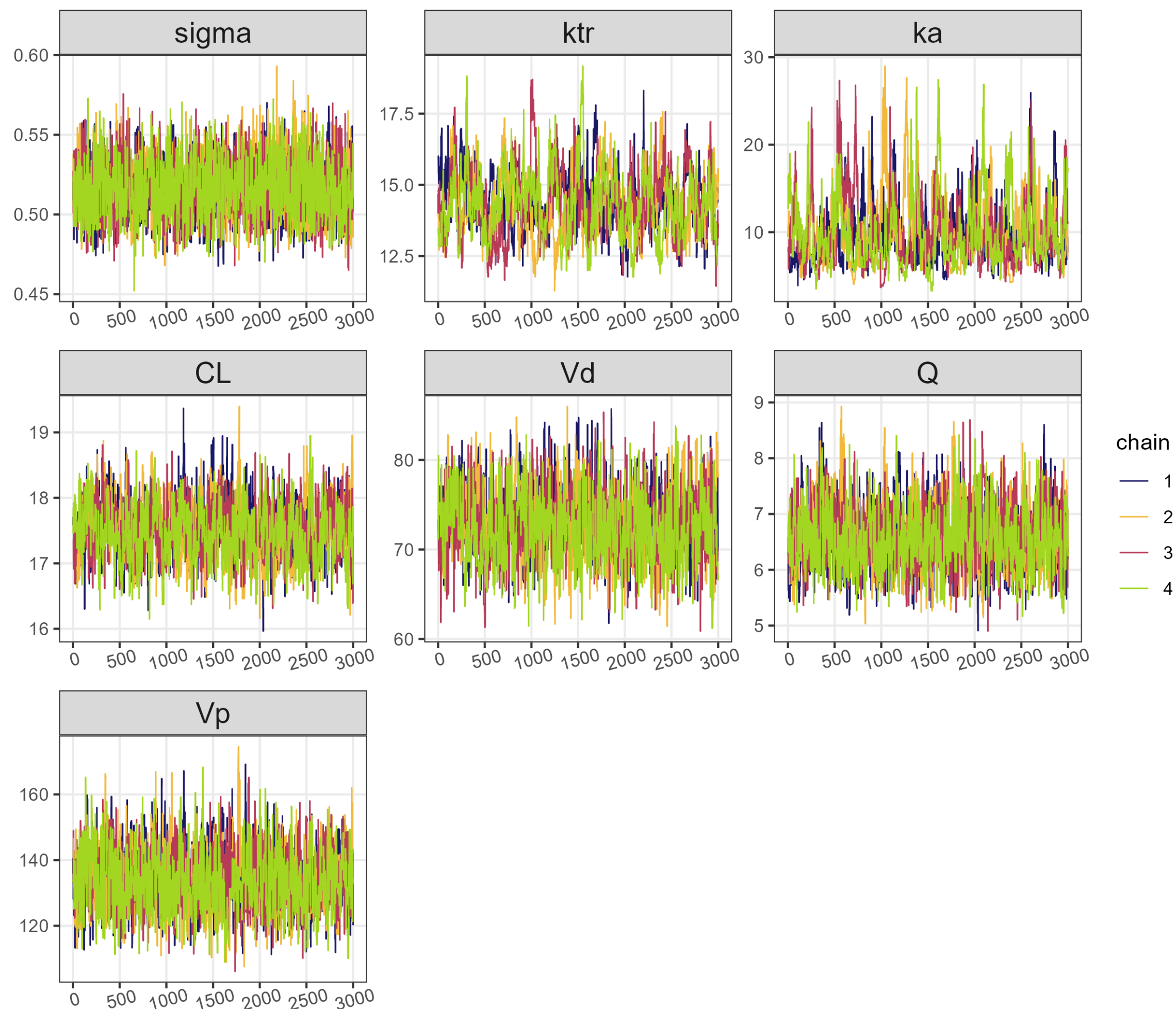
$$\frac{d\boldsymbol{\theta}}{dt} = + \frac{\partial H}{\partial \rho} = + \frac{\partial T}{\partial \rho}$$

$$\frac{d\rho}{dt} = - \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{\theta}} = - \frac{\partial V}{\partial \boldsymbol{\theta}}$$

Use Leapfrog integrator to achieve

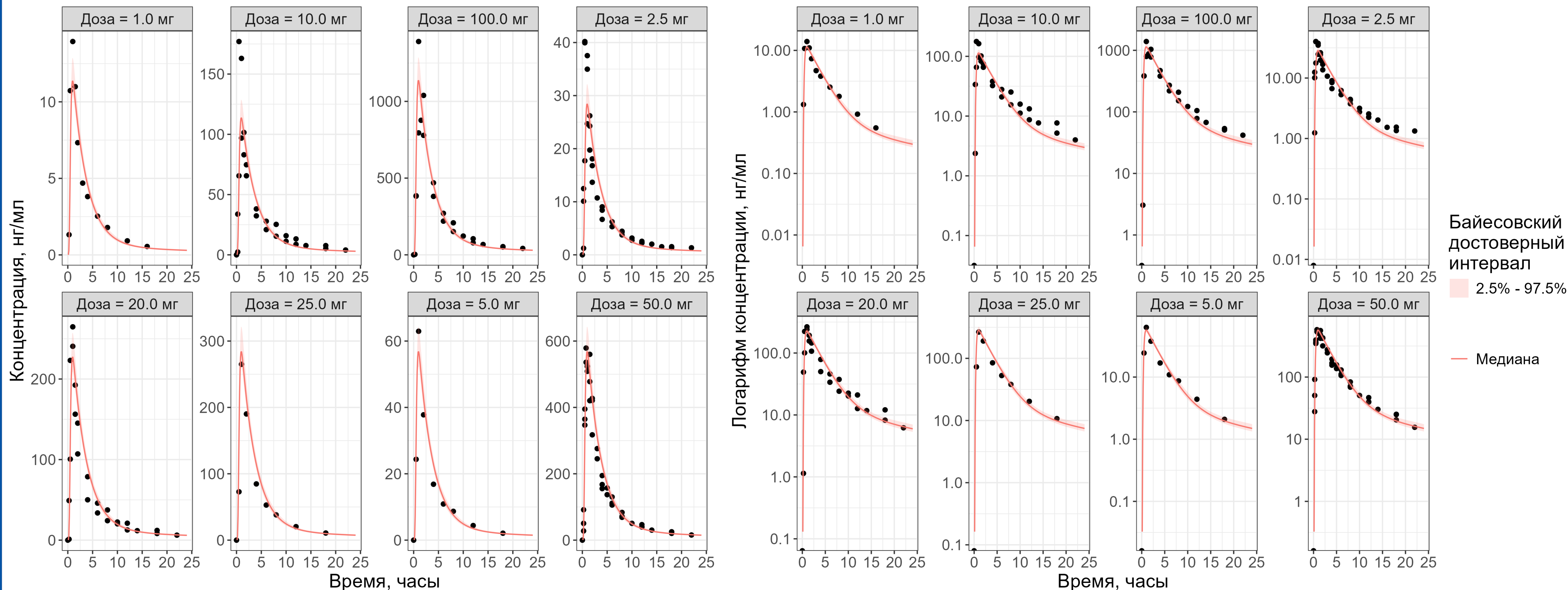
$$(\rho^*, \boldsymbol{\theta}^*) = (\rho(T), \boldsymbol{\theta}(T))$$

Пример: оптимизация параметров модели фармакокинетики дапаглифлозина пакетом nimble



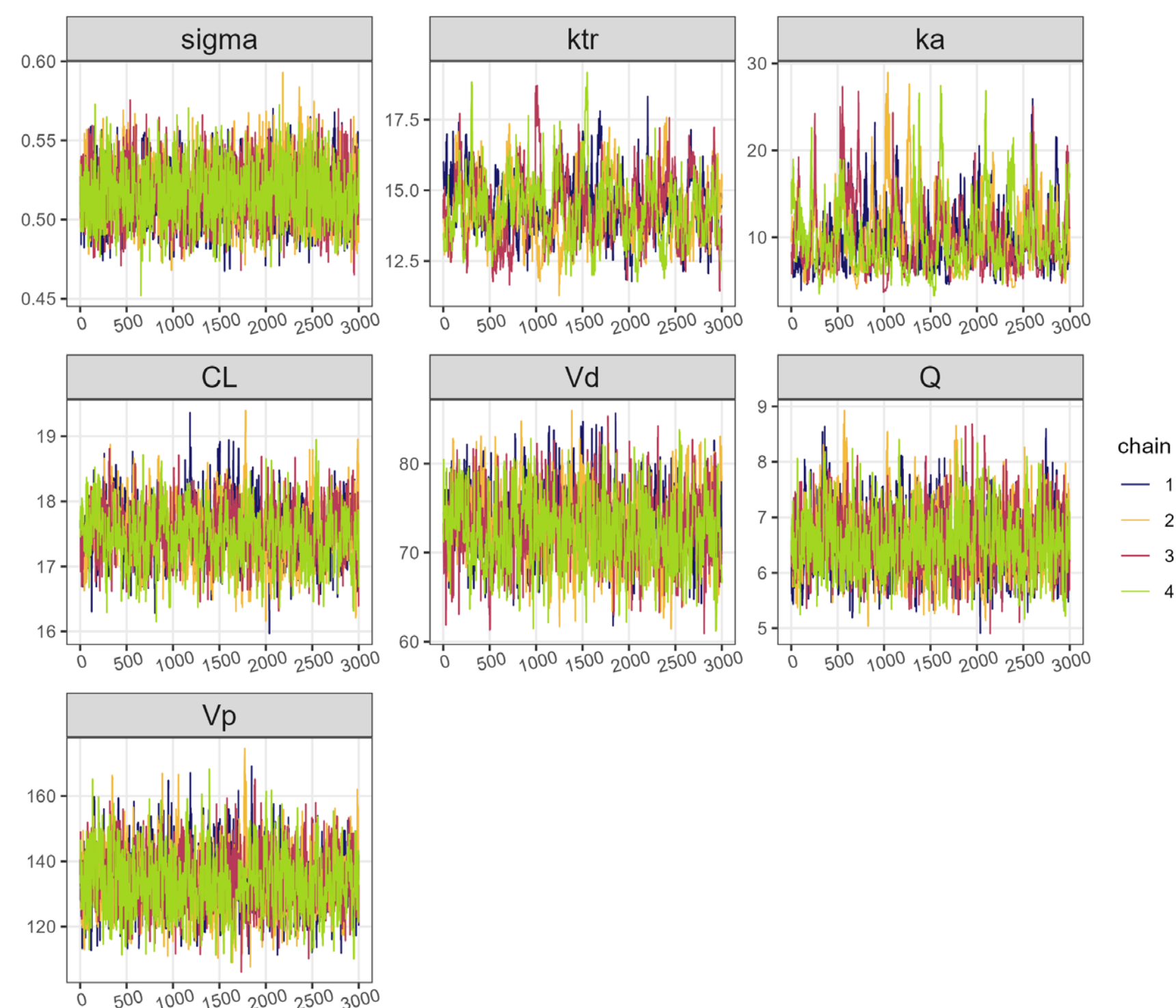
	Median	HDPI lower	HDPI upper	Rhat	ESS bulk	ESS tail
Sigma	0.52	0.49	0.55	1.002	2300	2438
Ktr	14.26	12.63	16.21	1.007	265	568
Ka	9.09	5.50	16.92	1.009	264	557
CL	17.51	16.83	18.22	1.009	592	1305
Vd	72.92	66.78	79.34	1.011	709	1833
Q	6.56	5.70	7.57	1.003	853	1232
Vp	133.68	119.86	149.35	1.004	954	1581

Апостериорные предсказания модели



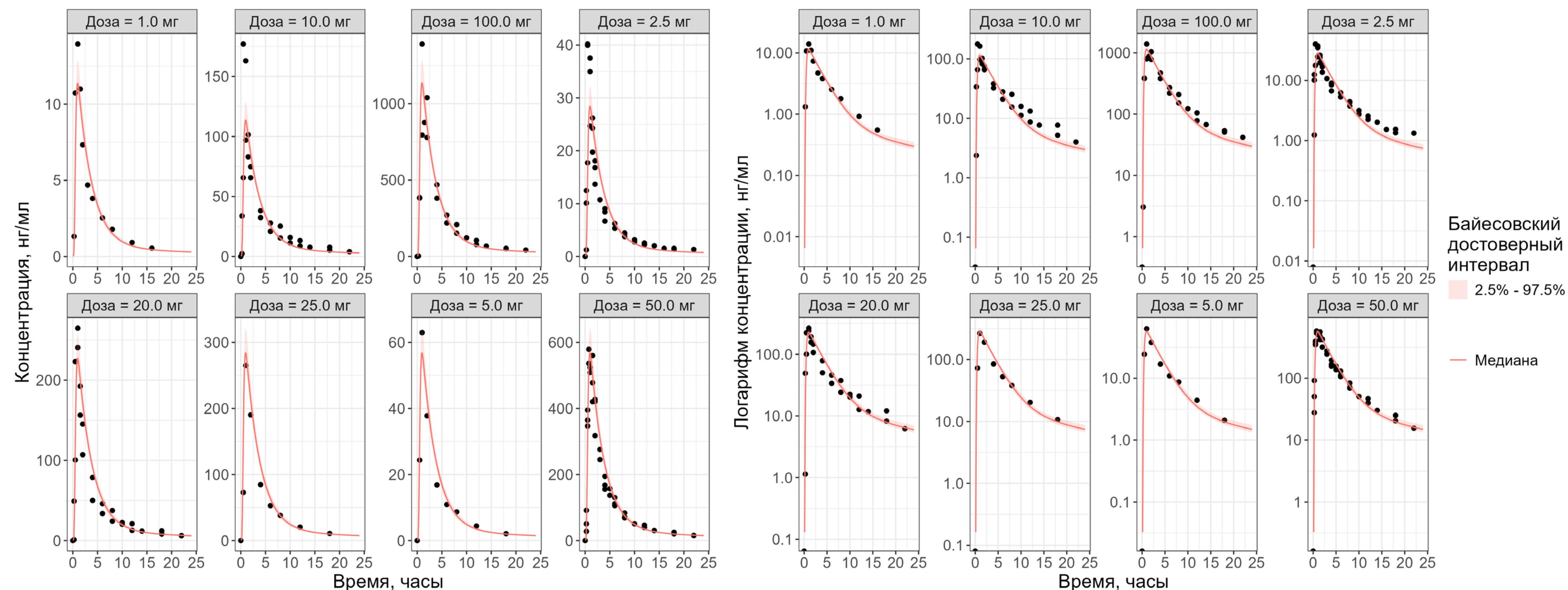
Полученные предсказания соответствуют ФК теоретической медианной популяции. Экспериментальные точки близки к предсказаниям. Нет явных отклонений от наблюдаемых данных

Пример: оптимизация параметров модели фармакокинетики дапаглифлозина пакетом nimble



	Median	HDPI lower	HDPI upper	Rhat	ESS bulk	ESS tail
Sigma	0.52	0.49	0.55	1.002	2300	2438
Ktr	14.26	12.63	16.21	1.007	265	568
Ka	9.09	5.50	16.92	1.009	264	557
CL	17.51	16.83	18.22	1.009	592	1305
Vd	72.92	66.78	79.34	1.011	709	1833
Q	6.56	5.70	7.57	1.003	853	1232
Vp	133.68	119.86	149.35	1.004	954	1581

Апостериорные предсказания модели



**Полученные предсказания соответствуют ФК теоретической медианной популяции.
Экспериментальные точки близки к предсказаниям. Нет явных отклонений от
наблюдаемых данных**

Цели и задачи исследования

Цель

Подготовка рабочего процесса разработки механистических моделей с применением Байесовского подхода

Задачи:

- Изучение способов подбора априорных распределений параметров
- Сравнение существующих программных решений для Байесовского моделирование
- Обзор и применение подходов к диагностике и оценки производительности модели