

INTEGRATIVNÍ MODELY LIDSKÉ FYZIOLOGIE – HISTORIE, SOUČASNOST A PERSPEKTIVY

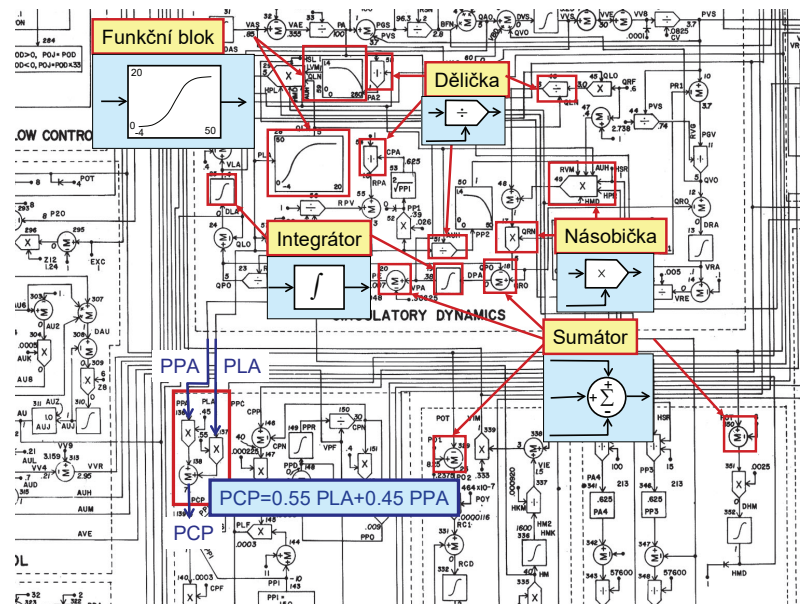
Jiří Kofránek, Tomáš Kulhánek

Abstrakt

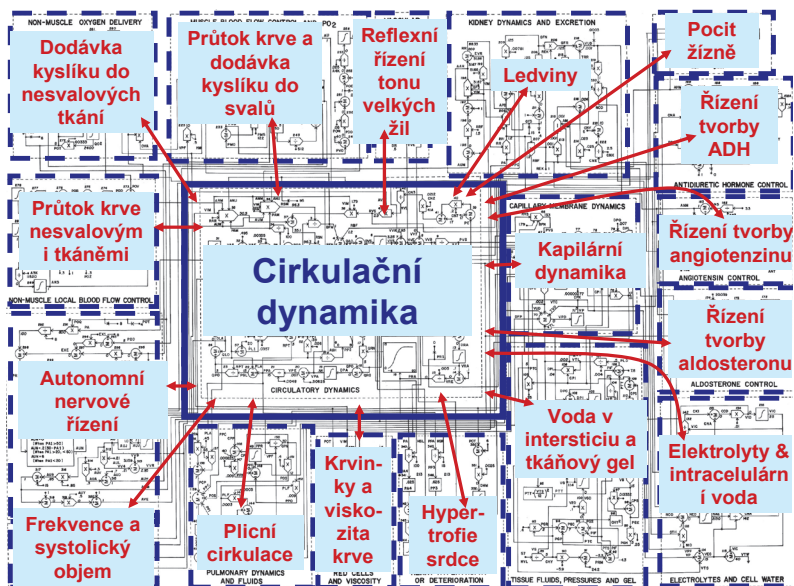
Integrativní modely lidské fyziologie propojují jednotlivé fyziologické subsystémy do jednoho celku. Jsou velmi rozsáhlé (obsahují tisíce proměnných) a reprezentují formalizovaný popis vzájemného propojení fyziologických regulací. Problematika formalizace fyziologických systémů se stala součástí řady mezinárodních projektů (např. celosvětového programu „PHYSIOME“, nebo evropského programu „VIRTUAL PHYSIOLOGICAL HUMAN“). Rozvoji rozsáhlých modelů lidské fyziologie napomáhá i nová generace (tzv. equation-based) simulačních prostředí, zejména jazyk Modelica. Tyto modely mohou sloužit pro vysvětlení kauzálních souvislostí patogeneze řady onemocnění, mohou se uplatnit ve vyhodnocování klinických testů i jako jádro sofistikovaných lékařských trenážerů.

1. Úvod

Když se v roce 1972 objevil v ročence Annual Review of Physiology přehledový článek Arthura Guytona [10], který se dvěma spoluautory popisoval regulaci oběhu pomocí rozsáhlého schématu, vzdáleně připomínajícího nějaký složitý elektronický obvod, u řady fyziologů té doby to vyvolalo určitou zvědavost, ale



Obrazek 1 – Jednotlivé prvky v diagramu Guytonova modelu představují matematické operace, jejich propojení reprezentuje graficky vyjádřené matematické rovnice.



Obrázek 2 – Propojené fyziologické subsystémy v Guytonově modelu

zpočátku žádnou hlubší odezvu. Schéma obsahovalo propojené grafické prvky znázorňující numerické operace (sčítání, odčítání, násobení, dělení, integraci, funkční závislosti). Propojení prvků tak znázorňovalo matematické rovnice (obr. 1) a celé schéma pak bylo názorným grafickým vyjádřením soustavy rovnic popisujících tehdejší představy o regulaci krevního oběhu, včetně podstatných návazností na další fyziologické systémy organismu (obr. 2). Guytonův grafický diagram tak zobrazoval jeden z prvních matematických popisů propojených fyziologických systémů organismu.

2. Historie tvorby modelů integrativní fyziologie

2.1 Počátky formalizace v biologii a medicíně

Modelování úzce souvisí s problematikou **formalizace** – tj. nahrazením verbálního popisu fyziologických systémů přesným jazykem matematiky ve formě matematického modelu. Výhoda formálního popisu je ta, že dedukce o chování formalizovaně popsaného systému se provádí podle pravidel formalizovaného jazyka – tedy formou řešení rovnic matematického modelu. Tuto činnost je možno svěřit počítači – a řešení rovnic popisujících biologickou realitu dělá počítač – hovoříme o počítačové simulaci.

Vzhledem ke složitosti a komplexnosti biologických systémů je v biologických a lékařských vědách proces formalizace (tj. převedení čistě verbálního popisu příslušné sítě vztahů na popis ve formalizovaném jazyce matematiky) oproti fyzice, chemii či technickým vědám opožděn.

Jestliže proces formalizace ve fyzice začal již někdy v sedmnáctém století, v lékařských a biologických vědách přichází až s kybernetikou a výpočetní technikou. Metodickým nástrojem jsou zde počítačové modely vytvořené na základě matematického popisu biologické reality.

Ve fyziologii se s formalizovanými popisy setkáváme již od čtyřicátých let, kdy např. McCulloch a Pitts [46, 51] navrhli zjednodušený model neuronu a Sheppard [57] zavedl kompartmentový přístup, který nalezl rychlé uplatnění ve farmakokinetice. V padesátých letech Hodgkin a Huxley [15] publikovali svůj přelomový model vzrušivé membrány neuronu. Rozvoj počítačů v šedesátých letech vedl k další vlně publikací využívajících formalizovaný popis fyziologické reality, vzpomeňme např. na Milhornovu monografii o využití teorie automatického řízení ve fyziologických systémech [47] nebo na průkopnické práce Grodinse modelující respiraci [9]. Na konci šedesátých a počátku sedmdesátých let minulého století dochází také k širokému uplatnění multikompartmentových systémů v biologii a medicíně. [2] a k rozvoji počítačových metod určování parametrů biologických systémů [53].

2.2 Integrativní fyziologie

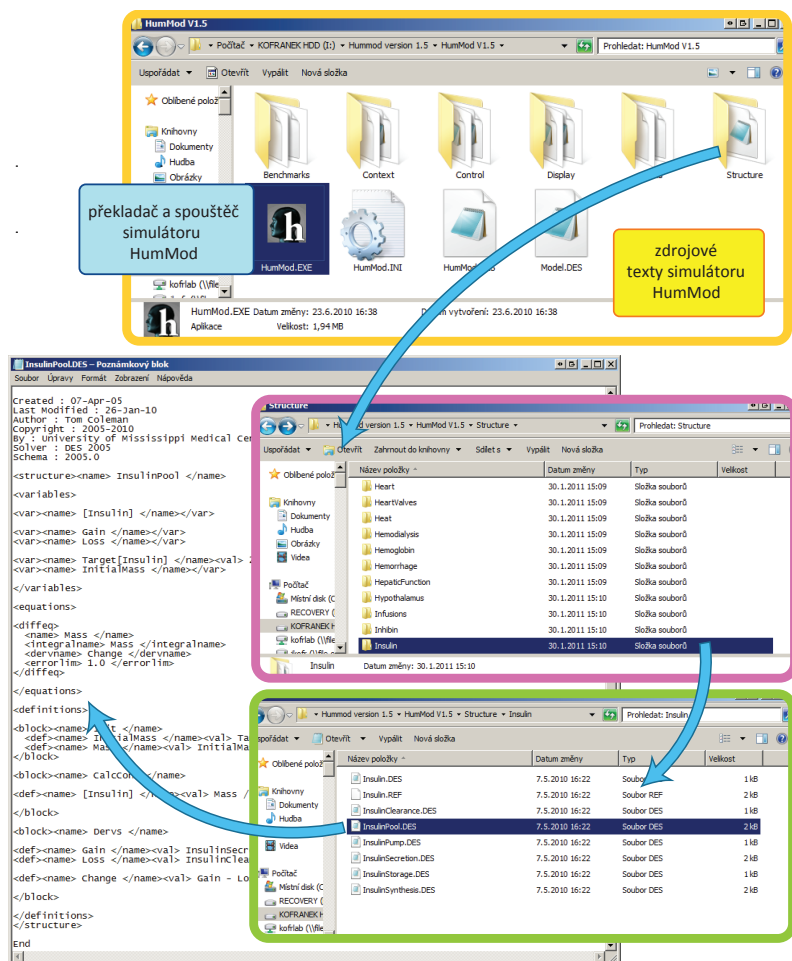
Jedním z prvních rozsáhlých matematických popisů fyziologických funkcí propojených subsystémů organismu byl výše zmíněný model Guytona a spolupracovníků z roku 1972 [10], který odstartoval oblast fyziologického výzkumu, která je dnes popisována jako „integrativní fyziologie“ [8]. Obdobně jako se teoretická fyzika formálními prostředky snaží popsat fyzikální realitu a vysvětlit výsledky experimentálního výzkumu, tak se i „integrativní fyziologie“ na základě experimentálních výsledků snaží vytvořit formalizovaný popis vzájemného propojení fyziologických regulací a vysvětlit jejich funkci v rozvoji nejrůznějších onemocnění.

Z tohoto hlediska byl Guytonův model určitým mezníkem, který se snažil systémovým pohledem na fyziologické regulace zachytit dynamiku vztahů mezi regulací oběhu, ledvin, dýchání, objemu a iontového složení tělních tekutin pomocí graficky znázorněné sítě.

Guytonova grafická notace formalizovaného popisu fyziologických vztahů, inspirovaná tehdy hojně používanými analogovými počítači, představuje velmi přehledné vyjádření matematických souvztažností – bloky v uzlech sítě představují grafické symboly pro jednotlivé matematické operace a vodiče reprezentují jednotlivé proměnné. Guytonovu grafickou notaci záhy převzali i jiní autoři – např. Ikeda a spol. [18] v Japonsku nebo výzkumná skupina Amosova v Kyjevě [3].

Guytonův model byl inspirací i podkladem pro vytvoření složitých komplexních modelů fyziologických regulací sloužících pro vysvětlení kauzálních řetězců reakcí organismu na nejrůznější podněty a pro pochopení rozvoje různých patologických stavů. Modifikovaný Guytonův model se mimo jiné stal jedním ze základů pro rozsáhlý model fyziologických funkcí v programu NASA „Digital Astronauts“.

Formalizovanému popisu fyziologických systémů je v současné době věnován mezinárodní projekt **PHYSIOME** (<http://www.physiome.org>), který využívá výsledků velkých vědeckých projektů „**GENOME project**“ (podrobný popis lidského genomu) a **HUMAN PROTEOME PROJECT** (objevení všech proteinů kódovaných lidským genomem) a dalších. Cílem projektu „**PHYSIOME**“ je formalizovaný popis fyziologických funkcí. Metodickým nástrojem jsou zde počítačové modely [4, 16]. Evropskou iniciativou z této oblasti je projekt „**VIRTUAL PHYSIOLOGICAL HUMAN**“ (<http://www.vph-noe.eu/>), jehož cílem jsou mimo



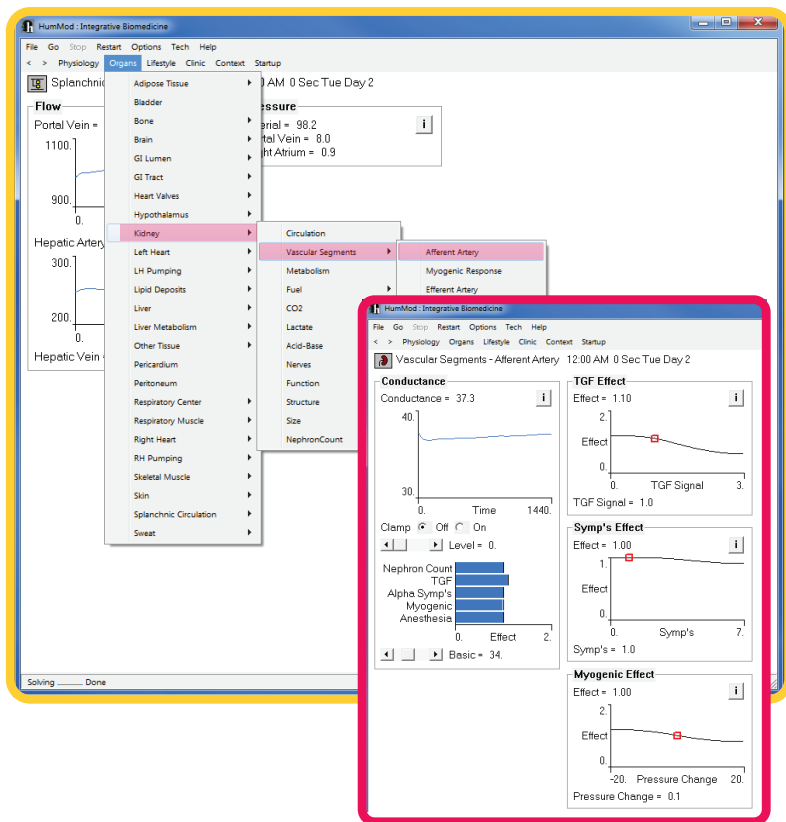
Obrázek 3 – Simulátor HumMod byl (a dosud je) šířen spolu s překladačem, spouštěčem a zdrojovým kódem, napsaným v tisícovkách XML souborů.

jiné aplikace formalizovaného přístupu k lidské fyziologii v klinické medicíně. Podkladem i pro rozvoj současných komplexních modelů fyziologických regulací v rámci tohoto evropského projektu jsou mimo jiné modely Guytonovy školy [62].

Kromě integrativních modelů lidské fyziologie se v poslední době rozvíjejí i integrativní modely laboratorních zvířat. Projekt „VIRTUAL RAT“ si klade za cíl vytvořit komplexní model laboratorní křesy, který lze snáze validovat vůči experimentálním datům na laboratorních zvířatech [5].

2.3 HumMod

Nejrozsáhlejším modelem integrovaných fyziologických systémů fyziologie člověka je dnes patrně model **HumMod** vytvořený v mezinárodní kooperaci skupinou spolupracovníků a žáků A. Guytona, z Mississippi University Medical Center z USA [13, 14].



Obrázek 4 – Uživatel si model HumMod může přeložit a spustit. Pomocí široce rozvětveného menu může sledovat při simulačních experimentech průběhy stovek proměnných.

Autoři se nijak netají jeho strukturou, zdrojový text modelu (obsahujícího více než pět tisíc proměnných) lze stáhnout z webových stránek modelu <http://hummod.org>. Zdrojový text je napsán ve speciálním značkovacím jazyce XML. Celý matematický model je nabízen jako „open source“, uživatel si z webových stránek může stáhnout a do svého počítače nainstalovat zdrojový kód i překladač a model si na svém počítači spouštět (obr. 3 a 4). Uživatel tedy může model upravovat i modifikovat. Potíž tkví ale v tom, že zdrojové XML texty celého modelu jsou napsány celkem v několika tisících souborech rozmístěných ve stovkách složek a orientace v matematických vztazích prohlížením více než tisícovek vzájemně provázaných XML souborů je velmi obtížná.

Řada řešitelských týmů při vývoji modelů z oblasti integrativní fyziologie raději sáhla po starších modelech komplexních fyziologických regulací – např. modelech Guytona z roku 1972 [10] a modelech Ikedy z roku 1979 [18]. Touto cestou se např. v roce 2008 vydal mezinárodní výzkumný tým v projektu SAPHIR (System Approach for Physiological Integration of Renal, cardiac and respiratory control) poté, co se zdrojové texty předchůdce modelu HumMod, nazývaného tehdy QHP (Quantitative Human Physiology) účastníkům projektu zdály velmi špatně čitelné a obtížně srozumitelné [62]. Obdobně, Mangourouva a spol. [36] v roce 2011 implementovali v Simulinku raději starší Guytonův model z roku 1992 napsaný v jazyce C, než tehdy poslední (pro ně špatně srozumitelnou) verzi modelu QHP/HumMod týmu Guytonových spolupracovníků a žáků.

Ukazuje se, že **srozumitelnost popisu složitých integrativních modelů** je jedním z limitujících faktorů pro jejich akceptaci vědeckou komunitou. Pokud modelům rozumí jen jejich tvůrci, ohraničují si tím možnost věcné komunikace s jinými pracovišti. Tím se také zužují možnosti rozšíření vytvořených integrativních modelů v širší vědecké komunitě. Proto nabývá důležitost rozvoj metodologií, které zpřehlední popis struktury složitých hierarchických modelů tak, aby jim porozumělo širší spektrum uživatelů.

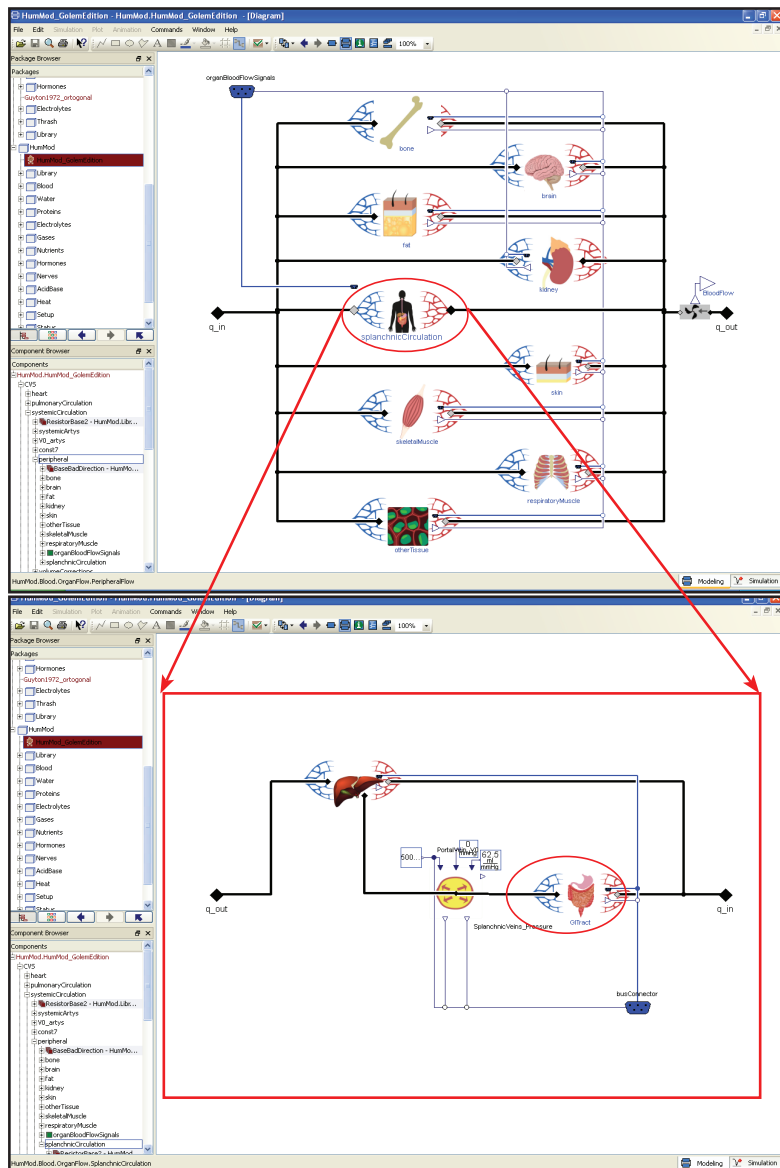
Pro lepší porozumění modelu HumMod byly vytvořeny speciální prohlížeče, umožňující procházet jednotlivými vztahy v modelu [17, 64]. Nicméně i přesto jsou rovnice modelu a jejich návaznosti pro uživatele obtížně srozumitelné.

2.4 Naše výsledky při tvorbě integrovaných modelů – PHYSIOMODEL

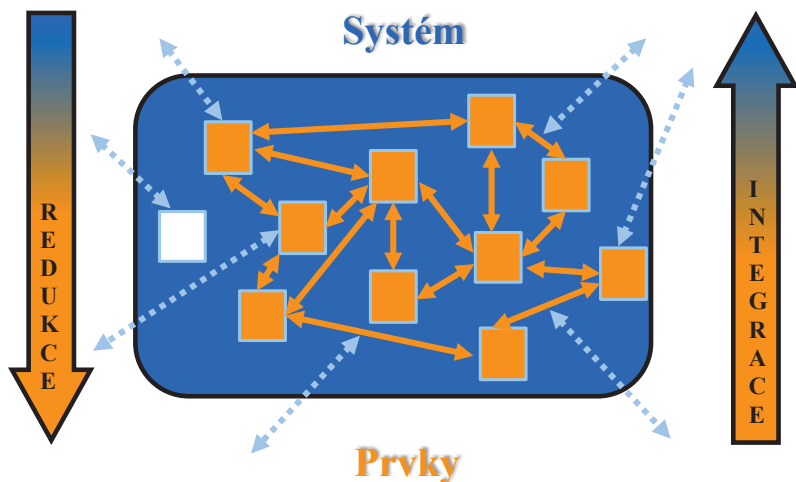
Jednou z cest, jak usnadnit porozumění složitých hierarchických modelů je využití nového objektového modelovacího jazyka Modelica. Proto jsme se rozhodli celý složitý model amerických autorů reimplementovat v tomto jazyce.

Nezalekli jsme se složitosti struktury modelu HumMod (v předchozí verzi nazývaného QHP) a s americkými autory jsme navázali užší spolupráci. Vytvořili jsme speciální softwarový nástroj **QHPView** [26, 27], který z tisícovek souborů zdrojových textů modelu vytvoří přehledné zobrazení použitých matematických vztahů. To nám umožnilo se v rozsáhlém modelu orientovat.

Reimplementace modelu v jazyce Modelica podstatně zpřehlednila strukturu modelu (viz obr. 5) a mimo jiné také pomohla odhalit i některé chyby



Obrázek 5 – Ukázka části zdrojového textu naší implementace modelu HumMod v Modelice. Zdrojový text připomíná hierarchická fyziologická schémata. Obsah komponenty splanchnické cirkulace (z horního obrázku) zobrazuje průtok krve komponentou gastrointestinálního traktu, elastickým kompartmentem portální žíly a průtok játry.



Obrázek 6 – Systém jako entita, která udržuje svoji existenci prostřednictvím vzájemných interakcí svých jednotlivých částí (prvků systému). Při systémové analýze musíme do systému zahrnout jen ty prvky, které vzájemně interagují mezi sebou (oranžové čtverečky) a ze systému naopak vyloučit ty prvky, které mohou být strukturálně i funkčně podobné ostatním prvkům systému, ale interagují jen s okolím systému (prázdný čtvereček). Okolí systému interaguje s jednotlivými prvky systému nebo moduluje jejich vzájemné vazby (čárkované šipky). Při studiu systému (přechodu mezi jednotlivými hierarchickými úrovněmi) je třeba kombinovat redukcionistické a integrační nástroje a metody (obrázek upraven podle Kohla a Nobleho [22]).

v původní americké implementaci modelu HumMod. Model HumMod jsme modifikovali a rozšířili především v oblasti modelování přenosu krevních plynů a homeostázy vnitřního prostředí, zejména acidobazické rovnováhy [28, 29, 38, 40, 42].

Naši verzi modelu HumMod, nazvanou **Physiomodel** vyvíjíme jako **open source**. **Zdrojové texty modelu** (tj. rovnice, hodnoty všech konstant apod.) reprezentující formalizované vyjádření fyziologických vztahů jsou **veřejně dostupné** na stránce <http://www.physiomodel.org>. Výsledkem tvorby integrativního modelu lidské fyziologie jsou také aplikační knihovny pro modelování fyziologických a chemických systémů v jazyce Modelica, nazvané „**Physiolibrary**“ a „**Chemical**“ (viz <http://www.physiolibrary.org>) [37, 38, 39, 44, 45].

3. Tvorba a identifikace integrativních modelů

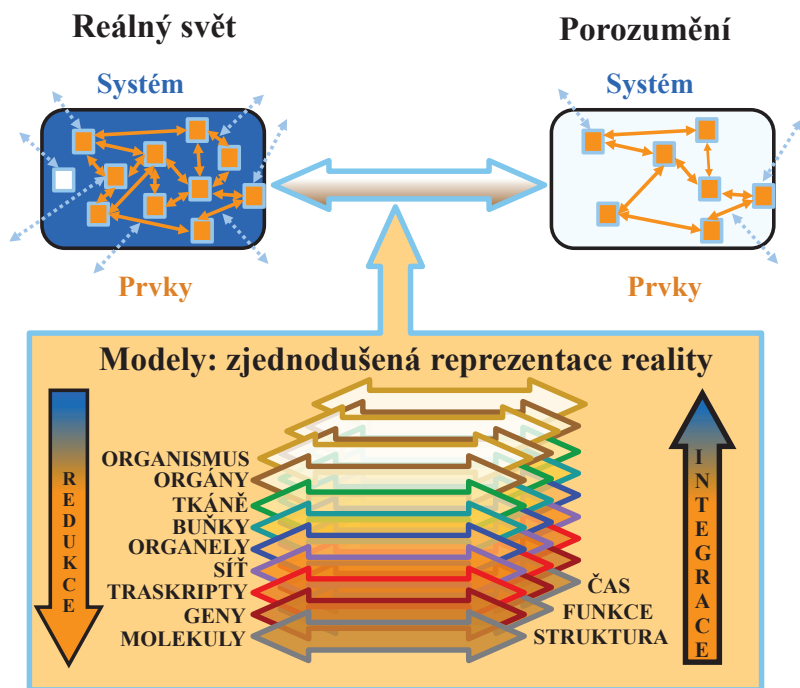
3.1 Organismus jako systémový hierarchický celek

Chceme-li zkoumat živý organismus jako systémový celek, stojíme před klíčovým problémem, jakým způsobem (vzhledem ke zkoumanému problému) na biologickém objektu definovat strukturu systému, co vzít jako systémové prvky, jak definovat subsystémy apod.

Podle Bertalanffyho definice [63], je systém entita, která udržuje svoji existenci prostřednictvím vzájemných interakcí svých jednotlivých částí (prvků systému). Proto při systémové analýze, musíme zahrnout do systému definovaném na daném reálném objektu jen ty jeho části, které interagují především sami mezi sebou (viz obr. 6).

Systémový výzkum musí zahrnovat [22]:

- (i) identifikaci jednotlivých částí entity;
- (ii) detailní charakteristiku vzájemně interagujících částí entity, které zahrneme do prvků systému (a mezi prvky nezahrneme ty části, které interagují pouze z okolím systému);
- (iii) prozkoumání a následný popis vzájemných interakcí mezi jednotlivými prvky systému;



Obrázek 7 – Naše chápání „systému reálného světa“ obvykle tvoří jen zjednodušenou reprezentaci skutečnosti. Postupně zvyšování našeho porozumění reálnému biologickému světu je založeno na používání a analýze experimentálních a teoretických (matematických) modelů na všech hierarchických úrovních. Výsledkem jsou stále podrobnější znalosti o struktuře funkčních vztahů a jejich změnách v čase, které jsou postupně integrovány do vyšších hierarchických úrovních. Systémová biologie poskytuje rámec pro cílenou provázanost různých aspektů uplatnění modelů v biomedicinském výzkumu a vývoji (obrázek upraven podle Kohla a Nobleho [22]).

- (iv) prozkoumání a následný popis interakcí s okolím systému (okolí systému ovlivňuje prvky systému přímo nebo nepřímo, ovlivněním vzájemných interakcí prvků systému);
- (v) kombinace redukcionistických a integračních nástrojů a metod při zkoumání systémové entity na různých hierarchických úrovních.

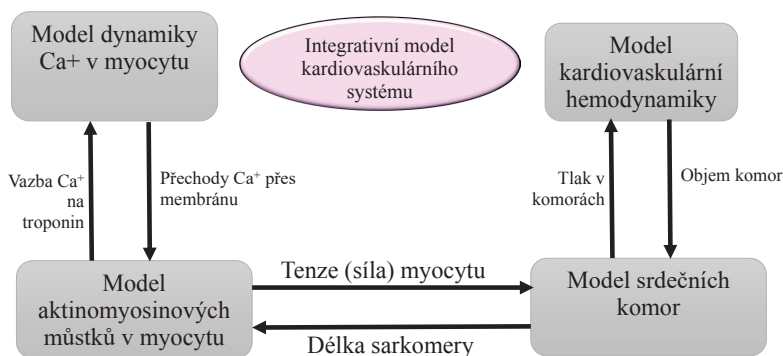
Na reálném objektu tímto způsobem definujeme systém jako množinu prvků a interakčních vazeb. Při podrobnějším zkoumání systémové entity můžeme definovat stále složitější systém, který může být tvořen řadou vzájemně interagujících podsystémů. Není to ale ryze mechanický proces. Při přechodu na podrobnější úroveň musíme řadu uvažovaných funkcí a vazeb z vyšší hierarchické úrovně redukovat, a naopak při přechodu na vyšší úroveň musíme řadu prvků a vazeb integrovat (obr. 7). Každý model je naše zjednodušená představa reprezentace reality a to na různých hierarchických úrovních.

Přístup klasické molekulární biologie je, obrazně řečeno, „zdola nahoru“. Začíná od „spodních elementů“ organismu – genů a proteinů. Modely molekulární biologie formalizovaně popisují interakce genových a proteinových buněčných struktur, které vedou k pochopení jejich funkce.

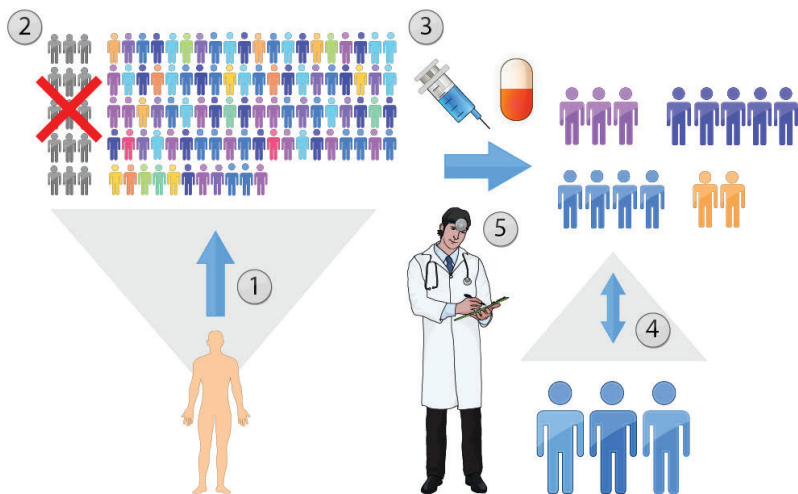
Přístup klasické fyziologie je opačný – „se shora dolů“. Trochu připomíná reverzní inženýrství. Nejprve se studuje systém na vyšší úrovni a potom se postupně zavrtává dolů ve snaze nalézt inverzní řešení. Z chování systému se pokoušíme odvodit funkci jeho jednotlivých částí.

Integrativní modely začínají „zprostředka“. Kombinují oba přístupy – dolů směrem k buněčné a molekulární úrovni a nahoru, směrem k integraci a odvození funkčnosti organismu jako celku [21].

Příkladem **propojení modelů různých hierarchických úrovní** je model cirkulačního systému japonských autorů Shima a spol. [58], kteří kombinovali jednoduchý model kardiovaskulární hemodynamiky cévního systému s modelem srdečních komor (obr. 8), působících jako srdeční pumpa. Srdeční komory byly zjednodušeně modelovány jako kulovité elastické kompartmenty



Obrázek 8 – Integrativní model kardiovaskulárního systému jako kombinace modelů na různých hierarchických úrovních podle [58].



Obrázek 9 – Možný způsob využití integrativních modelů pro interpretaci výsledků klinických studií. (1) Pomocí variace hodnot parametrů vytvoříme populaci virtuálních pacientů. (2) Z takto vytvořené populace pacientů vyloučíme ty, jejichž hodnoty proměnných jsou mimo normální rozmezí. (3) Se zbylou „zdravou“ heterogenní populací virtuálních pacientů provedeme klinický experiment (simulované podání léků). (4) Roztřídíme virtuální pacienty do skupin s obdobnými odpověďmi na virtuální terapii. (5) K příslušným skupinám virtuálních pacientů se pokusíme nalézt odpovídající skupiny reálných pacientů, kteří mají obdobnou odpověď v klinické studii. (6) Analýzou chování simulačního modelu při simulované terapii budeme hledat vysvětlení individuálních rozdílů v odpovědi na podanou terapii.

s měnící se tenzí jejich stěny. Toto napětí bylo získáváno z modelu aktinomyosinových můstků myocyty (tvorba těchto můstků určuje sílu natažené svalové buňky). Jejich tvorbu ovlivňuje vstup vápníku přes membránu buňky a membrány sarkoplazmatického retikula, odkud se vápník cyklicky uvolňuje a zase zpětně nasává. Vápník se v modelu sarkoplazmatických můstků váže na tropoin. Vazba vápníku způsobuje tvorbu aktinomyosinových můstků a následné napětí svalové buňky. Model aktinomyosinových můstků byl proto napojen na model přechodů vápníku mezi cytoplazmou a sarkoplazmatickým retikulem.

Model cévní kardiovaskulární hemodynamiky je značným zjednodušením reality, je modelován jako RLC model se soustředěnými parametry. Jako vstup dostává tlak v komorách generovaný modelem srdečních komor, zobrazeným jako koule se stěnou proměnlivé tuhosti. Výchozí hodnotou pro výpočet tuhosti stěny komor je napětí svalového vlákna myocyty jako výstup modelu aktinomyosinových můstků (validovaného na experimentální výsledky). Model aktinomyosinových můstků závisí na výstupu modelu dynamiky vápníku v myocyty (validovaného na data experimentů). Propojení modelů různé hierarchické úrovně integruje důležité výstupy modelů nižší hierarchické úrovně

(např. z modelu aktinomyosinových můstků jedné buňky je dovozováno chování myokardu jako celku). Modely na každé hierarchické úrovni jsou značným zjednodušením reality, nicméně výstupy modelu např. ukazují vliv hladiny vápníku v cytoplazmě svalové buňky na tlakově-objemové křivky levé komory a ilustrují tak např. klinicky ověřený vliv farmak ovlivňujících draslíkovou pumpu v myocytech.

3.2 Kostičky systémové stavebnice

U technických systémů je jejich hierarchická struktura jasně rozeznatelná, chování jednotlivých prvků je založeno na fyzikálních zákonitostech, které lze snadno formalizovat. Krom toho můžeme jednotlivé prvky vyjmout ze systému a samostatně je proměřit a získat tak experimentální data pro validaci. U biologických systémů tyto možnosti povětšinou nemáme.

Většina vytvářených modelů v biomedicínských aplikacích se zaměřuje na určitý specifický fenomén, který formalizovaně popisuje a předpokládá stacionární neměnné okolního prostředí zkoumaného subsystému. Nežádá se jedná o formalizovaný popis dynamického chování stavových proměnných (tedy modelu chování, nikoli modelu struktury založeném na fyzikálních a chemických přírodních zákonitostech), přičemž se předpokládá neměnnost některých parametrů.

V laboratorních podmínkách jsou takovéto modely v souladu s experimenty, jinými slovy jsou validní vůči experimentálním datům.

V reálných podmínkách živých organismů však stacionárnost vybraných okolních podmínek daného subsystému nemůžeme předpokládat. Uvnitř organismu nejsou jednotlivé fyziologické subsystémy izolovány od svého okolí a dochází k ovlivňování různých subsystémů navzájem, a to na různých hierarchických úrovních.

Jednou z cest, jak vytvářet prvky, které je možné později použít jako „kostičky“ při skládání stavebnice integrovaného modelu, je využívat, tam kde to jde, **formalizovaný popis založený na fyzikálních (popř. fyzikálně chemických) přírodních zákonitostech**. V těchto případech vytváříme nikoli formalizované modely chování (tj. nikoli pouze empirické, experimenty podložené závislosti, stavových proměnných), ale modely struktury, jejichž chování zřetelně popisují přírodní fyzikální zákony. Místo empirických závislostí, které ale mohou platit jen za určitých podmínek, pro něž byli validovány, máme v těchto prvcích jasně formulován fyzikální význam vztahů mezi stavovými proměnnými a použitými parametry. To usnadní (a zpřehlední) začleňování těchto prvků do integrovaného modelu.

Tuto cestu podporují naše aplikační knihovny „**Physiolibrary**“ a „**Chemical**“ pro modelovací jazyk Modelica (viz www.physiolibrary.org) [37, 38, 39, 45].

Tento přístup mimo jiné umožňuje popsat molekulární mechanismus řady biologických dějů. Jako příklad uvedme model vazby vzájemně se ovlivňujících ligandů na molekule hemoglobinu. Disociační křivku popisující vazbu kyslíku na hemoglobin v závislosti na parciálním tlaku kyslíku v okolí formálně popsal

Adair [1] a pro měnící se pH, či CO₂ popsal Severinghaus [56]. Tento popis však byl více méně fenomenologický, popisoval celkové chování a nikoli měnící se strukturu vazeb na molekulární úrovni. Mateják a spol. [41, 43] s využitím těchto knihoven nedávno popsal na molekulární úrovni vliv jakékoli kombinace vazeb H⁺, O₂ a CO₂ na jednotlivé formy hemoglobinu. Díky výpočtu koncentrací jednotlivých forem hemoglobinu model umožňuje počítat přímo přeměny a spojení molekul. Je možné sledovat nejen navzájem propojené saturace hemoglobinu s O₂, CO₂ nebo H⁺, ale dokonce i to, v jakých formách hemoglobinu jsou dané ligandy přítomné. Model byl validován s experimentálními daty, a proto ho bude možné využít jako „validovanou stavební kostičku“ pro složitější modely (např. pro modely extrakorporální membránové oxygenace aj.).

Sestavení složitějšího modelu z obdobných validovaných „kostiček“ jednotlivých subsystémů ale není přímočaré.

Integrovaný model obvykle obsahuje **kombinaci** prvků představujících **modely struktury** (zejména pokud jsou založené na fyzikálních vlastnostech) i formalizované **modely chování** (často reprezentované křivkami empirických závislostí některých proměnných). Tvůrce integrovaného modelu musí dobře chápat tyto rozdíly a (pokud to jde) snažit se postupně prvky, které představují modely chování, nahrazovat prvky reprezentujícími modely struktury.

3.3 Identifikace a validace modelu

Při tvorbě integrovaných modelů narážíme na značný problém související s problematikou identifikace parametrů a validace modelů.

Při sjednocování modelů do komplexnějších celků narážíme na limity experimentů a metod pro určení souladu modelu s experimentálními daty. V technických systémech můžeme souběžně měřit velké sady hodnot, a navíc parametry řady prvků můžeme stanovit proměřením vyjmutého prvku ze systému.

V biologických systémech to nejde. V organismu nemůžeme pro identifikaci integrovaného modelu zároveň naměřit potřebné sady hodnot (třeba těch, které se týkají stavu vnitřních orgánů). Složitě integrované modely tedy nelze přímo identifikovat na konkrétního pacienta.

3.3.1 Identifikace klinicky použitelných malých modelů

Pro klinické využití se proto často využívají jednoduché modely, s nevelkou sadou parametrů, jejichž hodnoty lze identifikovat s naměřenými daty konkrétního pacienta. Proto se v klinice využívají tzv. „**minimální modely**“, které lze s patientskými daty identifikovat.

Typickým, v klinické praxi využívaným, příkladem jsou minimální modely kinetiky glukózy a inzulínu [6, 7, 19, 20].

Další oblastí, v níž se hojně využívají jednoduché (většinou kompartmentové) modely identifikovatelné na klinická data, je oblast farmakokinetiky. Díky těmto modelům lze optimalizovat dávkování léků, což má velký význam zejména u pacientů, kteří mají sníženou funkčnost orgánů odbourávajících příslušný

lék [52]. Tyto modely jsou součástí v klinice využívaného farmakokinetického softwaru [53]. Těto problematice je na letošním semináři MEDSOFT věnována speciální přehledová přednáška která je obsahem tohoto sborníku.

V posledních letech je velké úsilí zaměřeno na vytváření (minimálních) modelů kardiovaskulárního systému identifikovatelných na klinicky měřená data konkrétního pacienta [35, 50, 55, 59, 60]. Je smutným paradoxem, že využití klinicky identifikovatelných dat v akutní kardiologii se léta používá na jednom špičkovém ruském kardiologickém pracovišti, avšak díky uzavřenosti autorů publikujících pouze v ruštině, jsou jejich pozoruhodné výsledky před odbornou veřejností mimo Rusko skryty [66 – 76].

Pro interpretaci významu identifikovaných parametrů v malých modelech je podstatné, aby uživatel chápal strukturu modelu a dobře si uvědomoval, jaké zjednodušení od reality tento model představuje. Tak například velikost distribučního prostoru některých farmak, kterou dostaneme po identifikaci farmakokinetického modelu, může být mnohem větší, než je fyzický objem plazmy nebo extracelulární tekutiny, což může být např. způsobeno v modelu neuvažovanou vazbou farmaka na albumin nebo nějaký jiný nosič. Tato vazba pak snižuje koncentraci léčiva v plazmě a vede ke zdánlivému zvětšení distribučního prostoru.

3.3.2 Identifikace a verifikace rozsáhlých integrovaných modelů

Vzhledem k nedostatku velkého množství současně měřitelných dat potřebných pro identifikaci rozsáhlých integrovaných modelů se jejich identifikace a validace provádí nepřímo, postupným, iterativním procesem při jejich tvorbě. Validují se jejich jednotlivé prvky – samostatně i v zapojení v celém modelu. Vychází se z řady experimentálně měřených dat, nezdědka se berou data ze zvířecích experimentů (a ty se potom musí v modelu přizpůsobit na člověka). Velké množství dat se bere z literatury. A to nejen experimentálních výsledků pro identifikaci modelu, ale i informací o současné představě příslušných fyziologických regulací, podložených experimentálním výzkumem. V úvahu se berou i modely dílčích subsystémů jiných autorů. Tvůrce integrovaného modelu musí informace z odborné literatury dobře kriticky analyzovat, než je využije při tvorbě modelu.

Vzhledem k rozsahu komplexních modelů je identifikace jejich parametrů výpočetně náročný proces, který podle našich zkušeností ale lze významně zrychlit při použití cloud computingu a dobrých výsledků lze dosáhnout v rozumném čase [32].

Klíčem k úspěchu je také vhodné sestavení struktury modelu a jeho hierarchizace – s vhodně zvoleným způsobem redukce a integrace při přechodu mezi jednotlivými hierarchickými úrovněmi (viz obr. 7). Tvůrce modelu si přitom musí dobře uvědomovat jakého zjednodušení od reálného systému (na příslušné hierarchické úrovni) se dopouští.

Kritériem validity integrovaného modelu je sledování jeho komplexního chování při odpovědi na nejrůznějších simulované podněty. Sleduje se i reakce

modelu na simulované patologie, kdy výsledky simulace by měly odpovídat v klinice známé patogenezi rozvoje příslušných onemocnění.

Z výše řečeného vyplývají velké nároky na komplexní znalost fyziologie – proto tvorba integrovaných modelů vyžaduje dobře sešraný **multidisciplinární tým**, a vybudování složitých integrovaných modelů je výsledkem letité práce. Tak například výše zmíněný model HumMod je výsledkem práce výzkumného kolektivu od poloviny šedesátých let. Počet referenčních publikací, které byly zdrojem pro vytvoření příslušných formalizovaných vztahů komplexní lidské fyziologie, přesahuje pět tisíc. Seznam těchto publikací je uveden na stránkách modelu HumMod (<http://hummod.org>).

4. Význam integrativních modelů

V souvislosti s poměrně náročnou činností spojenou s tvorbou integrovaných modelů vyvstává poměrně logická otázka – k čemu se tyto, s takovým úsilím vytvořené modely, dají využít?

4.1 Pochopení souvislostí

Hlavním přínosem těchto modelů je **pochopení toho, jak organismus jako hierarchický, složitě regulovaný systém pracuje jako celek**, jakým způsobem se projeví jednotlivé poruchy, které jsou podkladem projevu nejrůznějších onemocnění, a jakým způsobem se uplatní příslušná terapie.

Jako příklad můžeme uvést i důvod, proč vlastně Guyton se svou školou vytvořil model citovaný v úvodu [10]. Jednalo se o studium regulačních poruch, které vedou ke vzniku vysokého krevního tlaku a o studium vlivů, které řídí srdeční činnost srdeční pumpy a zkoumání adaptačních reakcí při srdečním selhání [11]. Model pomohl pochopit mechanismus těchto dějů.

Pokud se dříve fyziologové soustředili jen na studium vlastní dynamiky krevního oběhu, pak existovala jednoduchá mechanistická představa, že příčinou vysokého krevního tlaku je zvýšený periferní odpor cév. Tomu i odpovídaly klinické nálezy hypertoniků – kteří skutečně mají zvýšený periferní odpor. Pak ale vzniká otázka, proč při některých onemocněních, kdy je periferní odpor zvýšen (např. při hypothyroidismu nebo po amputaci více končetin), je krevní tlak normální? Krevní tlak se nemění ani při některých onemocněních, kdy se periferní rezistence naopak snižuje – např. při hyperthyroidismu, beri-beri, anémii, nebo při arterio-venózních zkratech. Ukázalo se, že pro vysvětlení těchto jevů nestačí pouze zkoumat regulace v samotném cirkulačním systému, ale že je zapotřebí uvažovat i regulace objemu a osmolarity tělních tekutin, jakož i regulace příjmu a výdeje vody a solí. Arteriální krevní tlak totiž mimo jiné závisí nejen na periferním odporu cév, ale i na náplni cévního řečiště, tj. na celkovém objemu cirkulující krve, a také i na minutovém srdečním výdeji. Když objem cirkulující krve stoupá, stoupá i krevní tlak. Ledviny na to rychle reagují, nadbytečný objem vyloučí, a krevní tlak se upraví. Když srdce začne čerpat za časovou jednotku více krve – tj. když zvýší minutový výdej, a nesníží-li se zároveň periferní odpor, pak se krevní tlak také zvýší. Na druhé straně, srdce je zvláštní pumpa, která

je řízená také i tlakem na jejím vstupu – když tlak ve velkých žilách na vstupu do srdečních síní stoupá, stoupá i minutový srdeční výdej. Při zvýšené náplni krevního řečiště se zvýší tlak ve velkých žilách a to vede i k zvestupu srdečního výdeje. Dlouhodobě zvýšený minutový výdej vede časem k regulační odpovědi periférie, která zvýší periferní odpor, aby tím snížila chronické překrvení vnitřních orgánů. Výzkumy Guytona s využitím simulačních modelů ukázaly, že patogeneze hypertenzní nemoci spočívá v poruchách těchto regulačních mechanismů – ledviny se chybně nastaví na regulaci většího objemu cirkulující krve, zvýšená náplň krevního řečiště pak vede k zvýšení náplně velkých žil. Vyšší náplň velkých žil způsobí zvýšení tlaku ve velkých žilách. Vyšší tlak na vstupu do srdečních síní vyvolá zvýšení minutového srdečního výdeje, na což ale po čase periférie odpoví zvýšenou rezistencí (aby tak snížila překrvení periferních orgánů) a zvýšený krevní tlak se tak fixuje.

Guyton na modelu také ukázal mechanismus adaptační odpovědi na srdeční selhání, kde se opět uplatňují mechanismy spojené regulace oběhu a objemu. Výsledky těchto simulačních studií dnes vešly do učebnic lékařství.

Guyton sám věnoval velkou pozornost výuce lékařů a napsal celosvětově uznávanou učebnici fyziologie, která logickým způsobem vysvětluje mechanismus fyziologických regulačních dějů. Guyton v roce 2003 zemřel při automobilové katastrofě, ale jeho spolupracovníci a žáci pokračují v jeho díle – nejen že původní Guytonův model rozpracovali do výše zmíněného rozsáhlého modelu HumMod, ale pokračují i ve vydávání jeho učebnice, doplňované novými poznatky – dnes tato učebnice vyšla již ve dvanáctém vydání [12].

Rozsáhlý integrovaný model našel svoje uplatnění i v kosmické medicíně. Guytonovým následovníkům se např. podařilo pomocí modelu vysvětlit, proč při návratu astronautek z oběžné dráhy jejich opětovná adaptace na zemskou tíž trvá asi pětkrát déle než u mužů. Simulace na modelu ukázaly příčinu tohoto jevu. U žen je díky anatomickým rozdílům těžiště posunuto níže než u mužů. V beztížném stavu dochází k odvodnění mezibuněčného prostoru a při návratu do atmosféry k jeho opětovnému zavodnění – u žen, díky posunu těžiště, je objem tekutiny, která se opětovně přesouvá z krve do intersticia, větší než u mužů a to vede k prodloužení adaptace na zemskou tíž – podrobnosti jsou v [61].

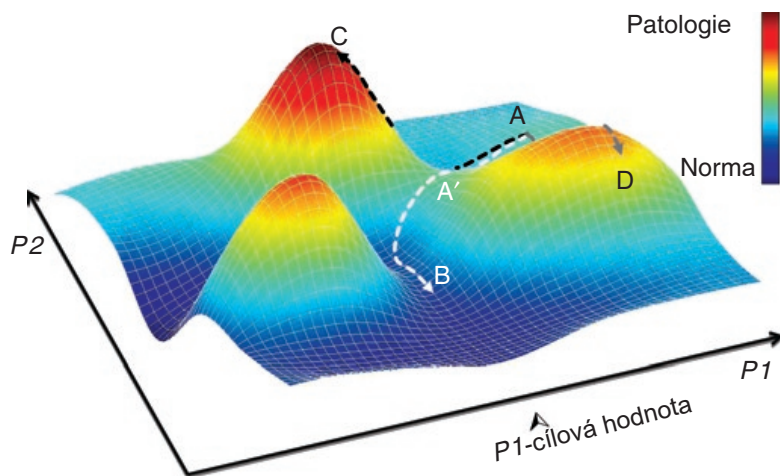
Pomocí simulačních her s integrovaným modelem je možné také přispět k doporučení některých postupů v akutní medicíně. Model HumMod například ukázal proč (a jak dlouho) je důležité před intubací pacienta (při anestézii) pacienta preoxygenovat vdechováním 100% kyslíku (to je doporučený postup při anestézii) – při intubování totiž pacient určitou dobu nedýchá. Model dále ukázal, že je ale zbytečné po intubaci a napojení pacienta na umělou plicní ventilaci zpočátku preventivně hyperventilovat (což někteří anesteziologové rutinně dělali) – podrobnosti jsou uvedeny v [34].

Uvedené příklady ukazují, jak pomocí integrovaných modelů dokážeme vysvětlit příčinné souvislosti řady fyziologických dějů.

4.2 Populace virtuálních pacientů pro klinické studie

Pro vysvětlení průběhu patogeneze různých onemocnění i reakcí lidí na podanou terapii je důležité zajistit, aby integrovaný model nepředstavoval jen jakéhosi zprůměrovaného člověka. Citlivostní analýza nám ukáže, jak se změny hodnot jednotlivých parametrů projeví na celkovém chování modelu. Pro studium individuálních odpovědí se z integrovaného modelu, představujícího „normálního“ pacienta, variací hodnot parametrů (cca o +/- 10%) vytvoří populace modelů, reprezentujících populaci různých pacientů. Právě to umožní potom sledovat individuální variabilitu chování modelu a tu srovnávat s individuální variabilitou populace reálných pacientů.

Tak např. při studiu individuálních odpovědí na krvácení [65] se nejprve vytvořila tímto způsobem populace 395 pacientů. Ukázalo, že cca 85 % takto vzniklé populace virtuálních pacientů vykazovalo normální fyziologické hodnoty – a jen 15 % mělo hodnoty mimo normu a byly z populace vyřazeny. Tímto způsobem z jednoho integrovaného modelu „průměrného“ pacienta se vytvořila populace modelů, reprezentujících sadu individuálních (virtuálních) pacientů. A na této heterogenní populaci se pak prováděl výzkum, jehož cílem bylo odhalit příčiny individuálních odchylek reakcí pacientů na patogenní noxu (v daném případě na krvácení) nebo na podanou terapii. Výsledky studie (chování virtuálních pacientů při hemoragii) pak byly klasifikovány shlukovou



Obrázek 10 – Stavový prostor parametrů P1 a P2. Vertikální osa znázorňuje velikost biologické odpovědi při dané hodnotě parametrů P1 a P2. Cíleným zásahem chceme změnit hodnotu parametru P1 na cílovou hodnotu. Žádnou biologickou odpověď vyvolá současná změna parametrů P1 a P2 (cesta od A do B). Změna parametru P2 k cílené hodnotě vede k biologickému efektu (cesta od A do C). Obdobně, pokud se změní samotný parametr P2 (beze změny parametru P1), dochází k biologické odpovědi. Tento ilustrativní příklad demonstruje, že izolované změny jednotlivých parametrů mohou vést k biologickému efektu, zatímco kovariantní současná změna dvou parametrů nemusí vyvolat žádný efekt.

analýzou s cílem rozřadit pacienty s podobnými vzory chování, a tyto skupiny virtuálních pacientů se pak porovnávají s obdobnými vzory chování reálných pacientů. Následně se může provádět kvalitativní analýza chování modelu s cílem nalézt příčiny individuálně rozdílných odpovědí.

Obdobným způsobem byla prováděna analýza senzitivity parametrů ovlivňující hodnotu krevního tlaku, a pak získána populace individuálních modelů s podobnými vzory chování na základě staršího Guytonova modelu [49].

Zdá se tedy, že cesta k budoucímu uplatnění integrativních modelů v klinice (zejména v klinických studiích) spočívá ve vygenerování populace modelů představujících populaci virtuálních pacientů, následnému modelování příslušné patologie nebo vlivu léků s využitím této heterogenní populace modelů, rozřídění simulovaných virtuálních pacientů do skupin podle podobných odpovědí. Po porovnání se skupinou obdobně reagujících pacientů z klinické studie, je možno analyzováním chování modelu odhalovat příčiny odlišných odpovědí skupin pacientů na danou patogenní noxu nebo na terapii (viz obr. 10).

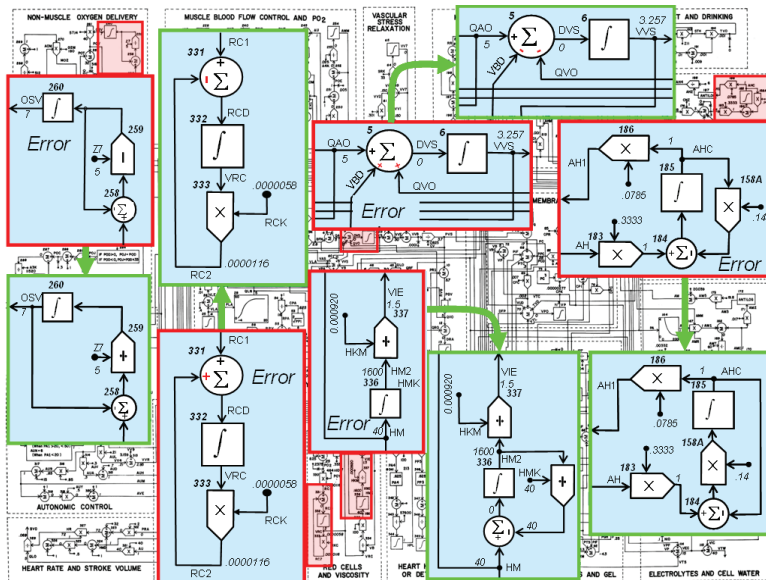
Patologie nebo vliv působení terapie se v integrovaných modelech obvykle modeluje změnou nějakých parametrů, které vyvolají příslušnou (patogenní nebo terapeutickou) odpověď.

Ze simulačních studií vyplývá, že příčinou rozdílu některých individuálních odpovědí nemusí mít jen rozdíl v jednom parametru – ale v kombinaci změn několika parametrů.

Ukažme si to na ilustračním příkladu (obr. 11) [21]. Pro názornější představu budeme uvažovat pouze parametrický stavový prostor dvou parametrů, P1 a P2. Hodnota hypotetické biologické funkce je výškou i barevně odlišená osa z. Uvažujme pacienta, jehož biologický profil umístíme do polohy A. Požadovanou akcí (kterou simulujeme vliv terapie nebo vliv „vedlejšího účinku nějakého jiného léku“) je snížení parametru P1 na cílovou hodnotu. Přímá změna parametru P1 (cesta od A k C) vede k závažné biologické (patologické) odpovědi. Kovariance obou parametrů P1 a P2 (cesta A – A' – B) umožňuje přechod směrem na požadovanou úroveň P1 bez škodlivých důsledků. Izolované snížení parametru P2 ve stejném rozsahu jako v bodě B (ale beze změny P1) by bylo také škodlivé. Intuitivně vidíme, že právě cesta s postupnou změnou obou parametrů (P1 a P2) od bodu A do bodu B nevyvolá žádnou biologickou odezvu.

Lze to pojmout i obráceně – pouze současná změna několika parametrů vyvolá nepříznivý biologický efekt, zatímco změny pouze jednotlivých parametrů žádný nepříznivý biologický efekt nevyvolávají – v tom často tkíví i robustnost a ultrastabilita fyziologických regulací, která se ale dá odhalit právě jen pomocí integrativních modelů.

Tak například pomocí variací parametrů v modelu HumMod byla sledována senzitivita změn krevního tlaku na příjem soli [54]. Ukázalo se, že neexistuje žádný jednotlivý parametr, který by vedl ke zvýšení krevního tlaku po zvýšeném příjmu soli – v tom tkíví vysoká stabilita fyziologických regulací. Pouze změna několika parametrů vedla k patogenní odpovědi.



Obrázek 11 – Chyby v Guytonově grafickém diagramu a jejich oprava.

Porovnáním klasifikovaných skupin virtuálních pacientů se stejným chováním se skupinami reálných pacientů v klinických studiích – a následnou kvalitativní analýzou průběhů modelovaných jevů se dá odhalit příčina individuálních odchylek na příslušný stimulus – ať již je tím stimulem nějaká patologická noxa nebo vliv nějakého léku.

Proto mají integrované modely své budoucí uplatnění také v **klinických studiích**. Využití simulačních modelů v klinických studiích bude věnován připravovaný projekt Evropské unie s názvem: „**AVICENNA – A Strategy for in silico Clinical Trials**“ (viz <http://avicenna-isct.org>).

4.3 Lékařské trenažéry

Dalším rozsáhlým polem pro uplatnění integrativních modelů jsou **lékařské trenažéry**, které obdobně jako letecké trenažéry, umožňují zcela nový způsob výuky, kdy si student bez nebezpečí pro pacienta může ve virtuální realitě procvičovat diagnostické a terapeutické úkony. V sofistikovaných lékařských trenažérech může také student podrobně sledovat průběhy hodnot nejrůznějších veličin, které u reálného pacienta nejsou běžně dostupné klinickému vyšetřování, což vede ke hlubšímu porozumění patofyziologické podstaty rozvoje klinického stavu a jeho ovlivnění léčebnými zásahy.

Podstatné je, že ve virtuální realitě, na rozdíl od skutečného světa, jsou chyby vratné. V leteckém simulátoru proto můžeme při nāvniku přistávání s letadlem

mnohokrát po sobě havarovat, zatímco v reálném světě havarujeme s letadlem zpravidla jenom jednou. V medicíně akutních stavů můžeme trénovat diagnostické a terapeutické postupy na virtuálním pacientovi, kterého můžeme kdykoli znovu oživit. V reálném životě však tlačítko „reset“ u pacientů chybí a, jak říká jedno drsné přísloví, „chyby záchranářů překryje zem“.

Obdobně, jako je jádrem leteckých trenažérů sofistikovaný model letadla, tak je i v současných špičkových lékařských trenažérech (např. v trenažérech firmy CAE Healthcare – viz <http://www.caehealthcare.com>) klíčovou složkou integrativní model pacienta.

Problematické lékařských trenažérů byla věnována přehledová publikace na semináři MEDSOFT před dvěma lety. Příslušná publikace je v elektronické podobě dostupná v [24] a proto tuto, z pedagogického i s komerčního hlediska, velmi perspektivní oblast zde nebudeme dále podrobněji rozebírat.

5. Nástroje pro tvorbu integrativních modelů

Dynamické systémy se dříve často programovaly na **analogových počítačích**, a později kombinovaných s číslicovým počítačem do tzv. **hybridních počítačů**. Program se vytvářel propojováním jednotlivých výpočetních prvků (integrátorů, sumátorů...) pomocí propojovacích kablíků. Počítač zpracovával analogové (spojité) elektrické signály, na jejichž změnu reagoval téměř okamžitě, a proto byl vhodným nástrojem pro řešení soustav diferenciálních rovnic simulačních modelů do doby, než vzrůst výkonu číslicových počítačů tuto výhodu analogového řešení odstranil.

5.1 Klasické programovací jazyky pro tvorbu simulačních modelů

Érou analogových počítačů byla inspirována i Guytonova grafická notace pro zápis fyziologických modelů pomocí sítě propojených výpočetních bloků (integrátorů, sumátorů, děliček, násobiček a funkčních bloků). V roce 1972, v době publikace převratného Guytonova článku [10], se ale modely převážně realizovaly na číslicových počítačích pomocí **klasických programovacích jazyků**. Grafické schéma v článku bylo jen názorný ilustrační obrázek, kompaktně popisující strukturu modelu. Vlastní model byl naprogramován v programovacím jazyce Fortran pro číslicový počítač.

Toto schéma ale nebylo bez chyb [30] – některé byly odhalitelné na prvním pohled (například chybně propojený integrátor, který by díky zpětné vazbě záhy vedl k jeho zahlcení nekonečně stoupající hodnotou), jiné vyžadovaly trochu hlubší analýzu, pochopení textu článku a znalosti fyziologie (obr. 11). Jednalo se vlastně o snadno odhalitelné „grafické překlepy“ (přehozená znaménka, posunuté propojky) nemající vliv na funkčnost modelu, protože celé schéma bylo vytvářeno jen jako ilustrativní obrázek, nikoli zdrojový kód modelu (naprogramovaného v jazyce Fortran). Sám obrázek byl součástí disertační práce spoluautora Guytonova článku, Thomase Colemana a v současnosti visí jako jistá vědecká relikvie ve vitríně Guytonova výzkumného centra Univerzity Mississippi.

5.2 Simulační čipy v blokově orientovaných jazycích

Počátkem devadesátých let se objevily specializované nástroje pro modelování, využívající výpočetní bloky (hodně podobné těm, které použil Guyton ve své grafické notaci), které se propojují na obrazovce počítače pomocí počítačové myši do simulační sítě.

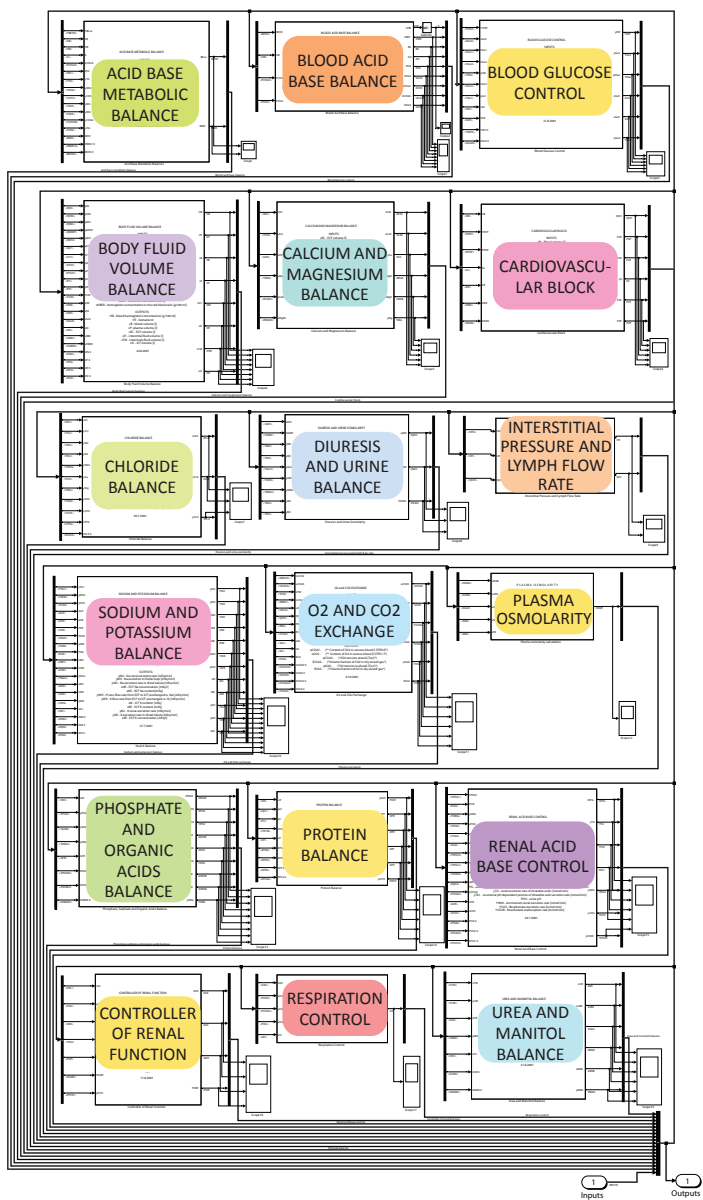
Tyto tzv. blokově orientované simulační jazyky pracují s propojenými bloky. V propojkách mezi jednotlivými bloky „tečou“ signály, které přenášejí hodnoty jednotlivých proměnných od výstupu jednoho bloku ke vstupům dalších bloků. V blocích dochází ke zpracování vstupních informací na výstupní. Z propojení jednotlivých bloků je pak zřejmé, jakým způsobem se počítají hodnoty jednotlivých proměnných – tj. jaký je algoritmus výpočtu.

Bloky je možné seskupovat do jednotlivých subsystémů, které se svým okolím komunikují prostřednictvím vstupních a výstupních „pinů“ a přestavují tak jakési „simulační čipy“. Tyto subsystémové bloky ukrývají před uživatelem strukturu simulační sítě, obdobně jako elektronický čip ukrývá před uživatelem strukturu propojení jednotlivých tranzistorů a dalších elektronických prvků, a uživatel se nemusí starat o vnitřní strukturu a algoritmus výpočtu výstupních proměnných ze vstupních. „Simulační čipy“ v blokově orientovaných jazycích mají hierarchickou strukturu – obsahem může být síť propojených subsystémových bloků nižší hierarchické úrovně. „Simulační čipy“ můžeme seskupovat do knihoven a pomocí počítačové myši vytvářet jejich jednotlivé instance, jejichž vstupy a výstupy se propojují pomocí vodičů, kterými „proudí“ informace (tj. hodnoty proměnných). Celý složitý model můžeme pak zobrazit jako propojené simulační bloky a ze struktury jejich propojení je zřejmé, jaké hodnoty a jakým způsobem se počítají.

To usnadňuje mezioborovou spolupráci při tvorbě integrativních modelů, kdy experimentální fyziolog nemusí dopodrobna zkoumat, jaké matematické vztahy jsou ukryty uvnitř propojených subsystémových bloků a z propojení jednotlivých subsystémových bloků mezi sebou pochopí strukturu modelu a jeho chování může ověřit v příslušném simulačním vizualizačním prostředí blokově orientovaného simulačního jazyka.

Blokově orientované simulační jazyky podstatně usnadnily implementaci simulačních modelů. K nejrozšířenějším blokově orientovaným jazykům patří např. Simulink (<http://www.mathworks.com/products/simulink>) od firmy Mathworks, nebo VisSim (<http://www.vissim.com>) od firmy Visual Solution.

V Simulinku jsme v minulosti vytvořili volně šiřitelnou knihovnu bloků pro modelování fyziologických systémů (<http://www.physiome.cz/simchips>), která obsahuje též zdrojový kód integrovaného modelu fyziologických systémů, který byl podkladem pro náš výukový simulátor Golem (obr 12). Výukový simulátor Golem, který jsme vyvíjeli koncem devadesátých let a na přelomu tisíciletí, byl určen k výuce klinické fyziologie poruch homeostázy vnitřního prostředí. Simulátor se využíval na některých našich i zahraničních lékařských fakultách [31].



Obrázek 12 – Struktura propojených bloků realizujících model pro simulátor Golem v blokově orientovaném jazyce Simulink. Vstupy a výstupy 18 bloků modelujících jednotlivé fyziologické subsystémy jsou propojeny přes společnou sběrnici.

5.3 Nevýhody blokově orientovaných simulačních jazyků

V blokově orientovaných jazycích mají bloky hierarchickou strukturu. Na nejnižší úrovni jsou bloky již tvořeny sítí propojených numerických bloků, které ze vstupních hodnot vypočítávají výstupní hodnoty. Propojení numerických bloků reprezentuje řešení matematických rovnic modelu, tak, aby se ze vstupních hodnot vypočetili hodnoty výstupní.

Propojování bloků do sítě vztahů ale nemůže být zcela libovolné. V propojených prvcích se nesmějí vytvářet algebraické smyčky – tj. cyklické struktury, kdy nějaká vstupní hodnota přiváděná jako vstup do výpočetního bloku ve stejném časovém kroku závisí (přes několik prostředníků) na výstupní hodnotě z tohoto bloku.

Vývojová prostředí blokově orientovaných jazyků poskytují nástroje, jak se algebraických smyček zbavit, jejich použití ale často však vede k takovým transformacím, které strukturu modelu učiní méně přehlednou.

Hlavní potíž blokově orientovaných jazyků však tkví v tom, že simulační síť složená z hierarchicky propojených bloků zobrazuje grafické vyjádření řetězce transformací vstupních hodnot na výstupní a že při vytváření modelu musíme nadefinovat přesný algoritmus výpočtu od vstupních do výstupních hodnot modelu.

Požadavek pevně zadaného směru spojení od vstupů k výstupům vede k tomu, že **propojení bloků odráží postup výpočtu a nikoli vlastní strukturu modelované reality.**

Pokud třeba obrátíme směr výpočtu (zaměníme vstupy za výstupy), bude se algoritmus výpočtu lišit i když vlastní rovnice modelu budou stejné. Tak např. u modelu elektrického RLC obvodu (nebo jeho hydraulické analogie) bude rozdíl, pokud vstupem do obvodu bude napětí (tlak v hydraulické doméně), nebo (elektrický nebo hydraulický) proud, přestože samotné elektrické (hydraulické) schéma se nezmění. Simulinková síť zobrazující postup výpočtu bude jiná.

U složitých modelů odvození kauzality výpočtu (tj. odvození algoritmu výpočtu výstupních proměnných ze vstupních proměnných) nebývá jednoduchou záležitostí.

5.4 Na rovnicích založené jazyky – Modelica

Na přelomu milénia se objevila zcela nová kategorie modelovacích nástrojů, která umožňuje nestarat se o způsob výpočtu a v **modelovacích blocích popisovat přímo rovnice.** Byl vytvořen speciální objektově orientovaný jazyk, nazvaný **Modelica.**

Modelica, která původně vznikala jako akademický projekt ve spolupráci s malými vývojovými firmami při univerzitách v Lundu a v Linköpingu, se záhy ukázala jako velmi efektivní nástroj pro modelování složitých modelů uplatnitelných zejména ve strojírenství, automobilovém a leteckém průmyslu. Vývoj jazyka Modelica proto postupně získal podporu komerčního sektoru.

Rychlost, s jakou se nový simulační jazyk Modelica rozšířil do různých oblastí průmyslu a jak si Modelicu osvojila nejrůznější komerční vývojová prostředí, je ohromující. Dnes existuje několik komerčních i nekomerčních vývojových

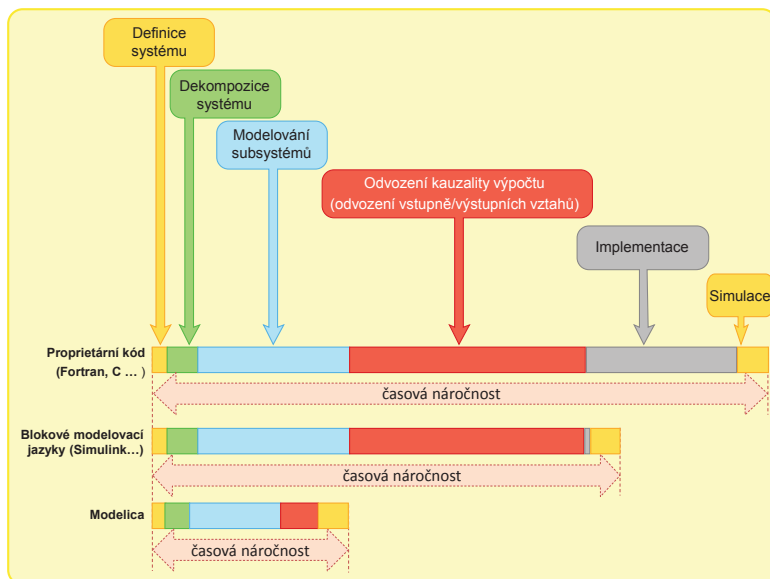
nástrojů využívajících tento jazyk (viz <https://www.modelica.org>).

Propojením jednotlivých komponent v Modelice dochází k propojení soustav rovnic mezi sebou. Propojením komponent tedy nedefinujeme postup výpočtu, ale modelovanou realitu. Způsob řešení rovnic pak „necháváme strojům“ (Obr. 13).

Na rozdíl od blokově orientovaných jazyků, kde struktura propojení hierarchických bloků reprezentuje spíše způsob výpočtu, než modelovanou realitu, struktura modelů v Modelice zobrazuje strukturu modelované reality. Proto jsou i složité modely v Modelice dostatečně průzračné a pochopitelné [33].

To má velký význam právě pro tvorbu složitých integrovaných modelů. Při sjednocování a vytváření komplexních modelů nastává další problém ve složitosti. Komplexním modelům jsou schopni porozumět a použít je většinou jen autoři. Modelica se svými vlastnostmi tento problém částečně řeší a komplexní model lidské fyziologie v Modelice může přinést větší použití tohoto modelu ve vědecké komunitě. Zdrojový text našeho integrovaného modelu fyziologie člověka PHYSIOMODEL v jazyce Modelica (viz <http://www.physiomodel.org>) připomíná hierarchická fyziologická schémata (viz. Obr. 5). PHYSIOMODEL je implementací modelu HumMod (který byl modifikován a rozšířen zejména v oblasti acidobazické rovnováhy a přenosu krevních plynů) [28, 29, 38, 40, 42].

Jazyku Modelica byla věnována přehledová publikace na semináři MEDSOFT



Obrázek 13 – Blokově orientované simulační jazyky přinesly především zkrácení implementace modelu oproti tvorbě modelu v klasických programovacích jazycích. Modelica přinesla další časovou úsporu, protože odvození postupu, jak ze vstupních proměnných modelu vypočítávat výstupní, přenechává kompilátoru.

před třemi lety. Příslušná publikace je v elektronické podobě dostupná v [23] a proto tento velmi perspektivní modelovací jazyk zde dále nebudeme podrobněji rozebírat.

6. Perspektivy integrativních modelů lidské fyziologie

6.1 Perspektivy sdílení a publikování integrativních modelů

Vývoj integrativních modelů fyziologie má výsostně **interdisciplinární charakter**. V týmu se vyžadují jak rozsáhlé znalosti fyziologie, tak i znalosti počítačových věd, matematiky, teorie řízení a kybernetiky. Krom toho, členové týmu různých profesí musí mít docela velký průnik znalostí.

To je i příčinou, proč vědeckých týmů, které vytvářejí velké integrativní modely fyziologie není mnoho.

Vytvářené integrativní modely by měly být **srozumitelné** nejen uvnitř vývojového týmu, ale i navenek – pokud modelu rozumí jen jeho autoři, těžko obdrží potřebnou zpětnou vazbu i nové impulzy od odborné vědecké komunity.

S tím souvisí i otázka **vhodné formy publikování** dosažených výsledků. Hlavní atribut jakéhokoliv vědeckého výsledku je jeho **reprodukovatelnost**. Ponecháme-li stranou určité podvody, které recenzenti neodhalí, pak zásada reprodukovatelnosti je klíčová pro postupné odhalování tajemství přírody. V oblasti vědeckých publikací týkajících se biomedicínských modelů (malých i rozsáhlých) je tato zásada nezářídka narušena. Ne vždy vinou autorů – často je to tím, že při tiskové přípravě se v rovnicích vynechá nějaké písmenko či index a čtenář, který se snaží popisovaný model nejen pochopit, ale i implementovat, má pak spoustu starostí.

Krom toho, biomedicínské modely jsou často natolik komplexní, že ve vymezené ploše pro článek se nejednou stačí popsat pouze základní rovnice modelu (a často ne všechny) a pak již vůbec není místo na další informace (počáteční hodnoty stavových proměnných, všechny hodnoty parametrů apod.), bez kterých není možno na jiném pracovišti model sestavit. Proto klasická forma publikací modelu v časopisech je sama o sobě nedostatečná. Odborný článek popisující nějaký model, by měl mít minimálně ještě digitální (internetem dosažitelnou) přílohu, obsahující podrobný popis struktury modelu, včetně hodnot všech parametrů (nejlépe formou modelu v nějakém modelovacím jazyce), dostatečnou k tomu, aby čtenář měl možnost model reprodukovat (a ve své vlastní práci mohl třeba na něj navázat). To dnes již řada časopisů, publikujících odborné články o počítačových modelech, dělá.

Pokud se model publikuje v nějakém modelovacím jazyce vyžadujícím komerční licenci (např. v jazyce Matlab&Simulink od firmy MathWorks), vzniká problém, protože čtenář ke spuštění a reprodukci výsledků – simulaci modelu – musí mít příslušnou licenci, aby daný model v daném licencovaném vývojovém prostředí mohl vůbec spustit.

V rámci mezinárodního projektu PHYSIOME bylo proto v minulosti vyvinuto nemalé úsilí vytvořit databáze – repozitáře modelů, které krom samotného uložení zdrojového textu modelu v definovaném formátu nabízejí i veřejně

přístupné nástroje pro jejich simulování se svobodnou licencí, případně i s otevřenými zdrojovými kódy (opensource). Přehled takových repozitářů byl publikován na loňském semináři MEDSOFT 2015 [25].

Vzhledem k tomu, že Modelica je standardizovaný a otevřený jazyk (za přístup k standardizačním dokumentům se neplatí licence) – a nikoli firemní proprietární produkt, (jakým je např. Matlab&Simulink, vyvíjený společností Mathworks), a vzhledem k tomu, že dnes existují i open-source vývojové nástroje pro tento jazyk (např. OpenModelica – viz <https://openmodelica.org>) – jazyk Modelica se jeví jako velice perspektivní nástroj pro **publikování a sdílení biomedicínských modelů**.

Pro publikování rozsáhlých modelů ani žádná jiná open-source alternativa, než jazyk Modelica, zatím neexistuje. Tak například Guytonovu verzi modelu z roku 1992, který Montani implementoval v jazyce C s využitím prostředí C-MODSIM [48], je v repozitáři cellML rozdělen do 22 modulů v open-source jazyce cellML. Tyto moduly spojené do jednoho celku se ale nepodařilo rozběhnout (<https://models.cellml.org/exposure>), zatímco simulinková verze tohoto modelu funguje bez problémů [36] (ovšem vyžaduje komerční prostředí Matlab@Simulink).

Pro úplnost dodejme, že open-source prostředím pro implementaci rozsáhlých modelů je teoreticky i prostředí, v němž je publikován HumMod – zdrojový kód modelu se ukládá do řady XML souborů. Pro jednoduché modely to stačí, ale ve složitém modelu se uživatel těžko orientuje – stačí srovnat strukturu modelu HumMod v původním tvaru (<http://hummod.org>) a implementaci v jazyce Modelica (<http://www.physiomodel.org>).

Zdá se proto, že jazyk Modelica se perspektivně stane publikačním nástrojem pro zveřejňování rozsáhlých integrovaných modelů.

6.2 Perspektivy komerčního uplatnění integrativních modelů

Mocným impulzem k dalšímu rozvoji integrativních modelů lidské fyziologie budou možnosti jejich **komerčního uplatnění** především ve dvou oblastech:

1. v lékařských výukových trenažérech,
2. v rozvoji nových léčebných metod a v klinickém testování nových farmak.

Lékařské simulátory jsou velmi efektivní výukovou pomůckou. Umožňují nácvik základních vyšetřovacích a terapeutických technik a také i nácvik lékařského rozhodování. Sofistikované lékařské trenažéry využívají robotizovanou figurínu pacienta jako uživatelské rozhraní. Jádrem moderních lékařských trenažerů je model propojených fyziologických systémů organismu. Tak se integrativní fyziologie a integrované modely fyziologických systémů stávají **technologickým know-how** pro vývoj výrobků s vysokou přidanou hodnotou lékařských infromatických a robotických znalostí, uplatitelnou na bouřlivě se rozvíjejícím trhu.

Integrativní modely lidské fyziologie umožní detailně sledovat kauzální řetězce uplatnění nejrůznějších terapeutických či patogenních podnětů, což otevírá velké možnosti uplatnění integrativních modelů lidské fyziologie zejména

v klinickém testování farmak a při vývoji a testování moderních lékařských přístrojů (viz kapitolu 3.2).

Tlak možnosti komerčního uplatnění vede k tomu, že formalizovaný popis fyziologických regulací vyjádřený ve formě integrovaného modelu se nezdá stává pečlivě chráněnou znalostí, což omezuje sdílení výsledků vědeckého fyziologického výzkumu a podvazuje možnosti vědecké spolupráce.

6.3 Perspektivy skloubení komerčního a akademického vývoje

V současném globalizovaném světě je však motorem vědeckého vývoje mezinárodní kooperace a otevřenost sdílení výsledků. Zkušenosti např. ukazují, že pro vývoj složitých softwarových systémů je důležitá co nejširší komunita uživatelů a vývojářů, která dokáže zajistit zpětné vazby a zajistit kooperativním vývojem další inovace složitého produktu, okolo něhož se pak rozvinou další podnikatelské příležitosti – proto v posledních letech dochází k takovému velkému rozšíření vývoje projektů s otevřeným zdrojovým kódem.

Pro zajištění vývoje komplexních integrovaných modelů fyziologie bude zřejmě vhodné hledat takové formy, které skloubí podnikatelské příležitosti, možnosti a financování z komerčního sektoru s otevřeným vědeckým vývojem.

Jednou z možností je využít obdobnou formu, jakou je v otevřené komunitě vytvářen produkt **OpenModelica** (viz <https://openmodelica.org>). Vývoj produktů zajišťuje sdružení 24 univerzit a 23 firem a řada individuálních vývojářů (**Open Source Modelica Consortium** – viz <https://openmodelica.org/home/consortium>). Členy konsorcia jsou jak velké firmy (např. Bosch, Siemens, ABB), tak i malé vývojové podniky (např. naše Creative Connections s.r.o.). Výzkum se financuje z členských příspěvků, jejichž výše se určuje podle velikosti firmy i podle počtu prodaných produktů, při jejichž vývoji byly využity licence OpenModeliky. OpenModelica kolem sebe soustředila poměrně velkou komunitu uživatelů i velký počet kooperujících vývojářů a výsledkem je funkční open-source produkt, který funkčně obstojí v konkurenci s drahými komerčními implementacemi jazyka Modelica (jako je třeba Dymola od Dassault Systèmes, MapleSim od MapeSoftu, Wolfram SystemModeler od Wolframu aj.). Komerční firmy mohou ve svých vlastních komerčních aplikacích použít a dále rozvinout jakoukoli část prostředí OpenModelica, a to i při vývoji konkurenčních komerčních implementací jazyka Modelica (proto jsou třeba členem tohoto sdružení i firmy Wolfram Math Core, nebo MapeSoft).

Možná, že sdružení akademické komunity a komerčních firem, vytvořené na obdobných základech – nazvané třeba „**Physiomodelica Open Source Consortium**“, by mohlo někdy v budoucnu zajistit další rozvoj integrovaného modelu fyziologie.

Poděkování

Tvorbu integrovaných modelů fyziologických systémů podpořil projekt MPO FR—T13/869, rozvojový projekt CESNET 551/2014 a Creative Connections s.r.o.

Literatura

- [1.] Adair, G. S. (1925). *The hemoglobin system VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin.* *Journal of Biological Chemistry*, 63(2), 529–545.
- [2.] Atkins, G. L. (1969). *Multicompartment models for biological systems.* London: Methuen, 153 pp., ISBN 0412211807
- [3.] Amosov, N. M., Palec, B. L., Agarov, B. T., Jermakova, I. I., Ljabach, E. G., Packina, S. A., & Solovjev, V. P. (1977). *Теоретические исследования физиологических систем: Математическое моделирование. (Theoretical research of physiological systems: mathematical modeling).* Naukova Dumka, Kiev., 248 stran, ISBN 612001
- [4.] Bassingthwaite, J. B. (2000) *Strategies for the Physiome Project.* *Annals of Biomedical Engineering*, 1043–1058.
- [5.] Beard, D.A., Pettersen, K.H., Carlson, B.E., Omholt, S.W. & Bugenhagen, S.M, (2013) *A computational analysis of the long-term regulation of arterial pressure.*, *F1000Research*. 2 (2013) 208. doi:10.12688/f1000research.2-208.v1.
- [6.] Bergman, R. N. (1989). *Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach.* *Diabetes*, 38(12), 1512–1527.
- [7.] Cobelli, C., Dalla Man, C., Toffolo, G., Basu, R., Vella, A., & Rizza, R. (2014). *The oral minimal model method.* *Diabetes*, 63(4), 1203–1213.
- [8.] Coleman, T. G. & Summers, R. L. (1997). *Using mathematical models to better understand integrative physiology.* *Journal of Physiology and Biochemistry*, 53, 45–46.
- [9.] Grodins, F. S., Buell, J., & Bart, A. J. (1967). *Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system.* *Journal of applied physiology*, 22(2), 260–276.
- [10.] Guyton, A. C., Coleman, T. G., & Granger, H. J. (1972). *Circulation: overall regulation.* *Annual review of physiology*, 34(1), 13–44.
- [11.] Guyton, A. C., Granger, H. J., & Coleman, T. G. (1971). *Autoregulation of the total systemic circulation and its relation to control of cardiac output and arterial pressure.* *Circulation research*, 28, Suppl-1.
- [12.] Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). *Medical Physiology*, 12 th. Edition, Saunders, Elsevier, 1091 stran, ISBN: 978-1-4160-4574-8,
- [13.] Hester, R. L., Brown, A. J., Husband, L., Iliescu, R., Pruett, D., Summers, R., & Coleman, T. G. (2011). *HumMod: a modeling environment for the simulation of integrative human physiology.* *Frontiers Physiol*, 2(12), 1–12
- [14.] Hester, R. L., Iliescu, R., Summers, R., & Coleman, T. G. (2011). *Systems biology and integrative physiological modelling.* *The Journal of physiology*, 589(5), 1053–1060.
- [15.] Hodgkin, A., & Huxley, A. (1952). *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.* *Journal of Physiology*, 117, 500–544.
- [16.] Hunter, P. J., Robins, P., & Noble, D. (2002) *The UPS Physiome Project.* *Pflugers Archive-European Journal of Physiology*, 445, 1–9

- [17.] Chen, J., Wu, K., Pruett, W. A., & Hester, R. L. (2013). HumMod Browser: An Exploratory Visualization Tool for Model Validation of Whole-Body Physiology Simulation. In Eurographics Conference on Visualization (EuroVis)(short paper).
- [18.] Ikeda, N., Marumo, F., & Shirsataka, M. (1979). A Model of Overall Regulation of Body Fluids. *Ann. Biomed. Eng.*, 7, 149–166.
- [19.] Jainandunsing, S., Wattimena, J. D., Rietveld, T., van Miert, J. N., Sijbrands, E. J., & de Rooij, F. W. (2015). Post-glucose-load urinary C-peptide and glucose concentration obtained during OGTT do not affect oral minimal model-based plasma indices. *Endocrine*, 1–10.
- [20.] Kabul, R. S. E., Kabul, E., Pratiwi, A., Setiawan, A. A., Dahlan, K., & Kartono, A. (2015). Mathematical model of glucose-insulin system using the modified oral minimal model and the incretin effects. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(9).
- [21.] Kohl, P., Crampin, E. J., Quinn, T. A., & Noble, D. (2010). Systems biology: an approach. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 88(1), 25–33.
- [22.] Kohl, P., & Noble, D. (2009). Systems biology and the virtual physiological human. *Molecular Systems Biology*, 5(1), 292.
- [23.] Kofránek, J. (2013). Modelica, Medsoft 2013, 64-114. Online: http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2013/Medsoft_2013_Kofranek2.pdf
- [24.] Kofránek, J. (2014). Lékařské simulátory..Medsoft, 2014, 123–147. Online: http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2014/Medsoft_2014_Kofranek.pdf
- [25.] Kofránek, J. (2015). Elektronické archivy (repozitáře) biomedicínských modelů. Medsoft, 2015, 87–99. Online: http://www.creativeconnections.cz/medsoft/2015/Medsoft_2015_kofranek.pdf.
- [26.] Kofránek, J., Mateják, M., & Privitzer, P. (2009). Leaving toil to machines – building simulation kernel of educational software in modern software environments. CD ROM. V L. Dušek, D. Schwarz, & S. Štípek (Editor), Mefanet 2009, Conference Proceedings (str. kofranek.pdf: 1–39). Brno: Masarykova Univerzita. Práce je dostupná na adrese <http://www.physiome.cz/references/MEFANET2009.pdf>.
- [27.] Kofránek, J., Mateják, M., & Privitzer, P. (2010). Web simulator creation technology. In MEFANET report, vol. 3 (Dušek, Vladimír Mihál, Stanislav Štípek, Jarmila Potomková, Daniel Schwarz, Lenka Šnaidrová, Eds.). Institute of Biostatistics and Analysis. Masaryk University, 2010, ISSN 1004-2961, str. 52–97. Práce je dostupná na adrese <http://www.physiome.cz/references/mefanetreport3.pdf>.
- [28.] Kofranek, J., Mateják, M., & Privitzer, P. (2011). Hummod-large scale physiological models in modelica. Proceedings of 8th. International Modelica conference, Dresden, Germany, March 20–22, 2011, Dresden*. Linköping Electronic Conference Proceedings (ISSN: 1650-3686), <http://www.ep.liu.se/ecp/063/079/ecp11063079.pdf>, 713–724.
- [29.] Kofránek, J., Mateják, M., Privitzer, P., Tribula, M., Kulhánek, T., Silar, J., & Pecinovský, R. (2013, January). HumMod-Golem Edition: large scale model of integrative physiology for virtual patient simulators. In Proceedings of the International Conference on Modeling, Simulation and Visualization Methods (MSV) (p. 1). The Steering Committee of The World Congress in Computer Science, Computer Engineering and Applied Computing (WorldComp).

- [30.] Kofránek, J., & Ruzs, J. (2010). Restoration of Guyton's diagram for regulation of the circulation as a basis for quantitative physiological model development. *Physiological Research*, 59(6), 897.
- [31.] Kofránek, J., Vu, L. A., Snaselova, H., Kerekes, R., & Velan, T. (2001). GOLEM-multimedia simulator for medical education. *Studies in Health Technology and Informatics*, (2), 1042–1046.
- [32.] Kulhánek, T., (2015). Utilization of GRID technology in processing of medical information. Dissertation, Charles University in Prague, 2015.
- [33.] Kulhánek, T., Kofránek, J., & Mateják, M. (2014). Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: Object-oriented and acausal approach. *Computers in biology and medicine*, 54, 137–144.
- [34.] Lerant, A. A., Hester, R. L., Coleman, T. G., Phillips, W. J., Orledge, J. D., & Murray, W. B. (2015). Preventing and Treating Hypoxia: Using a Physiology Simulator to Demonstrate the Value of Pre-Oxygenation and the Futility of Hyperventilation. *International journal of medical sciences*, 12(8), 625.
- [35.] Maas, J. J., Pinsky, M. R., Aarts, L. P., & Jansen, J. R. (2012). Bedside assessment of total systemic vascular compliance, stressed volume, and cardiac function curves in intensive care unit patients. *Anesthesia & Analgesia*, 115(4), 880–887.
- [36.] Mangourova, V., Ringwood, J., & Van Vliet, B. (2011). Graphical simulation environments for modelling and simulation of integrative physiology. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 102, (3), 295–304.
- [37.] Mateják, M. (2014). Physiology in modelica. *MEFANET Journal*, 2(1), 10–14.
- [38.] Mateják, M., (2015). Formalization of Integrative Physiology. Dissertation, Charles University in Prague, 2015. Downloadable from <https://github.com/MarekMatejak/dissertation/blob/master/thesis.pdf>
- [39.] Mateják, M., Ježek, F., Tribula, M., & Kofránek, J. (2015). Physiobrary 2.3-An Intuitive Tool for Integrative Physiology. *IFAC-PapersOnLine*, 48(1), 699–700.
- [40.] Mateják, M., & Kofránek, J. (2011). HumMod – Golem Edition – Rozsáhlý model fyziologických systémů. Medsoft 2011, 182–195.
- [41.] Mateják, M., & Kofránek, J. (2015). Adairove viazanie o 2, co 2 a h + na hemoglobín, Medsoft, 2015.140–149.
- [42.] Mateják, M., & Kofránek, J. (2015, August). Physiomodel-an integrative physiology in Modelica. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE* (pp. 1464–1467). IEEE.
- [43.] Mateják, M., Kulhánek, T., & Matoušek, S. (2015). Adair-based hemoglobin equilibrium with oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion activity. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 75(2), 113–120.
- [44.] Mateják, M., Kulhánek, T., Šilar, J., Privitzer, P., Ježek, F., & Kofránek, J. (2014, March). Physiobrary-Modelica library for physiology. In *10th International Modelica Conference* (pp. 499–505).
- [45.] Mateják, M., Tribula, M., Ježek, F., & Kofránek, J. Free Modelica Library of Chemical and Electrochemical Processes. *Proceedings of the 11th International Modelica Conference, Versailles, France, September 21–23, 2015*, 118:038. Online: <http://www.ep.liu.se/ecp/article.asp?issue=118&article=038>

- [46.] McCulloch, W. S., & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biology* 5,, 115–133.
- [47.] Milhorn, H. T. (1966). *The application of control theory to physiological systems*. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders.
- [48.] Montani, J. P., Adair, T. H., Summers, R. L., Coleman, T. G., & Guyton, A. C. (1989). A simulation support system for solving large physiological models on microcomputers. *International journal of bio-medical computing*, 24(1), 41–54.
- [49.] Moss, R., Grosse, T., Marchant, I., Lassau, N., Gueyffier, F., & Thomas, S. R. (2012). Virtual patients and sensitivity analysis of the Guyton model of blood pressure regulation: towards individualized models of whole-body physiology. *PLoS Comput Biol*, 8(6), e1002571.
- [50.] Pironet, A., Desaive, T., Chase, J. G., Morimont, P., & Dauby, P. C. (2015). Model-based computation of total stressed blood volume from a preload reduction manoeuvre. *Mathematical biosciences*, 265, 28–39.
- [51.] Pitts, W. S., & McCulloch, W. (1947). How we know universals the perception of auditory and visual forms. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 9, 127–147.
- [52.] Potůček, J., Douša, J., & Punt, N. (2013, October). The Next Generation Pharmacokinetic Software Suite, Edsim plus plus and Mwpharm plus plus, Provide Clinicians the Means to Develop and Use Pk/Pd Models in a Clinical Setting. In *therapeutic drug monitoring (Vol. 35, No. 5, pp. 665–665)*. 530 Walnut St, Philadelphia, Pa 19106–3621 USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- [53.] Potůček, J., Hájek, M., Brodan, V., & Kuhn, E. (1977). The method of estimating biological system parameters on hybrid computer. *Kybernetika*, 13(2), 153–164.
- [54.] Pruett, W., Husband, L., & Hester, R. (2014). Understanding variation in salt sensitivity in HumMod, a human physiological simulator (857.11). *The FASEB Journal*, 28(1 Supplement), 857–11.
- [55.] Revie, J. A. M. (2013). *Model-based cardiovascular monitoring in critical care for improved diagnosis of cardiac dysfunction*. Ph.D. Thesis. University of Canterbury, New Zealand.
- [56.] Severinghaus, J. W. (1979). Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *Journal of Applied Physiology*, 46(3), 599–602.
- [57.] Sheppard, C. W. (1948). *The Theory of the Study of Transfers within a Multi-Compartment System Using Isotopic Tracers*. *Journal of Applied Physics*, 19(1), 70–76.
- [58.] Shim, E. B., Leem, C. H., Abe, Y., & Noma, A. (2006). A new multi-scale simulation model of the circulation: from cells to system. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 364(1843), 1483–1500.
- [59.] Smith, B. W., Chase, J. G., Nokes, R. I., Shaw, G. M., & Wake, G. (2004). Minimal haemodynamic system model including ventricular interaction and valve dynamics. *Medical engineering & physics*, 26(2), 131–139.
- [60.] Smith, B. W., Chase, J. G., Shaw, G. M., & Nokes, R. I. (2006). Simulating transient ventricular interaction using a minimal cardiovascular system model. *Physiological measurement*, 27(2), 165.
- [61.] Summers, R. L., Platts, S., Myers, J. G., & Coleman, T. G. (2010). Theoretical analysis of the mechanisms of a gender differentiation in the propensity for orthostatic intolerance after spaceflight. *Theor Biol Med Model*, 7(8).

- [62.] Thomas, R. S., Baconnier, P., Fontecave, J., Francoise, J., Guillaud, F., Hannaert, P., Hernández, P., Hernández, A., La Rolle, V., Maziere, P., Tahi, F. & White, R. J. (2008). SAPHIR: a physiome core model of body fluid homeostasis and blood pressure regulation. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 366, str. 3175–3197.
- [63.] Von Bertalanffy, L. (1969). *General system theory: foundations, development, applications* (Revised Edition), George Braziller, Inc., New York, 1969
- [64.] Wu, K., Chen, J., Pruett, W. A., & Hester, R. L. (2013, October). Hummod browser: An exploratory visualization tool for the analysis of whole-body physiology simulation data. In *Biological Data Visualization (BioVis)*, 2013 IEEE Symposium on (pp. 97–104). IEEE.
- [65.] Zhang, S., Pruett, W. A., & Hester, R. (2015). Visualization and classification of physiological failure modes in ensemble hemorrhage simulation. In *IS&T/SPIE Electronic Imaging* (pp. 939700–939700). International Society for Optics and Photonics.
- [66.] Бокерия, Л. А., Лищук, В. А., & Газизова, Д. Ш. (1998). Система показателей кровообращения для оценки состояния, выбора и коррекции терапии при хирургическом лечении ишемической болезни сердца (нозологическая норма): Руководство. М.: НЦССХ им. АН Бакулева РАМН.
- [67.] Бокерия, Л. А., & Лищук, В. А. (2008). Концепция регуляции сердечно-сосудистой системы-от управления функциями к согласованию возможностей (Часть 3. Имитация). *Клиническая физиология кровообращения*, (2), 53–67.
- [68.] Бокерия, Л. А., Лищук, В. А., Газизова, Д. Ш., Сазыкина, Л. В., & Шевченко, Г. В. (2012). Техничко-математический контроль кровообращения—состояние и перспективы. *Клиническая информатика и телемедицина*, (8, вып. 9), 58–72.
- [69.] Лищук, В. А. (1978). Опыт применения математических моделей в лечении больных после операций на сердце. *Вестн. АМН СССР*, (11), 33–49.
- [70.] Лищук, В. А. (1980). Специфика применения математических моделей в лечении больных после операции на сердце. *Применение математических моделей в клинике сердечно-сосудистой хирургии.*— М.: Машиностроение, 155–170.
- [71.] Лищук, В. А. (1991). *Математическая теория кровообращения.* Медицина.
- [72.] Лищук, В. А. (2005). Система закономерностей кровообращения. *Клиническая физиология кровообращения*, (4), 14–24.
- [73.] Лищук, В. А. (2006). Реализация математической модели элементарного сосудистого участка в среде LabVIEW, ориентированной на кардиохирургическую клинику. *Клиническая физиология кровообращения*, (4), 67–81.
- [74.] Лищук, В. А., & Бокерия, Л. А. (2007). Математические модели и методы в интенсивной терапии: сорокалетний опыт. К 50-летию НЦССХ им АН Бакулева. Часть 4, терапия, 1986–1996 гг. *Клиническая физиология кровообращения*, (2), 5–21.
- [75.] Лищук, В. А., & Газизова, Д. Ш. (2004). Система клиничко-физиологических показателей кровообращения. *Клиническая физиология кровообращения*, 1, 28–38.
- [76.] Фролов, С. В., Синдеев, С. В., Лищук, В. А., & Газизова, Д. Ш. (2012). Моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с пульсирующим сердцем. *Вестник Тамбовского государственного технического университета*, 18(3).

Kontakt

doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

Oddělení biokybernetiky

Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

U nemocnice 5

128 53 Praha 2

tel: +420 777-686868

e-mail: [*kofranek@gmail.com*](mailto:kofranek@gmail.com)

[*http://physiome.cz/wiki*](http://physiome.cz/wiki)