

# Modelica vs. blokovno-orientované jazyky matematického modelovania

Marek Mateják<sup>1</sup>, Pavol Privitzer<sup>1</sup>, Jiří Kofránek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddelenie biokybernetiky a počítačovej podpory výuky, ÚPF, 1. LF UK, Praha,  
U nemocnice 5, 128 53 Praha  
marek@matfyz.cz

**Abstrakt.** Simulácie fyzikálnych dejov vystupujú do popredia nielen v počítačových hrách a virtuálnej realite. Sú neodmysliteľnou súčasťou mnohých priemyselných a vedeckých pracovišť. Podobne je tomu aj v našej Laboratórii biokybernetiky a počítačovej podpory výuky na Ústave patofyziologie 1.LF UK v Prahe. Jedným z našich cieľov je porozumieť, vytvárať a zlučovať rôzne matematické modely fyziologických regulačných systémov v ľudskom tele. Nielen pri samotnom modelovaní, ale hlavne pri prezentovaní a popise modelu je dôležité, aby jeho štruktúra a význam čo najlepšie zachytávala fyzikálnu podstatu jednotlivých dejov. Ukazuje sa, že práve objektovo orientovaný prístup zápisu modelu pomocou jazyku Modelica je vhodnou cestou. Jazyk Modelica dokáže zachytiť fyzikálne deje už vo vopred známych anotáciách doteraz často používaných iba ako dokumentačné schémy. Na rozdiel od signálovo orientovaných modelovacích prístupov zápis dovoľuje objektovo a bez nutnosti definovania postupu výpočtu popisovať jednotlivé komponenty modelu, ktoré odpovedajú jednotlivým objektom z reálneho sveta. Zrovnanie rôznych prístupov máme preukázateľné na rôznych modeloch napr. model Hodgkin-Huxleyho akčného membránového potenciálu alebo pri modeli syntézy a vylučovania Atidiuretického hormónu vyňatej z komplexného veľkého modelu T.Colemana.

**Kľúčové slová:** Modelovanie, Objekty, Simulačné jazyky, Modelica, Fyziologické modelovanie, Fyzikálne modelovanie, Matematické modelovanie, Objektovo orientované modelovanie

## 1 Úvod

Pred tridsiatimi rokmi vyšiel v časopise Annual Review of Physiology článok [4], ktorý sa svojou podobou už na prvý pohľad vymykal obvyklej podobe fyziologických článkov tej doby. Bol uvedený rozsiahlym schématom na vlepenej prílohe (obr. 1).

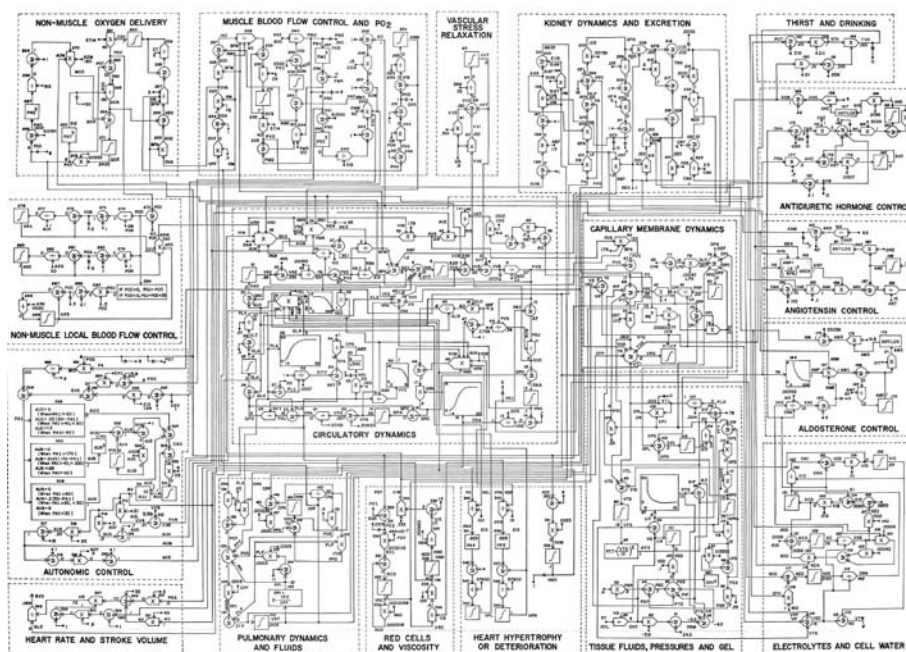
Schéma plná čiar a prepojených prvkov na prvý pohľad vzdialene pripomínala náčrt nejakého elektrotechnického zariadenia. Namiesto elektróniek či iných elektrotechnických súčiastok tu však boli zobrazené prepojené výpočtové bloky (násobičky, deličky, sumátory, integrátory, funkčné bloky), ktoré symbolizovali matematické operácie prevádzané s fyziologickými veličinami (obr. 2). Zväzky prepojovacích vodičov medzi blokmi na prvý pohľad vyjadrovali zložité spätnoväzobné prepojenia fyziologických veličín. Bloky boli zoskupené do osemnástich skupín, ktoré predstavovali jednotlivé prepojené fyziologické subsystemy.

## 2 Pavučina fyziologických regulácií

Vlastný článok, týmto, vtedy celkom novým spôsobom pomocou matematického modelu popisoval fyziologické regulácie cirkulačného systému a jeho širšie fyziologické súvislosti a návaznosti na ostatné subsystemy organizmu – napr. obličky, reguláciu objemovej a elektrolytovej rovnováhy atď. Namiesto vypisovania sústavy matematických rovníc sa v článku využívalo grafické znázornenie matematických vzťahov. Táto syntax umožnila graficky zobrazit' súvislosti medzi jednotlivými fyziologickými veličinami vo forme prepojených blokov reprezentujúcich matematické operácie.

Vlastný popis modelu bol iba vo forme základného (ale i tak úplne ilustratívneho) obrázku. Komentáre a zdôvodnenia formulácií matematických vzťahov boli veľmi stručné. Napr. „bloky 266 až 270 počítajú vplyv bunkového  $PO_2$ , autonómne stimulácie a bazálne rýchlosti spotreby kyslíka tkanivami na skutočnú rýchlosť spotreby kyslíka v tkanivách“. Od čitateľa to vyžadovalo nadmieru veľké sústredenie (i isté fyziologické a matematické znalosti) pre pochopenie zmyslu formalizovaných vzťahov medzi fyziologickými veličinami.

O rok neskôr, v roku 1973, vyšla monografia [5], kde bola rada použitých prístupov vysvetlená podrobnejšie. Guytonov model bol určitým medzníkom – bol prvým rozsiahlym matematickým popisom fyziologických funkcií prepojených subsystemov organizmu a odštartoval oblasť fyziologického výskumu, ktorá je dnes niekedy popisovaná ako integratívna fyziológia.



**Obr. 1.** Rozsiahla schéma fyziologických regulácií obehovej sústavy A. C. Guytona a spolupracovníkov z roku 1972



– kto si dal prácu s analýzou modelu, obrazové "preklepy" odhalil, kto by chcel len tupo opisovať, mal smolu. Koniec koncov, vo svojej dobe autori rozosielali aj zdrojové texty programov svojho modelu v programovacom jazyku Fortran – takže pokiaľ niekto chcel iba testovať správanie sa modelu, nemusel nič programovať (maximálne iba rutinne previedol program z Fortranu do iného programovacieho jazyka).

Nami vytvorená Simulinková realizácia (opraveného) Guytonova modelu je záujemcom k dispozícii k stiahnutiu na adrese [www.physiome.cz/guyton](http://www.physiome.cz/guyton). Na tejto adrese je aj naša Simulinková realizácia zložitejšej verzie modelu Guytona a spol. z neskorších rokov.

Prevedením pôvodného Guytonova modelu do Simulinku získame živý simulačný model. Pre fyziológa skúmajúceho štruktúru modelu a jeho správanie je model v podobe prepojenej siete simulinkových prvkov zle zrozumiteľný. Vhodnejšie je jednotlivé subsystémy ukryť do komplexných elementov, ktoré potom predstavujú akési simulačné čipy [10]. Tak napr. ak agregujeme jednotlivé časti simulačnej siete Guytonovho modelu do jednotlivých blokov, reprezentujúcich jednotlivé fyziologické subsystémy s graficky vyjadrenými vstupmi a výstupmi. Sú to "piny" k nim sa prívádza, alebo od nich sa rozvádza informácia k ďalším blokom. Pre užívateľa tak bude funkcia graficky vyjadrenej simulačnej siete omnoho prehľadnejšia.

Simulink je jedným z veľmi efektívnych simulačných nástrojov, ktorými (podobne ako na vyššie uvedenej grafickej schéme) umožňuje vytvárať simulačné modely pomocou prepojovania jednotlivých simulačných blokov, reprezentujúcich jednotlivé matematické operácie. O jeho využití pri tvorbe rozsiahlych fyziologických modelov a komponentovej výstavbe výukových simulátorov sme referovali na predchádzajúcich ročníkoch konferencie Objekty [8,9].

## 4 Blokovito orientované simulačné nástroje

Simulink patrí do rodiny tzv. "blokovito orientovaných" simulačných jazykov. Tieto jazyky umožňujú zostavovať počítačové modely z jednotlivých hierarchicky usporiadaných blokov, s definovanými vstupmi a výstupmi. Tieto bloky, reprezentujúce jednotlivé subsystémy modelu potom predstavujú akési "simulačné čipy". Simulačný čip skrýva pred užívateľom štruktúru počítajúcu sieť podobne, ako elektronický čip pred užívateľom skrýva prepojenie jednotlivých tranzistorov a ďalších elektronických prvkov. Užívateľa zaujíma iba správanie čipu, a nie jeho vnútorná štruktúra. Správanie simulačného čipu môže užívateľ testovať pomocou sledovania výstupov na pripojených virtuálnych displejoch alebo virtuálnych osciloskopoch. To je veľmi výhodné pre testovanie správania modelu a vyjadrenia vzájomných závislostí medzi jednotlivými premennými. Celý model môžeme zobrazovať ako prepojené simulačné čipy a z tejto štruktúry je potom jasné, ktoré vplyvy a akým spôsobom sa v modeli uvažujú.

Zároveň je z hierarchicky usporiadaného blokovito orientovaného popisu jasné, akým spôsobom sa v modeli počítajú hodnoty jednotlivých premenných – tj. aký je spôsob výpočtu.

Hierarchické blokovo orientované simulačné nástroje našli svoje uplatnenie hlavne pri popise zložitých systémov, s ktorými sa stretávame vo fyziológii. Formalizovanému popisu fyziologických systémov je venovaný medzinárodný projekt PHYSIOME, ktorý je nástupcom projektu GENOME. Výsledkom projektu GENOME bol popis ľudského genómu, cieľom projektu PHYSIOME je formalizovaný popis fyziologických funkcií. Metodickým nástrojom sú tu počítačové modely [2,7]. V rámci tohto projektu bolo vytvorených niekoľko blokovo orientovaných nástrojov, ktoré slúžia ako referenčné databázy pre formalizovaný popis štruktúry zložitých fyziologických modelov. Patrí k nim JSIM [13], (<http://www.physiome.org/model/doku.php>) a tiež aj jazyk CellML (<http://www.cellml.org/>).

Žiaci a nasledovníci prof. Guytona pôvodný rozsiahly simulátor cirkulačného systému (Quantitative Circulatory Physiology [1]) rozšírili o integrované zapojenie všetkých dôležitých fyziologických systémov. Posledným výsledkom je simulátor Quantitative Human Physiology, ktorý predstavuje v súčasnej dobe najkomplexnejší a najrozsiahlejší model fyziologických funkcií. Model je možno stiahnuť z <http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop/>. Pre vyjadrenie zložitej štruktúry modelu vytvorili špeciálny blokovo orientovaný simulačný systém QHP.

## 5 Kauzálny a akauzálny prístup – drinu ľudom verzus drinu strojom.

Blokovo orientované nástroje pracujú s hierarchicky prepojenými blokmi. V prepojeniach medzi jednotlivými blokmi tečú signály, ktoré prenášajú hodnoty jednotlivých premenných od výstupu z jedného bloku k vstupom do ďalších blokov. V blokoch dochádza k spracovaniu vstupných informácií na výstupné. *Prepojenie blokov* preto odráža skôr *postup výpočtov* a nie štruktúru modelovanej reality.

U zložitých systémov sa ale vďaka tomuto prístupu pod štruktúrou výpočtov stráca fyzikálna realita modelovaného systému. Preto sa v poslednej dobe pre modelovanie najmä zložitých systémov začínajú využívať nástroje, v ktorých sa *jednotlivé časti modelu popisujú priamo ako rovnice a nie ako algoritmus riešenia týchto rovníc*. Hovorí sa tzv. deklaratívnym (akauzálnym) zápisom modelov, na rozdiel od kauzálneho zápisu v blokovo orientovaných jazykoch matematického modelovania, kde musíme vyjadriť (kauzálny) popis spôsobu výpočtu jednotlivých premenných modelov.

K týmto nástrojom predovšetkým patrí objektovo orientovaný programovací jazyk *Modelica* [3]. Bol pôvodne vyvinutý vo Švédsku a teraz je dostupný ako vo verzii open-source (vyvíjanej pod záštitou medzinárodnej organizácie Modelica Association, <http://www.modelica.org/>), tak i v dvoch komerčných implementáciách – od firmy Dynasim AB (predáva sa pod názvom Dymola) a od firmy MathCore (predáva sa pod názvom MathModelica).

Namiesto blokov Modelica pracuje s prepojenými komponentmi, ktoré predstavujú inštancie jednotlivých tried.

Na rozdiel od implementácie tried v iných objektovo orientovaných jazykoch (ako jw C#, Java apod.), majú triedy v Modelice navyše zvláštnu sekciu, v ktorej sa definujú *rovnice*.

Rovnice neznamenajú priradenie (tj. uloženie výsledku výpočtu priradovaného príkazu do danej premennej), ale definíciu vzťahov medzi premennými (tak, ako je v matematike a fyzike zvykom).

Komponenty (inštancie tried) sa môžu v Modelice prepojiť prostredníctvom presne definovaných rozhraní – *konektorov*. Konektory sú inštancie konektorových tried, v ktorých sa definujú premenné, používané pre prepojenie.

Prepojiť sa môžu konektory, patriace k rovnakým konektorovým triedam (v ktorých sa tak môžu prepojiť premenné patriace k ekvivalentným typom). Inak povedané – prepojený typ zástrčiek musí presne zodpovedať typom zásuviek.

Dôležité je to, že prepojením komponent vlastne dochádza k *prepojeniu sústav rovníc v jednotlivých komponentoch* medzi sebou. Pokiaľ v konektore prepojených komponent definovaná rovnaká premenná (a nereprezentuje ju tok – viď ďalej) prepojením definujeme, že hodnota tejto premennej bude vo všetkých komponentoch rovnaká. Ak je táto premenná súčasťou rovníc v prepojených komponentoch, prepojením zároveň definujeme prepojenie rovníc, v ktorých sa táto premenná vyskytuje.

V bode, kde je prepojených viacej komponentov, musia byť hodnoty premenných prepojených cez spoločný bod rovnaké (analogicky ako napätie na spoločnej svorke v elektrických obvodoch musí zodpovedať prvému Kirchoffovému zákonu).

Ale nielen to.

V konektore môžeme definovať, že niektoré prepojované premenné budú reprezentovať tok (flow) – potom to bude znamenať, že hodnoty všetkých takto označených premenných budú vo všetkých komponentoch prepojených v rovnakom bode nastavené na takú hodnotu, aby ich algebraický súčet sa rovnal nule (analogicky ako súčet prúdov na spoločnej svorke v elektrických obvodoch musí zodpovedať druhému Kirchoffovému zákonu).

Ak je takto označená premenná súčasťou rovníc v prepojených komponentoch, pridávame tak do prepojenej sústavy rovníc ďalšiu rovnicu, definujúcu požiadavky nulovosti algebraického súčtu hodnôt tejto premennej).

*Prepojením modelicových komponentov teda nedefinujeme postup výpočtu, ale modelovanú realitu. Spôsob riešenia rovníc tak "nechávame strojom".*

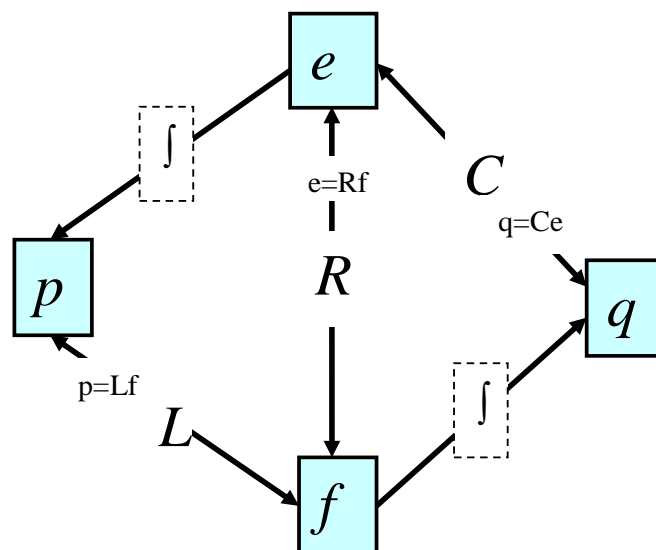
## 6 Zovšeobecnené systémové vlastnosti reálneho sveta

Zobrazenie modelu v Modelice tak viacej pripomína fyzikálnu realitu modelovaného sveta, než prepojená bloková schéma v blokovo orientovaných jazykoch ako je napr. Simulink alebo QHP. Súvisí to so *zovšeobecnenými systémovými vlastnosťami reálneho sveta* (obr. 3), v ktorých hrajú dôležitú úlohu zovšeobecnené úsilia (v reálnom svete mu zodpovedá sila, tlak, napätie a pod.) a zovšeobecný tok (v reálnom svete mu zodpovedá prúd, prietok ai.).

Ak zobrazujeme v Modelice realitu prepojenými komponentmi, potom pre tokové premenné musí hodnota v bode prepojenia zodpovedať druhému Kirchoffovému

zákonu (prúd sa nemôže v prepojení akumulovať ani strácať) a pre ostatné premenné musí v spoločnom prepojuvacom bode platiť rovnosť (podľa prvého Kirchhoffoveho zákona).

Modelica obsahuje knižnice najrôznejších tried pre modelovanie elektrických, mechanických a hydraulických objektov reálneho sveta.



**Obr. 3** Vzťahy medzi zovšeobecnými systémovými vlastnosťami

- $e$  znamená zovšeobecnené úsilie (effort) – v mechanike mu zodpovedá sila, v elektrických schémach napätie, v hydraulike tlak atď.
- $f$  je zovšeobecnený tok (flow) – v mechanike mu zodpovedá rýchlosť, v elektrických schémach prúd, hydraulike prietok a v termodynamike teplotný tok a pod.
- $q$  je zovšeobecnená akumulácia, či výchylka, reprezentuje integrál zovšeobecného toku. V mechanike jej napr. odpovedá natiahnutie pružiny, v hydraulike objem tekutiny, v elektrických schémach náboj, v termodynamike naakumulované teplo atď.
- $p$  je zovšeobecnená hybnosť (inertancia) - integrál zovšeobecného úsilia, reprezentujúci kinetickú energiu, v hydraulike predstavuje zmenu rýchlosti prúdu úmernú rozdielu tlakov (prietochnú hybnosť), v elektrických obvodoch potenciál nutný k zmene elektrického prúdu (indukcie) apod.
- $R$ ,  $C$  a  $L$  predstavujú konštanty úmernosti medzi jednotlivými zovšeobecnými systémovými vlastnosťami. Zodpovedá im napr. odpor, kapacitancia či hmotnosť.

Rozdiel medzi modelovaním v blokovo orientovaných simulačných nástrojoch a v Modelice si ilustrujeme na dvoch príkladoch modelovania fyziologickej reality: na implementácii klasického modelu bunkovej membrány neurónu podľa Huxley-Huxley [6] a na ukážke implementácie jedného zo subsystémov rozsiahleho modelu fyziologických regulácií (QHP), ktorý sa týka sekrécie antidiuretického hormónu.

## 7 Model vzrušivej bunecnej membrány podľa Hodgkina a Huxleyho

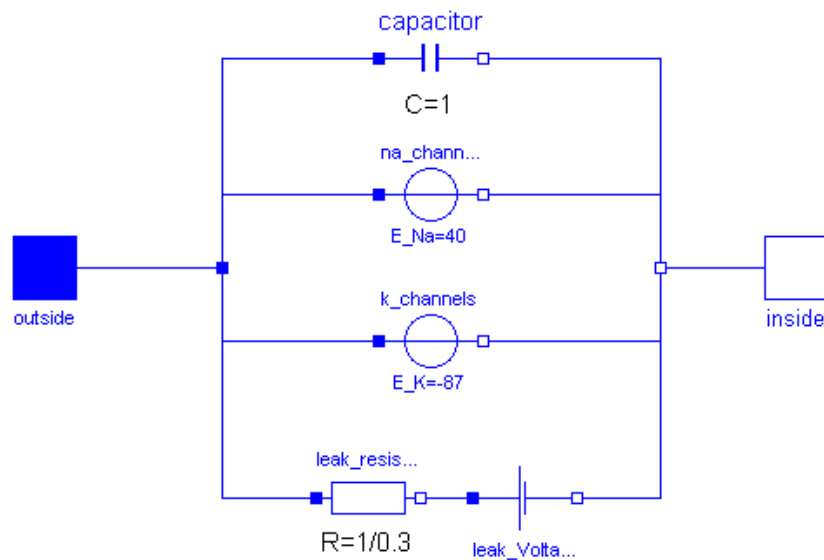
V roku 1963 získali páni Alan Lloyd Hodgkin a Andrew Huxley Nobelovu cenu vo Fyziológii a Medicíne za matematický model akčného membránového potenciálu. Práve ich článok [6] sa stal základom mnohých modelov správania sa membránových potenciálov rôznych typov buniek. Model primárne vysvetľuje šírenie nervového vzruchu depolarizáciou bunecnej membrány pomocou spojenia dvoch fyzikálnych domén – elektrickej a chemickej. Vďaka štúdiu vodivosti membránových kanálikov v závislosti na čase a aktuálnom membránovom napätí popisuje vznik elektrického prúdu, ktorý vzniká tokom sodíkových a draslíkových iónov skrz membránu. Tento elektrický prúd má potom vplyv na aktuálne membránové napätie.

V kľudnom stave je bunka vzhľadom na jej okolie záporne nabitá napr. aj vďaka veľkým záporne nabitým bielkovinám. Tie zostávajú v bunke, pretože nie sú schopné prejsť cez bunecnú membránu. Naopak presun katiónov je dobre kontrolovaný vďaka membránovým kanálikom. Ak sa na malý moment otvoria, tak zväčšenie toku katiónov spôsobí, že prúd v oblasti kanálikov membránu depolarizuje. Dokonca sa na malý moment prejaví aj kladné napätie v tejto oblasti membrány. Kanáliky sa však na to začnú vplyvom zmeny napätia uzatvárať a zabezpečia to, že sa koncentrácie iónov v bunke takmer nezmenia. Táto krátka depolarizácia závisí najmä na katiónoch sodíka a draslíka. Sodík do bunky tlačí ako koncentračný tak aj elektrický gradient. Pri draslíku pôsobia gradienty oproti sebe, prevažuje však gradient elektrický. Po odznení depolarizácie nastáva dôležitá fáza obnovy membránového potenciálu. Práve tento jav má na svedomí to, že sa akčný potenciál šíri len dopredu. Až po krátkom časovom okamihu sa totiž sodíkové kanáliky dostanú do pôvodného stavu.

To ako je možné porovnať chemický a koncentračný gradient hovorí Nernstova rovnica. Rozdiely v koncentracii sa pomocou nej prevádzajú na membránové napätie, ktoré je potrebné na ich udržanie na oboch stranách membrány. Tieto rozdiely koncentracii v tomto modeli vytvárajú akési zdroje napätia pre konkrétne ióny. Pokiaľ je rozdiel Nernstovho mínus aktuálneho napätia pre katión väčší ako nula, tak je katión tlačný do bunky. O dobíjanie koncentracii draslíku v bunke a sodíku mimo bunky sa stará z dlhodobého hľadiska Na-K-APTáza. Jej funkčnosť a zmena koncentracii sodíka a draslíka je však v tomto modeli zanedbaná.

Akumulovanie náboju na membráne je typickým príkladom kondenzátoru, kde je nevodivá bunecná membrána ako médium, ktoré oddeľuje dve nabité plochy.

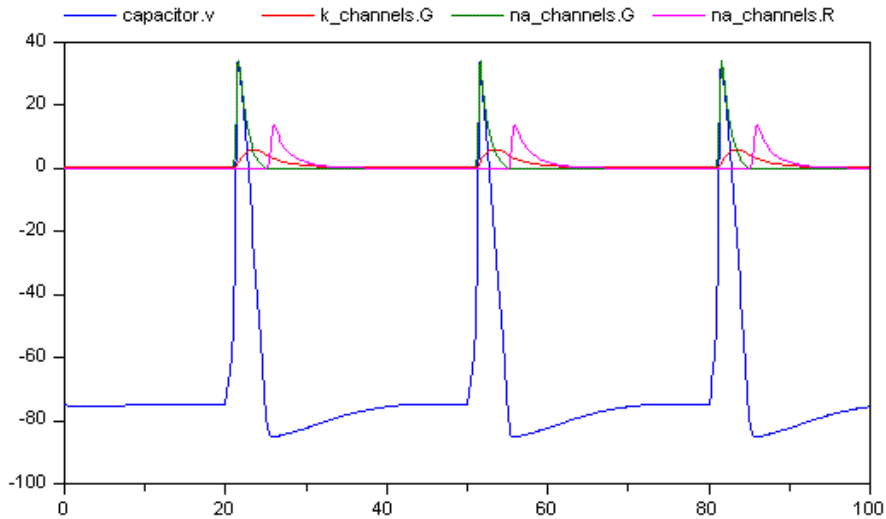




**Obr. 4.** Schéma modelu Hodgkin-Huxley v implementácii pomocou jazyka Modelica v prostredí Dymola

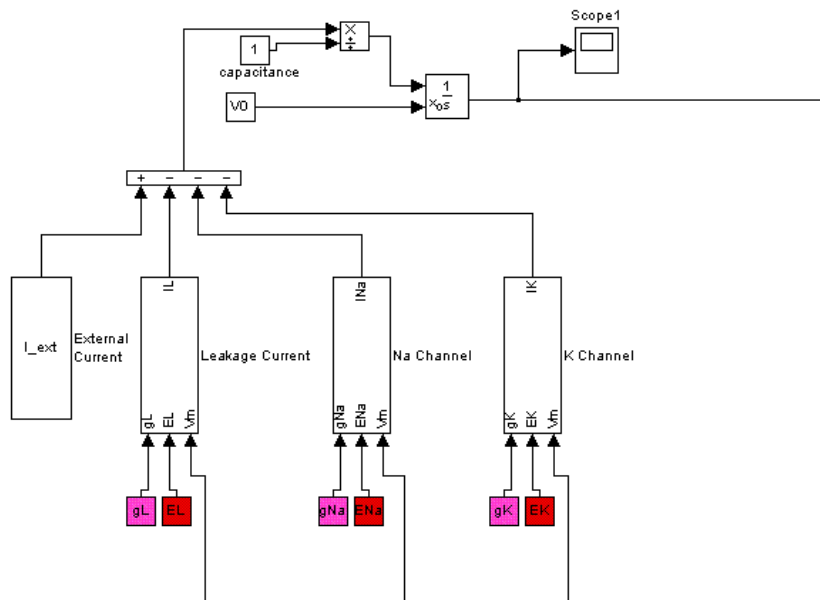
Matematický zápis modelu odpovedá elektrickej schéme (obr. 4). Zdrojové kódy je možné stiahnuť z [http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/objekty\\_2008](http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/objekty_2008). Špeciálnymi komponentmi sú však membránové kanály pre sodík (resp. draslík). Tie sa správajú ako zdroj napätia s meniacim sa vnútorným odporom. Jeho konštantné napätie je určené chemickým gradientom sodíku (resp. draslíku), zatiaľ čo ich vnútorný odpor odpovedá stavu otvorenosti kanálikov. Cez draslíkové kanály môžu prechádzať iba katióny draslíku a cez sodíkové iba katióny sodíku. Ostatné elektricky nabité atómy, ktoré môžu prechádzať cez membránu sú implementované pomocou konštantného zdroja aj konštantného odporu, ktorý sa v závislosti na čase ani napätí nemení.

Ručne je tak nutné v jazyku Modelica definovať iba triedy membránových kanálikov. Všetko ostatné sa prepojí vizuálne. Základné elektrické komponenty je možné použiť zo štandardnej knižnice. Rovnako ako abstraktnú triedu pre kanály definujúcu súčiastku elektrického obvodu s dvomi pinmi. Doplnením empiricky potvrdených vzťahov z článku Hodgkina a Huxleyho [6] tak získavame nový typ elektrického komponentu, ktorá popisuje správanie sa membránových kanálikov ako konštantných zdrojov s meniacim sa vnútorným odporom. Spustením simulácie celého obvodu budeného pulzmi elektrického prúdu získavame požadovaný priebeh akčného potenciálu a vodivosti kanálikov počas vzruchu (obr. 5). A nielen to. Je možné nahliadnuť na priebehy všetkých premenných modelu v závislosti nielen na čase ale aj inej zvolenej premennej.



Obr. 5. Výstup simulácie modelu Hodgkin-Huxley. asove jednotky sú v ms.

- **capacitor.v** je aktuálne napätie bunecnej membrány v mV
- **k\_channels.G** je elektrická vodivosť pre draslíkové kanáliky
- **na\_channels.G** je elektrická vodivosť pre sodíkové kanáliky
- **na\_channels.R** je elektrický odpor pre sodíkové kanáliky  $=1/(1000 \cdot G)$

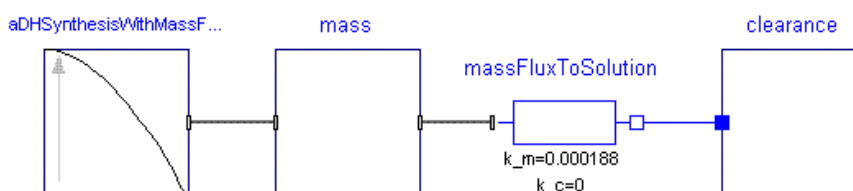


Obr. 6. Model Hodgkin-Huxley [6] je možno implementova aj pomocou blokovo orientovaného prostredia Matlab/Simulink, ktoré však zostáva zviazané z postupom výpočtu.

## 8 Modelovanie vylučovania antidiuretického hormónu

Pri vytváraní matematického modelu je vhodné postupovať od veľmi zjednodušeného systému postupne k systému zložitejšiemu, ktorý dostatočne podrobne vystihuje požadované závislosti. Priebežné sledovanie simulácií zjednodušených medzikrokov pomôže skôr odhaliť chyby. Ak v danom kroku neprídu požadované výsledky, tak je ľahké analyzovať iba zmeny z predchádzajúcej verzie. Táto kapitola ukáže ako je možné zostrojiť model syntetizovania a vylučovania antidiuretického hormónu (ADH) postupným pridávaním znalostí podľa modelu QHP T.Collemana [12]. Zdrojové kódy našej implementácie v jazyku Modelica je možné stiahnuť z [http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/objekty\\_2008](http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/objekty_2008).

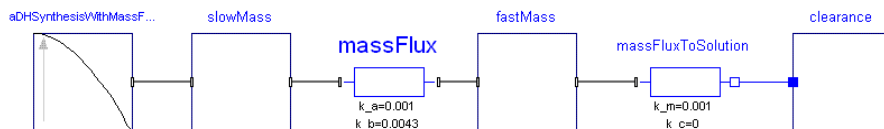
Ak chceme vytvoriť model syntézy nejakej látky, tak by sme v prvom rade mali vedieť ako je daná syntéza riadená. V prípade ADH je rýchlosť syntézy v centrách neurónov v hypotalame závislá na množstve už nasyntetizovaného hormónu, ktorý sa nestačil z daného miesta vzdialiť.



**Obr. 7.** Riadená syntéza ADH so zjednodušeným odtokom. Krivka vzniku ADH a množstvo ADH v komponentu mass, ktorá predstavuje bezprostredné okolie syntézy je brané z modelu QHP [12]. Koeficient odtoku je dosadený tak, aby v danom okolí zostávalo počas priebehu syntézy dané konštantné množstvo hormónu. Simulácia ukazuje, že tok hormónu z miesta jeho vzniku do výlevky je očakávaných 3.2ng/min.

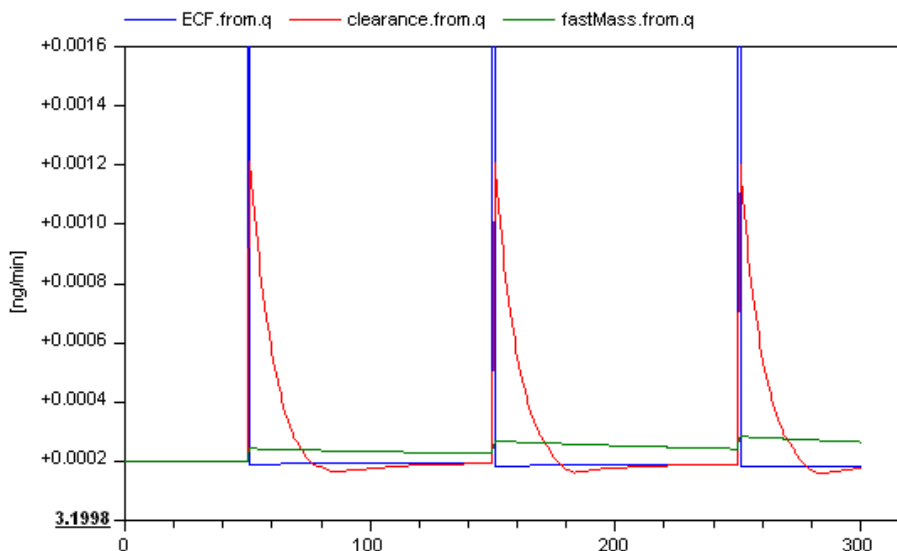
Vytvorené komponenty v jazyku Modelica sú navzájom prepojené pomocou dvoch typov konektorov. Jeden je fyzikálny konektor, ktorý určuje správanie sa komponent gradientom koncentrácie a tokom rozpustenej látky. Ten druhý je normalizovaný konektor určujúci správanie komponenty iba podľa množstva látky a jej toku. V poradí akom sú znázornené sú triedy komponentov (obr. 7) definované ako: závislosť toku od množstva látky v naviazanom komponente; kumulovanie látky podľa prítoku a odtoku; odpor určujúci prietok podľa množstva látky a koncentrácie v druhom komponente pomocou konštantných koeficientov; výlevka.

Vylučovanie hormónu však neprebíha v mieste jeho vzniku. To má za následok, že množstvo hormónu pripraveného na okamžité vylučovanie v axóne neurónu v zadnej hypofýze je iné ako množstvom v mieste jeho vzniku v hornej časti bunky. Do modelu je tak nutné zaviesť ďalšie miesto, cez ktoré hormón preteká.



**Obr. 8.** Doplnenie miesta vylučovania hormónu axónom neurónu tak, aby aj tu množstvo hormónu zostávalo na úrovni určenej v modeli QHP [12]. Koeficient toku do výlevky je teda naďalej určený tokom, ktorý zostane na hodnote 3.2ng/min.

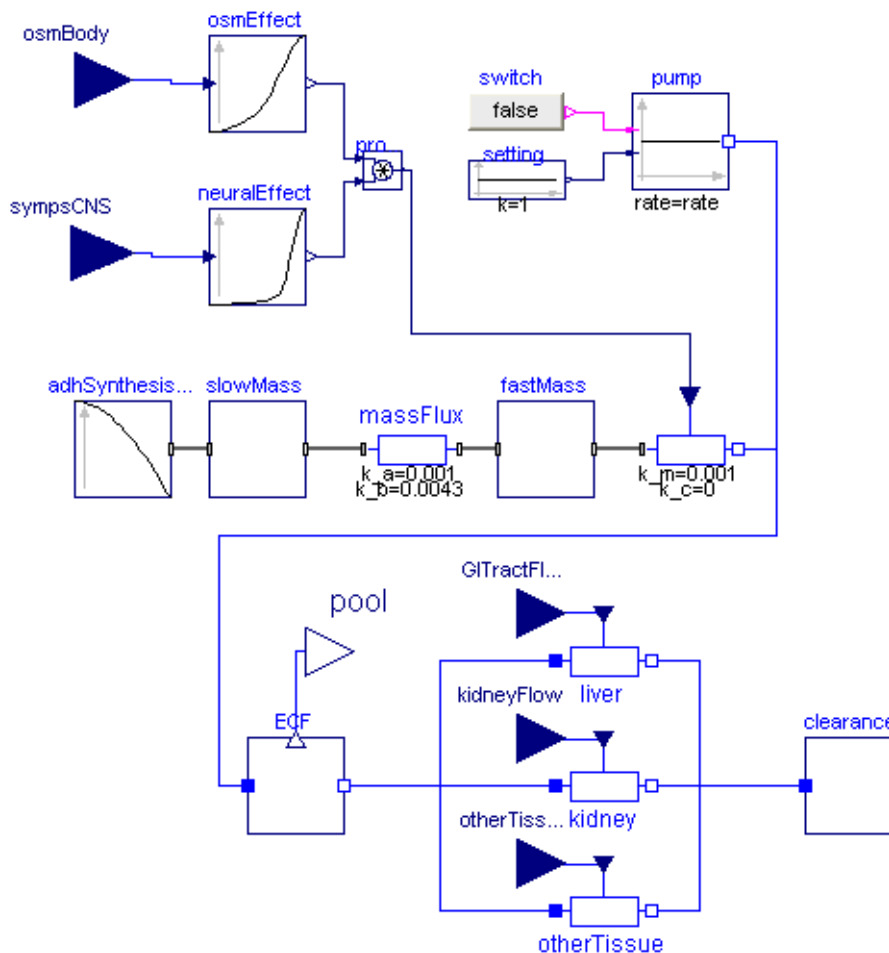
V poslednom kroku vytvorenia modelu je nutné vložiť komponent vyjadrujúci rozpustenie ADH v extracelulárnej tekutine. Táto koncentrácia je výstupom modelovanej komponenty vylučovania ADH a zároveň vstupom do iných komponentov, ktoré s týmto významným hormónom súvisia. Našej konštanty prietoku do výlevky sa zbavíme pomocou zaradenia odbúravania hormónu v rôznych orgánoch. A samozrejme je treba doplniť riadenie vylučovania hormónu z bunky pomocou závislých vplyvov. Tými sú v našom prípade najmä receptory na osmotický tlak v tele. Vhodné je taktiež sprístupniť pomocou riadenej pumpy možnosť zásahu z vonku a umožniť tak príjem iného, než vlastného hormónu ADH.



**Obr. 9.** Výstupy simulácie modelu s pravidelným stimulovaním sekrécie s frekvenciou 100 minút. Na prvý pohľad je vidieť, že samotné vylúčenie hormónu z okamžitých zásob je veľmi rýchla záležitosť. Nasleduje jeho zvýšené odbúravanie v pečeni, obličkách a iných tkanivách.

No a samotné doplnenie zásob na vylučovanie prebieha v tomto porovnaní pomaly a kontinuálne.

- **fastMass.from.q** je rýchlosť dopĺňovania zásob k okamžitému vylučovaniu
- **ECF.from.q** je rýchlosť vylučovania hormónu zo sekrečných buniek
- **Clearance.from.q** je rýchlosť odbúravania hormónu v tele



**Obr. 10.** Model komponentu ADH z rozsiahleho modelu Quantitative Human Physiology od tímu T. Collemána a spol. z Mississippi Medical Center [12] implementovaný v jazyku Modelica v prostredí Dymola.

Pôvodný model [11] je implementovaný vo vlastnom xml-jazyku, ktorý kauzálne určuje postup výpočtu podobne ako v iných blokovo orientovaných simulačných prostrediach. Takúto implementáciu je omnoho horšie ladiť, modifikovať alebo najmä znovu používať jej komponenty na rozdielnych miestach komplexného modelu. Grafický zápis prepojenia závislostí jej parametrov je ekvivalentný prepisu blokov do prostredia Matlab-Simulink (obr. 11). Táto implementácia je však veľmi zviazaná so spôsobom výpočtu narozdiel od modeliky, kde vo vnútri komponenty možno všeobecne popísať ich rovnice a nielen algoritmus výpočtu.



modelované reality a simulační modely jsou ověřitelnější, a tedy i méně náchylné k chybám. Pro modelování fyziologických systémů je proto Modelica velmi vhodným prostředím.

## Referencie

- [1] Abram, S.R., Hodnett, B.L., Summers, R.L., Coleman, T.G., Hester R.L.: Quantitative Circulatory Physiology: An Integrative Mathematical Model of Human Physiology for medical education. *Advanced Physiology Education*, 31 (2), 2007, 202 - 210.
- [2] Bassingthwaite J. B. Strategies for the Physiome Project. *Annals of Biomedical Engineering* 28, 2000, 1043-1058.
- [3] Fritzson P. (2003). *Principles of Object-Oriented Modeling and Simulation with Modelica 2.1*, Wiley-IEEE Press.
- [4] Guyton A.C, Coleman T.A., and Grander H.J. (1972): Circulation: Overall Regulation. *Ann. Rev. Physiol.*, 41, s. 13-41.
- [5] Guyton AC, Jones CE and Coleman TA. (1973): *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1973.
- [6] Hodgkin, A.L., Huxley A.F.: The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *Journal of Physiology*, 116, 1952, s. 473-496.
- [7] Hunter P.J., Robins, P., Noble D. (2002) The IUPS Physiome Project. *Pflugers Archive-European Journal of Physiology*, 445, s.1-9
- [8] Kofránek J., Velan T.: Komponenty pro Golema. Využívání Simulinku a Control Webu při tvorbě simulátoru fyziologických funkcí. *Objekty 1999*, Česká zemědělská univerzita. Praha, 189-204. (elektronická verze sborníku konference: <http://objekty.pef.czu.cz/Objekty99/index.html>).
- [9] Kofránek J, Andrlík, M.: Od „umění“ k „průmyslu“ – komponenty pro kreativní propojení vývojových nástrojů při tvorbě výukových programů. *Objekty 2002*, Česká zemědělská univerzita. Praha, s. 129-142 (elektronická verze sborníku: <http://objekty.pef.czu.cz/2002/sbornik/>).
- [10] Kofránek J., Andrlík M., Kripner T, and Mašek J.: From Simulation chips to biomedical simulator. Amborski, K. and Meuth, H. 2002. Darmstadt, SCS Publishing House. *Modelling and Simulation 2002 Proc. of 16th European Simulation Multiconference*, s. 431-436 (full textová verze: [http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/technical\\_computing\\_2007](http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/technical_computing_2007))

- [11] Kofránek, J, Rusz, J., Matousek S., (2007): Guytons Diagram Brought to Life - from Graphic Chart to Simulation Model for Teaching Physiology. In *Technical Computing Prague 2007*. Full paper CD-ROM proceedings. (P. Byron Ed.), Humusoft s.r.o., Institute of Chemical Technology, Prague, 2007, ISBN 978-80-78-658-6, s. 1-13, (<http://www.humusoft.cz/akce/matlab07/>)
- [12] *Quantitative Human Physiology (2008 Edition) Free software for download*. (Hester R.L., Coleman T., Summers R., The University of Mississippi Medical Center, Dept. of Physiology and Department of Emergency Medicine) <http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop>
- [13] Raymond, G. M., Butterworth E, Bassingthwaighte J. B.: JSIM: Free Software Package for Teaching Physiological Modeling and Research. *Experimental Biology* 280, 2003, s.102-107

Podakovanie: Praca je podporovaná Grantem MSMT 2C06031 –"e-Golem" a spolonosťou Creative Connections s.r.o.