Abstrakt

Práce se zaobírá formalizací integrativní fyziologie na úrovni počítačové simulace. Za účelem integrace je každá fyziologická proměnná exaktně definovaná jako fyzikální veličina s fyzikální jednotkou. Vztahy mezi těmito proměnnými jsou odvozené z vybraných fyzikálních a chemických zákonů, označených jako základní principy. Jejich počet je minimalizovaný tak, jako je například v matematice minimalizovaný počet axiomů nebo ve fyzice počet základních rovnic. Prezentovaná množina základních principů je však dostatečně kompaktní na to, aby jí bylo možné reprezentovat největší simulační model integrativní fyziologie člověka roku 2012. Použitím vybraných základních principů z fyzikální chemie by mělo dokonce být možné formalizovat každý známý chemický a elektrochemický proces. Všechny základní vybrané principy jsou formalizované s ohledem na integrování v komplexních fyziologických systémech. Metody integrace používají matematickou logiku s porovnáváním modelů podle shody s fyziologickými experimenty. Metody integrace jsou tím definované tak, aby zlepšovaly výsledný model a zamezili vytvoření horší teorie.

Výsledky práce jsou matematické vztahy, pomocí kterých by mělo být možné interpretovat fyziologické znalosti založené na fyzikální podstatě. Všechny proměnné a parametry mají fyzikální význam. To umožňuje správnou integraci jejich vzájemných vztahů na úrovni fyziky. Fyzikální význam parametrů je důležitý i pro vývoj modelu, kde je možné parametry přepočítat do nových teorií, nebo je podle jejich významu škálovat tak, aby byly pokud možno invariantní. Toto škálování podle výšky, váhy, povrchu kůže a jiných vlastností pacienta z nich dělá téměř konstanty i pro různé typy pacientů. To přináší možnost definovat pacienta s použitím jen malého množství parametrů.

Známé fyziologické procesy a systémy byly formalizované použitím vybraných základních principů. Byl navržen nový přístup exaktního zápisu fyziologických systémů pomocí grafických schémat. Tato schémata jsou velmi intuitivní a dovolují velmi přehledně a flexibilně upravovat model. Dokonce počítačový kód je automaticky generovaný z těchto schémat, takže umožňuje přímo počítačovou simulaci reprezentovaných fyziologických systémů. Nově vytvořená podpora pro implementaci formou schémat byla testovaná na implementaci nejlepšího, nejkomplexnějšího modelu lidské fyziologie z roku 2012, na nové integrované teorii acidobáze a na vývoji integrativního modelu alosterické rovnováhy kyselosti a krevních plynů s hemoglobinem A. Tento integrativní model hemoglobinu dokáže popsat nejen disociační křivku hemoglobinu pro kyslík, ale i pro oxid uhličitý a dokonce i pro kyslíkem propojené vodíkové ionty, které se významně podílejí na udržování pH v krvi při výměně krevních plynů. Nový model integrativní acidobáze nejen přiblížil výsledky skutečným titračním vlastnostem krve, ale i zvýšil stabilitu i simulační dobu daného nejkomplexnějšího modelu až na jeden rok a víc.

Prakticky takovými integracemi i teoreticky pomocí exaktních definic je v práci ukázané, že integrace nových poznatků do jednoho komplexního modelu lidské fyziologie je možná a přínosná. Jazykem na implementování počítačových simulací by mohla být Modelica, která umožňuje implementovat ideu grafických schémat. Toto bylo potvrzené vytvořením široké podpory propojitelných fyziologických komponent, které reprezentují právě vybrané základní principy.