

Physiolibrary - fyziológia v Modelice

Marek Mateják

Abstrakt

Ako jednoducho zložiť funkčný matematický fyziologický model a nezašpiniť si ruky algebricko-numericke výpočtami? Odpoveďou je použitie jazyka Modelica a knižnice Physiolibrary (www.physiolibrary.org), ktorá vám poskytne najpotrebnejšie zákony z chemickej, hydraulickkej, osmotickkej, či tepelnej domény v podobe grafických komponentov. Tieto komponenty sú navrhnuté na veľmi intuitívne použitie. Ich grafické prepájanie spája premenné na rovnosť a s Kirchhoffovými zákonmi toku. Vznikajú tak schémy akýchsi fyziologických obvodov, kde každá z daných domén má svoje úsilie (v elektrickom obvode - napätie) a tok (v elektrickom obvode - prúd). Chemická doména má koncentráciu a tok látky, hydraulická má tlak a objemový tok, tepelná má teplotu a tok tepelnej energie a osmotická doména má osmolaritu a membránou prepustený objemový tok.

Všetky ukážky (allosterický model hemoglobínu; cirkuláciu krvi; bunky v hypo/hyper-tonickom prostredí; model tepelných tokov v tele) je možné namodelovať takmer výhradne použitím myši (drag&drop). Výnimkou je snáď len zadávanie parametrov jednotlivým použitiam daných knižničných bločkov. A to je dokonca možné v rôznych "fyziologických" fyzikálnych jednotkách a systém sám zabezpečí ich kompatibilitu i v prípade prepájania s ľubovoľnou inou knižnicou v jazyku Modelica.

Najväčším fyziologickým modelom využívajúci knižnicu Physiolibrary je model HumMod Golem Edition, ktorý pri kompilácii hlási 90tis. skalárnych rovníc, 5tis. parametrov a 131 diferenciálnych stavov. Nie je nutné odvodzovať stále dokola tú istú sústavu rovníc, ani za každú cenu zminimalizovať počet premenných. A už vôbec nie optimalizovať výpočty na rýchlosť či pamäť. Ukazuje sa, že tieto zautomatizovateľné veci zvládajú kompilátory a prostredia jazyka Modelica veľmi dobre. Navyše sú používané a dobre otestované i v technickom vývoji a v priemysle.

Úvod

Pred siedmimi rokmi, keď som sa vrhol z informatiky na fyziológiu človeka, som videl obrovskú výzvu vo formalizovaní cenných poznatkov o funkčnosti ľudského tela do exaktnej reči numerickeho softwaru. Dnes viem, že daná reč by mala byť skôr matematika než programovací jazyk. Neveriacky som postupom času prenechával algebrické riešenie sústav rovníc strojom. Dnes mi táto stereotypná činnosť odvodzovania výstupných premenných zaberá minimum času. A to i napriek tomu, že pracujem s väčšími a komplexnejšími matematickými modelmi (1-5). Pochopil som, že pokroky v informatike sú dostatočné na to, aby človek mohol svoju prácu automatizovať a tak zjednodušiť naozaj iba na to najpodstatnejšie - na fyzikálne zákony prírody. Vďaka moderným výpočtovým schopnostiam dnešného hardware dokonca nie je nutné výpočty zjednodušovať na úkor presnosti či prehľadnosti. Veľkú vďaka za to majú najmä moderné matematické a numericke prostredia jazyka Modelica. A to konkrétne prostredie Dymola od firmy Dassault Systems, či stále sa zdokonaľujúce voľne stiahnuteľné prostredie OpenModelica od univerzitných nadšencov z Open Source Modelica Consortium (OSMC). A práve naša knižnica Physiolibrary (6) je významným krokom k tomu, aby bolo možné tieto široko rozšírené a dynamicky sa vyvíjajúce priemyselné nástroje využívať plnohodnotne i v simulovaní fyziológie organizmov. To, že nie sme prví, ktorí využívajú jazyk Modelica v chémii a biológii, nasvedčujú knižnice BioChem (7) a ADGenKinetics, špecializované na biochemické reakcie. Alebo knižnica NeuralNetwork zameraná na neurónové siete.

Vývoj komplexných deterministických matematických modelov vo fyziológii je veľakrát brzdený a obmedzený vývojom vlastných numerických a softwarových prostredí. Sú to napríklad projekty Physiome(8), SBML(9), EuroPhysiome(10), VPH(11), CellML(12) atď. Dokonca i pôvodný model HumMod z Guytonovej dielne od majstra T.Colemana (13-15) má vlastný jazyk interpretovaný na definíciu rovníc. To však bolo, bohužiaľ, nevyhnutné do doby, než sa matematické softwarové nástroje stali použiteľnejšie i pre zložitejšie problémy. Dokonca i dnes by sme sa ešte bez technickej podpory prostredí, ako je OpenModelica či Dymola, asi nezaobišli. Na revanš poskytujeme zdarma implementácie modelov, ktoré efektívne slúžia na ich testovanie a ladenie. Naša implementácia modelu HumMod Golem Edition sa stala dokonca jedným z hlavných benchmark-ov pre OpenModelicu, čo považujeme za veľký úspech. Vyplýva z toho pre nás veľmi dobrá podpora nielen z OSMC.

Fyzikálne jednotky

Veľké množstvo chýb pri modelovaní v biológii vzniká nesprávnym prevodom fyzikálnych jednotiek. V biológii ani medicíne akoby si ešte nikto nevšimol, že už dávno existuje celosvetovo uznávaný systém (SI) veľmi dobre definovaných fyzikálnych jednotiek, ktorý umožňuje elegantne kombinovať základné fyzikálne vzťahy bez nutnosti jednotkových prepočtov. Vo Physiolibary je toto riešené tak, že všetky vnútorné prepočty sú v SI jednotkách. Zadávať parametre a zobrazovať výsledky je však i napriek tomu možné v iných ľubovoľných definovaných jednotkách. Zatiaľ sme rozšírili prostredie Dymola o definície non-SI jednotiek, odvodených z tabuľky 1. Z implementáciami ďalších a ďalších dostupných modelov sa môže táto podpora naďalej rozrastať.

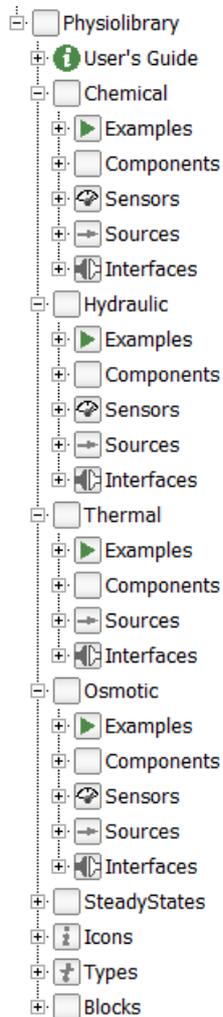
Definície non-SI jednotiek			
x kcal	=	4186.8*x	J
x kcal/min	=	69.78*x	W
x mmHg	=	133.322387415*x	Pa
x degC	=	273.15 + x	K
x meq	=	96.4853365*x	C
x meq/min	=	1.60808894*x	A
x mosm	=	0.001*x	mol
x litreSTP	=	0.044031617*x	mol
x litreSATP	=	0.040339548*x	mol
x litreNIST	=	0.041571200*x	mol

Tabuľka 1, Vybrané "fyziologické" jednotky (`displayUnit`) a ich fyzikálne definície pre nastavenie simulačného prostredia.

Štruktúra knižnice

Usporiadanie balíkov (zložiek) knižnice Physiolibary vychádza z usporiadania Modelica Standard Library 3.2 (MSL). Pre užívateľov jazyka Modelica tak vzniká kompaktné prostredie s intuitívnou orientáciou pri výbere vhodného knižničného bločku. Prvým balíkom je užívateľská príručka "User's Guide", kde je možné nájsť stručný úvod do knižnice, jej konektorov. Ale aj históriu, licenciu, referencie atď. Na hornej úrovni ďalej nasledujú podknižnice, ktoré sú orientované na určitú doménu. Napríklad "Chemical" pre simulovanie chemických látok, "Hydraulic" najmä pre modely cirkulácie krvi, "Thermal" ako nadstavba MSL pre termoreguláciu, "Osmotic" pre osmotické javy. Každá s týchto domén má rovnakú vnútornú štruktúru a to: "Examples" ako balík s ukázkami použitia; "Components" ako súhrn základných komponent pre tvorbu modelov; "Sensors" ako meracie bločky

bez vplyvu na výslednú simuláciu; "Sources" použiteľné ako zdroje z vonkajšieho prostredia modelu; a "Interfaces" definujúce konektory a kostry pre často používané typy bločkov.



Jediným neočakávaným balíčkom je "SteadyStates", ktorý však umožňuje pokročilejšími technikami vytvárať modely ustálených stavov. Napríklad pre rýchle chemické reakcie, ktoré dosiahnu takmer okamžite equilibrium, je vhodné počítať priamo equilibrium a nie akumulácie tokov látok cez danú chemickú reakciu. Je tak možné započítavať detailné rýchle javy i do dlhodobých simulácií bez akýchkoľvek numerických stiff-problémov.

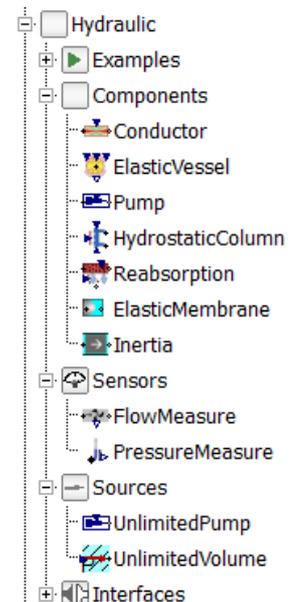
Balíček "Icons" obsahuje množstvo krásnych ikoniek, ktoré vytvorili naši grafici. Najmä Veronika Sýkorová a Martin Brož. Ikonky sú pripravené pre užívateľmi vytvárané komplexnejšie celky. My dané ikonky úspešne využívame napríklad v implementácii modelu HumMod Golem Edition, kde sú takmer nenahraditeľnou pomôckou v orientácii modelom.

Balíček "Types" tvorí podporu pre typy fyziologických premenných. Spomínané fyzikálne jednotky v jazyku Modelica sú vždy prepojené s typom, pod ktorým je premenná definovaná. Prostredie tak môže rozpoznať nielen SI jednotku, ale aj všetky nedefinované non-SI jednotky, na ktoré je ju možné previesť. Ďalej typ definuje i názov fyzikálnej veličiny, ako napríklad tlak, objemový tok, molárny tok atď. A pre podporu numeriky sa tu dokonca ukrývajú nominálne hodnoty, ktoré numericky kompenzujú rády počítaných hodnôt pre splnenie užívateľom nastavenej globálnej tolerancie výsledných simulácií. V tomto balíčku je pre užívateľa nachystaný taktiež balík typovaných konštánt "Types.Constants", ktorý umožní v Dymole jednoduchou cestou zadávať parametre vo všetkých doposiaľ definovaných non-SI jednotkách.

Balíček "Blocks" slúži iba ako rozšírenie MSL o základné matematické bločky, o kubické interpolácie a o multiplikatívne faktory. Tieto multiplikatívne faktory "Blocks.Factors" sú navrhnuté pre relatívne vplyvy na ľubovoľnú veličinu. Základná hodnota (väčšinou ako parameter modelu) do týchto bločkov vstupuje horným konektorom a po vynásobení efektom vystupuje spodným konektorom. Za normálneho stavu by mal byť efekt rovný jednej. A nezávisle na tom, cez koľko faktorov hodnota prepadne, zostáva rovnaká. Ak sa však nejaký vplyv zmení, tak ju môže svojím efektom ovplyvniť.

Hydraulická doména

Podobne ako v elektrických schémach sú v prepojeniach elektrické napätie a elektrický prúd, tak v hydraulickej doméne je to hydraulický tlak a objemový tok. Rovnakým spôsobom tu platia Kirchhoffove zákony a existujú analógie niektorých bločkov. Základné hydraulické bločky sú: "Conductor" generujúci tok na úseku cievy pre daný tlakový gradient; "ElasticVessel" pre akumuláciu objemu a tým generovanie tlaku v elastických tkanivách; "Pump" ako pumpa - zdroj objemového toku vnútorne nezávislý na tlakoch; "HydrostaticColumn" ako hydrostatický



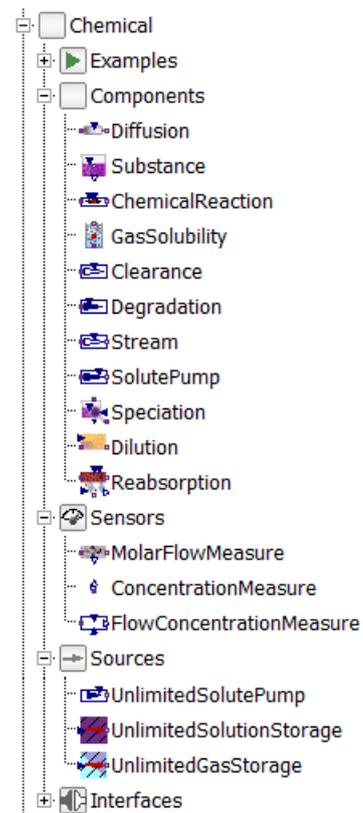
stĺpec generujúci rozdiel tlakov na konektore podľa výškového rozdielu, hustoty a gravitačnej konštanty; "ElasticMembrane" pre vzájomný objemový a tlakový vplyv dvoch kompartmentov oddelených elastickou membránou; "Inertia" ako zotrvačnosť toku; a "Reabsorption" ako vzor pre absorbovanie objemového toku z nefrónov v ľadvinách.

Ako senzory hydraulickej domény sú k dispozícii "FlowMeasure" pre meranie objemového prietoku a "PressureMeasure" na meranie tlaku. Hydraulický obvod je navyše možné otvoriť vonkajšiemu prostrediu pomocou bločkov pre zdroje. A to "UnlimitedPump" ako objemovo neobmedzenej pumpe a "UnlimitedVolume" ako zdroju neobmedzeného objemu pod zadaným tlakom.

Chemická doména

Podobne, ako pri elektrickej či hydraulickej doméne, je taktiež v chemickej doméne možné vybrať dve premenné, na ktoré vystupujú pri prepájaní bločkov do schém. Úsilie je reprezentované molárnou koncentráciou látky v danom objeme (bez ďalšieho nastavenia normovaného na jeden liter) a tok je molárnym tokom chemickej látky.

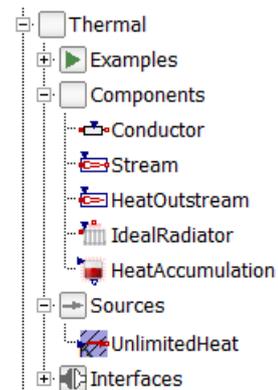
Množstvo látky sa hromadí v bločku "Substance", kde sa zároveň z neho vyjadruje koncentrácia. Chemické látky môžu podliehať ľubovoľným chemickým reakciám "ChemicalReaction", ktoré je možné nastaviť na ľubovoľný počet reaktantov i produktov. Je im, samozrejme, možné zadať disociačnú konštantu i rýchlosť reakcie. V pokročilejšom nastavení je ďalej možné zadať i tepelné vlastnosti reakcie atď. Ďalším základným bločkom je "Diffusion", ktorý je riadený Fickovým zákonom difúzie. Podobne funguje i blok "GasSolubility", kde látka prechádza medzi plynným a kvapalným skupenstvom podľa Henriho zákona rozpustnosti plynu v kvapaline. A, samozrejme, sú tu k dispozícii i bločky pre deje, ako je degradácia chemickej látky "Degradation", clearance chemickej látky "Clearance", tok celého roztoku "Stream", pridávanie chemickej látky "SolutePump", chemická speciace "Speciation", riedenie roztoku "Dilution" a absorbovanie objemového toku z nefrónov v ľadvinách "Reabsorption".



Senzory v chemickej doméne merajú molárny prietok látky v schéme "MolarFlowMeasure", molárnu koncentráciu "ConcentrationMeasure" a prietokovú koncentráciu "FlowConcentrationMeasure". Zdroje z vonkajšieho prostredia reprezentujú vnútorne neobmedzené pridávanie chemickej látky "UnlimitedSolutePump", vnútorne neobmedzenú zásobu látky v roztoku s danou koncentráciou "UnlimitedSolutionStorage" a vnútorne neobmedzenú zásobu látky v plyne s daným parciálnym tlakom.

Tepelná doména

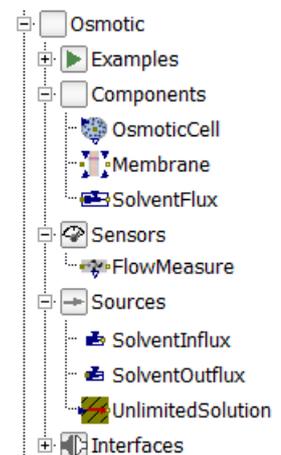
Teplota a tok tepelnej energie je v Modelice už implementovaný v MSL 3.2, napríklad v balíku "Modelica.Thermal.HeatTransfer", ktorý sme však potrebovali rozšíriť najmä o roznášanie tepla cirkuláciou krvi



bločkom "IdealRadiator"; relatívnym (nad 37°C je relatívne teplo kladné, pod 37°C je záporné) hromadením tepla pri rôznych hmotnostiach "HeatAccumulation"; tokom tepla spolu s hmotou "Stream" a "HeatOutstream" a bločkom pre tepelnú vodivosť medzi danými tkanivami "Conductor". Zdroj tepla "UnlimitedHeat" z Physiobrary je možné, na rozdiel od zdroju tepla v MSL s globálnym názvom "Modelica.Thermal.HeatTransfer.Sources.FixedTemperature" , nastaviť na nulové tepelné toky pri počítaní ustálených stavov.

Osmotická doména

Všetky polopriepustné membrány môžu generovať osmotický tlak, ak sa na ich stranách nachádzajú rozdielne koncentrácie nepriepustných látok. To spôsobuje nasávanie tekutiny koncentrovanejšou stranou. V knižnici je podpora týchto osmotických javov vytvorená vďaka konektorom, ktoré majú ako úsilie koncentráciu nepriechodných látok a ako tok majú objemový tok vody s priepustnými látkami. Základnými bločkami sú: "OsmoticCell", ktorý reprezentuje jednu stranu membrány s nepriepustnými látkami; "Membrane" ako polopriepustná membrána; a "SolventFlux" ako určenie toku priepustnej kvapaliny. Tento tok je možné merať pomocou "FlowMeasure". Zdrojom z okolia je okrem tokov "SolventInflux", "SolventOutflux" i neobmedzený objem kvapaliny s určenou koncentráciou nepriepustnej látky.



Záver

Modelicová knižnica Physiobrary je naším posledným výsledkom našej dlhodobernej snahy modelovania fyziologických systémov (6,16-18). O jej úspechu vraví najmä jej stúpajúca popularita medzi študentami, ktorí ju nepovinne v značnej miere používajú pri vytváraní a implementovaní fyziologických modelov v semestrálnych prácach predmetu "Modelování a simulace" pre magisterský obor Biomedicínskeho inžinierstva na Katedre kybernetiky FEL ČVUT.

Pre bližšie zoznámenie sa s knižnicou je nutné si nainštalovať aspoň demo verziu prostredia Dymola, do neho nainštalovať podporu "fyziologických" non-SI jednotiek a samotnú knižnicu pomocou skriptu Physiobrary/Resources/Install/Dymola/instal.bat, ktorý požaduje administrátorské práva pre zápis do adresárov ProgramFiles/Dymola.

Poslednú aktuálnu verziu knižnice Physiobrary je predtým nutné stiahnuť zo stránok <http://www.physiolibrary.org> alebo <https://www.modelica.org/libraries> a rozbaľiť. Použitie bločkov jednotlivých domén je demonštrované ukážkami z balíka "Examples", ktoré je možné simulovať a prípadne po skopírovaní i modifikovať.

Pevne verím, že použitie knižnice Physiobrary Vám ušetrí množstvo času a námahy pri vytváraní fyziologických modelov. A teším sa na akékoľvek spätné väzby, či už v podobe kritiky, návrhu novej funkčnosti alebo požiadavky na opravu chyby. A to buď na stránkach <https://github.com/MarekMatejak/Physiolibrary/issues>, alebo na môj email.

Pod'akovanie

Táto práca bola podporovaná projektom MPO FR-TI3/869. Ďalej by som chcel poďakovať doc. Jánovi Obdržáľkovi za konzultácie ohľadom fyzikálnych jednotiek a Mgr. Elene Rubaninskej za jazykovú korekciu tohto príspevku.

Referencie

1. Marek Matejak, and Kofranek, J. (2010) Rozsahly model fyziologickych regulacı v Modelice. *Medsoft*, 126-146
2. Marek Matejak, and Kofranek, J. (2011) HumMod–Golem Edition–Rozsahly model fyziologickych systemu. *Medsoft*, 182-196
3. Matejak, M. (2013) Simulovanie ketoacidozy. *Medsoft*, 140-150
4. Matejak, M., Kofranek, J., and Ruzs, J. (2009) Akauzalni "vzkrısenı" Guytonova diagramu. *Medsoft 2009*, 105
5. Matejak, M., Nedvedova, B., Dolezalova, A., Kofranek, J., and Kulhanek, T. (2012) Model ECMO oxygenatoru. *Medsoft*, 205-2014
6. Matejak, M., Kulhanek, T., Sılar, J., Privitzer, P., Jezek, F., and Kofranek, J. (2014) Physiobrary -Modelica library for Physiology. in *10th International Modelica Conference*, Lund, Sweden
7. Larsdotter Nilsson, E., and Fritzson, P. (2003) BioChem-A Biological and Chemical Library for Modelica. in *Proceedings of the 3rd International Modelica Conference (November 3-4, Linkoping, Sweden)*, Modelica Association
8. Bassingthwaighe, J. B. (2000) Strategies for the physiome project. *Annals of Biomedical Engineering* **28**, 1043-1058
9. Brugard, J., Hedberg, D., Cascante, M., Cedersund, G., Gomez-Garrido, A., Maier, D., Nyman, E., Selivanov, V., Stralfors, P., and Biomax Informatics, A. (2009) Creating a Bridge between Modelica and the Systems Biology Community. in *7th International Modelica Conference, Como, Italy*
10. Fenner, J. W., Brook, B., Clapworthy, G., Coveney, P., Feipel, V., Gregersen, H., Hose, D., Kohl, P., Lawford, P., and McCormack, K. (2008) The EuroPhysiome, STEP and a roadmap for the virtual physiological human. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **366**, 2979-2999
11. Hunter, P. J., and Viceconti, M. (2009) The VPH-physiome project: standards and tools for multiscale modeling in clinical applications. *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in* **2**, 40-53
12. Smith, L., Butterworth, E., Bassingthwaighe, J., and Sauro, H. (2013) SBML and CellML translation in Antimony and JSim. *Bioinformatics*, btt641
13. Hester, R., Summers, R., Iliescu, R., and Coleman, T. (2010) HumMod: An integrative model of integrative biomedicine. in *The Interservice/Industry Training, Simulation & Education Conference (IITSEC)*, NTSA
14. Hester, R. L., Brown, A. J., Husband, L., Iliescu, R., Pruett, D., Summers, R., and Coleman, T. G. (2011) HumMod: a modeling environment for the simulation of integrative human physiology. *Frontiers in physiology* **2**
15. Hester, R. L., Iliescu, R., Summers, R., and Coleman, T. G. (2011) Systems biology and integrative physiological modelling. *The Journal of physiology* **589**, 1053-1060
16. Kofranek, J., Matejak, M., Privitzer, P., Tribula, M., Kulhanek, T., Sılar, J., Pecinovsky, R. (2013) HumMod-Golem Edition: large scale model of integrative physiology for virtual patient simulators. in *World Congress in Computer Science 2013 (WORLDCOMP'13), International Conference on Modeling, Simulation and Visualisation Methods (MSV'13)*
17. Kofranek, J., Matejak, M., and Privitzer, P. (2009) Leaving toil to machines - building simulation kernel of educational software in modern software environments. in *Mefanet 2009*, Masaryk University, Brno
18. Teaching, L. o. B. a. C. A. (2008) Physiobrary in Matlab and Simuling.

Kontakt:

Marek Matejak
Ustav patologicke fyziologie 1.LF UK
Praha, U Nemocnice 5, 128 53 Praha 2
tel: +420 776301395
e-mail: marek@matfyz.cz