

Pregledni prispevek/Review article

MODELIRANJE IN SIMULACIJA TER NJUNA UPORABA V MEDICINI IN FARMACIJI

USAGE OF MODELLING AND SIMULATION IN MEDICINE AND PHARMACY

Maja Atanasijević-Kunc¹, Jože Drinovec², Aleš Mrhar³

¹ Fakulteta za elektrotehniko, Tržaška 25, 1000 Ljubljana

² Medicinska fakulteta Maribor, Slomškovo trg 15, 2000 Maribor

³ Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Izvleček

Izhodišča

Modeliranje in simulacija sta se kot metodologija pojasnjevanja, analiziranja in napovedovanja delovanja različnih sistemov že tako uveljavila, da ju srečujemo praktično pri vseh znanstvenih disciplinah, kjer tudi medicina in farmacija nista izjemi. Čeprav je narava problemov že na omenjenih področjih lahko zelo raznolika, pa omogoča razvita metodologija uporabo podobnih in sistematično organiziranih tehnik načrtovanja, pri čemer je seveda sodelovanje problemskih strokovnjakov ključnega pomena.

Zaključki

Prispevek podaja pregled nekaterih pomembnejših vidikov modeliranja in simulacije na področju medicine in farmacije. V uvodu je najprej pojasnjeno temeljno izrazoslovje področja, sledi pa opis razlogov za uporabo modeliranja in simulacije kot tehnike reševanja problemov. Nato je predstavljena metodologija, ki vključuje ciklični postopek značilnih dejavnosti, delitev uporabljanih oblik modelov in načinov njihove izgradnje. Opis metodologije je zaključen z opisom načinov eksperimentiranja z modelom, kjer smo osrednjo pozornost namenili zvezni simulaciji. Predstavljene dejavnosti so ilustrirane s preprostejšimi in razumljivimi primeri s področja medicine in farmacije. Na koncu prispevka je predstavljen tudi nekoliko kompleksnejši problem, s katerim smo želeli ilustrirati prediktivne sposobnosti modeliranja na primeru študija vpliva čezmerne telesne mase na pet boleznih, pri katerih smo upoštevali tudi obstoječe križne vplive. Rezultati modeliranja so nadalje omogočili tudi ekonomsko vrednotenje zdravljenja debelosti in napovedovanje bolniškega staleža ter hospitalizacije opazovanih bolnikov. Modeliranje in simulacija lahko v medicini in farmaciji pojasnita in osvetlita kompleksne klinične in terapevtske okoliščine, za katere ni mogoče dobiti podatkov v kliničnih in eksperimentalnih raziskavah.

Ključne besede *modeliranje; simulacija; medicina; farmacija; farmakoekonomika*

Abstract

Background

Modelling and simulation have become established methodology in explanation, analysis and prediction of systems operation and can therefore be met practically in all scientific disciplines including medicine and pharmacy. In spite of the fact that even in these two areas the nature of problems can differ drastically, developed methodology enables the usage of similar and systematically organised design techniques, where the cooperation with problem experts is of crucial importance.

Conclusions

In the paper some aspects regarding modelling and simulation in medicine and pharmacy are described. First in the introduction the basic terminology and reasons for using modelling and simulation as problem – solving techniques are given. Further, the main methodologies, including cyclic modelling activities, approaches in model construction and model representations are presented. The section is ending with experimental part of model sol-

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Maja Atanasijević-Kunc, Fakulteta za elektrotehniko, Tržaška 25, 1000 Ljubljana

ving, where the main attention is devoted to the continuous simulation. Presented ideas are illustrated through several simple and comprehensible examples which can frequently be met in the field of medicine and pharmacy. At the end also one more complex problem is introduced where predictive capabilities of modelling were illustrated for the study of influence of obesity to five different diseases, where also existing cross-couplings were taken into account. Modelling results have enabled economic evaluation of obesity treatment and the prediction of needed hospitalization and expenses regarding the absence from the work. Modelling and simulation can also in medicine and pharmacy explain and throw light upon complex clinical and therapeutic circumstances which can not be obtained from the clinical and experimental research data.

Key words modelling; simulation; medicine; pharmacy; pharmakoeconomics

Uvod

Znanstveni in tehnološki razvoj je omogočil vstop računalništva v skoraj vsako gospodinjstvo. Tako se dnevno srečujemo z idejami navidezne resničnosti, kamor bi lahko npr. uvrstili tudi svet video igrar, ki s svojo pisano grafično podobo, animacijami, zvočnimi učinki in interaktivnostjo (odzivanjem na akcije igralca) pritegnejo že najmlajše. Učinki so tako intenzivni, da mladina vse pogosteje zamenjuje dvoriščne igre z računalniškimi. »Dirkači« vozijo avtomobile formule 1, »piloti« vodijo velika potniška letala in podobno. Če bi želeli pojasniti funkcionalnost programa, ki omogoča tovrstne učinke, bi lahko rekli, da gre za simulatorje, ki na preprost način posnemajo gibanje avtomobila ali letala. Opis gibanja v programski datoteki pa imenujemo model. Zelo preprosto povedano gre za nek nadomestek stvarnosti oz. za igranje z nadomestkom namesto z realnim procesom, torej za simulacijo.

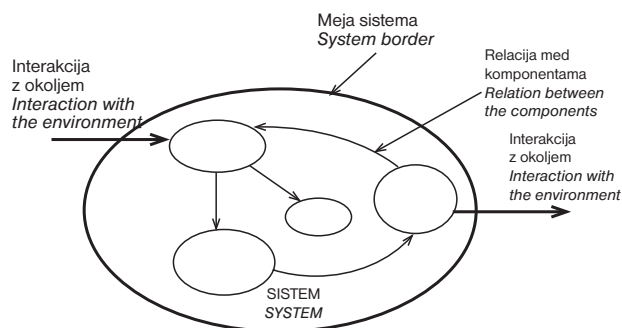
Modeliranje in simulacija sistemov je izrazito interdisciplinarno področje, ki se je močno uveljavilo tudi v medicini in farmaciji, tako da lahko trdimo, da je v obeh disciplinah mogoče najti številne uspešno izvedene in uporabljene primere. Kljub temu da sta modeliranje in simulacija tesno povezana z opazovanjem oz. reševanjem konkretnega problema, pa sta se uveljavila tudi kot samostojni, vendar povezani vodi zato, ker so tako metodologija reševanja kot tudi uporabljena orodja lahko v mnogih primerih enaka kljub raznolikosti problematike, ki jo obravnavamo na omejeni način.

Kadar pričenjamo z opisom določenega področja, je prav, da najprej definiramo oz. na kratko pojasnimo osnovne izraze, ki jih pri tem uporabljamo, ter opišemo razloge za uporabo tovrstnega pristopa kot tehnike za reševanje problemov.

V nadaljevanju bomo pogosto omenjali sistem, proces, model, simulacijo in eksperimentiranje.

Ena od formalnih definicij sistema se glasi nekako takole: *Sistem* je množica elementov, ki so medsebojno povezani in delujejo kot celota. Imajo medsebojne relacije (strukturo), lahko pa tudi relacije z okoljem, na katere gledamo kot na vhodne in izhodne veličine (signale) sistema (Sl. 1).

Nekoliko bolj neformalno bi lahko rekli, da na drobec sveta v najširšem smislu gledamo kot na sistem zato, ker smo ga od okolice omejili, da bi o njem lah-



Sl. 1. Shema sistema z notranjo strukturo.

Figure 1. Schematic representation of system with internal structure.

ko razmišljali. Meje so pri tem lahko fizične, lahko pa so tudi povsem navidezne – zgolj miselno opredeljene. Sistem, ki ga definiramo na takšen način, je npr. lahko človeško srce. Sama srčna mišica pri tem opredeljuje, »kaj je znotraj« sistema in »kaj je njegova okolica«. Elementi tako definirane sistema so lahko npr. srčni prekati in zaklopke. Povezava z okolico pa so lahko dotok krvi v sistem oz. odtok krvi iz srca, pa tudi impulzi, ki stimulirajo krčenje srčne mišice.

Sistem je lahko tudi povsem abstraktnega značaja ali le delno. Takšen primer bi bil npr. lahko študij vpliva zdravljenja določene bolezni na bolnikovo počutje. Elementi takšnega sistema bodo skupine bolnikov. Vhodni signal bo povezan z odmerjanjem zdravila (pravo, navidezno), odzivi sistema pa bodo opredeljene bolnikov glede njihovega počutja in opažanja zdravnika, ki so lahko podkrepjena z laboratorijskimi izvidi in meritvami.

Na kratko si pogledajmo še razliko med procesom in sistemom, ali bolje rečeno, kakšna je relacija med njima. Beseda *proces* izhaja iz latinske besede »procedere« (napredovati) in pomeni nek potek, postopek ali dogajanje. Ta potek, postopek oz. dogajanje povzroči spremembo stanja v sistemu. Ko govorimo o procesu, je torej ključna komponenta čas, saj samo na osnovi opazovanja nekega sistema v različnih časovnih trenutkih lahko opazimo spremembo stanja. Sisteme, v katerih pride do časovnih sprememb stanja, imenujemo tudi *dinamične sisteme*.

Model je vsaka predstavitev sistema, ki ni sistem, in jo uporabljamo namesto sistema, da bi pojasnili ali pri-

dobili nekatere informacije o sistemu. Pojem modela je vedno uporabniško usmerjen. Tako bi lahko rekli npr., da je objekt A model objekta B, če določena oseba lahko uporabi objekt A, da bi pojasnila tisto, kar jo zanima v povezavi z objektom B.

Zdravnik npr. lahko uporabi plastični sklep za opis dogajanja med operacijo. V takšnem primeru govorimo tudi o fizičnem modelu. Sile na določena mesta skeleta pa lahko opiše tudi s fizikalnimi oz. matematičnimi relacijami. V takšnem primeru govorimo o matematičnem modelu.

Izraz simulacija je zelo splošen pojem in ima lahko tudi različen pomen, odvisno od konteksta, v katerem ga uporabljamo. Kot simulanta npr. pogosto opredelimo tistega, ki se le pretvarja, da nekaj počne, vendar tistega v resnici ne dela. *Simulacija* v pomenu, kot ga bomo uporabljali mi, pa je del procesa načrtovanja modela nekega realnega sistema in vključuje tudi eksperimentiranje z modelom z namenom bodisi razumevanja oz. napovedovanja obnašanja sistema ali vrednotenja različnih strategij pri delovanju sistema. V osnovi torej pristopi k reševanju problemov z modeliranjem in simulacijo vključujejo tri pomembne in povezane dejavnike: realni sistem, model in simulator (Sl. 2). Doslej smo predpostavljali, da je model nekakšno »videnje« stvarnosti. S praktičnega stališča pa bi lahko tudi rekli, da je realni sistem izvor podatkov, ki govorijo o obnašanju sistema, faza modeliranja pa je nekakšen eksperiment. Izvajanje eksperimenta pravzaprav pomeni, da opazujemo, kako se pri določenih pogojih (vzbujanju oz. vhodnih signalih) sistem odziva. Vidimo, kako zelo je pomembno, da imamo možnost te signale opazovati.

Na osnovi podanega razmišljanja lahko nadalje zaključimo, da je z modelom sistema vedno povezan tudi nek eksperiment, ki je ključnega pomena tudi za vrednotenje modela. Slednje je postopek, s katerim se želimo prepričati o meri zaupanja v ustreznost modela glede na predpostavljeni namen modeliranja. Tudi vrednotenje je namreč odvisno od eksperimentiranja. Lahko bi rekli, da je vsak model dober, če ga ne primerjamo z realnimi eksperimenti. Po drugi strani pa nas takšno gledanje prepriča, da tudi samo eksperimentiranje opredeljuje okvir vrednotenja modela in omejitve pri rabi modela. Takšen okvir nadalje tudi zmanjšuje potencialno kompleksnost modela.

Kako rešujemo probleme s simulacijo? Na simulacijo lahko gledamo kot na učinkovito tehniko reševanja problemov, ki je v pomoč pri odločanju. Pri tem proces, na osnovi katerega se odločamo, lahko opredelimo kot intuitiven, analitičen ali numeričen.

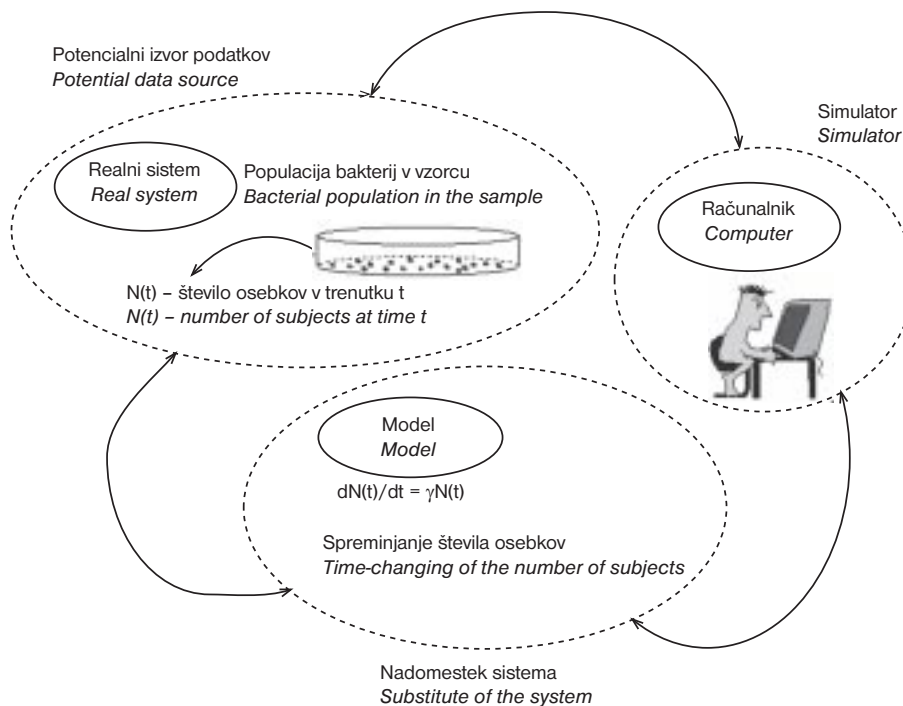
Intuitiven pristop uporabljamo vsakodnevno, ko se srečujemo s situacijami, pri katerih je potrebno rešiti problem sorazmerno hitro. Odločitev napravimo na osnovi minulih izkušenj in ob hitrem pregledu možnosti, ki jih imamo na voljo.

Analitičen pristop uporabljamo, če želimo proces kvantitativno ovrednotiti in so lahko potencialne napake nedopuste ali drage. Zgradimo matematični model in ga rešimo analitično.

Numerični oz. simulacijski pristop pa je neizbežen v situacijah, ko modela ne znamo ali ne zmoremo analitično rešiti, v določenih primerih pa lahko predstavlja tudi hitrejšo in s tem učinkovitejšo pot reševanja. Modeliranje in simulacija sta se kot pristop k reševanju praktičnih problemov uveljavila na številnih znanstvenih in gospodarsko pomembnih področjih. Ome-

nimo jih le nekaj (saj je zaradi izredne razširjenosti popoln oz. zaokrožen opis praktično nemogoč):

- letalska in raketna industrija (simulatorji nadomeščajo izredno drage poskuse v zračnih tunelih, uporabljajo jih za urjenje pilotov, kar vpliva na zmanjšanje potrebne števila ur letenja);
- avtomobilska industrija (s pomočjo modeliranja je npr. mogoče napovedovati način nihanja karoserije zaradi načrtanega vzmetenja);
- naftno-predelovalna industrija (modeli destilacijskih kolon lahko omogočijo načrtovanje vodnja tovrstnih procesov in tako prispevajo tudi k zanesljivosti in možnosti odkrivanja napak v delovanju sistema);
- hidrometeorologija (dnevne vremenske na-



Sl. 2. Povezava realnosti z modeliranjem in simulacijo.

Figure 2. Connection of reality with modelling and simulation.

- povedi so neposreden rezultat matematičnih dinamičnih modelov oz. njihovih rešitev);
- promet (s pomočjo izvedenih simulatorjev je mogoče napovedovati zastoje in načrtovati primeren režim semaforizacije);
 - obramba (simulatorji, ki lahko vključujejo tudi podatke o geografski konfiguraciji terena in obstoječi infrastrukturi, omogočajo poligon za izdelavo primernih strategij bojevanja in za urjenje);
 - robotika (načrtovanje gibanja robotov in manipulatorjev praviloma vključuje tudi matematične modele tovrstnih sistemov);
 - mikroelektronika (temelji na zelo zahtevnih tehnoloških postopkih, pri katerih je raba matematičnih modelov neizogibna);
 - ekonomija (makro- in mikroekonomski modeli omogočajo zanesljivejša napovedovanja in utemeljeno odločanje);
 - farmacevtska industrija (rezultati modeliranja lahko prispevajo k hitrejšemu razvoju zdravila in zmanjšajo število potrebnih poskusov in vivo);
 - medicina (s pomočjo matematičnih modelov je mogoče opisati oz. pojasnjevati delovanje srca in ožilja, izmenjavo plinov v pljučih, električne lastnosti celičnih membran, mehanske lastnosti mišic, nevronske sisteme, genetiko pa tudi dinamični razvoj populacij, epidemiološke pojave in še bi lahko naštevali).

Opišimo nakazano problematiko nekoliko nadrobneje v kontekstu t. i. sistemskega pristopa k modeliranju, pri čemer naj citirana literatura omogoči zainteresiranim možnosti nadaljnega pridobivanja informacij o obravnavanem področju.

Metodologija

Metodologijo reševanja problemov z modeliranjem¹⁻⁶ in simulacijo⁷⁻¹³ lahko opredelimo oz. predstavimo glede na različna merila, ki pa so nemalokrat tudi prepletena oz. soodvisna, kar pravzaprav ni presenetljivo, če se zavedamo tesne povezanosti oz. prepletenosti značilnih dejavnosti, ki jih pri tem izvajamo. Merilo lahko predstavlja način pridobivanja informacij oz. njihova oblika, način izgradnje modela, oblika modela, ki jo uporabljamo, pa tudi način eksperimentiranja z modelom.

Vsekakor moramo poudariti, da je *gradnja modela vedno iterativni postopek*, ki zahteva večkratno obravnavo posameznih faz modeliranja. Med *faze oz. korake modeliranja* uvrščamo aktivnosti, kot so:

1. analiza in zbiranje podatkov o delovanju obravnavanega sistema, ki pogosto vključuje tudi izvajanje poskusov in meritev;
2. funkcionalna opredelitev in definiranje namena uporabe modela;
3. izgradnja modela ob upoštevanju različnih omejitev;
4. reševanje modela oz. eksperimentiranje z modelom;
5. vrednotenje in verifikacija.

Lahko bi tudi rekli, da so izhodiščne aktivnosti usmerjene k iskanju odgovora na vprašanje, *ZAKAJ* se odlo-

čamo za gradnjo modela (1. in 2. korak). Sledi iskanje odgovora na vprašanje, *KAJ* so ključni kazalci obravnavanega sistema, ki bi jih želeli vključiti v model (1. in 2. korak). Končno pa moramo odgovoriti tudi na vprašanje, *KAKO* bomo model zgradili in kakšne omejitve moramo ali želimo pri tem upoštevati (3. korak). Zelo pomembna koraka načrtovanja modela sta tudi vrednotenje in verifikacija, ko v kontekstu eksperimentiranja z modelom njegove odzive primerjamo z realnim procesom. Pri tem je verifikacija po navadi lažji del naloge, saj se nanaša na preverjanje korektnosti realizacije modela, odpravljanje napak, ki so npr. nastale pri prenosu modela v novo okolje (npr. v računalniško datoteko) in podobno, medtem ko mora vrednotenje odgovoriti na vprašanje o kakovosti modela. Pri tem lahko ugotovimo, da pogosto med samim modeliranjem lahko ustvarimo le delno vrednotenje, medtem ko lahko zagotovi končno oceno oz. vrednotenje šele dejanska uporaba modela.

Poudariti je potrebno, da *vsak model*, ne glede na to, kako skrbno ga načrtujemo, do določene mere *odstopa od realnosti*. Vedno namreč obstajajo določene *omejitve pri pridobivanju informacij*. Misel je sorazmerno preprosto razumljiva, če se spomnimo situacije na Sliki 2, kjer smo nakazali eksperimentalni okvir, znotraj katerega smo se osredotočili na opazovanje določenih pojavov v sistemu.

Vzemimo kot primer opazovanje populacije bakterij. Če se vprašamo, kako hitro se bo pri izbranem vzorcu njihovo število podvojilo, bomo morda v ta namen izvedli eksperiment, pri katerem bomo na opazovanem vzorcu spremljali njihovo število v izbranih časovnih presledkih in rezultate štetja beležili. Rezultati štetja seveda praviloma niso 100-odstotno zanesljivi, vendar za prakso po navadi povsem zadošča ocena velikostnega razreda števila bakterij oz. njihova gostota.

V fazi izgradnje modela bomo skušali opazovane spremembe opisati npr. z ustreznimi enačbami. Če se bodo rezultati reševanja enačb dobro ujemali z izvedenimi eksperimenti, bomo na model gledali z zaupanjem in ga morda uporabili za to, da bi ocenili, kako dolgo se mora opazovana kultura razvijati, da se število osebkov poveča za faktor 10. Model bomo torej povsem uspešno uporabljali, čeprav zanesljivo ne napoveduje natančnega števila bakterij v opazovani kulturi.

Opozoriti moramo tudi na omejitve v predikcijskih sposobnostih modela glede na mehanizme, ki smo jih vgradili v model ob upoštevanju namena uporabe modela. Če pri gradnji modela in izvedenih eksperimentih nismo vzeli v obzir npr. možnosti spreminjanja temperature, pri kateri poteka razvoj opazovane populacije, potem seveda model ne more odgovoriti, kaj se bo dogajalo z razvojem osebkov, če temperatura pade za 30 stopinj.

Zavedati pa se moramo tudi dejstva, da si v splošnem zelo natančnega in posledično kompleksnega modela tudi ne želimo. Takšen model bi vključeval veličine in parametre, ki povsem nebitveno vplivajo na dogajanje, ki ga opisujemo, zahteval pa bi določanje ogromnega števila parametrov in povezav, ki jih pogosto niti oceniti ne moremo oz. ne znamo. Poleg te-

ga postane tudi uporaba takšnega modela neprimer- na oz. nepraktična, saj se čas izračunov s kompleks- nostjo modela lahko zelo podaljša.

Tako drži trditev, da je pravzaprav najboljši čim eno- stavnejši model, ki na pregleden in učinkovit način vključuje vse bistvene vplive dogajanja v procesu, in sicer *glede na namen uporabe modela*. Namen upo- rabe modela je torej tisti ključni element, na katerega nikakor ne smemo pozabiti. Pomembno pri tem se- veda je, da vse poenostavitve, ki smo jih pri modelira- nju uvedli, tudi ustrezno opišemo, saj predstavljajo informacijo o omejitvah, ki se jih moramo zavedati pri rabi modela.

Oblike modelov

Oblike modelov so odvisne od različnih dejavnikov. Glede na način uresničitve ločimo med:

- fizičnimi in
- abstraktnimi.

Abstraktne pa nadalje delimo na miselne, verbalne (opisne) in simbolične, ki so lahko logični oz. mate- matični. Čeprav ne gre podcenjevati pomena nobe- ne od nakazanih možnosti, pa lahko ugotovimo, da imajo zaradi svoje opisne eksaktnosti in ponovljivo- sti pri interpretiranju prav poseben pomen ravno ma- tematični modeli, ki jim bomo zato v nadaljevanju na- menili največ pozornosti.

Modele definirajo tudi značilnosti pojavov, ki jih opa- zujemo. Glede na to merilo bi lahko ločili npr. med statičnimi (ki so rezultat opazovanja procesov, ki se s časom ne spreminjajo) in dinamičnimi modeli (kjer so časovne spremembe izrazite), naključnimi in de- terminističnimi, linearnimi in nelinearnimi, modeli, pri katerih se parametri s časom ne spreminjajo ter časovno spremenljivimi modeli in podobno.

Na obliko modela lahko vpliva tudi način opazovanja problema. Tako ločimo med časovno zveznimi in dis- kretnimi modeli. V obeh primerih je zelo pogosto ne- odvisna spremenljivka čas (ki je najbolj naravna ne- odvisna spremenljivka). Pri zveznih modelih predpo- stavljamo, da se le-ta zvezo večja in pri poljubni iz- brani vrednosti te neodvisne spremenljivke lahko do- ločimo tudi veličine opazovanega problema. Časov- no diskretne predstavitve pa so nastale kot posledica opazovanja oz. merjenja določenih veličin v izbranih časovnih presledkih. V takšnih primerih se neodvi- sna spremenljivka spreminja korakoma, veličine v mo- delu pa so tudi definirane le pri takšnih diskretnih korakih. Tovrstna oblika podatkov je zelo priročna za računalniško obravnavo. Poznamo tudi oblike dis- kretnih modelov, kjer časovni presledki opazovanja niso nujno med seboj enaki, temveč so odvisni od določenih značilnih sprememb v stanjih sistema, ki jih po navadi imenujemo dogodki. V takšnih prime- rih neodvisno spremenljivko čas nadomesti neodvi- sna spremenljivka dogodek. Govorimo o dogodkov- no usmerjenih modelih. Modele sistemov pa pogo- sto preoblikujemo tudi tako, da (ob uporabi ustreznih matematičnih transformacij) nadomestimo neodvisno spremenljivko čas z ustrezno opredeljeno frekvenco (v splošnem je lahko tudi kompleksna veličina). Po-

men takšnih različnih predstavitev modelov je dvo- jen. Po eni strani lahko na osnovi posameznih oblik zelo učinkovito izluščimo določene informacije o opa- zovanem procesu oz. izvajamo analizo sistema, po drugi strani pa so določene oblike modela prav po- sebno priročne tudi pri izvajanju specifičnih izraču- nov, pri reševanju modelov, pri sintezi in podobno.

Kadar opazujemo oblike matematičnih modelov raz- ličnih sistemov, lahko ugotovimo, da je mogoče zelo različne pojave nemalokrat opisovati na praktično identičen način. V takšnih primerih govorimo tudi o *analognih modelih* (in o analognih sistemih). Pomen le-teh je zelo velik, saj odpira možnosti enovite obrav- nave sistemov ne glede na področje, s katerega pro- blem izhaja. Poenostavljeno povedano bi lahko rekli, da je mogoče uporabiti enako metodologijo gradnje modelov, enaka orodja analize in reševanja modelov in celo sinteze npr. pri opazovanju medicinskih pro- blemov, farmacevtskih sistemov, bioloških in sociolo- škkih pojavov pa tudi npr. problemov s področja teh- niških ved.^{1,2}

Pristopi k snovanju modelov

K matematičnemu modeliranju lahko pristopimo v glavnem na tri značilne načine: *teoretično, eksperimen- talno ali s kombinacijo obeh pristopov*.

Bistvo teoretičnega modeliranja je razčlenitev obrav- navanega procesa na čim enostavnejše podsisteme. Povezave med slednjimi pa nato določimo na osnovi ravnotežnih enačb in zakonov z ustreznega področ- ja. Omenjene povezave med podsistemi so v tehnič- nih znanostih relativno dobro poznane, pri tako ime- novanih mehkih znanostih (družboslovje, sociologi- ja, nemalokrat pa v to skupino lahko uvrstimo tudi različne biološke pojave), kjer je neraziskanih meha- nizmov še mnogo, pa so lahko resen problem oz. izziv.

Teoretično modeliranje zahteva zelo poglobljeno in podrobno poznavanje modeliranega procesa, zato je sodelovanje problemskega strokovnjaka v postopku modeliranja nujno. Važna lastnost teoretičnih mo- delov je, da jih lahko uporabimo tudi za podobne pro- bleme ob ustrezni spremembi parametrov. Prav tako je pomembno, da lahko tovrstne modele uporabljamo že v fazi planiranja in načrtovanja nekega proce- sa in pa povsod tam, kjer meritve na procesu oz. eks- perimentiranje s sistemom iz kakršnega koli vzroka niso možne ali pa so nezaželene in bi njihovo število želeli ustrezno zmanjšati.

O identifikaciji ali eksperimentalnem načinu modeli- ranja^{14, 15} pa govorimo v primerih, kadar postopek vključuje dejavnosti, kot so izbira primernega testne- ga signala, eksperimentiranje s sistemom in izvajanje meritev odzivov sistema in gradnja modela na osnovi algoritmiziranih numeričnih postopkov. Pri tovrstnem pristopu mora torej sistem, ki ga modeliramo, že ob- stajati, imeti moramo možnost za izvajanje dovolj ka- kovostnih meritev, ki bodo zagotovile sorazmerno po- gost zajem podatkov oz. dovolj majhen čas vzorče- nja, poleg tega pa je zelo pomembna tudi izbira test- nih signalov, ki morajo biti dovolj frekvenčno bogati,

da vzbudijo vsa stanja sistema. V tovrstnih primerih želimo določiti matematično strukturo in njene parametre tako, da bi bili odzivi modela čim bolj podobni merjenim pri enakih vhodnih signalih. Zanimajo nas le vhodno-izhodne povezave, ne pa tudi mehanizmi, ki jih povzročajo. V nasprotju s teoretičnimi modeli so številne metode identifikacije dobro algoritmizirane. So sorazmerno enostavne in jasne ter dajejo kot rezultat največkrat linearne modele sorazmerno nizkega reda, ki upoštevajo tudi vplive okolice, saj temeljijo na izmerjenih signalih. Uporabljamo jih lahko tudi na področjih, kjer je teoretično modeliranje problematično, zavedati pa se moramo, da na osnovi tako zgrajenih matematičnih modelov ne dobimo nobene informacije o fizikalnem, kemijskem ali biološkem ozadju problema. Dobljeni modeli so zato uporabni le kot celota.

Da bi izkoristili sorazmerne prednosti teoretičnega modeliranja in identifikacije ter omilili potencialne težave, v praksi nemalokrat uporabljamo kombinacijo obeh pristopov. Pri tem strukturo modela pogosto opredelimo s teoretičnim pristopom, medtem ko (vsaj nekatere) parametre lahko ocenimo z eksperimentalnim modeliranjem. V povezavi s takšnim načinom gradnje modelov večkrat uporabljamo tudi različne postopke optimizacije, ki zagotavljajo izbiro neznanih parametrov na takšen način, da so odzivi modela kar najbolj podobni odzivanju realnega procesa.

Opisani načini modeliranja so značilni za t. i. časovno zvezne in tiste časovno diskretne predstavitve, ki so povezane s periodičnim vzorčenjem signalov. Pri diskretnih dogodkovnih modelih pa nemalokrat uporabljamo nekoliko drugačne strategije, ki so povezane tudi z izbranim formalizmom. Enega med njimi npr. predstavljajo t. i. Petrijeve mreže. Primerne so za modeliranje procesov, ki imajo značilnosti asinhronih operacij, konkurenčnosti, konfliktov in možnosti blokiranja izvajanja procesa. Sestavljajo jih štirje značilni elementi: položaji, prehodi, usmerjene povezave in žetoni.^{12, 13}

Omenimo še nekatere posebne oblike predstavitev različnih procesov, ki so tudi tesno povezane z načinom načrtovanja modelov. Uveljavile so se v novjšem času predvsem kot posledica opazovanja dogajanja v živih organizmih. Lahko bi rekli, da je narava spodbudila znanstvenike k raziskovanju in posnemanju mehanizmov, ki so se izkazali kot uspešni pri reševanju zapletenih problemov. Med takšne zagotovo lahko uvrstimo delovanje možganov in živčevja, sposobnosti odločanja na osnovi neeksaktnih (mehkih) podatkov, sposobnost evlucijskega razvoja in podobno. Rezultate tovrstnih naporov pogosto uvrščamo na področje t. i. umetne inteligence.

Tako je prišlo do razvoja t. i. nevronske mreže,¹⁶⁻¹⁸ ki so posebej primerne pri opisovanju zapletenih nelinearnih sistemov. Gre za množico povezanih funkcij, katerih vsako lahko predstavimo kot nekakšen nevron z ustreznimi povezavami. Seveda je potrebno poudariti, da je takšna matematična interpretacija silno poenostavljena, zato je sposobna tudi bistveno manjših prilagoditev. Nevronske mreže bi lahko, glede na prej opisane pristope k modeliranju, uvrstili med identifikacijske metode.

Mehki modeli (fuzzy models)¹⁹⁻²² pa so ena od možnosti za opisovanje različnih procesov na osnovi t. i. mehkih množic. Le-te se razlikujejo od ostrih predvsem po tem, da opazovani element lahko z določeno mero pripada več množicam hkrati. Ilustrirajmo idejo na zelo preprostem primeru. Skušajmo razvrstiti ljudi v dve skupini, med visoke in nizke. Če postavimo mejo, npr. 180 cm, potem lahko vse ljudi, ki so višji od 180 cm, uvrstimo v skupino visoki, ostale pa v skupino nizki. Vsak človek je tako lahko pripadnik ene same množice. Če pa bi o tem, ali je določena oseba visoka ali nizka, spraševali svojega prijatelja, pa razvrščanje zelo verjetno ne bi sovpadalo s prej predstavljenim merilom. Prijatelj bi lahko določeno dekle ali fanta, ki meri 170 cm, tudi uvrstil v skupino visokih. Po drugi strani pa bi kakšen košarkar lahko enega ali celo oba uvrstil v skupino nizkih. Tovrstno razmišljanje lahko interpretiramo kot pripadnost množicam visoki in nizki. Medtem ko tiste nad 180 cm uvrstimo med visoke v 100 % (s pripadnostjo 1), pa tisti s 170 cm pripadajo visokim z utežjo 0,8, z utežjo 0,2 pa pripadajo delno tudi nizkim.

Zelo živahen je razvoj tudi na področju evlucijskega računanja,²³⁻²⁵ ki skuša posnemati uspešnost evlucijskega izbora. Med najbolj poznanimi so t. i. genetski algoritmi, ki bi jih lahko uvrstili med postopke optimiranja. Njihova kakovost v primerjavi npr. z gradientnimi metodami je predvsem v tem, da so dokaj uspešni tudi v primerih, ko je število parametrov, ki jih optimiramo, veliko.

Kvalitativno in na znanju temelječe modeliranje in simulacija je tudi eno od razvijajočih se področij. Vedenje o določenem sistemu je včasih zaradi njegove narave, kompleksnosti in/ali delne nedoločenosti oz. nepopolnosti praktično nemogoče predstaviti v (samo) matematični obliki.^{25, 26} Kljub temu nas vsakodnevne izkušnje učijo, da smo se ljudje sposobni kar uspešno znati tudi v takšnih situacijah. V takšnih primerih je navadno bolj primerna uporaba simbolične, ne pa numerične obravnave problema. Ker gre v tovrstnih primerih pogosto za posnemanje učinkovitega obnašanja človeka - eksperta na določenem področju, so programska okolja z ustreznimi definiranimi sestavnimi deli poimenovali ekspertni sistemi (ES). V najpreprostejši obliki lahko ES sestoji samo iz določene zbirke znanj, ki je poznana tudi kot baza znanj in programa, ki uporablja podatke iz realnega sistema zato, da pride do določenih zaključkov. Ta program imenujemo mehanizem za sklepanje. Nekatere definicije ES pa vključujejo tudi zahtevo, da mora biti ES sposoben razložiti svojo pot razmišljanja oz. sklepanja. Ob predpostavki, da sta mehanizem za sklepanje in baza znanj povsem ločena, bi bilo mogoče povsem izprazniti bazo znanj ter vstaviti oz. vgraditi novo znanje s kakšnega drugega področja. Prazni ekspertni sistem imenujemo tudi školjka ali lupina. Eden prvih ES je bil MYCIN za diagnosticiranje bakterijskih okužb, ki je uporabljal pravila kot npr.:

ČE

1. je osnova kulture kri in
2. identiteta kulture ni zanesljivo poznana in
3. je morfologija organizma paličasta in
4. ima bolnik visoko temperaturo

POTEM obstaja majhna verjetnost (0,2), da je organizem »ta in ta«.

Ker pravila niso uporabna v vsakem primeru, je podan tudi faktor zanesljivosti podanega odgovora. Faktorje zanesljivosti so določali na različne načine, od uporabe verjetnostne teorije pa do mehkega sklepanja.

Do sedaj smo nanizali že cel kup informacij o načinih modeliranja in o oblikah modelov, ki jih pri tem lahko uporabljamo. Ilustrirajmo (vsaj delno) nakazano metodologijo z nekaj zelo preprostimi primeri s področja razvoja skupin osebkov oz. populacij, kakor takšnim skupinam tudi pravimo, ter s področja farmakokinetike.

Primer: Dinamični populacijski modeli

Problematika spreminjanja velikosti določene populacije je področje, ki je zelo zanimivo tako za vlade in gospodarstvenike, ekonomiste in komercialiste kot tudi za biologe, farmacevte in zdravnike.^{1, 2, 4, 7, 12} Pri tem lahko opazujemo prebivalce določene države ali regije, razširjenost živalskih oz. rastlinskih vrst ali pa razvoj mikroorganizmov. Vse našete možnosti lahko zelo močno vplivajo na gospodarski razvoj posameznih območij.

Eden prvih in pogosto omenjanih poskusov s tega področja temelji na idejah, ki jih je predstavil angleški ekonomist Thomas Malthus v svojem članku z naslovom »An Essey on the Principle of Population«, ki je bil objavljen že davnega leta 1798. Opišimo razmišljanje, ki nas pripelje do enega številnih možnih zapisov populacijske problematike.

Če označimo z $N(t)$ celotno število prebivalstva neke dežele v času t , potem lahko v kratkem časovnem intervalu, npr. Δt , predpostavimo, da je število rojstev in smrti sorazmerno trenutnemu številu prebivalstva in časovnemu intervalu, torej:

$$\begin{aligned} \text{število rojstev} &= \alpha N(t) \Delta t \\ \text{število smrti} &= \beta N(t) \Delta t, \end{aligned}$$

kjer sta α in β dve konstanti. Prirastek števila prebivalcev $\Delta N(t)$ v časovnem intervalu Δt lahko torej opišemo kot:

$$\begin{aligned} \Delta N(t) &= \alpha N(t) \Delta t - \beta N(t) \Delta t = \\ &= (\alpha - \beta) N(t) \Delta t = \gamma N(t) \Delta t. \end{aligned} \quad (1)$$

Lahko bi rekli, da enačba (1) predstavlja *ravnotežno enačbo* opazovanega problema. Preoblikujmo jo tako, da jo delimo z Δt in tvorimo limitu, kot kaže enačba (2):

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Delta N(t)}{\Delta t} = \frac{dN(t)}{dt} = \gamma N(t). \quad (2)$$

Tako smo dobili *matematični model* obravnavanega problema v obliki navadne, linearne diferencialne enačbe prvega reda. Govorimo tudi o *dinamičnem matematičnem modelu*, saj opazujemo spremembo določene veličine, v tem primeru število prebivalcev $N(t)$, v odvisnosti od časa. Za opis dinamičnih sistemov, tj. sistemov, katerih veličine se spreminjajo s ča-

som, moramo torej uporabiti diferencialne oz. diferencialne enačbe. V tem primeru algebrske relacije ne zadoščajo. Z rešitvijo matematičnega modela, ki jo lahko zapišemo v obliki:

$$N(t) = N_0 e^{\gamma t}, \quad (3)$$

bomo lahko napovedovali spremembe števila prebivalcev na določenem ozemlju, če seveda določimo tudi konstanti N_0 in γ . V ta namen uporabimo statistične podatke o številu prebivalcev v ZDA v letih 1790 in 1800 (štetje prebivalcev se izvaja vsakih 10 let), kot je prikazano v Razpredelnici 1.

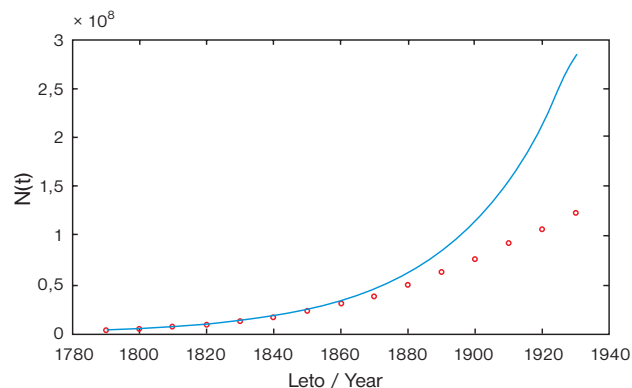
Razpr. 1. Spreminjanje števila prebivalcev v ZDA (v milijonih).

Table 1. Number of inhabitants in USA (in millions).

Leto Year	Število prebivalcev v ZDA ($\times 10^6$) No. of inhabitants in USA (in millions)
1790	3,9
1800	5,3
1810	7,2
1820	9,6
1830	12,9
1840	17,1
1850	23,2
1860	31,4
1870	38,6
1880	50,2
1890	62,9
1900	76,0
1910	92,0
1920	106,5
1930	123,2

Število prebivalcev bomo pričeli opazovati leta 1790. Označimo ta čas kot čas $t = 0$, tj. pričetek opazovanja našega problema, ko velja $N(t = 0) = N_0 = 3,9 \cdot 10^6$. S tem smo že določili prvo od iskanih konstant. Drugo dobimo iz naslednjega podatka, tj. podatka o številu prebivalcev leta 1800, ki ga vstavimo v enačbo (3). V opazovanem primeru je $\gamma = 0,3067$.

Sedaj je rešitev matematičnega modela popolnoma določena. Uporabimo jo lahko za napovedovanje, kot je ilustrirano na Sliki 3. Pri tem smo napoved modela prikazali z zvezno krivuljo, rezultati štetja pa so v razmiku desetih let prikazani s krožci.



Sl. 3. Napoved modela Thomasa Malthusa (izvlečena krivulja) v primerjavi z rezultati štetja (krožci).

Figure 3. Prediction of Thomas Malthus' model (solid line) in comparison with the counting results (circles).

Iz podanih rezultatov je razvidno, da obstaja nekaj časa relativno dobro ujemanje napovedi modela z dejanskim stanjem. Leta 1850 je npr. pogrešek še manj kot 6 %. Toda v letu 1890 naraste že preko 30 % in uporabnost modela postane dokaj vprašljiva. Če nekoliko natančneje analiziramo lastnosti dobljenega rezultata, lahko ugotovimo, da matematični model v splošnem omogoča nastop treh značilnih situacij, ki so ilustrirane tudi na Sliki 4:

$\gamma > 0$... število prebivalstva eksponentcialno narašča,
 $\gamma < 0$... število prebivalstva eksponentcialno upada,
 $\gamma = 0$... število prebivalstva stagnira.

Ker je v našem primeru $\gamma > 0$, model napoveduje eksponentcialno rast prebivalstva. Takšna predpostavka je seveda dokaj vprašljiva, če upoštevamo, da obstaja mnogo omejitev, ki preprečujejo takšno dogajanje. Mednje zagotovo sodijo omejena količina energije in hrane, ki jo je mogoče pridelati na določenem ozemlju, prostorske omejitve in še številni drugi faktorji.

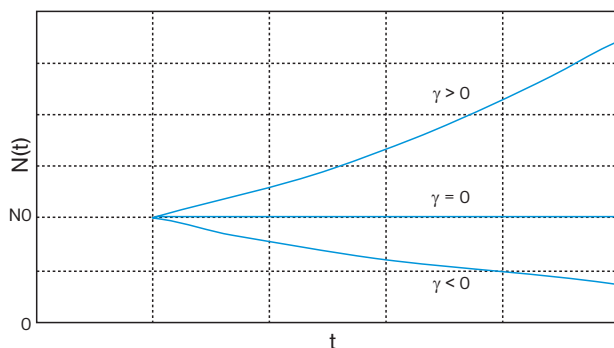
Tako je leta 1837 Verhulst predlagal modifikacijo Malthusovega modela, ki bi upoštevala tudi t. i. »faktor naseljenosti«. Predpostavil je, da obstaja neka zgornja limita, npr. N_∞ , do katere lahko naraste število prebivalstva. Za spremembo populacije $dN(t)/dt$ je predpostavil, da je sorazmerna:

- trenutnemu številu prebivalstva $N(t)$ in
 - deležu še nerojenega prebivalstva $1 - N(t)/N_\infty$.
 Ob upoštevanju teh predpostavk dobimo *korigirani matematični model* v obliki:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \gamma N(t) \left(1 - \frac{N(t)}{N_\infty} \right), \quad (4)$$

katerega rešitev lahko izrazimo kot:

$$N(t) = \frac{N_\infty}{1 + \left(\frac{N_\infty}{N_0} - 1 \right) e^{-\gamma t}}. \quad (5)$$

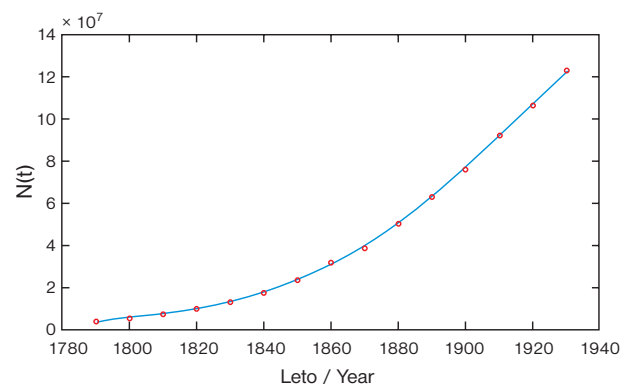


Sl. 4. Vpliv γ na potek eksponentcialne funkcije $N(t) = N_0 e^{\gamma t}$.

Figure 4. The influence of γ to the exponential function $N(t) = N_0 e^{\gamma t}$.

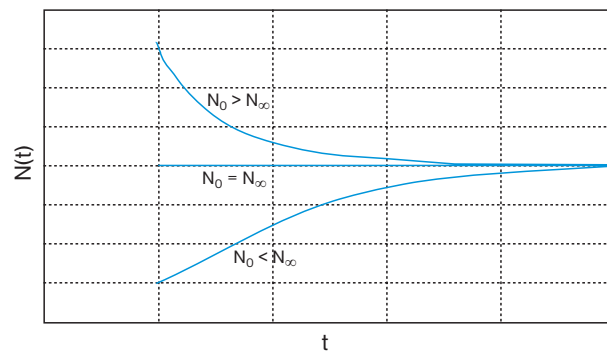
Za reševanje modela moramo poznati tudi vse konstante: $N_0 = 3,9 \cdot 10^6$, izberemo enako kot v prejšnjem primeru; $N_\infty = 197 \cdot 10^6$ je ocenjena limitna vrednost števila prebivalstva; $\gamma = 0,314$ pa lahko določimo iz podatkov za leto 1800, ki jih upoštevamo v enačbi (5).

Primerjajmo ponovno rezultate štetja z napovedjo modela, kot je prikazano na Sliki 5. Poleg tega so na Sliki 6 ilustrirane situacije, ki nastopijo, če je izhodiščno število prebivalcev večje, manjše ali enako pričakovani limitni vrednosti.



Sl. 5. Napoved modela Verhulsta (izvlečena krivulja) v primerjavi z rezultati štetja (krožci).

Figure 5. Prediction of Verhulst's model (solid line) in comparison with the counting results (circles).



Sl. 6. Vpliv začetnega stanja na potek funkcije $N(t)$.

Figure 6. The influence of initial condition to the function $N(t)$.

Na osnovi prikazanih rezultatov lahko ugotovimo, da obstaja dobra korelacija med modelom in dejansko situacijo za zelo široko obdobje nad 100 let. Če bi še razširili časovno os opazovanja, bi seveda lahko ugotovili, da se po letu 1930 model prične oddaljevati od realnosti. Verhulst je napovedal kot limitno vrednost 197 milijonov, toda število prebivalcev je že prešlo 300 milijonov. Najbrž pa je tudi nekoliko nerealno pričakovati, da bi model lahko zanesljivo napovedoval za tako široko obdobje.

Zakoni, ki se jim podrejšajo tovrstni pojavi, so v splošnem zelo zapleteni in morajo upoštevati tudi migracijske tokove, tehnološki ter socialno-ekonomski razvoj in še številne druge vplive. Navadno tudi vanje ni mogoče vključiti vplivov katastrofalnih okoliščin, kot so potresi, poplave, epidemije in podobno. Uporabnost tovrstnih modelov je zanesljivo vedno časovno omejena in zahteva stalno popravljanje in vnašanje vplivov novo nastalih razmer.

Kaj lahko ugotovimo na osnovi prikazanega primera?

- Modeliranje je potekalo *ciklično*, kjer smo opazene slabosti prvega koraka načrtovanja (rast prebivalstva je limitirala proti neskončnosti) izboljšali v drugem koraku in s tem zagotovili bistveno boljše ujemanje z rezultati štetja.
- Čeprav *model ni popoln* (saj smo iz obravnave izključili številne pojave), kaže v zelo širokem obdobju dobro ujemanje z rezultati štetja. S sprotnim prilagajanjem glede na podatke, ki so na voljo, bi njegovo napovedno moč zagotovo lahko še izboljšali.
- Metodologija, ki smo jo uporabili, temelji na opazovanju ravnotežnih razmer v obravnavanem sistemu. Model smo torej razvijali na *teoretičen način*.
- Rezultat modeliranja je bil po obeh korakih načrtovanja *zvezni dinamični model*, saj z njegovim reševanjem lahko napovedujemo časovno-odvisne spremembe v sistemu pri poljubno izbrani vrednosti neodvisne spremenljivke, pri čemer se tudi število prebivalcev spreminja zvezno.
- Če bi želeli opisati *lastnosti* sistema oz. obeh modelov še nekoliko natančneje, bi lahko rekli, da smo pri opisu obeh modelov predpostavljali, da gre za *proces prvega reda* (najvišji odvod opazovane veličine je prvi odvod). V prvem koraku smo za opis uporabili *linearni model* (linearno diferencialno enačbo), v drugem koraku pa je izboljšava zahtevala opis sistema v obliki *nelinearnega modela*. Ker kaže odziv prvega modela tendenco naraščanja preko vseh meja, lahko zaključimo, da je *model nestabilen*, medtem ko je rezultat drugega koraka načrtovanja *stabilen*.
- Omenimo tudi, da smo v tem primeru modela *reševali analitično*. V nadaljevanju pa bomo opisali tudi simulacijski način reševanja, ki ga navadno realiziramo računalniško.
- Poudarimo, da lahko podoben pristop k modeliranju, analizi in reševanju modelov uporabimo tudi v primerih, ko osebkni opazovane populacije niso ljudje. Področje *biotehnologije in pridobivanja bioloških zdravil* npr. v veliki meri sloni prav na populacijskih dinamičnih modelih. Z določenimi dodatnimi razširitvami pa je ideja mogoče uporabiti tudi pri opazovanju različnih *epidemioloških pojavov*.

Primer: Modeliranje režima odmerjanja zdravila

Eno temeljnih vprašanj, s katerimi se ukvarja farmakokinetika, je, kako se zdravilo, ki ga je bolnik prejel (zaužil, dobil prek injekcijske igle neposredno v žilo ...) absorbira oz. izloča iz telesa. Sistem, ki je pri tem pogosto (ne vedno) osrednjega pomena, je plazma oz. količina (koncentracija) zdravila v njej. Pomembna dejstva, ki zadevajo tovrstno problematiko, so:

- zdravilo je neučinkovito, če je koncentracija zdravila v plazmi prenizka;
- previsoka koncentracija zdravila v plazmi ima pogosto neželene učinke (toksičnost, prebavne motnje, glavobol ...);

- zaželeno, priporočljivo oz. primerno je enakomerno odmerjanje zdravila (interval dajanja pripravka je konstanten);
- odmerek zdravila (začetni in vzdrževalni) mora biti primerno izbran.

Če poznamo vrednost količine oz. koncentracije zdravila, ki je potrebna, da je zdravilo učinkovito in seveda dopustna odstopanja od te vrednosti, sta bistveni vprašanja, na kateri je potrebno pri načrtovanju režima odmerjanja odgovoriti, kako dolg je primeren interval dajanja zdravila in kako velika mora biti količina zdravila v vsakem odmerku, da bomo dosegli želeno rezultate.

Predpostavimo, da lahko izločanje zdravila opišemo z enostavno diferencialno enačbo prvega reda (učinkovit pristop npr. pri antibiotikih):

$$\frac{dy(t)}{dt} = -ky(t), \quad (6)$$

kjer smo z $y(t)$ označili količino zdravila v plazmi, k pa je neka pozitivna konstanta, ki jo je potrebno eksperimentalno oceniti za vsako zdravilo (oz. tudi za povprečnega človeka) posebej. Predpostavili smo torej, da je hitrost izločanja zdravila premosorazmerna trenutni vrednosti sestave $y(t)$. Številni poskusi so pokazali, da je podana enačba dobra aproksimacija realnega stanja precejšnjega števila zdravil. Ko smo za določeno zdravilo torej določili konstanto k , lahko rešitev modela (6) uporabimo, da določimo funkcijo izločanja. Rešitev lahko (podobno kot v prejšnjem primeru) opišemo kot:

$$y(t) = y_0 e^{-kt} \quad \dots \quad t \geq 0. \quad (7)$$

Glede na enačbo (7) vpeljimo še eno poenostavitveno predpostavko, in sicer, da se zdravilo po dajanju takoj in popolnoma absorbira v plazmo. Ta predpostavka bo seveda bližje dejanski situaciji, če zdravilo vbrizgamo v žilo, kot pa če mora le-to pripotovati v krvni sistem preko prebavne cevi. V enačbi (7) predstavlja torej y_0 količino zdravila, ki jo je bolnik prejel v trenutku $t = 0$, torej ob pričetku jemanja zdravila. Od trenutka $t = 0$ pa do trenutka, ko bolnik vzame naslednji odmerek zdravila, se sestava zdravila v plazmi spreminja v skladu z enačbo (7). Po časovnem intervalu, ki ga označimo s T , je sestava zdravila torej dosegla vrednost $y_0 e^{-kT}$.

Predpostavimo nadalje, da v trenutku $t = T_+$ bolnik prejme naslednji odmerek zdravila y_0 . Tako lahko zapišemo:

$$\begin{aligned} y(T_+) &= y_0 e^{-kT} + y_0 = \\ &= y_0 (1 + e^{-kT}) \quad \dots \quad t = T_+ \end{aligned} \quad (8)$$

Tudi po drugem zaužitem odmerku y_0 se zdravilo izloča v skladu z enačbo (7), le da je bilo v tem primeru začetno stanje enako $y_0 (1 + e^{-kT})$. Tako dobimo za $t \geq T$ opis dogajanja v obliki:

$$y(t) = y_0 (1 + e^{-kT}) e^{-k(t-T)} \quad \dots \quad t \geq T. \quad (9)$$

Če nadaljujemo na ta način, dobimo za $y(nT_+)$

$$y(nT_+) = y_0 (1 + e^{-kT} + e^{-2kT} + \dots + e^{-nkT}). \quad (10)$$

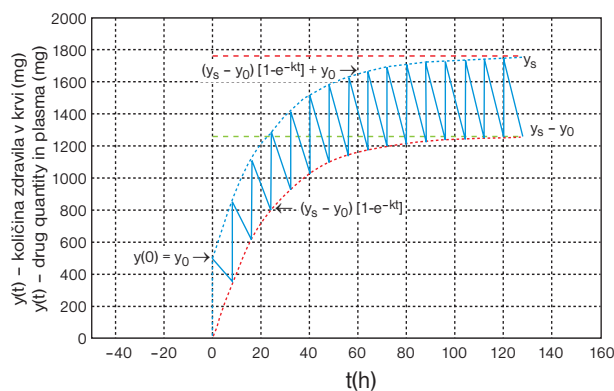
Izraz na desni strani enačbe (10) je geometrijska vrsta. Ko gre $n \rightarrow \infty$, gre izraz na desni proti končni vrednosti y_s , ki jo lahko opišemo z $y_o/(1 - e^{-kT})$.

Opisani model s pripadajočimi rešitvami lahko sedaj uporabimo za določanje:

- primernega časovnega intervala T med dvema odmerkom velikosti y_o pri predpisani končni ravni y_s ;
- velikosti odmerka y_o ki je potreben za doseganje končne ravni y_s pri predpisanih intervalih T jemanja zdravila;
- dogajanja v primeru, da bolnik pozabi zaužiti zdravilo ali pa jemanje le zakasni;
- celotne količine prejetega zdravila.

Razmere za opisani način dajanja zdravila so ilustrirane na Sliki 7, pri čemer smo uporabili naslednje vrednosti parametrov modela:

- $y_o = 500$ [mg] ... velikost prvega in nadaljnjih odmerkov zdravila;
- $T = 8$ [h] ... interval dajanja zdravila;
- $k = 0,0417$ [h⁻¹] ... hitrostna konstanta izločanja zdravila; iz rešitve modela sistema [en. (7)] je očitno, da predstavlja k inverzno vrednost časovne konstante izločanja, torej: $\tau = 1/k = 24$ [h].

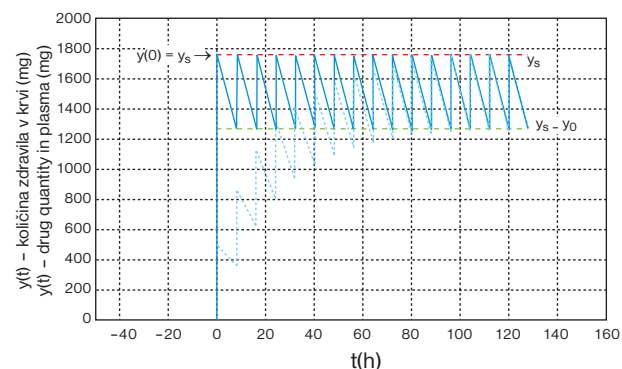


Sl. 7. Spreminjanje količine zdravila $y(t)$ v plazmi pri začetnem odmerku y_o

Figure 7. Profile of drug quantity $y(t)$ in the plasma with initial dose y_o

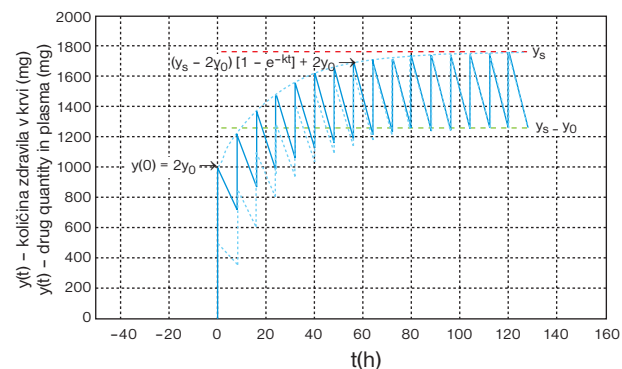
Iz Slike 7 je razvidno, da sestava zdravila v plazmi narašča nihajoče znotraj eksponentialnih ovojnih funkcij $(y_s - y_o) [1 - e^{-kt}]$ in $(y_s - y_o) [1 - e^{-k t}] + y_o$. Vrednosti $y_s - y_o$ in y_s pa nakazujeta spodnjo in zgornjo mejo terapevtskega območja. Potencialno težavo pri takšnem režimu lahko predstavlja sorazmerno dolg čas, preden učinkovina doseže dovolj visoko sestavo, da zdravilo prične učinkovati. Ena od možnosti za skrajšanje tega časa je lahko večji začetni odmerek zdravila, medtem ko so nadaljnji enaki y_o . Predpostavimo, da bolnik zaužije začetni odmerek, ki je kar enak končni želeni vrednosti y_s . Razmere so v primerjavi s prejšnjo situacijo ilustrirane na Sliki 8. Vidimo, da v takšnem primeru takoj preidemo v terapevtsko območje. Težava pri tem so lahko neželeni učinki, zaradi česar je v mnogih primerih ugodnejši kompromis med predstavljenima skrajnostima. Pogosto je izbrana takšna situacija, ko na pričetku vzamemo dvojni odme-

rek, nadaljujemo pa z enojnim. Razmere so ilustrirane na Sliki 9.



Sl. 8. Spreminjanje količine zdravila v plazmi pri začetnem odmerku y_s

Figure 8. Profile of drug quantity $y(t)$ in the plasma with initial dose y_s



Sl. 9. Spreminjanje količine zdravila v plazmi pri začetnem odmerku $2 y_o$

Figure 9. Profile of drug quantity $y(t)$ in the blood with initial dose $2 y_o$

Omenili smo, da je lahko predpostavka o hipni absorpciji zdravila v plazmo tudi vprašljiva, če gre za peroralno jemanje. Kako bi model lahko dopolnili, da bi opisoval tudi dogajanje od dajanja do absorpcije? Predstavimo idejo na primeru uporabe posebne oblike modelov, ki so poznani tudi kot *prostorni modeli*²⁷⁻³¹ in jih pogosto srečujemo na področju farmakologije, biomedicine, ekologije itd., kjer je narava opazovanega procesa primerna za tovrstno predstavitev.

Prostorni modeli predstavljajo posebno skupino modelov dinamičnih sistemov, saj lahko le določene sisteme opišemo na takšen način. Nekaj pomembnejših lastnosti:

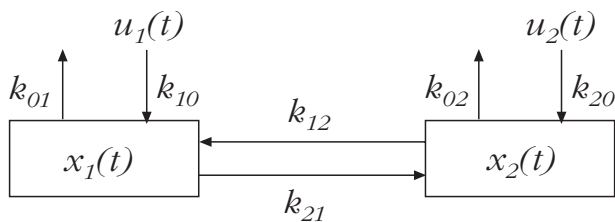
- sestojijo iz končnega števila (homogenih) podsystemov - prostorov, ki so lahko povezani z okolico in med seboj;
- vsakega od podprostorov opisujemo z diferencialno enačbo 1. reda;
- zadnje dejstvo ima za posledico, da s tovrstnim pristopom k modeliranju dobimo model že kar v obliki, ki je zelo primerna za računalniško obravnavo;

- tovrstni modeli so lahko, tako kot sicer dinamični modeli nasploh, linearni oz. nelinearni, časovno nespremenljivi ali spremenljivi, deterministični ali stohastični.

Predstavimo torej obravnavani sistem z dvoprostornim modelom, kot je ilustrirano na Sliki 10. Pri tem smo uporabili naslednje oznake:

- $x_1(t)$... količina učinkovine v prebavnem sistemu (prvo stanje sistema);
- $x_2(t)$... količina učinkovine v krvnem obtoku (drugo stanje sistema);
- $u_1(t)$... količina zaužite učinkovine (prvi vhodni signal);
- $u_2(t)$... količina učinkovine, ki jo bolnik prejme neposredno v žilo (drugi vhodni signal);
- $k_{01}x_1(t)$... izločanje učinkovine iz prvega prostora v okolico;
- $k_{02}x_2(t)$... izločanje učinkovine iz drugega prostora v okolico;
- $k_{12}x_1(t)$... izločanje učinkovine iz prvega prostora v drugega;
- $k_{21}x_2(t)$... izločanje učinkovine iz drugega prostora v prvega.

Pri tem so konstante k_{ij} parametri modela, ki jih je potrebno določiti glede na značilnosti posameznih prostorov in lastnosti same učinkovine.



Sl. 10. Dvoprostorni model.

Figure 10. Two-compartment model.

Ravnotežni enačbi (matematični model) lahko predstavimo v obliki:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -k_{21}x_1(t) + k_{12}x_2(t) + k_{10}u_1(t) - k_{01}x_1(t) \quad (11)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = -k_{12}x_2(t) + k_{21}x_1(t) + k_{20}u_2(t) - k_{02}x_2(t). \quad (12)$$

Vidimo, da smo na takšen način sistem opisali z dvema diferencialnima enačbama, kar bo imelo za posledico, da se bo sestava učinkovine v plazmi v primerjavi s prej uporabljenim modelom odzivala nekoliko zakasnjeno, če bolnik zdravilo použije in enako kot v prvem primeru, če prejme zdravilo intravensko. Model pa omogoča tudi študij kombiniranega načina zdravljenja.

Preden nadaljujemo, se spomnimo še enkrat opisa populacijskega modela, ki smo ga opisali z:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \gamma N(t) \quad (13)$$

in prvega farmakokinetičnega modela, ki je bil definiran kot:

$$\frac{dy(t)}{dt} = -ky(t). \quad (14)$$

Primerjava enačb (13) in (14) nas seveda hitro prepriča, da gre za modela identičnih oblik, le pomen veličin v obeh enačbah je različen. V prvem primeru gre za populacijo, v drugem pa za količino učinkovine v plazmi. Kot smo že omenili, govorimo v takih primerih tudi o *analognih sistemih*.

Reševanje modelov (eksperimentalni okvir modeliranja)

Simulacijo kot metodologijo za analizo in modeliranje sistemov delimo glede na vrste modelov na zvezno, diskretno in kombinirano (hibridno) simulacijo. V današnjem času simulacijo izvajamo predvsem z relativno ceneni digitalnimi računalniki, v minulih desetletjih pa so bili zelo veliko v rabi tudi analogni računalniki.

Zvezna simulacija omogoča simulirati modele, ki jih lahko opišemo z diferencialnimi enačbami. To področje predstavlja najstarejšo pa tudi najnaravnejšo obliko simulacije. Osnovno načelo pri reševanju zvezno simulacijo je uporaba zaporedne integracije diferencialnih enačb toliko časa, da dobimo rešitev. Na osnovi idej zvezne simulacije eksperimentiramo tudi z diskretnimi modeli, ki so poznani kot vzorčni modeli. To pomeni, da se neodvisna spremenljivka čas enakomerno povečuje.

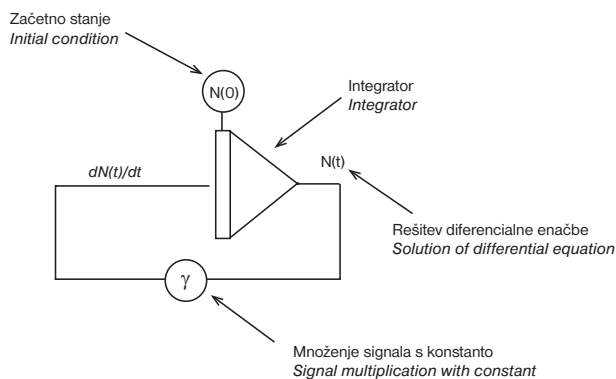
Osnova za zvezno simulacijo nekega modela je posebna grafična predstavitev, ki jo imenujemo splošna simulacijska shema in je pravzaprav neodvisna od uporabljenega računalnika oz. programa. Gradniki simulacijskih shem so bloki, ki ponazarjajo, kako se določena veličina preoblikuje oz. transformira pri prehodu skozi opazovani blok.

Ker so matematični modeli dinamičnih sistemov običajno opisani s sistemom diferencialnih enačb, predstavlja posredna metoda za reševanje diferencialnih enačb osnovni simulacijski pristop. Po tej metodi je potrebno najvišji odvod integrirati tolikokrat, kolikor je njegov red. S tem posredno generiramo vse nižje odvode in samo spremenljivko, tj. rešitev diferencialne enačbe. V tem načinu se skriva bistvo simulacije.

Ilustrirajmo gradnjo splošne simulacijske sheme na primeru preprostega matematičnega populacijskega modela, kot ga opisuje enačba (13).

Ker gre za sistem prvega reda, bomo morali pri gradnji modela uporabiti en integrator. Ko bomo signal, ki predstavlja spreminjanje populacije $[dN(t)/dt]$, integrirali, bomo določili rešitev opazovane diferencialne enačbe. Ideja je ilustrirana na Sliki 11.

Ker splošnonamenski digitalni računalniki ne zmorejo vzporednega računanja (kot npr. elektronska vezja oz. analogni računalniki), je potrebno pri digitalnem reševanju uresničiti diskretizirani opis modela, kar vključuje tudi diskretizacijo neodvisne spremenljivke časa, vzporedni izračun pa nadomestiti z zapo-



Sl. 11. Simulacijska shema populacijskega modela.

Figure 11. Simulation scheme of population model.

rednim. Operacijo integriranja izvedemo numerično (ob uporabi ustrezne numerične metode).

S hitrim tehnološkim razvojem na področju računalništva je prišlo tudi do razvoja mnogih učinkovitih programov, ki uporabniku močno olajšajo delo, tako da se dejansko lahko osredotoči predvsem na reševanje problema samega. V takšnih primerih se nemalokrat prehoda k diskretizirani predstavitvi problema niti ni potrebno zavedati.

Programe, ki omogočajo izvajanje simulacije, bi lahko razdelili glede na obliko modela, ki ga lahko z določenim orodjem rešujemo (zvezni, diskretni, hibridni), včasih pa je primerna tudi delitev glede na področje uporabe. V prvem primeru tako večkrat govorimo o splošnonamenskih simulacijskih sistemih, kjer model opredelimo v obliki diferencialne oz. diferencialne enačbe. V primeru namenskih simulacijskih sistemov pa programi praviloma vključujejo tudi izhodiščne modele preprostejših podsistemov oz. značilnih gradnikov, naloga uporabnika pa je le-te ustrezno povezati glede na obravnavani proces.

Primer: Vpliv čezmerne telesne mase na razvoj zdravstvenih zapletov

Ilustrirajmo uporabo simulacije kot tehnike eksperimentiranja z modelom na nekoliko kompleksnejšem primeru. Prikazati želimo vpliv čezmerne telesne mase na razvoj različnih bolezni, vpliv hujšanja na izboljšavo omenjenih bolezni in posledice, povezane z bolniškim staležem ter hospitalizacijo bolnikov.³²

Svetovna zdravstvena organizacija je že pred desetletjem uvrstila debelost med kronične presnovne bolezni in ugotovila, da ima vse značilnosti epidemije. Močno poveča tveganje za nastanek boleznih srca in ožilja, diabetes, številne rakave bolezni, bolezni skeletno-mišičnega sistema, depresijo in druge. Ocenjujejo, da je za kajenjem drugi največji odstranljivi vzrok smrtnosti.

V naši študiji smo zato želeli ugotoviti, kakšen je vpliv čezmerne telesne mase (PTT) na diabetes tipa 2 (D2), srčno-žilne zaplete (KVZ), mišično-skeletne zaplete (MSZ), depresijo (DP) in rakave bolezni (RO). Z modeliranjem smo skušali ovrednotiti skupni vpliv bole-

zenskih zapletov na število dni bolniškega staleža in hospitalizacije.

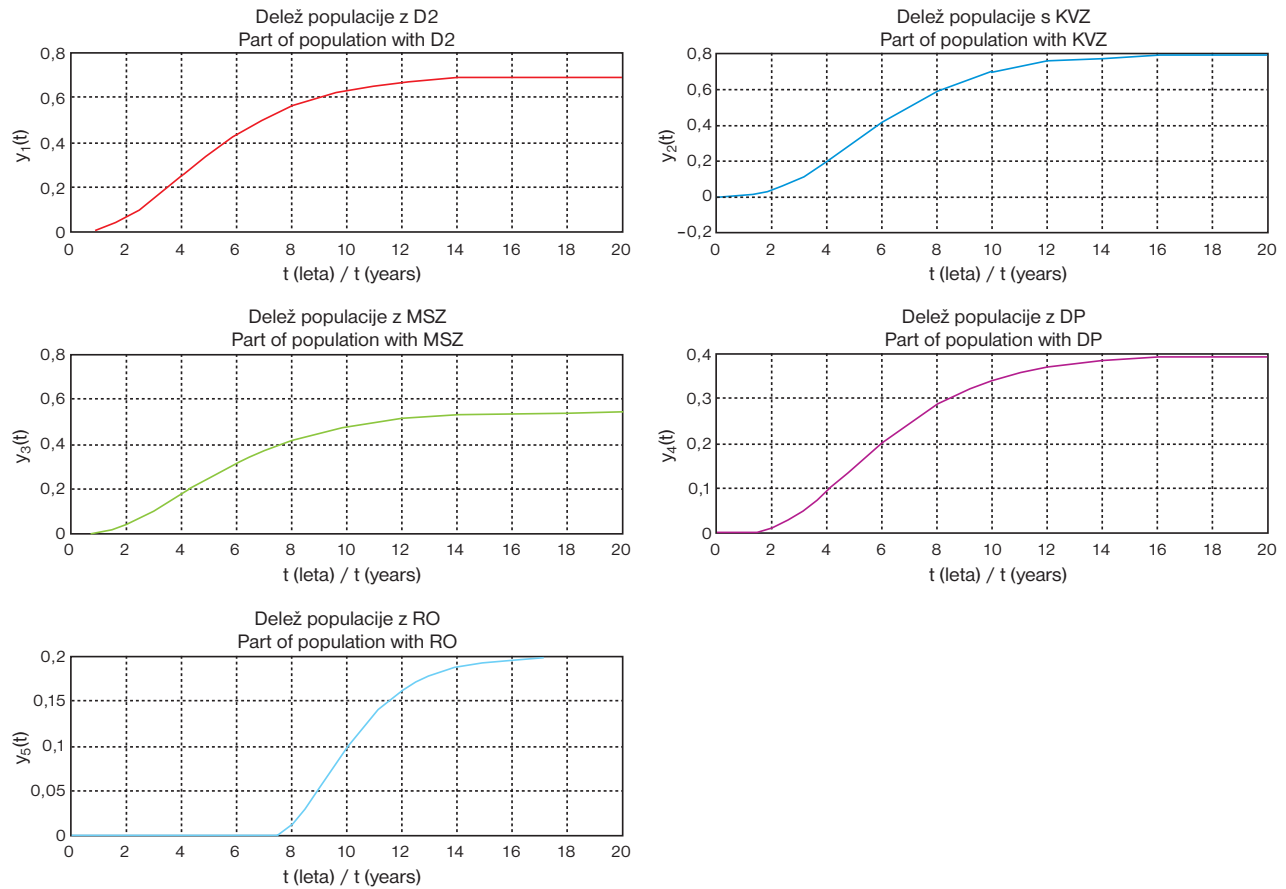
Modeliranje obravnavane problematike smo pričeli tako, da smo upoštevali določene poenostavitvene predpostavke in izhodiščne podatke. Opazovali smo populacijo 164.575 Slovencev z nezdravljeno PTT, katerih indeks telesne mase (ITM) je v povprečju znašal 35. Povprečna starost opazovane skupine je znašala 47 let. Predpostavili smo, da debelost nastopi hipno, to je v času, ko pričnemo spremljati problem.

Postopek modeliranja smo temeljili na štirih poskusih. V prvem smo v model vključili le neposredni vpliv PTT na posamezne zaplete. Na podlagi prevalenčnih podatkov iz strokovne literature smo določili delež ljudi iz opazovane skupine, ki so zboleli za posamezno boleznijo v času petih, desetih oz. dvajsetih let po nastopu debelosti. Tako je pričakovati, da bo v obdobju petih let 35 % ljudi s PTT zbolelo za diabetesom, 30 % za KVZ (za vsaj enim od naslednjih: hipertenzija, dislipidemija, srčno popuščanje, koronarna srčna bolezen, akutni miokardni infarkt, možganska kap in drugi), 25 % za MSZ in 15 % za depresijo. V času desetih let opazovanja bo 62,5 % ljudi zbolelo za D2, 70 % za KVZ, 48 % za MSZ, 34 % za depresijo in 10 % za rakavimi zapleti. V obdobju dvajsetih let opazovanja bo prevalenca diabetesa 70 %, KVZ 80 %, prevalenca MSZ bo 55 %, depresije 40 %, rakavih zapletov pa bo 20 %. Predpostavili smo, da za karcinomom ljudje zbolevali z določeno časovno zakasnitvijo, ki smo jo ocenili na 7 let.

Po izhodiščnih strukturnih ocenah smo v drugem koraku v model vključili tudi vplive t. i. križnih povezav, tj. medsebojnih vplivov posameznih bolezni, seveda tam, kjer le-ti obstajajo. Pri tem smo upoštevali, da praktično vsi bolniki z D2 v daljšem obdobju zbolijo tudi za KVZ, da depresija pospešuje dinamiko razvoja KVZ in da omejena gibalna dejavnost, kot posledica MSZ, povečuje depresijo. Omenjena dejstva smo vključili v podatke kot prispevek k posameznemu zapletu. Pri tem smo vse križne vplive časovno zakasnil, saj potrebujejo določen čas, da postanejo izrazitejši. Razmere so ilustrirane na Sliki 12.

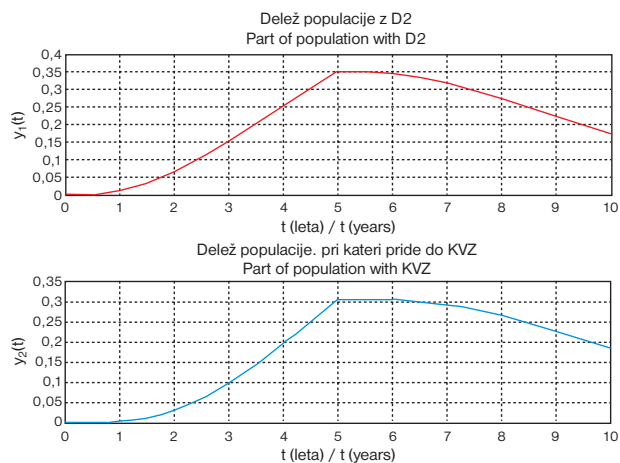
V tretjem koraku smo v model vpeljali hujšanje. Predpostavili smo, da so bolniki po petih letih debelosti v zanemarljivo kratkem času shujšali do primerne telesne mase. Prevalence posameznih bolezenskih zapletov se pri tem ne vrnejo na izhodiščno stanje, pač pa ohranijo določeno vrednost. Pričakovati je, da se bo v petih letih depresija zmanjšala za 65 % s končno prevalenco 5 %, diabetes za 50 % s končno prevalenco 17 %, KVZ za 40 %, s končno vrednostjo 18 % in stanje mišično-skeletnih zapletov za 25 % s končno prevalenco 19 %. Razmere so za primer diabetesa in KVZ ilustrirane na Sliki 13.

Enoletni stroški optimalnega zdravljenja vseh zapletov bolnikov, ki bi uspešno uravnali svojo telesno maso in ohranili določeno prevalenco zapletov, bi, izračunano na osnovi zgrajenega modela, po petih letih normalizirane teže in v časovnem oknu opazovanja desetih let znašali 0,28 % BDP ali 2,97 % letnih sredstev za zdravstvo. Delež sredstev, namenjen zdravljenju diabetesa, bi znašal 19,4 %, KVZ 41,5 %, mišično-skeletnih zapletov 30,3 % in psihiatričnih motenj



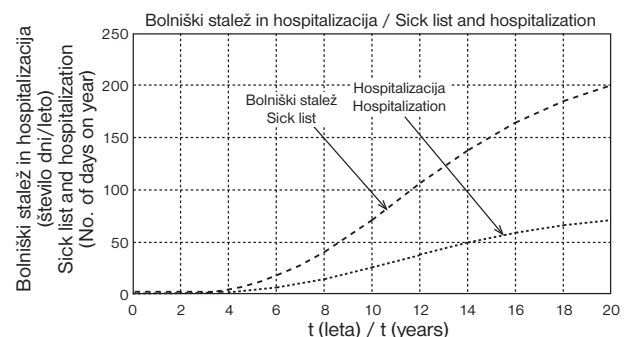
Sl. 12. Vpliv čezmerne telesne mase na potek odvisnih bolezni [$y_1(t)$ – delež ljudi z D2, $y_2(t)$ – delež ljudi s KVZ, $y_3(t)$ – delež ljudi z MSZ, $y_4(t)$ – delež ljudi z DP, $y_5(t)$ – delež ljudi z RO].

Figure 12. The influence of obesity to depending diseases [$y_1(t)$ – part of population with D2, $y_2(t)$ – part of population with KVZ, $y_3(t)$ – part of population with MSZ, $y_4(t)$ – part of population with DP, $y_5(t)$ – part of population with RO]



Sl. 13. Vpliv hujšanja na zmanjševanje prevalence D2 in KVZ.

Figure 13. The influence of slimming to prevalence decreasing of D2 and KVZ.



Sl. 14. Časovni potek bolniškega staleža (črtasta krivulja) in hospitalizacije (pikčasta krivulja) kot posledica vseh zapletov na enega bolnika s čezmerno telesno maso.

Figure 14. Time dependence of sick list (dashed line) and hospitalization (dotted line) as a consequence of all complications of the obese patient.

8,8 %. Stroški bi bili približno štirikrat manjši od stroškov, ki bi sicer nastali pri zdravljenju ljudi s čezmerno telesno maso z zapleti v istem (desetletnem) časovnem oknu opazovanja.

V zadnjem poskusu pa smo ocenili skupni vpliv vseh bolezenskih zapletov na število dni bolniškega staleža in hospitalizacije v časovnem intervalu dvajsetih let. Ocenili smo, da je v dvajsetem letu opazovanja dinamika hospitalizacije za faktor 2,78-krat manjša od bolniškega staleža, kar pomeni v dvajsetih letih 200 dni za bolniški stalež in 72 dni za hospitalizacijo. Pri tem smo v število dni bolniškega staleža vključili tudi invalidsko upokožitev. Razmere so ilustrirane na Sliki 14.

Omenimo še, da smo opisani model in vse pripadajoče izračune realizirali v programskem okolju Matlab,^{33,34} za katerega smo se odločili, ker je zaradi svoje odprtosti in številnih namensko usmerjenih orodij zelo primerno za raziskovalne namene.

Kdaj in zakaj sta modeliranje in simulacija potrebna zdravniku?

Model in modeliranje imata v medicini dolgo izročilo še izpred razvoja računalništva. Najpreprostejši modeli so bili anatomske preparati. Prve simulacije pa so bile na področju fiziologije, in sicer elektrotehnično prikazovanje fizioloških procesov, npr. krvnega obtoka. Danes sta obe področji v farmaciji nepogrešljivi za načrtovanje novih učinkovin in dostavnih sistemov, v medicini pa za razumevanje kompleksnih fizioloških in bolezenskih procesov ter vplivov zdravljenja nanje.

V medicini je prišlo najprej do simulacij pri bakterijski in virusni kinetiki, nato pa pri kinetiki in priporočenem odmerjanju zdravil v posebnih pogojih, kot npr. pri dojenčku, v starosti, pri bolnikih na hemodializi in peritonealni dializi ter pri anesteziji. Kasneje so uporabljali modeliranje in simulacijo še v nevrofiziologiji, rehabilitaciji, epidemiologiji in napovedovanju izida bolezni. Modeliranje in simulacija v medicini dajeta tem boljše rezultate, čim več je zanesljivih vhodnih in kontrolnih podatkov.^{35,36}

Nikoli ne bo mogoče imeti kakovostnih kliničnih raziskav za vse klinične razmere z upoštevanjem npr. spola, starosti, prvotne bolezni, sekundarnih in terciarnih zapletov, vpliva zdravil itd. Do teh podatkov pa je mogoče priti s previdno uporabo modeliranja in simulacije. Zavedati pa se je treba tudi omejitev te znanstvene metodologije.³⁷

Razpravljanje in zaključki

Modeliranje in simulacija sta se kot metodologija pojasnjevanja, analiziranja in napovedovanja delovanja različnih sistemov uveljavila do te mere, da ju srečujemo praktično pri vseh znanstvenih disciplinah, tudi v medicini in farmaciji. Čeprav je narava problemov v omenjenih strokah zelo raznolika (npr. izmenjava plinov v pljučih, prenos signalov po živčevju, fizikalne lastnosti mišic, genetika, psihološki pojavi, delovanje zdravil, epidemiološki pojavi itd.), pa razvita metodo-

logija omogoča uporabo podobnih in sistematično organiziranih tehnik načrtovanja, pri čemer je sodelovanje problemskih strokovnjakov ključnega pomena.

Medtem ko so pričetki matematičnega modeliranja procesov tesno povezani z razvojem diferencialnega računa, ki omogoča opis dinamičnih sprememb sistemov, je simulacija dinamičnih sistemov zaživela z razvojem elektronskih vezij in analognega računanja. Tehnološki napredek v zadnjih tridesetih letih je omogočil prenos znanj in tovrstnega eksperimentiranja v digitalno okolje. Vse večje procesne zmogljivosti digitalnih računalnikov in živahen sočasen razvoj programske opreme je odprl pot novim, numerično zahtevnejšim metodam. Mednje zagotovo lahko uvrstimo modeliranje in simulacijo diskretnih dogodkov in hibridnih sistemov pa tudi različne pristope t. i. metod umetne inteligence. Razvoj teh področij še zdaleč ni zaključen.

Poudariti je potrebno, da je zaradi vse večje razširjenosti osebnih računalnikov in njihove sorazmerne cenenosti opisana metodologija postala dostopna širokemu krogu uporabnikov, internetni razvoj pa še dodatno prispeva k temu. Na ravni preprostih simulatorjev jo uporabljajo že otroci v obliki različnih računalniških igrice (simulatorji letenja, vožnje avtomobila ...), takšna navidezna resničnost lahko poteka tudi na ravni zahtevnejših eksperimentov. Pomen in vrednost le-teh je lahko zelo velika, če se zavedamo, da je z njihovo pomočjo mogoče npr. zmanjšati število poskusov in vivo ali npr. kvalitativno ovrednotiti pojave, za katere neposrednih podatkov oz. informacij nimamo.

Nekatere tovrstne napovedne sposobnosti modeliranja smo nekoliko podrobneje ilustrirali na primeru študija vpliva čezmerne telesne mase na pet bolezni, pri katerih smo upoštevali tudi obstoječe križne vplive. Rezultati modeliranja so omogočili tudi ekonomsko vrednotenje zdravljenja debelosti in napovedovanje bolniškega staleža in hospitalizacije opazovanih bolnikov. Pokazali smo, da se z optimalnim zdravljenjem čezmerne telesne mase zmanjšajo zapleti po eni strani, po drugi strani pa se tudi bistveno skrajša bolniški stalež ter zmanjšajo stroški zdravljenja.

Literatura

1. Karba R. Modeliranje procesov. Ljubljana: Fakulteta za elektrotehniko, Založba FE in FRI, Univerza v Ljubljani; 1999.
2. Atanasijević-Kunc M. Modeliranje procesov. Zbirka primerov z ilustracijami v Matlab-Simulink. Ljubljana: Fakulteta za elektrotehniko, Založba FE in FRI, Univerza v Ljubljani; 2005.
3. Cellier F. Continuous system modeling. New York: Springer-Verlag; 1991.
4. Burghes DN, Borrie MS. Modelling with differential equations. Chichester: Ellis Horwood Limited; 1982.
5. Cha PD, Rosenberg JJ, Dym CL. Fundamentals of modeling and analyzing engineering systems. Cambridge: Cambridge University Press; 2000.
6. Boyd DW. Systems analysis and modeling. A macro-to-micro approach with multidisciplinary applications. San Diego: Academic Press; 2001.
7. Zupančič B. Simulacija dinamičnih sistemov. Ljubljana: Fakulteta za elektrotehniko, Založba FE in FRI, Univerza v Ljubljani; 1995.
8. Bennett BS. Simulation fundamentals. London: Prentice Hall International; 1995.

9. Matko D, Karba R, Zupančič B. Simulation and modelling of continuous systems, A case study approach. New York: Prentice Hall; 1992.
10. Atanasijević-Kunc M, Rakar A. Modeliranje in simulacija, Laboratorijske vaje. 6. izd. Ljubljana: Fakulteta za elektrotehniko; 2006.
11. Raczynski S. Modeling and simulation, The computer science of illusion. Chichester: John Wiley & Sons; 2006.
12. Hoppensteadt FC, Peskin CS. Modeling and simulation in medicine and the life sciences. Second Edition. New York: Springer; 2004.
13. Monsef Y. Modelling and simulation of complex systems, concepts, methods and tools. Erlangen: Society for Computer Simulation Int.; 1997.
14. Matko D. Identifikacije. Ljubljana: Fakulteta za elektrotehniko, Založba FE in FRI, Univerza v Ljubljani; 1998.
15. Eykhof P. System identification, parameter and state estimation. Bristol: John Willey & Sons; 1974.
16. Holland J. Adaptation in natural and artificial systems. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1975.
17. Sarangapani J. Neural network control of nonlinear discrete - time systems. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2006.
18. Hagan MT, Demuth HB, Beale M. Neural network design. Boston: PWS Publishing Company; 1996.
19. Babuška R. Fuzzy modeling and identification. Delft: Technische Universiteit; 1996.
20. Siler W, Buckley JJ. Fuzzy expert systems and fuzzy reasoning. New Jersey: John Wiley & Sons; 2005.
21. Nedjah N, de Macedo Mourelle L. Fuzzy systems engineering. Berlin: Springer-Verlag; 2005.
22. Karba R, Škrjanc I, Belič A, Atanasijević-Kunc M, Grabnar I, Mrhar A, Scalzo FM. Studying pharmacokinetics with partly fuzzified compartment models. Preprints of the IFAC Symposium on Artificial Intelligence in Real-Time Control 1997 (AIRC'97): Towards the new millennium with Artificial Intelligence. 1997; Kuala Lumpur, Malaysia.
23. Goldberg DE. Genetic algorithms in search, optimization, and machine learning. Reading: Addison - Wesley Longman; 1989.
24. Gen M, Cheng R. Genetic algorithms and engineering design. New York: John Wiley & Sons; 1997.
25. Atanasijević-Kunc M. Sinteza računalniškega načrtovanja multivariabilnih sistemov, Doktorska disertacija. Ljubljana: Fakulteta za elektrotehniko, 1997.
26. Karba R, Mrhar A, Atanasijević-Kunc M. Expert knowledge in the model development procedure for the nitrendipine sustained release dosage form design. EUROSIM Congress'95; September 11-15; 1995. Vienna, Austria.
27. Godfrey K. Compartmental models and their applications. London: Academic Press; 1983.
28. Walter GG, Contreras M. Compartmental modeling with networks. Boston: Birkhäuser; 1999.
29. Mrhar A, Karba R, Drinovec J, Primožič S, Varl J, Bren A, Kozjek F. Computer simulation of ciprofloxacin pharmacokinetics in patients on CAPD. Int J Artif Organs 1990; 13(3): 169-75.
30. Drinovec J, Mrhar A, Bren A, Primožič S, Karba R, Varl J, Kozjek F. Ciprofloxacin and oxyciprofloxacin pharmacokinetics in patients on haemodialysis. J. Chemother 1989; 1: 565-6.
31. Karba R, Belič A, Klopčič M, Škrjanc I, Belič I, Mrhar A, et al. Some artificial intelligence and control approaches to pharmacokinetic - pharmacodynamic modelling. Syst Anal Model Simul 1999; 35: 75-85.
32. Grilc N. Debelost s kliničnega, epidemiološkega in ekonomskega vidika. Diplomaska naloga. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2004.
33. Using Matlab version 7. The Mathworks Inc., 2005.
34. Simulink, User's Guide, The MathWorks Inc. 2005.
35. Wildberger M. AI & Simulation. Dosegljivo na: <http://www.modelingandsimulation.org/issue7/wildberger.html>, vpogled: 22. 8. 2007.
36. Fishwick P. The culture of simulation. Dosegljivo na: <http://www.modelingandsimulation.org/issue9/artofmodeling.html>, vpogled: 22. 8. 2007.
37. Manolio TA. Design and conduct of observational studies and clinical trials. In: Gallin JI, ed. Principles and practice of clinical research. Amsterdam: Academic Press; 2002. p.187-206.

Prispelo 2007-07-27, sprejeto 2007-09-23
