

OBSAH

I.	Teoretické základy modelování biologických systémů	1
I.1.	Úvod	1
I.2.	Rozbor metodiky podle blokového schématu	4
I.2.1.	Blok Biologické seznámení s problémem	4
I.2.2.	Blok Originální soustava	5
I.2.3.	Blok Provedení experimentu	5
I.2.4.	Blok Návrh struktury modelu	5
I.2.5.	Blok Matematický popis biologického systému, předběžné úvahy o určitelosti parametrů modelu, počítačový model	6
I.2.5.1.	Matematický popis obecného biologického systému	6
I.2.5.2.	Matematický popis multikompartmentového modelu	6
I.2.5.3.	Předběžné úvahy o určitelosti parametrů modelu biologického systému	10
I.2.6.	Blok Odhad parametrů modelů biologických systémů	12
I.2.6.1.	Inverzní problém	13
I.2.6.2.	Blok Optimalizace vektoru parametrů.....	14
I.2.6.3.	Popis metody globální optimalizace	17
I.2.6.4.	Optimalizace metodou Powellovy minimalizace	21
I.2.7.	Blok Testování adekvátnosti navržené struktury	21
I.2.7.1.	Funkce X^2 aplikovaná pro testování přijatelnosti dané hypotézy	21
I.2.7.2.	Analýza rozptylu	23
I.2.7.3.	Reziduální analýza	25
I.2.8.	Blok Analýzy citlivosti modelů biologických systémů	27
I.2.8.1.	Matematický význam citlivostních funkcí.....	27
I.2.8.2.	Citlivostní rovnice obecného modelu biologického systému	28

I.2.8.3. Citlivostní rovnice lineárního modelu biologického systému	29
I.2.9. Blok Použití citlivostních funkcí pro určení jakosti odhadu vektoru parametru modelu a návrh nového, resp. doplňujícího experimentu	30
I.2.9.1. Deterministické určení jakosti odhadu vektoru parametrů	30
I.2.9.2. Výpočet oblasti spolehlivosti vektoru parametru	33
I.2.9.3. Zvláštní případ: $\det W = 0$	40
I.2.9.4. Zlepšení odhadu vektoru parametrů, návrh nového resp. doplňujícího experimentu	40
I.2.9.5. Některé souvislosti mezi deterministických a stochastickým oceněním jakosti odhadu.....	43
I.2.9.6. Závěrečné poznámky k blokovému schématu	43
II. Praktické příklady použití popsané metodiky modelování biologických systémů	44
II.1. Model kinetiky značeného aldosteronu v lidském organismu	45
II.1.1. Biologický úvod	45
II.1.2. Provedení experimentu, návrh struktury	47
II.1.3. Matematický popis, předběžné úvahy o určitelnosti	49
II.1.4. Předběžné úvahy o určitelnosti parametrů modelu pomocí přenosové matice Φ	49
II.1.5. Počítačový model optimalizace parametrů modelu	51
II.1.6. Test adekvátnosti modelu	52
II.1.7. Návrh nové struktury	53
II.1.8. Test adekvátnosti modelu	55
II.1.9. Citlivostní analýza, výpočet a rozbor oblasti spolehlivosti	55
II.2. Model regulace tepové frekvence při zátěži	58
II.2.1. Biologický úvod	58
II.2.2. Struktura modelu, matematický popis modelu a jeho vlastnosti, předběžné úvahy o určitelnosti parametrů	61
II.2.3. Citlivostní analýza, výpočet oblasti spolehlivosti	64

II.2.4. Praktické využití modelu	65
II. 2.5.2Výsledky simulace	67
II.3. Farmakokinetika	70
II.3.1.Modely průniku léčiv biologickými membránami	71
II.3.2. Lineární farmakokinetické modely	75
II.3.2.1. Kinetika distribuce léčiv po podání nitrožilní injekcí	75
II.3.2.2. Kinetika distribuce léčiv po podání intravenózní infúzi	78
II.3.2.3. Kinetika distribuce léčiv po extravaskulárním podání	79
II.3.3. Nelineární farmakokinetické modely	81
III. Příklady farmakokinetických modelů	82
Jednokompartmentový model	82
Dvoukompartmentový model	90
Tříkompartmentový model.....	101
Tříkompartmentový model 2	107
Tříkompartmentový model3	110
Čtyřkompartmentový model	113
Čtyřkompartmentový model 2.....	117
Čtyřkompartmentový model 3.....	121
IV. PHEDSIM – praktická cvičení	123
V. PHEDSIM – uživatelský manuál	129
VI. MW Pharm – praktická cvičení	164
VII. MW Pharm – uživatelský manuál	171
VIII. Literatura	188