

## MODELOVÁNÍ ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY

Jiří Kofránek, Stanislav Matoušek, Marek Mateják

### Abstrakt

Náš bilanční přístup k modelování a hodnocení poruch acidobazické rovnováhy vychází z modelování bilancí dvou toků – tvorby a vylučování  $\text{CO}_2$  a tvorby a vylučování silných kyselin, propojených přes pufrací systémy jednotlivých oddílů tělních tekutin. Toto pojetí dle našeho názoru lépe vysvětluje fyziologickou kauzalitu acidobazických regulací, než nepřímé modelování acidobazických poruch přes bilanci doprovázejících elektrolytů. Krom toho se podstatně zlepšuje věrnost modelování zejména smíšených (acidobazických a elektrolytových) poruch vnitřního prostředí. Model je rozšířením komplexního modelu acidobazické rovnováhy krve, publikovaném na konferenci MEDSOFT 2009. Zahrnuje respirační a renální složku regulace acidobazické rovnováhy.

### Klíčová slova

*Acidobazická rovnováha, Model, pH, Simulace*

### 1. Úvod

Acidobazickou rovnováhu organismus řídí ovlivňováním dvou bilancí – bilance toku oxidu uhličitého (řízení respirace) a bilancí mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin (regulací acidifikace moči). Oba toky jsou propojeny přes pufrací systémy, tlumícími výchylky pH tělních tekutin. Svojí tlumivou úlohu hrají i buňky, které mohou vyměňovat sodíkové a draselné ionty za vodíkové ionty, pufrované uvnitř buněk nitrobuněčnými nárazníky. Při dlouhodobých acidémii dochází i k vymývání  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  a později i  $\text{CaCO}_3$  a  $\text{CaHPO}_4$  z minerální hmoty kostí.

Z klinického hlediska je důležitým indikátorem stavu acidobazické rovnováhy pufrací systém v arteriální krvi. Retence či deplece  $\text{CO}_2$  při změnách bilance oxidu uhličitého nebo retence či deplece  $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$  při změnách bilance mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin se projeví v posunu chemické rovnováhy v pufracím systému tvořeném bikarbonátovým a nebikarbonátovým pufrům.

Výukově využívaný model acidobazické rovnováhy plazmy je součástí našeho Atlasu fyziologie a patofyziologie <http://www.physiome.cz/atlas>. Na minulém Medsoftu jsme referovali o komplexním modelu acidobazické rovnováhy krve [22], model krve je dostupný na adrese <http://www.physiome.cz/acidbase>.

### 2. Stewartův přístup

V klinice se často pro popis acidobazických poruch využívá přístup, který navrhl Peter Stewart [34, 35]. Na základě fyzikálněchemických rovnic Stewart ukázal, že pH plazmy lze vypočítat jako funkci parciálního tlaku  $\text{CO}_2$  (tj. na respirační složce acidobazické rovnováhy, ovlivňující hodnotu arteriálního  $\text{pCO}_2$ ), celkové koncentrace nebikarbonátovýchází a kyselin  $[\text{Buf}_{\text{TOT}}]$  a hodnotě  $\text{SID} -$ , „string

ion difference“, definované jako rozdíl mezi koncentrací plně disociovaných kationtů a plně disociovaných aniontů:

$$pH = \text{funkce}(pCO_2, SID, [Buf_{TOT}])$$

Celková koncentrace nebikarbonátových bazí a kyselin  $[Buf_{TOT}]$  souvisí s celkovou koncentrací plazmatických hladiny bílkovin, resp. albuminů. Podrobnější studie ještě uvažují i celkovou koncentraci fosfátů. Výsledkem těchto studií jsou vztahy (viz např. [36]), které umožňují (pomocí počítačového programu) vypočítat pH a další proměnné, jako je např. koncentrace plazmatických bikarbonátů) z hodnot SID,  $pCO_2$ , celkových koncentrací albuminů  $[Alb_{TOT}]$  a celkových koncentrací fosfátů  $[Pi]$ :

$$pH = \text{funkce}(pCO_2, SID, [Alb_{TOT}], [Pi])$$

Jedna z nejpodrobnějších kvantitativních analýz acidobazické rovnováhy plazmy [11,12] rozvíjející Figge-Fencelův model [10] koriguje i vliv externě přidaného citrátu  $[Cit]$  v odebraném vzorku plazmy na acidobazické vyšetření:

$$pH = \text{funkce}(pCO_2, SID, [Alb_{TOT}], [Pi], [Cit])$$

### 3. Nevýhody Stewartova přístupu

Matemtické vztahy, odvozené z kvantitativní fyzikálně chemické analýzy umožňují z nezávisle proměnných (tj. z  $pCO_2$ , SID, koncentrací albuminů, fosfátů a případně i citrátu) vypočítat závisle proměnnou – tj. pH plazmy a z ní pak další závislé proměnné, jako je koncentrace bikarbonátů aj.

Stewartův přístup umožňuje přesněji popsat některé patofyziologické stavy (vliv hypo- a hyperalbuminémie na acidobazickou rovnováhu, diluční acidózu a koncentrační alkalózu) a na první pohled dává klinikům lepšího vhledu do příčin acidobazické poruchy pacienta. K určení „nezávislých proměnných“ z nichž se vypočítávají další acidobazické parametry, je totiž třeba explicitně změřit koncentrace fosfátů,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$  a jiných iontů, se kterými klinik pracuje ve své diagnostické rozvaze.

Naproti tomu, k nevýhodám Stewartovy teorie patří to, že pracuje pouze s krevní plazmou. Krom toho, někteří následovníci Stewarta, fascinováni tím, že acidobazické parametry - pH (a příslušné koncentrace bikarbonátů, karbonátů, nebikarbonátových kyselin) lze vypočítat z nezávislých proměnných ( $pCO_2$ , SID,  $[Alb_{TOT}]$ ,  $[Pi]$ ) nezřídka docházejí v jejich interpretaci k věcně nesprávným názorům.

Nezávislost výchozích proměnných, především SID je totiž při výpočtu míněna nikoli v kauzálním, ale v striktně matematickém slova smyslu. Ovšem v klinicko-fyziologické praxi se na to zapomíná, což často vede k nesprávnému výkladu kauzálního řetězce příčin acidobazických poruch.

K matematickým vztahům řada Stewartových následovníků (např. [7, 8, 9, 10, 11, 12]) přistupovala jako k „orákulu“ – z věcně správných matematických vztahů se vyvozují nesprávné kauzální příčiny. Zaměňují kauzalitu matematického výpočtu (kdy se ze závislých proměnných počítají nezávislé proměnné) s kauzalitou patofyziologických vztahů.

Někteří autoři např. vyvozují, že jednou z prvotních kauzálních příčin

acidobazických poruch jsou změny v hodnotách SID. Tak např. Sirker a spol. [33] dokonce tvrdí, že „*pohyb vodíkových iontů přes membrány (skrze vodíkové kanálky) nemá vliv na jejich aktuální koncentraci. Přímé odstranění  $H^+$  z jednoho kompartmentu nezmění hodnotu žádné nezávislé proměnné a tudíž i hodnotu koncentrace  $[H^+]$ ... rovnovážná disociace vody vyrovnává jakékoli fluktuační změny v koncentraci  $[H^+]$  a slouží nevyčerpatelným zdrojem nebo výlevkou pro ionty  $H^+$* “.

Představa, že SID (jako matematický konstrukt, nikoli fyzikálně-chemická vlastnost) určitým mechanistickým způsobem ovlivňuje koncentraci  $[H^+]$  aby udržel elektroneutralitu, postrádá racionální vysvětlení – jakékoliv pufrční reakce jsou pouze posuny chemických rovnovah a sami o sobě (bez membránových přesunů) elektroneutralitu nemohou nijak ovlivnit.

#### **4. Klasický přístup „dánské školy“ k hodnocení poruch acidobazické rovnováhy**

Při změnách  $pCO_2$  se mění pH krve – vyjádříme-li titrační křivku změn  $pCO_2$  a pH v semilogaritmických souřadnicích, pak v rozmezí se životem slučitelných hodnot pH se tyto titrační křivky prakticky blíží přímkám. Na tomto předpokladu bylo také založeno vyšetřování acidobazického stavu krve navržené v první polovině padesátých let minulého století Paulem Astrupem. V té době ještě neexistovaly elektrody, které přímo měřily  $pCO_2$  v plazmě vyšetřovaného vzorku krve. Existovaly však poměrně přesné elektrody na měření pH. Metoda stanovení  $pCO_2$  podle Astrupa [2] spočívala v tom, že ve vyšetřovaném vzorku krve se nejdříve změřilo pH, potom se tento vzorek krve automaticky ekvilibroval se směsí  $O_2/CO_2$ , v níž se mohla přesně nastavit hodnota  $pCO_2$ . Vzorek krve se nejprve ekvilibroval s plynnou směsí s vysokým  $pCO_2$ , po ekvilibraci se změřilo pH, a pak se krev ekvilibrovala se směsí s nízkým parciálním tlakem oxidu uhličitého a rovněž se změřilo pH. Obdržené body se propojili na semilogaritmickém grafu přímkou a na ní se podle původně změřeného pH odečetla odpovídající hodnota  $pCO_2$ . Koncept Buffer Base zavedený Singerem a Hastingsem [32] byl v šedesátých letech dále rozveden Siggaard-Andersenem [25, 26], který jako klinicky relevantní faktor zavedl pojem rozdílu hodnoty Buffer Base od její normální hodnoty - Normal Buffer Base (NBB):

$$BE = BB - NBB$$

Za normálních okolností je hodnota BE (pro krve s jakoukoli koncentrací hemoglobinu) nulová. Mění se při pufrční reakci s přidanou silnou kyselinou nebo silnou bází. Siggaard Andersen využil ekvilibrační titrační křivky krve ke stanovování hodnot BB a BE. Ke vzorkům krve s různým hematokritem nejprve přidával definované množství silné kyseliny či zásady – a tím měnil jejich BE. Potom tyto vzorky krve titroval a výsledky vynášel do souřadnic  $\log PCO_2/pH$ . Titrační křivky (v semilogaritmických souřadnicích prakticky přímkou) vzorků krve s různým hematokritem ale stejnou hodnotou BE se protínaly vždy ve stejných bodech.

Tím v semilogaritmických souřadnicích získal nomogram s křivkami BE a BB,

kteřé umožnily při vyšetřování krve stanovit hodnoty BE a BB ve vyšetřovaném vzorku krve.

Siggaard-Andersen tímto způsobem experimentálně zjišťoval závislost koncentrace vodíkových iontů  $[H^+]$  resp. resp. pH na hodnotě  $pCO_2$  a koncentraci hemoglobinu (Hb), a získané výsledky vtělil do klinicky využitelných nomogramů vyjadřujících závislost:

$$[H^+] = \text{funkce}(pCO_2, BE, Hb)$$

Pro vyhodnocování acidobazických poruch podle BE a  $pCO_2$  je důležité, že vzestup či pokles  $CO_2$  nemá vliv na celkovou koncentraci pufráčnicích bazí (BB) ani na hodnotu BE. Při vzestupu  $pCO_2$  stoupne hladina kyseliny uhličitě, která disocijuje na bikarbonát a vodíkové ionty, které jsou však prakticky úplně navázaný na nebikarbonátové pufráčnicí báze [Buf], a proto přírůstku hladiny bikarbonátů odpovídá stejný pokles hladiny nebikarbonátových pufrů, celková koncentrace  $[HCO_3^-] + [Buf]$  a tedy BB i BE se prakticky nemění. Hodnoty BB a BE jsou tedy (uvažujeme-li plazmu in vitro) nezávislé na hodnotě  $pCO_2$ .

To však platí pro plazmu, zcela přesně to však neplatí pro krev –  $pCO_2$  ovlivňuje oxygenaci hemoglobinu kyslíkem. Protože ale deoxygenovaný hemoglobin má větší afinitu k protonům než deoxygenovaný hemoglobin (a v oxygenované krvi se proto objevuje zdánlivě větší koncentrace nebikarbonátových nárazníkových bazí), závisí celková koncentrace nárazníkových bazí BB také na saturaci hemoglobinu kyslíkem (kteřá je ovlivnitelná hodnotou  $pCO_2$  díky Bohrovo efektu).

Právě proto je výhodné pro modelování acidobazické rovnováhy krve definovat **standardizovanou oxihodnotu Buffer Base (BBox)** jako takovou hodnotu BB, kteřá by byla naměřena v daném vzorku krve, kdyby byl oxhemoglobin plně nasycen kyslíkem (tj. plně 100% saturaci hemoglobinu kyslíkem). Obdobně je definována **standardizovaná oxihodnota Base Excess (BEox)** jako taková hodnota BE, kteřá by byla stanovena v daném vzorku krve, kdyby byl oxhemoglobin plně nasycen kyslíkem [19]. Hodnota **BEox** je pak skutečně nezávislá na  $pCO_2$ .

Je třeba poznamenat, že nezávislost  $pCO_2$  a BEox pro krev „in vivo“ zcela neplatí, protože při vzestupu  $pCO_2$  stoupnou bikarbonáty v plazmě více než v intersticiu a část bikarbonátů se proto při vzestupu  $pCO_2$  přesouvá do intersticiální tekutiny (a hodnota BEox při akutním vzestupu  $pCO_2$  mírně klesá).

Hodnoty BB a BE (resp. BBox a BEox) se mění po přidání silné kyseliny (nebo silné zásady) ke krvi, nebo po přidání bikarbonátů. Přidání jednoho milimolu silné kyseliny k jednomu litru krve vede k poklesu BE o jeden milimol, přidání jednoho milimolu bikarbonátů (nebo odebrání jednoho milimolu vodíkových iontů reakcí se silnou zásadou) vede k vzestupu BB a BE (BBox a BEox) o jeden milimol.

Změna hladiny rozpuštěného  $CO_2$  v plazmě (vyjádřená jako  $pCO_2$ ) bude tedy charakterizovat bilanci toku oxidu uhličitěho a změna hodnoty BE charakterizuje změnu bilance mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin. Hladina  $pCO_2$  tedy charakterizuje respirační složku acidobazické rovnováhy a

hodnota BE složku metabolickou.

Pro klinické využití hodnot pH,  $p\text{CO}_2$  a BE v diagnostice acidobazické rovnováhy byly vytvořeny tzv. kompenzační diagramy vyjadřující vliv adaptačních odpovědí respiračního systému a ledvin na poruchy acidobazické rovnováhy [4, 13, 14, 27].

Siggaard-Andersenův nomogram (vyjádřený ve formě aproximačních rovnic) se stal základem vyhodnocovacích algoritmů v řadě laboratorních automatů pro měření acidobazické rovnováhy krve. Určitým problémem je to, že experimentální měření při konstrukci Siggaard-Andersenova nomogramu byla prováděna při teplotě 38°C [25, 26]. Dnešní přístroje pro měření acidobazické rovnováhy krve (přímo měřící hodnoty  $p\text{CO}_2$ , pH a  $p\text{O}_2$ ) poskytují obvykle údaje naměřené při teplotě vzorku krve 37°C.

Na minulém MEDSOFTu jsme publikovali model, který koriguje tyto rozdíly – ukázalo se, že pro případy kdy se BE mění v rozmezí +/- 10 mMol/l jsou tyto rozdíly zanedbatelné [22].

Závažnějším problémem je však to, že titrace při tvorbě experimentálního nomogramu [25, 26] byla prováděna s krví, která měla normální koncentraci plazmatických bílkovin (72 g/l). V případech, kdy je koncentrace plazmatických bílkovin nižší (což u kriticky nemocných pacientů nebývá vzácností), budou body na nomogramu posunuty a veškeré klinické výpočty podle tohoto nomogramu budou tedy chybné.

Siggaard-Andersen později publikoval i určité korekce, uvažující různé koncentrace plazmatických bílkovin [28, 29, 30, 31], do rutinní klinické praxe však tyto korekce zřejmě pronikly nedostatečně.

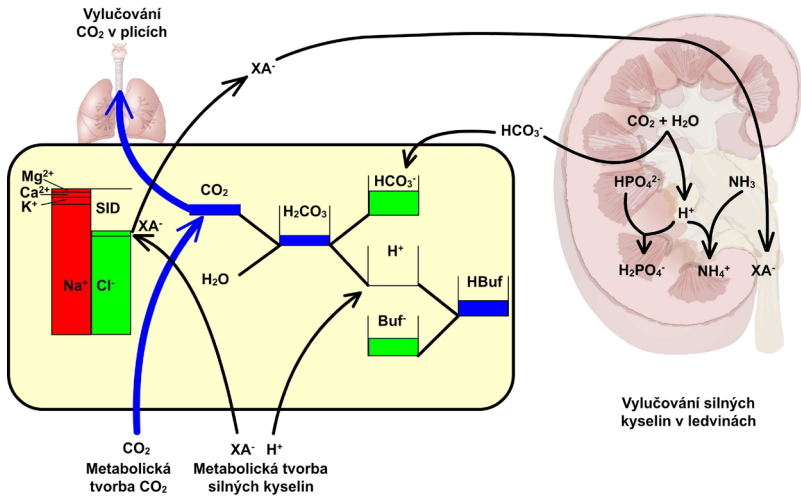
Naš komplexní model acidobazické rovnováhy krve [22] propojil přesná data kvantitativní analýzy plazmy získaná Figgem [11, 12] s experimentálními daty Siggaard-Andersena z roku 1974 [27] a korigoval původní Siggaard-Andersenův nomogram [25, 26] i vzhledem k hodnotám koncentrace albuminů, fosfátů a globulinů v plazmě.

Ukázalo se, že rozdíly mez naším modelem a korigovanou Van Slykovou rovnicí Siggaard-Andersena z roku 1995 [30] nejsou velké.

Siggaard-Andersen [31] místo hodnoty BE preferuje používat spíše hodnotu „koncentrace titrovatelné koncentrace vodíkových iontů“ ( $\text{ctH}^+$ ), kterou definoval jako takovou hodnotu mililolů silných kyselin, kterou je nutno odtitrovat přidáním silnýchází k litru krve, abychom při  $p\text{CO}_2=40$  torr vytitrovali pH plazmy na hodnotu 7.4 – nebo jinak řečeno, je to množství silných kyselin které bylo přidáno k litru krve (při poruše metabolické bilance tvorby a odstraňování silných kyselin) a posunulo pH z hodnoty 7.4 na hodnotu, která by byla naměřena při fixování  $p\text{CO}_2 = 40$  torr (číselne  $\text{BE} = -\text{ctH}^+$ ). Do klinické praxe však tento (pro kliniky poněkud krkolomný) přístup příliš nepronikl.

## 5. Jsou oba přístupy k hodnocení acidobazické rovnováhy odlišné?

Ze vzrušených debat, které vedou příznivci klasického přístupu dánské školy a Sterartova přístupu ve světovém odborném tisku (např. [5, 6, 16, 17, 18, 23])



Obrázek 1 - Acidobazická rovnováha je výslednicí dvou bilancí propojených přes pufrací systém – bilancí mezi tvorbou a vylučováním oxidu uhličitého a bilancí mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin. Pufrací reakce sami o sobě nemění elektroneutralitu. Přesun iontů mezi kompartmenty tělních tekutin je vždy elektroneutralní, proto jsou přesuny bikarbonátů a vodíkových iontů vždy provázeny přesunem komplementárních iontů

by se mohlo zdát, že obě teorie jsou naprosto odlišné a teprve čas ukáže, která z nich je správná.

Ve skutečnosti se obě teorie doplňují. Pokud jsou dodrženy obdobné podmínky jejich platnosti (tj. uvažujeme pouze plazmu s normální koncentrací albuminů a fosfátů), jsou výsledky prakticky shodné. Při rozdílných koncentracích albuminu a fosfátů však musíme uvažovat korigovaný přístup podle Van Slykovy rovnice [29, 30] nebo podle našeho modelu [22].

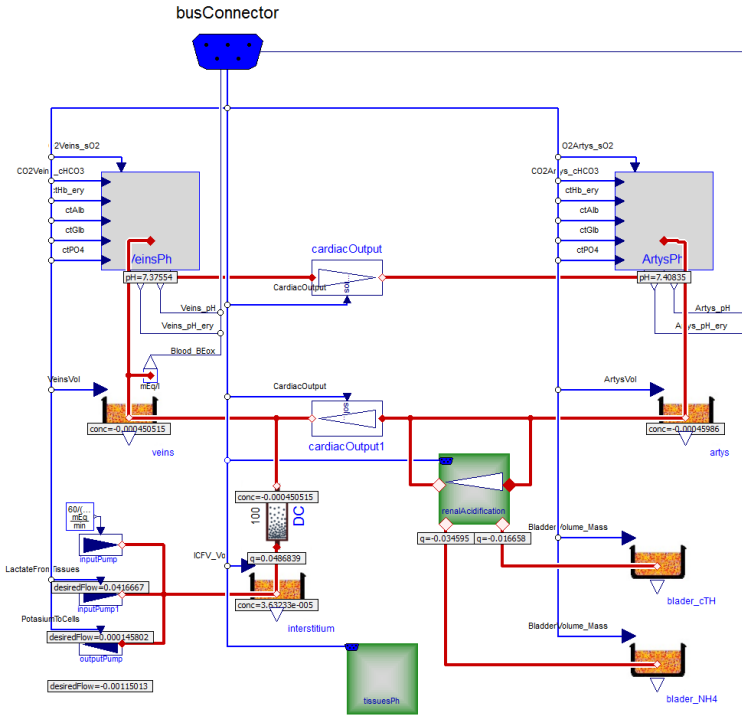
Tak např. snížená hladina plazmatických bílkovin neodpovídá podmínkám, pro které byl experimentálně stanoven Siggaard-Andersenův nomogram, a pokud podle tohoto nomogramu u pacientů s hypalbuminémií vyhodnotíme hodnotu BE podle nekorigovaného Siggaard-Andersenova nomogramu, zpravidla dostaneme nesprávné hodnoty.

Použití Stewartovy metody v tomto případě může uchránit před nesprávným diagnostickým závěrem.

Na druhé straně však Stewart nekalkuluje s vlivem tak významného krevního pufru, kterým je hemoglobin v krvinkách.

Vliv hemoglobinu na změnu hodnot SID kvantifikuje náš model acidobazické rovnováhy krve, dostupný na <http://physiome.cz/acidbase>.

Stewartův přístup mnoho nepomůže v kalkulacích množství infúzních roztoků pro korekci acidobazické poruchy a ani nám nepomůže posoudit stupeň respirační a renální kompenzace acidobazické poruchy. Při diagnostickém



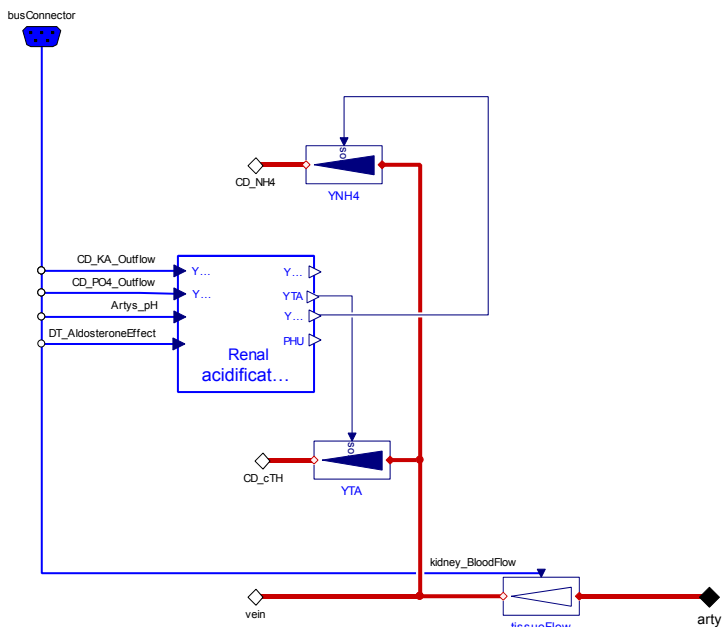
Obrázek 2 – Modelování metabolické bilance tvorby a vylučování silných kyselin v našem modelu QHP. Ve schématu modelu jsme vypsali hodnoty ctH+ - vidíme, že v ustálené bilanci jsou prakticky nulové. Je uvažována metabolická tvorba silných kyselin (60 mmol/24 hod), tvorba kyseliny mléčné v tkáních a výměna vodíkových iontů za draselné mezi buňkami a IST. Intersticiální tekutina je v ekvilibriu s odtékající krví ze tkání. Uvnitř bloku renalAcidification je modelována renální acidifikace moči

uvažování u lůžka nemocného je vhodné zvažovat obě teorie a uvědomovat si jejich výhody a omezení [17].

Je možno ukázat [22], že změna SID je stejná jako změna BE (resp. změna ctH<sup>+</sup>). Oba přístupy jsou vzájemně kompatibilní [24].

## 6. Bilančního pojetí regulace acidobazické rovnováhy vnitřního prostředí

V našem pojetí acidobazické regulace vnitřního prostředí [20] vycházíme z toho, že acidobazická rovnováha je výsledkem dvou bilancí propojených přes pufrční systémy (viz Obrázek 1) - bilancí mezi metabolickou tvorbou oxidu uhličitého a jeho eliminací respiračním traktem a bilancí mezi tvorbou



Obrázek 3 – Modelování renální acidifikace v ledvinách. Je modelováno vylučování titrovatelné acidity a amoniakových iontů (včetně adaptivních odpovědí na acidemii při kompenzaci respiračních poruch acidobazické rovnováhy, nebo korekci metabolických poruch acidobazické bilance)

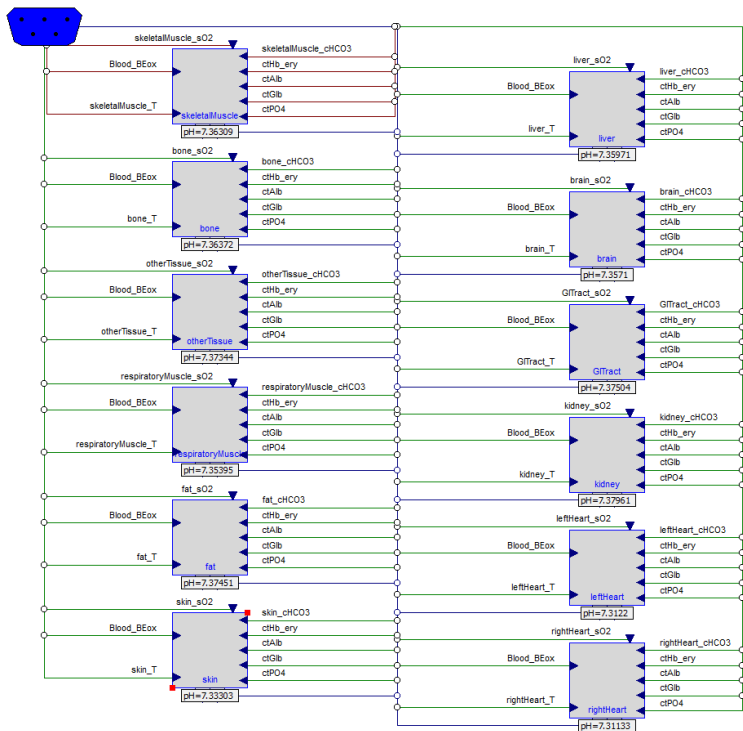
silných kyselin a jejich vylučováním prostřednictvím ledvin. Ledviny za každý exkretovaný vodíkový iont (navazovaný v tubulech na fosfáty nebo amoniak) do extracelulární tekutiny generují iont bikarbonátu; Při vyrovnané bilanci tok bikarbonátů, generovaných ledvinami je vyrovnává přítok vodíkových iontů jako součástí metabolické tvorby silných kyselin.

Pufruční reakce jsou vždy elektroneutrální (proto úvahy o acidobazických poruchách z důvodů zachování elektroneutrálnosti nemají kauzální zdůvodnění).

Přesun elektrolytů mezi jednotlivými kompartmenty tělních tekutin je z kvantitativního hlediska také elektroneutrální (pomineme-li z bilančního hlediska nepatrné rozdíly generující rozdíl potenciálů na buněčném rozhraní). Přesuny vodíkových iontů a bikarbonátů mezi oddíly tělesných tekutin jsou proto vždy provázeny přesunem komplementárních iontů. Tak např. při metabolické tvorbě silných kyselin je vodíkový iont provázen aniontem (např. sulfátem) silné kyseliny – a tento aniont (na obr. 1 označený jako XA) je v rovnovážném stavu ledvinami vylučován z organismu, zatímco místo něj do extracelulární tekutiny přichází bikarbonát, vygenerovaný ledvinami při acidifikaci moči.



DISCONNECTOR



Obrázek 4 – Modelování acidobazické rovnováhy v odtékající krvi z jednotlivých tkání

Při poruše metabolické bilance díky zvracení se v extracelulární tekutině hromadí bikarbonát, (generovaný v parietálních buňkách žaludku při sekreci kyseliny solné) a ztrácí se ekvimolární množství vodíkových iontů – důsledkem je hypochloremická alkalóza, při průjmech se naopak z extracelulární tekutiny ztrácí bikarbonáty vyměňované za chloridy důsledkem je hyperchloremická acidóza.

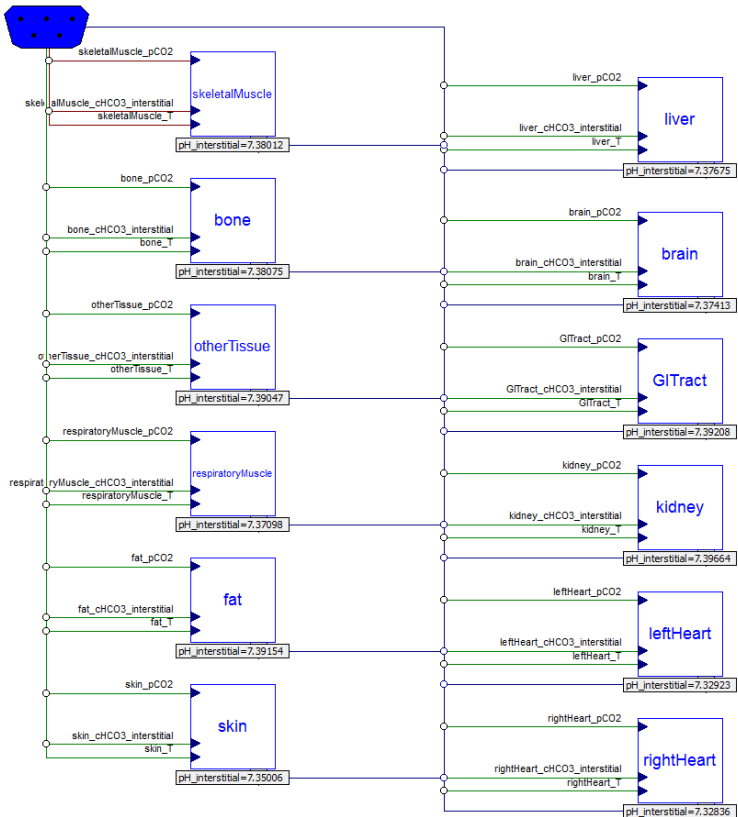
Náš bilanční přístup dokáže (i s využitím simulačních modelů) vysvětlit kauzální řetězce řady poruch vnitřního prostředí souvisejících s poruchou acidobazické rovnováhy. O patogeneze některých poruch acidobazické rovnováhy z hlediska naší teorie např. pojednáváme v [24].

### 7. Modelování acidobazické rovnováhy podle bilančního pojetí

Náš bilanční přístup je lepším východiskem pro modelování acidobazické regulace vnitřního prostředí než přístup dle Stewarta.

Problém modelování acidobazické rovnováhy vycházející ze Stewartova

## BusConnector

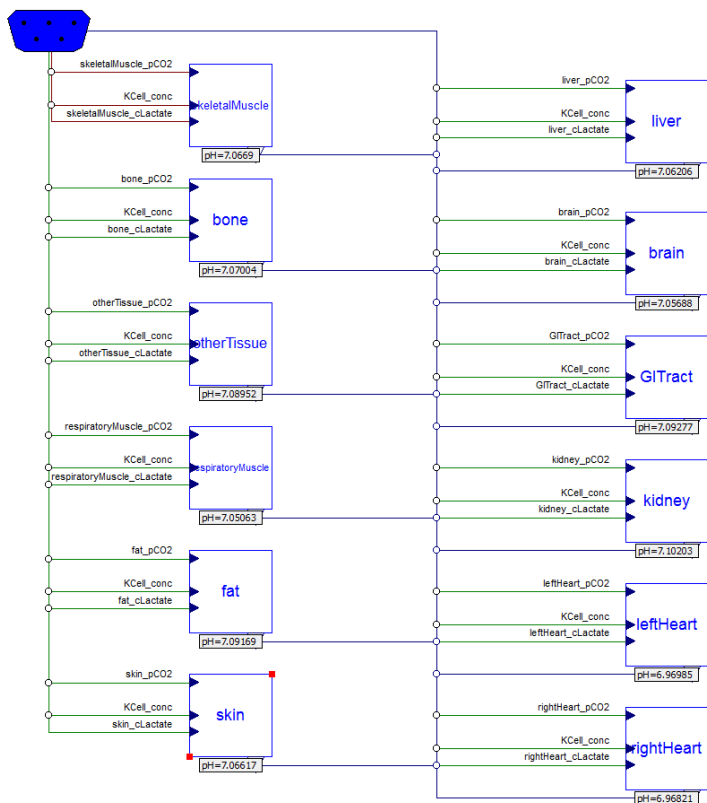


Obrázek 5 – Modelování acidobazické rovnováhy v intersticiální tekutině (IST) jednotlivých tkání. Hladiny bikarbonátů v IST jsou ekvilibrovány s hladinou bikarbonátů v odtékající venózní krvi podle Donnanových rovňah

pojetí spočívá v tom, že je nutno přesně modelovat hodnotu SID, ovlivňovanou bilancí silně disociovaných kationtů a aniontů – v praxi to znamená, že přesnost modelování pH pak velmi silně závisí na přesnosti modelování bilance silně disociovaných kationtů a aniontů (tj. především iontů sodíkových, draselných, chloridových a sulfátových) – jejich příjmu a především vylučování v ledvinách. Drobné nepřesnosti, které vznikají při modelování příjmu a vylučování sodíku, draslíku a chloridů se pak odrážejí v nepřesnostech modelování acidobazického stavu.

Tento přístup zvolili autoři v simulátoru **Quantitative Circulatory Physiology (QCP)** [1].

busConnector

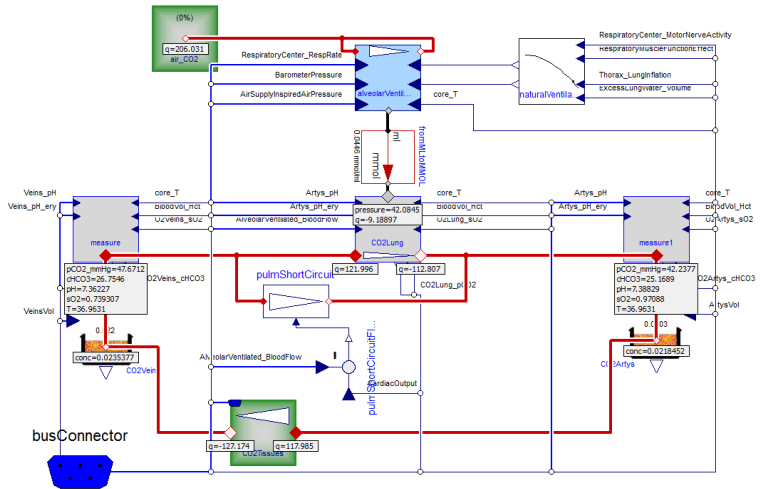


Obrázek 6 – Modelování acidobazické rovnováhy v buňkách jednotlivých tkání

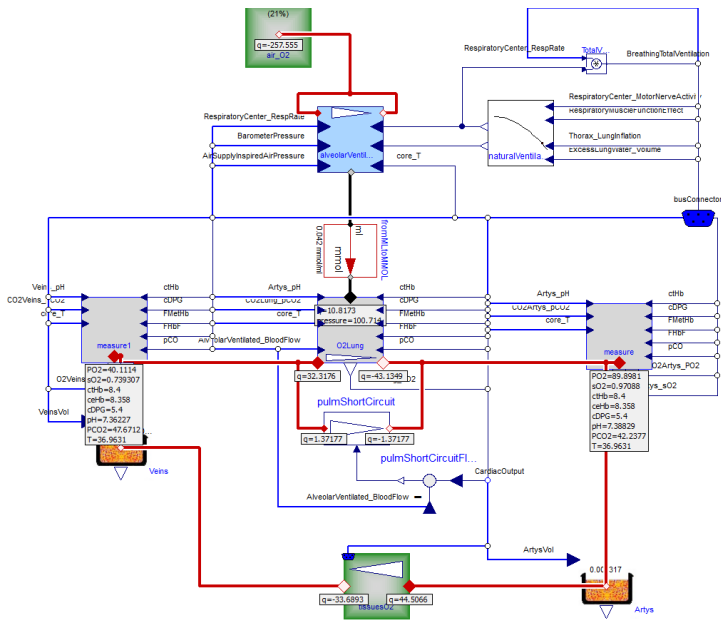
Přestože Coleman a spol. ve svém modelu **Quantitative Human Physiology (QHP)** [3] podstatně zlepšili přesnost modelování příjmu a vylučování sodíku, draslíku a chloridů v ledvinách, modelujeme-li dlouhodobý stav (kdy se s virtuálním pacientem nic neděje) má virtuální pacient v současné verzi modelu po měsíci simulovaného času tendenci upadat do lehké ustálené metabolické acidózy.

Na rozdíl od amerických autorů v naší implementaci modelu **QHP – Golem Edition** modelujeme skutečné metabolické bilance tvorby a vylučování silných kyselin (Obrázek 2)

Je modelována metabolická produkce silných kyselin (v normě i patologii – např. zvýšená produkce kyseliny mléčné či ketokyselin) v tkáních – produkce a metabolická utilizace laktátu je uvažována v 12 různých tkáních.



Obrázek 7 – Modelování výměny CO<sub>2</sub> v plicích (respirační složky acidobazické rovnováhy)



Obrázek 8 – Modelování výměny O<sub>2</sub> v plicích (saturace hemoglobinu kyslíkem ovlivňuje acidobazickou rovnováhu).

Zároveň je modelována i acidifikace v ledvinách (Obrázek 3), kde se uvažuje tvorba titrovatelné acidity a vylučování amonných iontů. Podklady jsme vzali částečně z modelu Ikedy a spol [15] a z našeho staršího simulátoru Golem [21].

Odtékající krev z tkání (viz Obrázek 4) je ekvilibrována s hladinami elektrolytů v intersticiální tekutině IST podle Donnanových rovnovah. Tímto způsobem je počítána koncentrace bikarbonátů v IST, a z ní a z hodnoty  $p\text{CO}_2$  (která je stejná jako ve venózní krvi, odtékající z tkání) je počítáno pH intersticiální tekutiny (Obrázek 5). Je také počítán acidobazický stav v buňkách (Obrázek 6), který v našem modelu ovlivňuje hladina kyseliny mléčné a výměna draselných iontů za vodíkové ionty.

Respirační složka acidobazické rovnováhy je počítána podle  $\text{CO}_2$  ovlivňované cirkulací a respiračním centrem (Obrázek 7 a 8).

## 8. Závěr

Model acidobazické rovnováhy je součástí rozsáhlého modelu Quantitative Human Physiology – Golem Edition. Je podkladem pro vyvíjený simulátor (pracovně nazvaný „eGolem“) určený pro výuku medicíny akutních stavů.

V nejbližší budoucnosti plánujeme využití modelu acidobazické rovnováhy v internetovém výukovém kurzu, provázeném simulačními hrami, který bude součástí našeho Atlasu fyziologie a patofyziologie.

## Poděkování

Tvorba výukových simulátorů a vývoj příslušných vývojových nástrojů byly podporovány granty MŠMT č. 2C06031 „e-Golem“, výzkumným záměrem MSM 0021620806 a společností Creative Connections s. r. o.

## Literatura

- [1.] Abram, S. R., Hodnett, B. L., Summers, R. L., Coleman, T. G., & Hester, R. L. (2007). *Quantitative circulatory physiology. An integrative mathematical model of human mathematical model of human physiology for medical education. Advanced Physiology Education*, 31, stránky 202-210.
- [2.] Astrup, P. (1956). *A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonate content in "separated" plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mm. Hg). Scand. J. clin. & Lab. Invest.*, 8:33-43.
- [3.] Coleman, T. G., Hester, R. L., & Summers, R. L. (2009). *Quantitative Human Physiology*. Načteno z <http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop>.
- [4.] Dell R.D., Winters R.W. (1970). *A model for the in vivo CO2 equilibration curve. Am J Physiol.* 219:37–44
- [5.] Dubin A. (2007). *Acid-base balance analysis: Misunderstanding the target Crit Care Med.* 35:1472–1473.
- [6.] Dubin A., Menises M.M., Masevicius F.D. (2007). *Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. Crit Care Med.* 35:1264–1270.
- [7.] Fencel V., Rossing T.H. (1989). *Acid-base disorders in critical care medicine. Ann Rev. Med.* 40, 17-20, 1989

- [8.] Fencel V., Leith D.E. (1993). *Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine*. *Respir. Physiol.* 91: 1-16, 1993
- [9.] Fencel J., Jabor A., Kazda A., Figge, J. (2000). *Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients*. *Am. J. Respir. Crit. Care.* 162:2246-2251.
- [10.] Figge J., Mydosh T., Fencel V. (1992). *Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up*. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 1992; 120:713-719.
- [11.] Figge J. (2009). *The Figge-Fencel quantitative physicochemical model of human acid-base physiology*. Updated version 15 January 2009. Online Web site. Available at <http://www.acid-base.org/modelapplication.html>. Accessed 1.3.2009.
- [12.] Figge J. (2009). *Role of non-volatile weak acids (albumin, phosphate and citrate)*. In *Stewart's textbook of acid-base*. Kelum and Elbers (Editors). *Acidbase.org*, Second Edition. ISBN: 987.1.4092.5470-6. 217-232.
- [13.] Goldberg M., Green S.B, Moss M.L., Marbach C.B., Garfinkel D. (1973). *Computerised instruction and diagnosis of acid-base disorders*. *J. Am. Med. Assoc.* 223:269-275.
- [14.] Grogono AW, Byles PH, Hawke W (1976). *An in-vivo representation of acid-base balance*. *Lancet*, 1:499-500, 1976.
- [15.] Ikeda, N., Marumo, F., & Shirsataka, M. (1979). *A Model of Overall Regulation of Body Fluids*. *Ann. Biomed. Eng.*, 7, stránky 135-166.
- [16.] Kaplan L. (2007): *Acid-base balance analysis: A little off target*. *Crit Care Med.* 35:1418-1419.
- [17.] Kelum J.A. (2005). *Clinical review: Reunification of acid-base physiology*. *Critical Care*, 9:500-507
- [18.] Kellum J.A. (Ed) (2009). *The Acid base pForum*. University of Pittsburgh School of Medicine, Department of Critical Care Medicine. Online Web site. Available at: <http://www.ccm.upmc.edu/education/resources/phorum.html>.
- [19.] Kofránek, J. (1980). *Modelování acidobazické rovnováhy krve*. Kandidátská disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, Fakulta všeobecného lékařství, Praha, 1980.
- [20.] Kofránek, J., Matoušek, S., & Andrlík, M. (2007). *Border flux ballance approach towards modelling acid-base chemistry and blood gases transport*. V B. Zupanic, S. Karba, & S. Blažič (Editor), *Proceedings of the 6th EUROSIM Congress on Modeling and Simulation, Full Papers (CD)* (stránky TU-1-P7-4: 1-9). Ljubljana: University of Ljubljana. Práce je dostupná na adrese <http://www.physiome.cz/references/ljubljana2007.pdf>.
- [21.] Kofránek, J., Anh Vu, L. D., Snášelová, H., Kerekeš, R., & Velan, T. (2001). *GOLEM – Multimedia simulator for medical education*. V L. Patel, R. Rogers, & R. Haux (Editor), *MEDINFO 2001, Proceedings of the 10th World Congress on Medical Informatics*. 1042-1046. London: IOS Press. Práce je dostupná na adrese <http://www.physiome.cz/references/MEDINFO2001.pdf>
- [22.] Kofránek, J. (2009). *Komplexní model acidobazické rovnováhy*. (Anglická verze: *Complex model of acid-base balance* je dostupná na adrese <http://www.physiome.cz/references/medsoft2009acidbase.pdf>, model je na adrese <http://www.physiome.cz/acidbase>). In M. Zeithamlová (Editor), *MEDSOFT 2009* (stránky 23-60). Praha: Agentura Action M.
- [23.] Kurtz I. Kraut J, Ornekian V., Nguyen M. K. (2008). *Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches*. *Am J Physiol Renal Physiol.* 294:1009-1031.
- [24.] Matoušek S., Kofránek J., Rees S.E. (2009). *Independence of Variables in Stewart's model of acid-base chemistry of the blood plasma*. In *Proceedings of the 7th IFAC Symposium*

- on *Modeling and Control in Biomedical Systems*, Aalborg, Denmark, August 12-14, 2009, 246-250
- [25.] Siggaard-Andersen O, Engel K. (1960). A new acid-base nomogram. An improved method for the calculation of the relevant blood acid-base data. *Scand J Clin Lab Invest*, 12: 177-86.
- [26.] Siggaard-Andersen O. (1962). The pH, log pCO<sub>2</sub> blood acid-base nomogram revised. *Scand J Clin Lab Invest*. 14: 598-604.
- [27.] Siggaard-Andersen O (1974). The acid-base status of the blood. Munksgaard, Copenhagen
- [28.] Siggaard-Andersen O. (1977). The Van Slyke Equation. *Scand J Clin Lab Invest. Suppl* 146: 15-20.
- [29.] Siggaard-Andersen O., Wimberley P.D., Fogh-Andersen, Gøthgen I.H. (1988). Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest*. 48, Suppl 189: 7-15.
- [30.] Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. (1995). Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesth Scand*. 39, Suppl. 107: 123-8.
- [31.] Siggaard-Andersen O.(2006). Acid-base balance. In: Laurent GJ, Shapiro SD (eds.). *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd. 2006: 5-10.
- [32.] Singer R.B. and Hastings A.B. (1948). An unproved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine (Baltimore)* 27: 223-242.
- [33.] Sirker, A. A., Rhodes, A., and Grounds, R. M. (2001). Acid-base physiology: the 'traditional' and 'modern' approaches. *Anesthesia* 57: 348-356.
- Stewart PA. (1981). How to understand acid-base. *A Quantitative Primer for Biology and Medicine*. New York: Elsevier. (Reedice: Stewart's textbook of acid-base. Kelum and Elbers (Editors). *Acidbase.org*, Second Edition. ISBN: 987.1.4092.5470-6, 19-197.20.
- [34.] Stewart, P. A. (1983). Modern quantitative acid-base chemistry. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61, stránky 1444-1461.
- [35.] Watson, P.D. (1999). Modeling the effects of proteins of pH in plasma. *J. Appl Physiol*. 86:1421-1427.

### Kontakt:

**MUDr. Jiří Kofránek, CSc.**

**MUDr. Stanislav Matoušek**

**Mgr. Marek Mateják**

Oddělení biokybernetiky a počítačové  
podpory výuky

Ústav patologické fyziologie 1.LF UK

U nemocnice 5, 121 53 Praha 2

tel: +420 22496 5912

e-mail: [kofranek@google.com](mailto:kofranek@google.com)

<http://physiome.cz>