

ROZSÁHLÝ MODEL FYZIOLOGICKÝCH REGULACÍ V MODELICE

Marek Mateják, Jiří Kofránek

Abstrakt

Model QHP (Quantitative Human Physiology) Colemana a spol. patří k nejrozsáhlejším modelům fyziologických systémů (obsahuje 4000 proměnných).

Jeho struktura je na webových stránkách (<http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop>) do všech podrobností zveřejňována jako open source. Popis modelu je však rozčleněn do více než dvou tisícovek XML souborů roztroušených do stovek adresářů, z nichž speciální solver vytváří a spouští simulátor. Celková struktura modelu a jednotlivé návaznosti jsou proto velmi nepřehledné. Pro přehledné zobrazení matematických vztahů z XML notace QHP jsme proto nejprve vytvořili speciální softwarový nástroj QHPView. Model jsme implementovali v jazyce Modelica, což vedlo k mnohem přehlednější struktuře modelu. Odstranili jsme některé chyby a model rozšířili zejména o problematiku modelování vnitřního prostředí. Rozšířený model QHP-Golem Edition je podkladem vytvářeného výukového trenažéru „eGolem“, určeného pro lékařskou výuku v oblasti klinické fyziologie akutních stavů, vyvíjeného v rámci výzkumného projektu MŠMT č. 2C067031, na webových stránkách tohoto projektu je možno i najít aktuální strukturu naší modelické implementace modelu QHP (<http://www.physiome.cz/egolem>).

Klíčová slova

Akuzální modelování, Fyziologie, Modely, Modelica, QHP

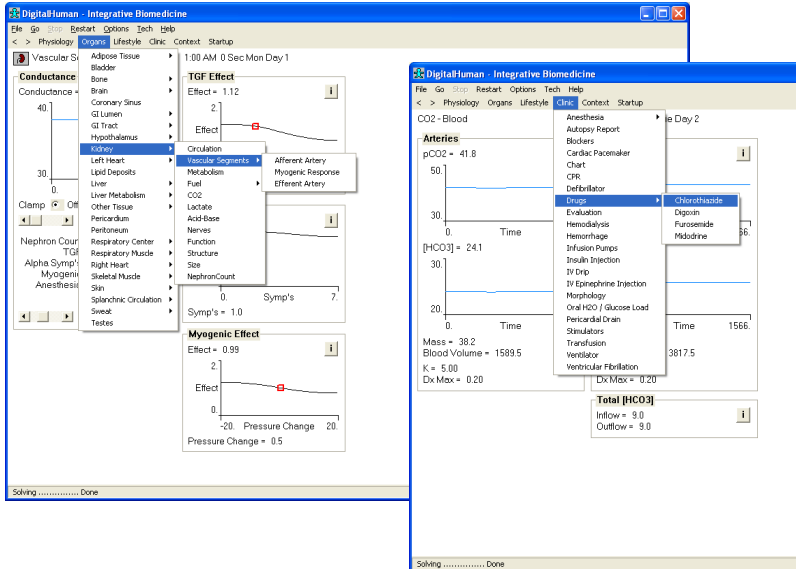
1. Úvod

Modely, které jsou v pozadí výukových simulátorů, představují formalizované vyjádření popisu modelované fyziologické reality. Tento cíl mají i mezinárodní projekty PHYSIOME a EUROPHYSIOME, které se snaží o co možno nejúplnějším zveřejňování fyziologických modelů jako vědeckého výsledku; proto také struktura modelů využívaných ve výukových simulátorech je nezdědka šířena jako „open source“. V rámci tohoto projektu vzniklo i několik databází obsahující přesnou strukturu fyziologických modelů.

Modely, které jsou podkladem rozsáhlých výukových simulátorů, však v těchto databázích obvykle nenajdeme, protože jejich podrobnou strukturu autoři, až na některé výjimky, většinou nezveřejňují. Jednu z těchto výjimek je rozsáhlý model fyziologických vztahů **Quantitative Human Physiology** Thomase Colemana a spoluautorů, veřejně přístupný na webu University of Mississippi <http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop/> (poslední verzi autoři nazvali již **Digital Human**).

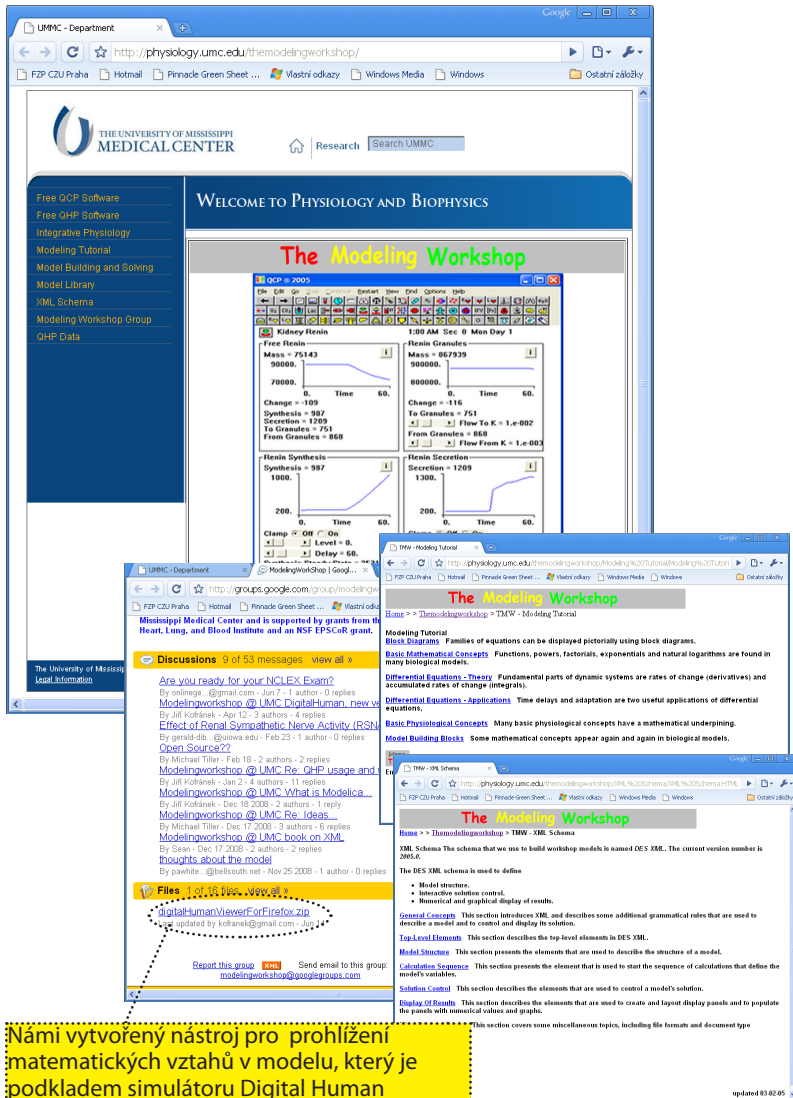
2. Quantitative Human Physiology – rozsáhlý model fyziologie člověka jako (poněkud nepřehledný) Oper Source

Výukový simulátor **Quantitative Human Physiology (QHP)** [3, 6] je rozšířením výukového simulátoru **Quantitative Circulatory Physiology (QCP)** [1]. Model obsahuje více než 4000 proměnných, a v současné době zřejmě představuje implementaci jednoho z nejrozsáhlejších modelů fyziologických regulací. Model má velmi rozvětvené menu a umožňuje simulovat řadu patologických stavů, včetně vlivu příslušné terapie (Obrázek 1).



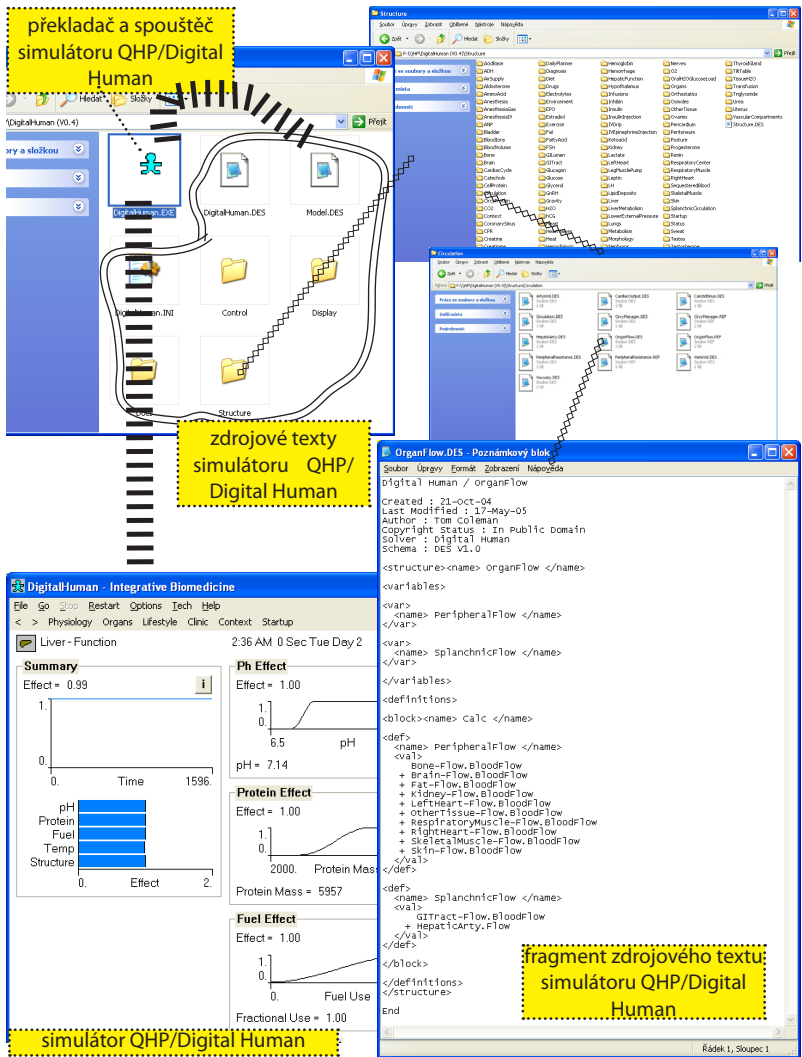
Obrázek 1 - Prostředí výukového simulátoru Quantitative Human Physiology (QHP) (nyní též šířeného pod názvem Digital Human). Simulátor sice zatím nemá tak atraktivní ikonky v panelové liště jako jeho předchůdce, simulátor QCP (viz obr. 11), nabízí ale rozvětvenější menu, větší počet proměnných, jejichž hodnoty lze sledovat, ale především neskrývá strukturu matematického modelu fyziologických regulací, který je jádrem výukového simulátoru. Simulátor je šířen ve zdrojové formě obsahující popis všech matematických vztahů prostřednictvím speciálního jazyka odvozeného z formátu XML. Zároveň se zdrojovým textem je šířen i jeho překladač, který po překladu zdrojového textu také spustí vlastní simulátor.

Na rozdíl od předchozího simulátoru QCP, jehož matematické pozadí je uživateli skryto ve zdrojovém kódu simulátoru napsaném v C++, jde simulátor QHP jinou cestou. Jeho autoři se rozhodli oddělit implementaci simulátoru a popis rovnic modelu tak, aby struktura modelu mohla být zřejmá pro širší vědeckou komunitu.



Námi vytvořený nástroj pro prohlížení matematických vztahů v modelu, který je podkladem simulátoru Digital Human

Obrázek 2 - Jazyk, požávaný na popis simulátoru QHP (resp. Digital Human) je podrobně popsán na webových stránkách University of Mississippi Medical Center. K dispozici jsou nabízeny nejrůznější menší modely popsané v tomto jazyce i vlastní zdrojový text a příslušný překladač simulátoru QHP. Zároveň je zde organizována diskusní skupina pro výměnu zkušeností i informací. Z ní je možné stáhnout i námi vytvořený nástroj pro prohlížení matematických vztahů v modelu, které jsou ve své zdrojové podobě roztroušeny ve více než dvou tisíčovkách souborů.



Obrázek 3 - Veškeré potřebné soubory výukového simulátoru QHP/Digital Human. Simulátor je určen pro systém Windows, nevyžaduje zvláštní instalaci, stačí pouze rozbalit „zapípané“ soubory do nějakého adresáře. Po kliknutí na ikonu prekladače a spouštěče simulátoru DigitalHuman.exe přeloží zdrojový text obsažený ve stovkách adresářů a více než dvou tisících souborů a spustí vlastní simulátor. I když je zdrojový text simulátoru i celý matematický model na jeho pozadí tímto způsobem nabízen jako „open source“ (a uživatel si teoreticky může i model modifikovat), je orientace v matematických vztazích prohlášením tisícovek vzájemně provázaných XML souborů poměrně obtížná.

Hlavní architekt tohoto modelu Thomas Coleman proto již v roce 1985 vypracoval speciální jazyk pro zápis struktury modelu i definic prvků uživatelského rozhraní simulátoru. Jazyk je založen na upravené XML notaci. Model je pak zapsán pomocí XML souborů. Speciální překladač (DESolver) pak přeloží tyto XML soubory do spustitelného kódu simulátoru.

Podrobný popis tohoto jazyka, stejně jako jeho překladač (DESolver) a příslušný výukový tutoriál jsou volně přístupné na výše uvedeném webu University od Mississippi (Obrázek 2).

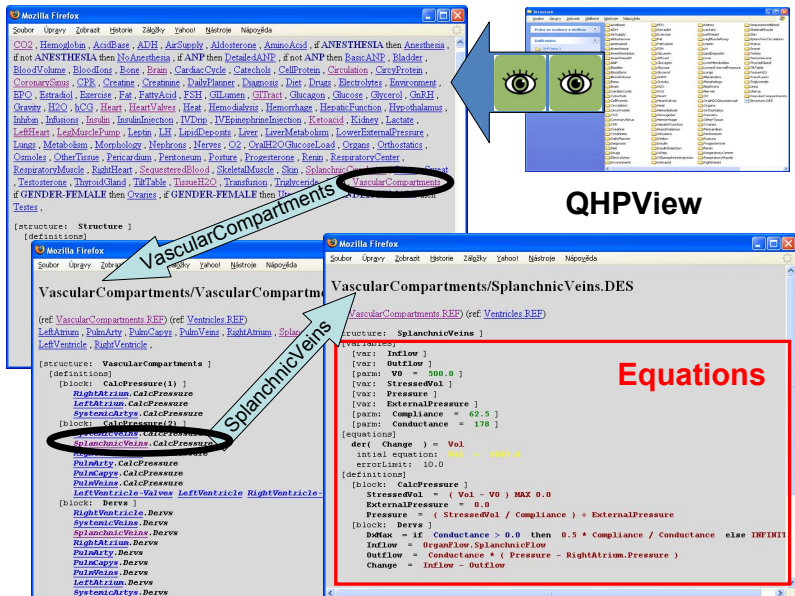
Právě pomocí tohoto XML jazyka je zapsán i nový model QHP (resp. Digital Human). Vzhledem k rozsahu tohoto modelu byl ale pro něj vyvinut speciální překladač (který je možné stejně jako všechny zdrojové soubory, z univerzitního webu volně stáhnout).

Uživatel proto může model upravovat i modifikovat. Potíž tkví ale v tom, že zdrojové XML texty celého modelu jsou napsány v celkem **2833 souborech** umístěných **v 772 složkách** (Obrázek 3).

Celková struktura modelu a jednotlivé návaznosti jsou tudíž velmi nepřehledné. Proto například mezinárodní výzkumný tým v projektu SAPHIR (System Approach for Physiological Integration of Renal, cardiac and respiratory control) jako východisko pro tvorbu nového rozsáhlého modelu fyziologických funkcí raději zvolil staré modely Guytona z roku 1972 [2] a model Ikedy z roku 1979 [7] a nesáhl po volně přístupném modelu QHP. Zdrojové texty modelu QHP se účastníkům nového projektu zdály velmi špatně čitelné a obtížně srozumitelné [18].



Obrázek 4 - Thomas Coleman, spolupracovník A.C. Guytona, který v sedmdesátých letech programoval všechny jeho modely, tvůrce simulátorů Human a QCP, nyní hlavní systémový architekt simulátoru Quantitative Human Physiology/Digital Human u hrobu rabína Jehudy Levy ben Becalela, známého jako rabi Löw, údajného tvůrce mýtického golema – umělé bytosti z hlíny na návštěvě v Praze v roce 2008.



Obrázek 5 - Námí vytvořený vizualizační nástroj QHPView umožní zřehlednit strukturu modelu QHP/Digital Human, původně zapsaného ve více než dvou tisícovkách XML souborů rozházených do stovek adresářů, v nichž rovnice a jednotlivé návaznosti nebyly na první pohled zřetelné.

Nový model QHP (resp. model Digital Human) je stále ještě ve fázi testování, rozšiřování a modifikace. S hlavním architektem tohoto simulátoru Thomasem Colemanem (Obrázek 4) a dalšími americkými autory z University of Mississippi jsme dojednali **dlouhodobou přímou spolupráci na dalším rozvoji tohoto modelu**.

V rámci naší spolupráce jsme nejprve vytvořili **speciální softwarový nástroj QHPView** (Obrázek 5), který z tisícovek souborů zdrojových textů vytvoří přehledné zobrazení všech matematických vztahů a souvislostí.

Nástroj jsme nabídli na webových stránkách QHP (<http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop/>) jako „open source“.

3. QHP v modelicovém kabátě

Model QHP jsme se nejprve pokusili implementovat v prostředí Simulink.

V modelu se však vyskytuje celá řada vztahů, které vedou na řešení implicitních rovnic. Z tohoto důvodu je blokově orientovaná implementace modelu (kde výstupy jednoho bloku jsou využity jako vstupy do dalších bloků) velmi složitá a v průběhu implementace se stoupající složitostí modelu rapidně klesala jeho přehlednost.

Využití nových akauzálních simulinkových knihoven v takto složitém modelu

se ukázalo problematickým a přehlednost modelu se příliš nezvyšila.

Proto jsme simulinkovou implementaci přerušili a model začali implementovat pomocí akauzálního modelovacího jazyka **Modelica** [5] s využitím vývojového prostředí Dymola (<http://www.3ds.com/products/catia/portfolio/dymola>).

O výhodách akauzálního modelování, zvláště při tvorbě složitých, hierarchicky uspořádaných modelů jsme referovali na loňském MEDSOFTu [13].

Velmi rychle se ukázalo, že implementace rozsáhlého modelu v Modelice je mnohem efektivnější než pouhé využívání akauzálních knihoven v Simulinku. Při porovnání simulinkové a modelicové implementace se projevil podstatný rozdíl, spočívající zřejmě v tom, že nové akauzální knihovny jsou pouhou akauzální nadstavbou Simulinku a nikoli objektivě orientovaným na rovnicích postaveným modelovacím jazykem, jakým je Modelica.

Porovnáme-li spleťovou strukturu modelu QHP vizualizovanou pomocí QHPView (Obrázek 5) s ukázkami jeho implementace v simulačním jazyku Modelica na dalších obrázcích 6-16, vidíme, že akauzální implementace vede k přehledné struktuře modelu a ke snadnějším následným modifikacím a úpravám modelu [14, 15].

4. Naše modifikace a rozšíření QHP

Model QHP implementovaný v prostředí jazyka Modelica **modifikujeme** a dále **rozšiřujeme**.

Úpravy a rozšíření QHP jsou z části převzaty z našeho původního modelu Golem [9] a dále modifikovány podle novějších poznatků a zčásti i z modelu Ikedy a spol [7].

Naše úpravy spočívají zejména v rozšíření, které zlepšuje použitelnost modelu pro modelování složitých poruch acidobazické, iontové, objemové a osmotické homeostázy vnitřního prostředí, což má, zejména v medicíně akutních stavů značný význam.

Naše modifikace modelu QHP spočívá zejména v **přeprogramování subsystému acidobazické rovnováhy**, který je v původním modelu QHP založen na tzv. Stewartově pojetí acidobazické rovnováhy. Zjednodušeně řečeno, tzv. „moderní přístup“ Stewarta [17] a jeho následovníků (např. [4, 16]) k vysvětlení poruch acidobazické rovnováhy vychází z matematických vztahů, počítajících koncentraci vodíkových iontů $[H^+]$ z parciálního tlaku CO_2 v plazmě (pCO_2), celkové koncentrace ($[Buf_{tot}]$) slabých (neúplně disociovaných) kyselin ($[HBuf]$) a jejich bazí ($[Buf]$), kde $[Buf_{tot}] = [Buf] + [HBuf]$ a z rozdílu mezi koncentrací plně disociovaných kationtů a plně disociovaných aniontů – tzv. *SID* (strong ion difference):

$$[H^+] = \text{Funkce}(pCO_2, SID, Buf_{tot})$$

Problémem tohoto pojetí je, že v modelu pak přesnost acidobazických výpočtů závisí na přesnosti výpočtu *SID*, tj. rozdílu mezi koncentrací plně disociovaných kationtů (tj. především sodíku a draslíku) a plně disociovaných aniontů (především chloridů). Nepřesnosti, které vznikají při modelování příjmu a vylučování sodíku, draslíku a chloridů se pak odrážejí v nepřesnostech

modelování acidobazického stavu.

Přestože Coleman a spol. [3] ve svém modelu QHP 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.

Náš bilanční přístup k modelování a hodnocení poruch acidobazické rovnováhy [8, 11, 12] vychází z modelování bilancí dvou toků – tvorby a vylučování CO_2 a tvorby a vylučování silných kyselin, propojených přes pufrční systémy jednotlivých oddílů tělních tekutin. Toto pojetí dle našeho názoru lépe vyskytuje 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.

Další závažnou modifikací QHP je **rozšíření modelu o závislost toku draslíku do buněk na vtoku glukózy způsobeném vlivem inzulínu**, což umožní mimo jiné modelovat vliv infúzí draselných roztoků s inzulínem a glukózou, které se v akutní medicíně podávají pro léčení deplece draslíku.

Bilanční přístup k modelování acidobazické rovnováhy jsme využívali již v našem starém simulátoru „Golem“ – například při simulaci vzniku a neadekvátního léčení metabolické acidózy s následkem ohrožení života pacienta navozenou hypokalémií, která byla nakonec zvládnuta infúzí draselného roztoku s inzulínem a glukózou [11].

Rozšířený model QHP je podkladem námi vytvářeného výukového trenážeru „eGolem“, určeného pro lékařskou výuku v oblasti klinické fyziologie akutních stavů, vyvíjeného v rámci tohoto výzkumného projektu. Na webových stránkách projektu „eGolem“ je možno i najít aktuální strukturu naší modelicové implementace modelu QHP (<http://physiome.cz/egolem>).

5. Struktura QHP

Naši implementaci modelu QHP jsme nazvali **QHP-Golem Edition**. Naše implementace se snaží udržovat strukturu smysluplného „adresářového stromu“, který má na jedné úrovni maximálně 20 „podstromů“. Je dobrým programátorským zvykem model koncipovat tak, aby jedno schéma bylo zřetelně zobrazitelné na jedné obrazovce.

Modelicová třída může být navenek reprezentovaná ikonkou s příslušnými konektory. Propojení „ikonek“ ve schématu pak odpovídá propojeným instancím jednotlivých tříd.

Každé grafické schéma tedy odpovídá implementaci jedné modelicové třídy (viz náš příspěvek o akauzálním modelování na minulém MEDSOFTu [13]).

Třídy v Modelice mají hierarchickou strukturu. Pod ikonkou ve schématu se proto může skrývat další schéma, tato hierarchie pak analogicky odpovídá adresářovému stromu souborů.

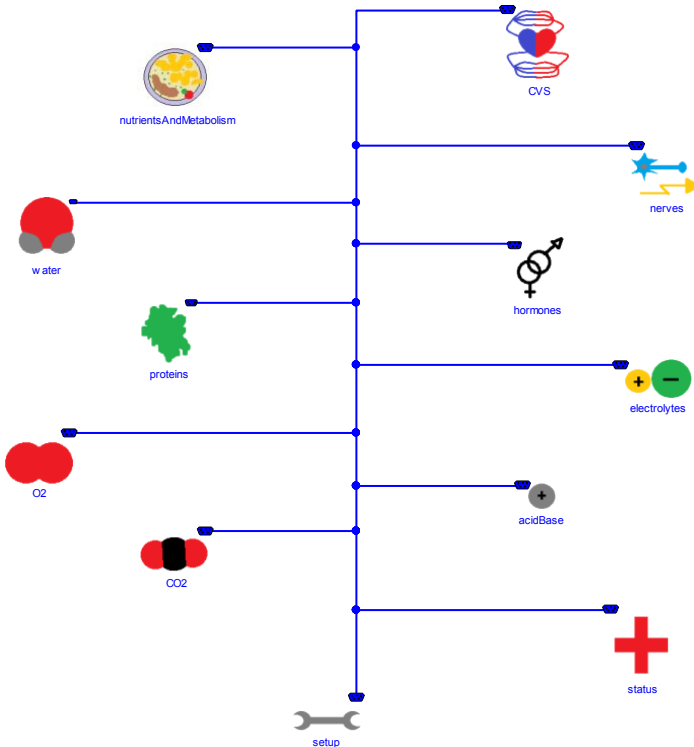
Pokud ikonka obsahuje uvnitř sebe (po rozkliknutí) ještě nějaké další propojené ikonky, graficky se tím zobrazuje struktura modelicové třídy

realizovaná propojenými instancemi dalších modelicových tříd.

Pokud se pod ikonkou ve schématu již další smysluplné schéma neskrývá, pak je příslušná třída definovaná textově přímo matematickými rovnicemi. Naši snahou bylo přiřadit těmto elementárním blokům co nejjednodušší fyziologické vztahy, aby se staly co nejvíce univerzálně použitelnými a srozumitelnými.

Příkladem jsou například bloky připomínající elektrický odpor, kterého rovnicí je jednoduchý Ohmův zákon. Analogii Ohmova zákona je možné používat nejen s gradientem elektrického napětí a proudem, ale také s tlakovým gradientem, koncentračním, osmotickým, hydraulickým nebo teplotním gradientem. Odpor (vodivost) a tok pak odpovídají příslušným veličinám v daných fyzikálních doménách (např. látkový tok apod.).

Další, často používanou analogií je schéma součástky elektrického kondenzátoru. V různých doménách může vyjadřovat hromadění látky, objemu, náboje nebo energie.



Obrázek 6 – Základní struktura modelu Quantitative Human Physiology – Golem Edition

6. Základní schéma modelu QHP – Golem Edition

Základní strukturu QHP-Golem Edition zobrazuje Obrázek 6. Prostřednictvím sběrnice jsou propojeny následující komponenty (instance tříd)

- **CVS** – kardiovaskulární subsystém - subsystém cirkulace;
- **nutrientsAndMetabolism** - subsystém živin a energetického metabolismu zahrnuje problematiku metabolismu lipidů, ketolátek, glukózy, laktátu a aminokyselin, vstřebávání z gastrointestinálního traktu, metabolismus v játrech (včetně tvorby močoviny a proteinů), metabolismus laktátu, ketolátek, glukózy a mastných kyselin v tkáních (mozku, respiračních svalů, pravého a levého srdce, kosterních svalů, kůže, kostí, jater, ledvin, gastrointestinálního traktu, tukové tkáně a ostatních tkání)
- **Water** – subsystém vody v tělních tekutinách zahrnuje distribuci vody v tělních tekutinách;
- **Proteins** – subsystém plazmatických proteinů zahrnuje tvorbu tvorbu a degradaci plazmatických proteinů i jejich přechod z plazmy do intersticia, perototeální tekutiny a ledvinami do moči;
- **O₂** – subsystém přenosu kyslíku;
- **CO₂** – subsystém přenosu CO₂;
- **acidbase** – subsystém acidobazické rovnováhy;
- **electrolytes** - subsystém základních elektrolytů (Na⁺, K⁺, Cl⁻, sulfáty, fosfáty) a také i NH₄⁺. Bikarbonáty jsou implementovány v subsystému CO₂ a laktáty v subsystému nutrientsAnd Metabolism;
- **nerves** – nervové řízení fyziologických funkcí;
- **hormones** – hormonální řízení fyziologických funkcí - zatím uvažujeme katecholaminy (adrenalin a noradrenalin), renin, angiotenzin, aldosteron, ADH, erytropoetin, atrialní hormon (atriopeptin), insulin, glukagon, thyrotropin a thyroxin a subsystém ženských pohlavních hormonů; v budoucnu bude hormonální systém rozšířen o další hormony.
- **setup** – subsystém pro nastavení počátečních podmínek a zadávání vnějších vstupů modelu;
- **status** – subsystém pro vyhodnocování stavu a modelování poškození jednotlivých tkání;
- **busConnector** – sběrnice proměnných modelu – slouží k propojení (kauzálními vztahy) jednotlivých subsystémů mezi sebou.

Struktura (velmi složitějšího) modelu vyjádřena velmi úsporně. Tvoří ji instance jednotlivých tříd (modelů příslušných subsystémů) propojených přes sběrnicev konektor (který je instancí knihovny třídy Modeliky).

Model je řešen hierarchicky. Vhodná hierarchická dekompozice zjednodušuje pohled na modelované propojené fyziologické systémy, umožňuje se soustředit na konkrétní problém a umožňuje ladit model „po kouskách“. Při ladění modelu můžeme jednotlivý subsystém napojený na sběrnici „napájet“ přes sběrnicev konektor zvnějšku konstantami (nebo předem zvoleným

průběhem vstupů) a ladit jednotlivé systémy postupně. Na druhé straně můžeme uvnitř jednotlivých hierarchických subsystémů nahradit generované výstupy opět konstantami - napojený subsystém bude fungovat jako záslepka - a model ladit ze shora dolů.

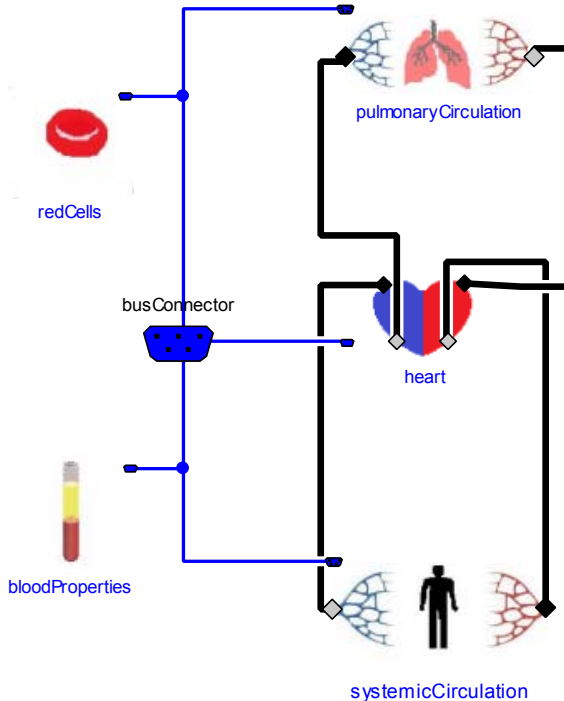
V tomto článku není místo na podrobný popis struktury modelu (tu nejlépe popíše samotný zdrojový kód modelu, propojený s kontextovou dokumentací, stažitelný z webových stránek tohoto modelu, podrobnější popis struktury modelu je také na příloženém CD ROM).

Naznačíme pouze základní hierarchické členění dvou komponent modelu – subsystému cirkulace a subsystému živin a energetického metabolismu.

7. Subsystém cirkulace v modelu QHP – Golem Edition

Subsystém cirkulace zobrazuje *Obrázku 7*. Vídíme zde tři základní komponenty propojené akauzálními konektory (akauzální propojení jsou zobrazeny tlustými čarami, na rozdíl od kauzálních vstupních a výstupních signálových vazeb, propojených tenkými čarami):

- **pulmonaryCirculation** - plicní oběh;
- **heart** - srdce;
- **systemicCirculation** - systémová cirkulace;



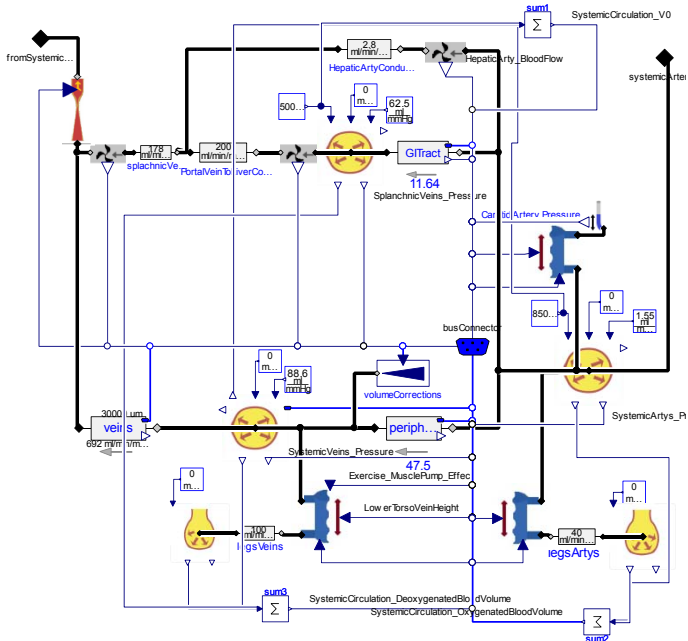
Obrázek 7 - Základní struktura subsystému cirkulace (CVS)

Připomeňme, že v akauzálních propojkách jsou rozváděny proměnné typu **flow** a typu **nonflow** (viz náš příspěvek na minulém Medsoftu [13]) pro které platí Kirchoffovy zákony - tj. součet hodnot všech propojených veličin s atributem „flow“ musí být nulový (jako podle Kirchhoffova zákona v elektrické doměně), a u netokových proměnných jsou jejich hodnoty u všech propojených konektorů stejné (podle prvního Kirchoffova zákona).

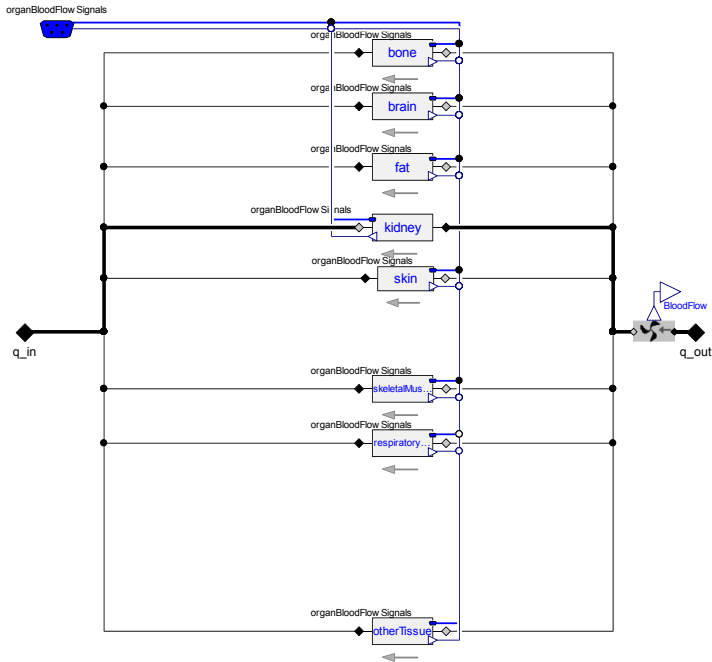
V daném případě je v akauzálních propojkách rozváděn tok krve (jako flow proměnná) a tlak (jako netoková - nonflow proměnná).

Ze všech tří komponent jsou odváděny výstupní signálové proměnné, obsahující informaci o objemu venózní a arteriální části řečiště a o objemu krve, při kterém je tlak v cévách nulový (po jeho překročení se vzrůstem objemu roste tlak v závislosti na poddajnosti cévy). Tato tři objemy jsou v příslušných sumátorech sečteny a vyslány jako informace do sběrnice konektoru (busConnector).

Z komponenta **bloodProperties** počítá některé vlastnosti krve (např. viskozitu krve v závislosti na hematokritu a odvozené parametry jako je např. Viscosity_ConductanceEffect - vliv viskozity na vodivost aj.) a také i tvorbu a zánik červených krvinek (hemopoezu, řízenou eritropoetinem).



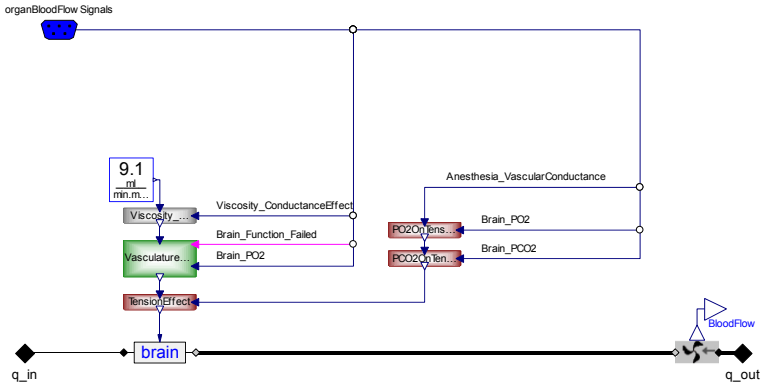
Obrázek 8 – Vnitřní struktura komponenty **SystemicCirculation**.



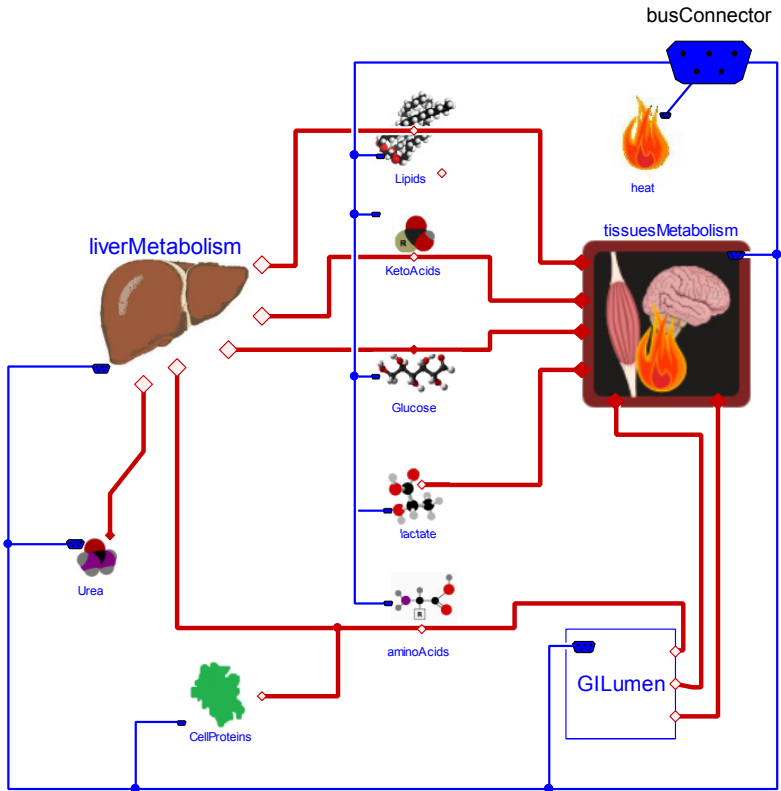
Obrázek 9 – Vnitřní struktura komponenty *peripheral* (instance třídy *PeripheralFlow*) zahrnuje paralelně zapojené regulované cévní odpory osmi jednotlivých tkání.

Od kořene komponenty **CVS** se můžeme podívat na „vnitřek“ komponenty **systemicCirculation**. Tato komponenta je (jedinou) instancí třídy **SystemicCirculation** (s velkým „S“ na začátku identifikátoru). Vnitřní struktura této třídy je zobrazena na Obrázku 8. Propojené akauzální konektory spojují elastické kompartmenty cév, zdeobrazené ikonkou s šipkami od konektoru ke kulatým okrajům (připomínajícím „nafukovací“ balónek). Elastický kompartment vyjadřuje vztah tlaku, náplně a poddajnosti (resp. elasticity) cévy, závislé na neurohumorálně řízeném tonu cévy.

Kauzálními propojkami „proudí“ tok krve (což je „flow proměnná“) a rozvádí se tlak krve („non flow proměnná“). Mezi elastickými kompartmenty jsou příslušné odpory (řízené neurohumorálními signály ze sběrniceového konektoru). V modelu jsme zavedli portální oběh krve s elastickým kompartmentem veny portae (portální oběh v játrech jsme modelovali poněkud podrobněji než Coleman a spol., což např. umožňuje lépe modelovat následky cirhózy a hepatorenální syndrom. V horní části schématu je modelován koronární průtok. Coleman má koronární průtok jako řazen jako jednu s paralelních větví uvnitř souhrnné rezistence *peripherals*. Protože ale koronární žíly



Obrázek 10 - Vnitřek třídy modelující odpor mozkových cév



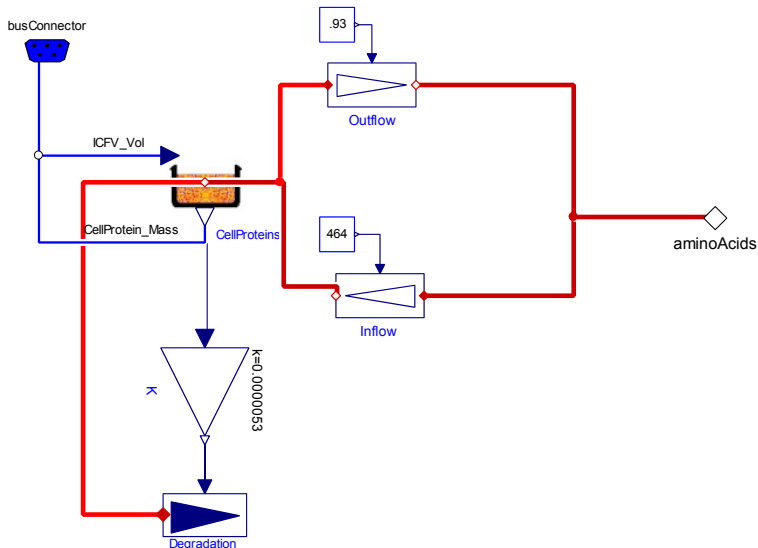
Obrázek 11 - Základní struktura subsystému živin a energetického metabolismu (komponenta nutrientsAndMetabolism z obrázku 6)

nevytékají do obecných systémových žil, ale do sinus venosus, je přesnější propojit koronární rezistenci do výstupu systémové cirkulace. Před vtokem krve do akauzálního konektoru kterým je komponenta **systemicCirculation** napojena na pravou síň je vložena komponenta kolabujících žil (znázorněná ikonkou kolabující cévy). V modelu uvažujeme i vliv hydrostatického tlaku a sekvestrovanou krev v arteriích a žilách, zvláště v dolním, středním a horním torzu. Kompartmenty sekvestrované krve (instance třídy **SequesteredBlood**) jsou přes odpory propojeny akauzálními konektory s instancemi třídy **GravityHydrostaticDifference** (v arteriích) a i instancemi třídy **GravityHydrostaticDifferenceWithPumpEffect** (v žilách dolního torza, kde se též uvažuje pumpovací efekt svalů dolních končetin).

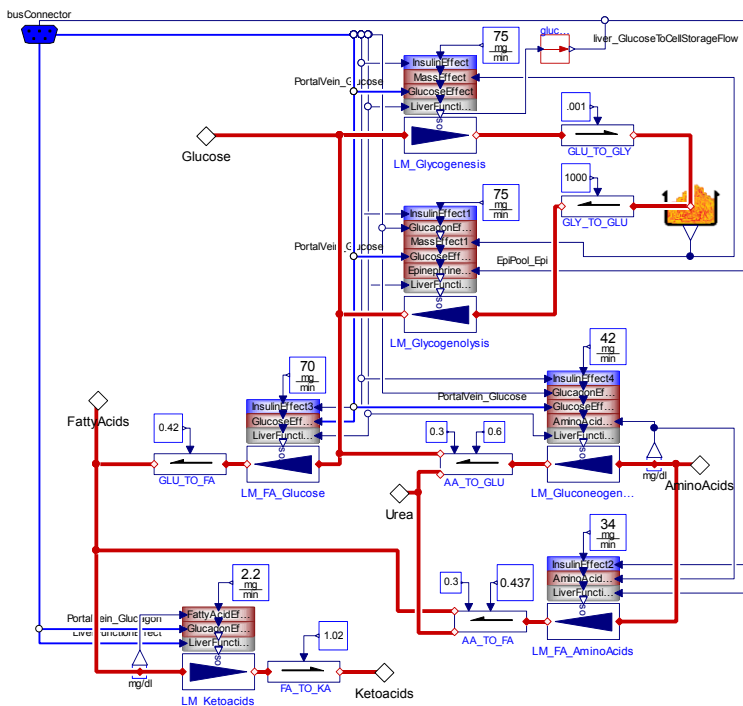
Hierarchické členění má také komponenta odporu **peripheral** (instance třídy **PeripheralFlow**) propojující artérie s elastickým kompartmentem systémových žil (Obrázek 9).

V modelu tedy krom průtoku koronárními cévami, játry a gastrointestinálním traktem, modelujeme také průtok tkáněmi kostí, mozku, tukové tkáně, ledvin, kůže, kosterních svalů, respiračních svalů, a sběrným odporem reprezentujícím „ostatní tkáň“. Každý odpor je řízen - řídicí signály zprostředkovává sběrnový konektor.

Tak například v odpor cév v mozkové tkáni (Obrázek 10) je závisí na mozkové tenzi PO_2 a PCO_2 , viskozitou krve (**Viscosity_Conductance_Effect**) a také i vlivem anestézie (**Anesthesia_Vascular_Effect**). Bazální hodnota prochází



Obrázek 12 - Struktura třídy modelující tvorbu a degradaci proteinů (komponenta **CellProteins** z Obrázku 11)



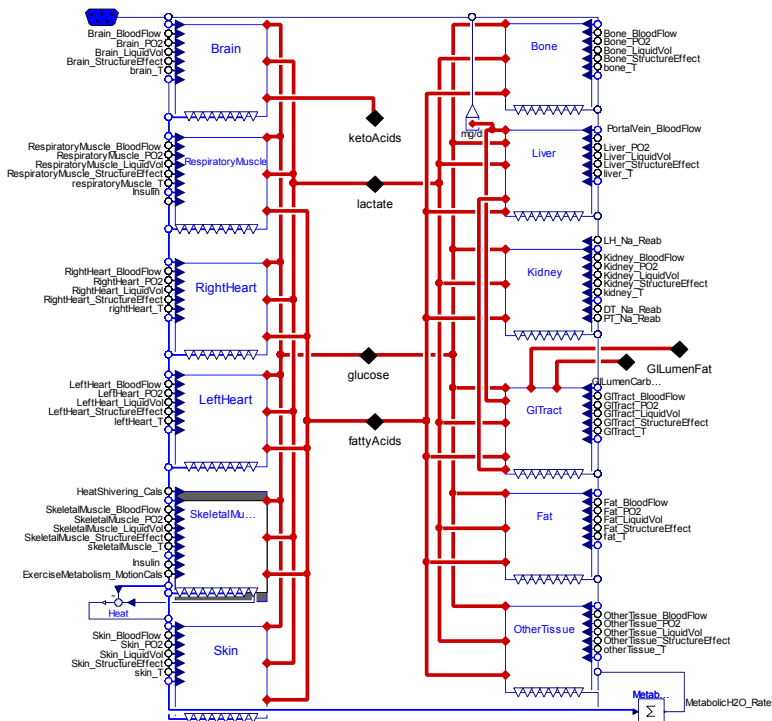
Obrázek 13 - V komponentě liverMetabolism jsou řízenými látkovými toky modelovány přeměny mastných kyselin, ketolátů glukózy a aminokyselin. Také je zde modelována tvorba močoviny

přes tři komponenty ke komponentě mozkového odporu a je při průchodu postupně modifikována multiplikátory v jednotlivých komponentách. Obdobně je vlivem PCO_2 a PO_2 modifikován vliv anestézie dříve než se dostane k ovlivnění odporu mozkových cév).

8. Subsystém živin a energetického metabolismu

Instance třídy **NutrientsAndMetabolism** modeluje toky aminokyselin, glukózy, ketokyselin a lipidů a dále ještě vznik močoviny a syntézu a degradaci proteinů (viz Obrázek 11). Akazálními látkovými toky jsou propojeny komponenty **liverMetabolism**, **Lipids**, **Ketoacids**, **Glucose**, **Lactate** a **Aminoacids**. V komponentě **GILumen** je modelováno vstřebávání příslušných látek. Dále je zde modelována tvorba tepla (komponenta **heat** s ikonkou plamínku).

V komponentě se uvažují instance koncentračních kompartmentů (kam ústí konektory rozvádějící látkové toky (jako flow proměnnou) a koncentrace (jako nonflow proměnnou). Do kompartmentu dále vstupuje objem solventu jako signálový tok - a uvnitř kompartmentu se tak vypočítává koncentrace.



Obrázek 14 - V komponentě *tissuesMetabolism* (z obrázku 11) je modelováno spalování mastných kyselin, glukózy, laktátu a ketolátek v jednotlivých tkáních

Kompartment umožňuje realizovat ředění nebo koncentrování příslušné látky i změny koncentrace způsobené změnou bilance přítoku či odtoku látkového množství.

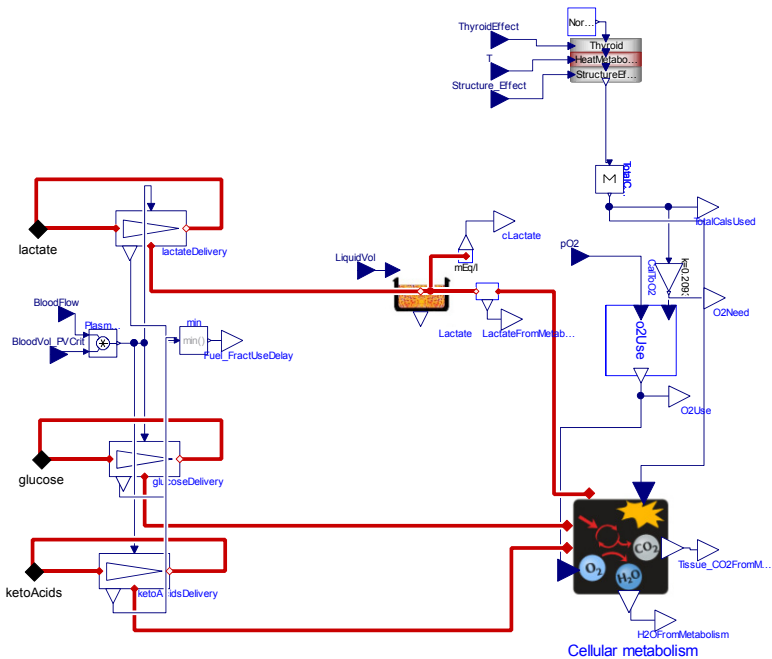
Tvorba a spotřeba aminokyselin souvisí s tvorbou a degradací proteinů (instance **CellProteins** - viz Obrázek 12. V komponentě jsou propojeny látkové toky proteinů s tokem aminokyselin.

Komponenta **liverMetabolism** z Obrázku 11 propojuje látkové toky (realizované akauzálními vazbami lipidů, ketolátek, glukózy aminokyselin a močoviny (viz Obrázek 13).

Energetická spotřeba ketolátek, laktátu, glukózy a mastných kyselin jakož i vstřebávání uhlohydrátů a tuků z gastrointestinálního traktu je obsahem komponenty **tissuesMetabolism** (viz Obrázek 14).

Spotřeba látek se počítá zvlášť pro každou tkáň (mozek, respirační svaly, myokard pravého srdce, myokard levého srdce, kosterní svaly kůže, kosti, játra, ledviny, zažívací trakt tukovou tkáň a další zbylé tkáně).

Obrázek 15 zobrazuje modelování energetické přeměny látek v mozku.



Obrázek 15 - V komponentě modelující energetický metabolismus mozkové tkáně (komponenta Brain z Obrázku 14) se propojuje vlastní buněčný metabolismus (komponenta s ikonkou O₂, CO₂, vody a žlutého blesku jako symbolu pro energii) s toky spalovanými glukózou, ketokyseliny a laktátu.

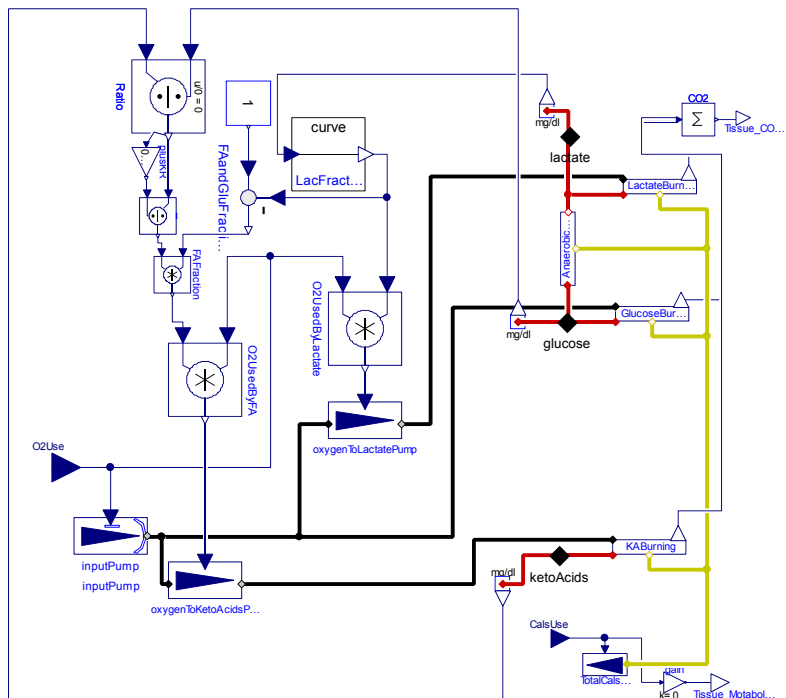
Důležitou komponentou, kde je počítán vztah mezi energetickou přeměnou, anaerobním a aerobním metabolismem a následným spalováním laktátu, glukózy a ketokyseliny, spotřebou kyslíku a tvorbou oxidu uhličitého je komponenta **CellularMetabolism** (v pravém dolním rohu schématu na Obrázku 15). Implementaci komponenty zobrazuje Obrázek 16. Údaje o spotřebě kyslíku a toku kalorií jsou této komponentě předávány přes kauzální konektor, komponenta počítá tvorbu CO₂ a tvorbu metabolické vody (a tvorbu či spotřebu laktátu, spalování ketolátů a glukózy).

Většina lékařských simulátorů řeší přenos krevních plynů a cirkulaci a energetický metabolismus implementuje pouze okrajově. Energetická bilance je však v akutní medicíně důležitá. Proto jsme subsystemu živin a metabolismu věnovali velkou pozornost.

Další podrobnosti je možno získat v podrobném popisu struktury modelu v CD příloze k tomuto sborníku.

9. Závěr

Dlouhodobě se věnujeme tvorbě lékařských simulátorů. Jedním z našich cílů je



Obrázek 16 - V komponentě *cellularMetabolism* pro každou tkáň (v daném případě pro mozkovou tkáň) je realizováno spalování glukózy, ketoláték, (v některých tkáních též mastných kyselin) a laktátu, propojení mezi aerobním a anaerobním metabolismem, přeměnou energie, spotřebou kyslíku a tvorbou CO₂ a metabolické vody.

vytvoření lékařského trenažéru využitelného zejména v akutní medicíně. Jeho základem musí být dostatečně podrobný matematický model fyziologických vztahů. Navázali jsme proto na práci T. Colemana a spol. [3, 6] a na náš předchozí simulátor Golem [9] a vytvořili jsme implementaci modelu **Quantitative Human Physiology – Golem Edition**, který bude východiskem pro vytvoření výukového simulátoru.

Model jsme implementovali v akauzálním prostředí jazyka Modelica. Ukázalo se, že právě prostředí akauzálních simulačních nástrojů je velmi efektivním nástrojem, vhodným zvláště pro tvorby rozsáhlých hierarchických modelů, s nimiž se právě při formálním popisu živých systémů setkáváme.

Zdrojový text modelu v Modelice a podrobný popis jeho struktury zveřejňujeme jako open source na našich webových stránkách (<http://www.physiome.cz/egolem>). Podrobný popis modelu je rovněž na CD příloze k tomuto sborníku.

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.] Guyton, A. C., Coleman, T. G., & Grander, H. J. (1972). *Circulation: Overall Regulation. Ann. Rev. Physiol.*, 41, stránky 13-41
- [3.] Coleman, T. G., Hester, R. L., & Summers, R. L. (2009). *Quantitative Human Physiology*. Načteno z <http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop>
- [4.] 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, stránky 2246-2251.
- [5.] Fritzon, P. (2003). *Principles of object-oriented modeling and simulation with Modelica 2.1*. Wiley-IEE Press.
- [6.] Hester, R. L., Coleman, T., & Summers, R. (2008). *A multilevel open source integrative model of human physiology. The FASEB Journal*, 22, str. 756.
- [7.] Ikeda, N., Marumo, F., & Shirsataka, M. (1979). *A Model of Overall Regulation of Body Fluids. Ann. Biomed. Eng.*, 7, stránky 135-166.
- [8.] Kofránek, J. (1980). *Modelování acidobazické rovnováhy krve. Disertační práce. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Fakulta všeobecného lékařství.*
- [9.] 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>.*
- [10.] Kofránek, J., Andrlík, M., Kripner, T., & Mašek, J. (2002). *Simulation chips for GOLEM – multimedia simulator of physiological functions. In J. G. Anderson, & M. Kapzer (Editor), Simulation in the Health and Medical Sciences 2002. (stránky 159-163). San Diego: Society for Computer Simulation International, Simulation Councils.*
- [11.] 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>.*
- [12.] 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.*
- [13.] Kofránek, J., Privitzer, P., Mateják, M., Tribula, M. (2009) *Akuzální modelování – nový přístup pro tvorbu simulačních her. In MEDSOFT 2009. In Zeithamlová (Editor) Praha: Agen-*

- tura Action M, Praha 2008, str. 31-75.
- [14.] Kofránek, J., Mateják, M., & Privitzer, P. (2009). *Leaving toil to machines - building simulation kernel of educational software in modern software environments*. CD ROM. In L. Dušek, D. Schwarz, & S. Štípek (Editor), *Mefanet 2009, Conference Proceedings* (stránky kofranek.pdf: 1-39). Brno: Masarykova Univerzita. Práce je dostupná na adrese <http://www.physiome.cz/references/MEFANET2009.pdf>.
- [15.] Mateják, M., Privitzer, P., & Kofránek, J. (2008). *Modelica vs. blokovo-orientované jazyky matematického modelovania*. In J. Janech (Editor), *Objekty' 2008* (stránky 79-94). Žilina: Edis.
- [16.] Sirker, A. A., Rhodes, A., & Grounds, R. M. (2001). *Acid-base physiology: the 'traditional' and 'modern' approaches*. *Anesthesia*, 57, stránky 348-356.
- [17.] Stewart, P. A. (1983). *Modern quantitative acid-base chemistry*. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 61, stránky 1444-1461.
- [18.] Thomas, R. S., Baconnier, P., Fontecave, J., Francoise, J., Guillaud, F., Hannaert, P., a další. (2008). *SAPHIR: a physiome core model of body fluid homeostasis and blood pressure regulation*. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 366, stránky 3175-3197.

Kontakt:

Mgr. Marek Mateják

MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

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: matejak.marek@gmail.com

<http://physiome.cz>