

MODELY CÍRKULACE A PŘENOSU KREVNÍCH PLYNŮ PRO LÉKAŘSKOU VÝUKU

Jiří Kofránek, Martin Tribula, Pavol Privitzer

Anotace

Výukové modely cirkulace a přenosu krevních plynů umožňují názorně demonstrovat dynamické propojení regulačních smyček a jejich projevy při nejruznějších patogenezech poruch kardiorepiračního systému. Jejich nasazení ve výuce medicín prokázalo jejich vysokou pedagogickou účinnost.

Klíčová slova

simulace, simulátor, výuka, modely, cirkulace, přenos krevních plynů

1. Úvod - simulační hry pro výuku medicíny

Simulační modely jsou ve výuce medicíny účinnou výukovou pomůckou, která umožní názorně pomocí simulační hry s modelem vysvětlit dynamické souvislosti regulace fyziologických dějů v normě i v patologii, a přispět tak k pochopení patogeneze řady chorob. Častým objektem pro výukové modely v medicíně je cirkulační systém. Již koncem 70. let Guyton využíval ve výuce budoucích lékařů svůj klasický integrativní model návazností cirkulačního systému [1] a Coleman v roce 1983 tento model rozšířil speciálně pro potřeby výuky nejen cirkulačního systému a pod názvem HUMAN jej nabízel ve formě zdrojového textu ve Fortranu [2]. Speciálně pro výukové účely byl potom vyvinut rozsáhlý integrativní model pod názvem Quantitative Circulatory Physiology (QCP), [3], který byl základem současného nejrozsáhlejšího modelu lidské fyziologie HumMod [4–13] (www.hummod.org). V současné době autoři HumModu vyvinuli (placenou) nadstavbu pro využití tohoto rozsáhlého modelu ve výuce s názvem „Just Physiology“ (<http://justphysiology.com>).

Spojení internetu a interaktivního multimediálního prostředí se simulačními modely přináší zcela nové pedagogické možnosti zejména pro vysvětlování složitě provázaných vztahů, pro aktivní procvičování praktických dovedností a pro ověřování teoretických znalostí. V zapojení multimediálních výukových her do výuky nachází své moderní uplatnění staré krédo Jana Amose Komenského „Schola Ludus“ – tj. „škola hrou“ [14], které tento evropský pedagog razil již v 17. století.

Simulační hry pro výuku medicíny jsou součástí nabídky řady komerčních firem. Vedle komerčních simulátorů lze na internetu najít i volně dostupné výukové simulátory jednotlivých fyziologických subsystémů. Jedním z výsledků našeho úsilí v této oblasti je **internetový Atlas fyziologie a patofyziologie** [15–17], koncipovaný jako volně dostupná multimediální výuková pomůcka, která názornou cestou, prostřednictvím internetu, s využitím simulačních modelů vysvětluje funkci jednotlivých fyziologických systémů i příčiny a projevy jejich poruch (<http://physiome.cz/atlas>).

2. Od modelů cirkulace ve Fortranu k webovým simulátorům pro lékařskou výuku

Kdysi se simulační modely vytvářely v klasických programovacích jazycích jako je např. Fortran, C++ a další. Ve Fortranu byl implementován výše zmíněný klasický Guytonův model cirkulačního systému [1], ve Fortranu byl napsán i výukový model HUMAN Thomase Colemana [2].

Počátkem devadesátých let se objevily blokově orientované simulační nástroje (např. Simulink od firmy Mathworks), kde se modely pomocí počítačové myši v grafickém editoru postupně skládaly pomocí propojování jednotlivých výpočetních bloků. V propojkách mezi jednotlivými bloky „tečou“ signály, které přenášejí hodnoty jednotlivých proměnných od vstupu jednoho bloku ke vstupům dalších bloků. V blocích dochází ke zpracování vstupních informací na výstupní. Z propojení jednotlivých bloků je pak zřejmé, jakým způsobem se počítají hodnoty jednotlivých proměnných – tj. jaký je algoritmus výpočtu.

Bloky je možné seskupovat do jednotlivých subsystémů, které se svým okolím komunikují prostřednictvím vstupních a výstupních „pinů“ a představují tak jakési „simulační čipy“. Tyto subsystémové bloky ukrývají před uživatelem strukturu simulační sítě, obdobně jako elektronický čip ukrývá před uživatelem strukturu propojení jednotlivých tranzistorů a dalších elektronických prvků, a uživatel se nemusí starat o vnitřní strukturu a algoritmus výpočtu výstupních proměnných ze vstupních. „Simulační čipy“ v blokově orientovaných jazycích mají hierarchickou strukturu - obsahem může být síť propojených subsystémových bloků nižší hierarchické úrovně.

Blokově orientované simulační jazyky podstatně usnadnily implementaci simulačních modelů. Hlavní potíž blokově orientovaných jazyků však tkví v tom, že simulační síť složená z hierarchicky propojených bloků zobrazuje grafické vyjádření řetězce transformací vstupních hodnot na výstupní a že při vytváření modelu musíme nadefinovat přesný algoritmus výpočtu od vstupních do výstupních hodnot modelu.

Požadavek pevně zadaného směru spojení od vstupů k výstupům vede k tomu, že propojení bloků odráží postup výpočtu, a nikoli vlastní strukturu modelované reality.

Na přelomu milénia se objevila zcela nová kategorie modelovacích nástrojů, která umožňuje nestarat se o způsob výpočtu a v modelovacích blocích popisovat přímo rovnice. Byl vytvořen speciální objektově orientovaný jazyk, nazvaný **Modelica** [18–25]. Modelica, která původně vznikala jako akademický projekt ve spolupráci s malými vývojovými firmami při univerzitách v Lundu a v Linköpingu, se záhy ukázala jako velmi efektivní nástroj pro modelování složitých modelů uplatnitelných zejména ve strojírenství, automobilovém a leteckém průmyslu. Vývoj jazyka Modelica proto postupně získal podporu komerčního sektoru.

Rychlost, s jakou se nový simulační jazyk Modelica rozšířil do různých oblastí průmyslu a jak si Modelicu osvojila nejrůznější komerční vývojová prostředí, je ohromující. Dnes existuje několik komerčních i nekomerčních vývojových nástrojů využívajících tento jazyk (viz <https://www.modelica.org>).

V simulačním prostředí, využívajícím jazyk Modelica můžeme zapisovat

modely přímo pomocí rovnic, a nemusíme tedy implementovat algoritmus řešení rovnic modelu, což podstatně zkracuje časovou náročnost vytváření modelů (viz Obr. 1) [26].

V Modelice je poměrně snadné vytvářet modely cirkulačního systému nejrůznější složitosti – od jednoduchých modelů cirkulačního systému proměnné složitosti [27,28] až velmi komplexní modely integrativní fyziologie [29–31].

Chceme-li však modely využívat pro výuku lékařů, je nutné, aby jejich uživatelské rozhraní připomínalo spíše interaktivní obrázky podobné obrázkům v tištěném atlasu fyziologie a atlasu patofyziologie [32,33] než změt grafů průběžných hodnot fyziologických veličin [16]. Proto se již léta věnujeme vytváření **webových výukových simulátorů** a rozvoji internetového Atlasu fyziologie a patofyziologie [15–17,34].

Propojení modelů, vytvářených v pohodlí simulačního nástroje pro tvorbu modelů s webovým simulátorem s interaktivními animovanými obrázky řízenými modelem na pozadí není jednoduché. Proto jsme vypracovali řadu technologií, které nám pomáhají tento problém překlenout [35].

Součástí Atlasu je i výukový webový model krevního oběhu [36]. Model využívá aplikační platformu Microsoft Silverlight. V pozadí je poměrně sofistikovaná technologie, která umožní propojit model vytvářený v jazyce Modelica s interaktivním uživatelským rozhraním s animovanými obrázky, řízenými (jako loutky) simulačním modelem na pozadí.

Během posledních let však vyvstal závažný technologický problém – společnost Microsoft uzavřela vývoj aplikační platformy Silverlight, a následně řada webových prohlížečů přestala tuto platformu podporovat a naše v ní vytvořené webové simulátory proto nebylo možné spouštět v žádných prohlížečích kromě Microsoft Internet Exploreru.

V rámci **grantového projektu Univerzity Karlovy GAUK č. 198416** byla vytvořena technologie, která dovolila tento problém překlenout. Nyní tedy např. můžeme výukový model krevního oběhu [36] spouštět i mimo platformu Silverlight.

3. Méně někdy znamená více

Pro pochopení fyziologických procesů je velmi podstatné chápat návaznosti jednotlivých fyziologických systémů, například souvislosti cirkulačního systému, regulace objemu a osmolarity, regulace krevních plynů, regulace acidobazické a iontové homeostázy, regulační úlohy respirace a ledvin. To vše spolu úzce souvisí, a právě integrované modely fyziologických systémů mohou dynamické souvislosti mezi těmito fyziologickými subsystémy názorně demonstrovat.

Pro studium cirkulační fyziologie a patofyziologie existuje řada pedagogicky dobře uplatnitelných modelů. Pro výuku fyziologie a patologie EKG se nám

ve výuce patofyziologie osvědčil (volně šiřitelný) model holandských autorů [37] ECGSIM (<http://www.ecgsim.org>). Pro porozumění cirkulační mechanice je vynikajícím nástrojem (volně šiřitelný) model dalších holandských autorů z Maastrichtu [38] nazvaný CircAdapt (<http://www.circadapt.org>).

Z didaktického hlediska je nutné při výkladu vždy postupovat od jednoduchého ke složitějšímu. Podle tohoto principu je proto při něm vhodné využívat nejprve jednodušší agregované modely (s několika proměnnými), s jejich pomocí vysvětlit základní principy a poté model (a popisovanou fyziologickou realitu) postupně zesložitovat.

Výukové simulační hry, které jsou součástí našeho internetového Atlasu fyziologie a patofyziologie, nemusí mít vždy podklad ve velmi složitém a výpočetně náročném modelu se stovkami proměnných – i jednoduchý interaktivní model může být dobrým pomocníkem pro vysvětlení patogenetických řetězců rozvoje nejruznějších patologických stavů.

Při výkladu fyziologie a patofyziologie oběhu není vhodné začínat simulací hrou s modelem, jehož složitost je zhruba na úrovni modelu HumMod (<http://www.hummod.org>) se stovkami proměnných.

Naše zkušenosti s lékařskou výukou ukazují, že je zpočátku vhodnější zvolit si jednoduchý agregovaný model, na němž je možné demonstrovat základní principy struktury a chování krevního oběhu a možnosti regulačního ovlivnění.

4. Webový simulátor krevního oběhu jako výuková pomůcka

Model cirkulačního systému s rozpojenými regulačními vazbami, který je součástí našeho Atlasu fyziologie a patofyziologie (Obr. 2) je po strukturní stránce co nejjednodušší. Přesto, nebo vlastně právě proto, slouží jako velmi efektivní výuková pomůcka pro vysvětlení základních regulačních vztahů v oběhovém systému, jehož pomocí je možné vysvětlit základní patofyziologické mechanismy, které se uplatňují při srdečním selhání a při rozvoji cirkulačního šoku.

Již dva roky tento model využíváme ve výuce patologické fyziologie na 1. lékařské fakultě. Všichni studenti s tímto modelem absolvovali dvouhodinový seminář, kdy pomocí simulačních her pod dohledem zkušeného pedagoga si průběžně přehrávali různé scénáře poruch krevního oběhu a cirkulačního šoku. Ukázalo se, že právě hra s modelem přispěla k lepšímu pochopení dynamických vztahů, které se uplatňují při těchto poruchách, než při klasické výuce.

Model je po strukturní stránce jednoduchý, a pro studenty medicíny je proto i po matematické stránce snadno pochopitelný. Model je tvořen instancemi tří komponent. Těmito komponenty jsou:

1. Odpor - průtok (**Q**) je dle Ohmova zákona úměrný tlakovému gradientu mezi vtokem (**Pin**) a výtokem (**Pout**):

$$Q = (Pin - Pout)/R$$

2. Elastické kapacitní cévy – jejich chování je zobrazeno na Obr. 3. Pokud objem náplně cévy (**V**) bude menší než reziduální (neelastický) objem (**V0**), pak transmuralní tlak v cévě bude nulový. Bude-li větší, pak tlak (**P**) bude úměrný elastickému objemu (**V-V0**) a elasticitě (**e**) (tj. tuhosti) cévy a nepřímo úměrný poddajnosti (**c**). Tedy:

Když $V > V_0$, pak:

$$P = e \cdot (V - V_0) = (1/c) \cdot (V - V_0)$$

jinak:

$$P = 0.$$

Vliv kontrakce hladké svaloviny v kapacitních cévách na krevní tlak znázorňuje Obr. 4. Změnou reziduálního objemu (a mírným zvýšením elasticity, resp. mírným snížením poddajnosti) můžeme modelovat zvýšení tonusu kapacitních cév.

3. Srdeční pumpa je modelována tím nejjednodušším způsobem jako pumpa, jejíž průtok (**Q**) je úměrný tlaku krve (**P**) na jejím vstupu:

$$Q = k P$$

Tímto způsobem se modeluje Starlingova křivka – tj. závislost minutového objemu srdečního na plnicím tlaku. Ve skutečnosti je tato křivka nelineární – a zde je pro jednoduchost nahrazena přímkou. Čím větší je koeficient „**k**“, tím výkonnější je pumpa – zvýšením hodnoty koeficientu „**k**“ modelujeme vliv sympatiky na frekvenci srdeční a inotropii srdce, poklesem koeficientu „**k**“ můžeme simulovat insuficienci. Srdeční výdej je tedy závislý pouze na preloadu (navíc

pouze lineárně), tlak v arteriálním řečišti (afterload) na výkon srdce se v tomto modelu neuvažuje.

Struktura modelu sestává z dvou odporů (plicního a celotělového systémového), čtyř bloků elastických kapacitních cév (systémových arterií, systémových žil, plicních arterií a plicních žil) a dvou srdečních pump. Dále je v modelu uvažován celkový objem krve a celkový neelastický reziduální objem krve (součet objemů čtyř bloků elastických kapacitních cév).

Ovládání modelu (Obr. 5) je velmi jednoduché a slouží především k ujasnění základních vztahů mezi jednotlivými regulovanými proměnnými oběhového systému, tj. tlaky, objemy a průtoky v malém a velkém oběhu, a základními veličinami, které tlaky, objemy a průtoky ovlivňují – tj. plicním a systémovým periferním odporem, čerpací funkcí levé a pravé komory v modelu realizovaném jako sklon Starlingovy křivky, objemem krve, tonusem velkých cév – modelovaným jako změna reziduálního (unstressed) objemu a změnou poddajnosti cév.

Organismus tyto veličiny reguluje (rezistence je řízena nervovou a humorální regulací, změna frekvence a inotropie mění sklon Starlingovy křivky, tonus velkých žil mění reziduální objem a jejich poddajnost a objem cirkulující krve je ovlivňován především činností ledvin, renin-angiotenzinovou regulací aj.). V agregovaném modelu jsou však tyto veličiny vstupními (tj. neregulovanými) veličinami – cílem simulační hry s tímto modelem je ozřejmit si význam těchto veličin pro řízení tlaků, minutového objemu srdečního a distribuci objemu krve mezi jednotlivými částmi krevního řečiště.

Simulační hrou s tímto jednoduchým modelem oběhu je možné názorně vysvětlit, jakým způsobem se uplatňuje regulace základních veličin oběhového systému v patogenezi různých poruch oběhového systému.

Pro představu o možnostech modelu uvádíme na Obr. 5 -14 některé simulační výukové hry s modelem.

Model byl implementován jako interaktivní obrázek (Obr 5). Můžeme v něm interaktivně nastavovat důležité parametry – sklony Starlingových křivek (Obr. 6), periferní a pulmonální rezistence, poměr neelastického a elastického objemu náplně cév, poddajnosti arterií a vén a také celkový objem krve.

Model záměrně nemá implementované fyziologické řízení. Cílem simulačních her s tímto modelem je ozřejmit si vliv parametrů hemodynamiky (inotropie a frekvence srdce, odporů, poddajností, svalového tonusu velkých cév a následné změny elastického a neelastického objemu i objemu cirkulující krve), které jsou v organismu řízeny, a pochopit tak význam regulačních zásahů.

Model umožňuje nahradit srdce krevními pumpami. Pokud nahradíme jak levé, tak i pravé srdce externími krevními pumpami, pak se snadno přesvědčíme, že malé rozdíly v nastavení průtoku levého a pravého srdce vedou k akumulaci objemu krve v malém nebo velkém oběhu a následným prudkým změnám tlaků. Pokud externí pumpu umístíme jenom do jedné poloviny srdce, zbývající srdeční komora se přizpůsobí nastavenému minutovému objemu a průtok levým a pravým srdcem bude stejný. Když např. pumpa umístěná místo pravého srdce zvýší srdeční minutový objem, v plicních žilách se bude hromadit krev. Tím ale stoupne plicní tlak pro levou komoru a důsledkem bude (podle Starlingova zákona), že minutový objem levé komory se zvýší a vyrovná se nastavenému minutovému objemu pravé komory. Pokud naopak průtok srdeční pumpy v pravém srdci snížíme, do plicního oběhu bude vtékat méně krve než z něj vytékat a náplň plicních žil – a tudíž i plicní tlak pro levé srdce – se sníží. Díky posunu po Starlingově křivce se sníží i minutový výdej levé komory na úroveň, kterou jsme nastavili v čerpadle pravé komory. Proto můžeme nastavením průtoku pravostranné srdeční pumpy regulovat minutový objem i levé komory. Pokud čerpadla vyměníme, můžeme na modelu sledovat, že i pravé srdce se přizpůsobí podle nastavení minutového průtoku externím čerpadlem levé komory. Z těchto simulačních experimentů je jasné, že význam

Starlingova zákona – že srdeční výdej závisí na plnicím tlaku – spočívá v tom, že umožňuje přizpůsobení jedné srdeční komory druhé. Z toho mimo jiné také vyplývá, že při insuficienci pravého srdce a snížení minutového průtoku pravé komory dojde i ke snížení minutového průtoku levé komory (a obráceně).

Model umožňuje zkoumat vlivy, které řídí žilní návrat, a v simulačním experimentu vytvářet křivky venózního návratu (Obr. 7-12).

Pomocí simulačních her s modelem můžeme zkoumat vývoj srdečního selhání a význam a uplatnění jednotlivých adaptačních faktorů při selhávání oběhu (Obr. 12-14).

Model ve výuce patofyziologie cirkulace využíváme šířeji, než je demonstrováno na Obr. 5-14. Na modelu např. demonstrujeme specifické rysy, kterými jsou charakterizovány jednotlivé druhy šoku (např. ukazujeme, jak se při různých druzích šoku posouvají Starlingovy křivky a křivky venózního návratu).

Model cirkulace je hraničně jednoduchý – vystihuje však základní parametry, které integrálně charakterizují cirkulační systém jako celek. Je zajímavé, že obdobný model se dá využít i v klinice – například skupina ve Vědeckém

kardiologickém centru A. N. Bakuleva v Moskvě používá obdobný model, jehož parametry individuálně identifikuje s klinickými daty konkrétních pacientů (Лищук 2007-2017).

5. Krevní plyny a poruchy perfúze

Úloha oběhového systému nespočívá jen v přečerpávání několika litrů tekutiny. Důležité je, že oběhový systém zajišťuje distribuci látek po celém organismu, zejména krevních plynů. Pro pochopení souvislostí cirkulace, respirace a přenosu krevních plynů slouží naše další interaktivní pomůcka – model krevních plynů (Obr 15-16), kterou je také možno nainstalovat z námi vyvíjeného interaktivního Atlasu fyziologie a patofyziologie (<http://physiome.cz/atlas>) [15–17].

Na modelu můžeme např. sledovat, co se stane, když je tkáň hypoperfundovaná. Při omezení perfúze dochází ke snížení dodávky kyslíku do tkání – připomeňme si, že dodávka kyslíku (**DO₂**) je množství kyslíku, které přitéká za časovou jednotku arteriální krví do tkání, což závisí na perfúzi (**Q**) a celkové koncentraci kyslíku v arteriální krvi (**CaO₂**):

$$DO_2 = CaO_2 * Q$$

Dodávka kyslíku do tkání poklesne při snížení CaO_2 (ať již v důsledku poklesu arteriálního PO_2 , či při poklesu koncentrace hemoglobinu) nebo při snížení perfúze tkáně. Připomeňme, že spotřeba kyslíku v tkáni (VO_2) je určována především metabolickými potřebami tkáně (tj. např. poměrem koncentrací ADP/ATP) a nikoli koncentrací kyslíku, dokud koncentrace kyslíku nepodkročí kritickou hladinu. Omezení perfúze sníží dodávku kyslíku. Pokud v mitochondrii bude parciální tlak kyslíku nad dva mmHg, spotřeba kyslíku se nesníží. Tkáň bude odebírat stejné množství kyslíku, zvýší extrakce kyslíku z arteriální krve (VO_2/DO_2), hladina kyslíku v tkáni se sníží – sníží se také koncentrace kyslíku a PO_2 v odtékající venózní krvi (která je ekvilibrována s pO_2 v tkáních). To vše si můžeme názorně demonstrovat na simulačním modelu (Obr. 17-18).

Tkáňová hypoxie při omezení perfúze do tkání je vcelku běžně známý fakt. Ne vždy si ale uvědomujeme, že zároveň v hypoperfundované tkáni dochází k hyperkapnické acidóze. Arteriální acidobazická rovnováha může být normální (dokud se neprojeví následná laktátová acidóza). Snížení perfúze totiž vede ke snížení rychlosti odtoku CO_2 z tkání, v důsledku toho se v hypoperfundované tkáni začne hromadit oxid uhličitý. Ten ve spojení s vodou disociuje na bikarbonát a vodíkové ionty, které se v buňkách váží na proteiny. Vazba vodíkových iontů na makromolekuly bílkovin mění jejich prostorovou konformaci a následně poškozuje jejich funkci. Snižuje např. enzymovou aktivitu komplexu enzymů zodpovědných za odstraňování kyslíkových radikálů. Poškození enzymů přetrvává po obnovení cirkulace, což je jeden z patogenetických

mechanismů reperfúzního poškození. O tíži hypoperfúze s následnou hypoxií a hyperkapnickou acidózou svědčí, že venózní krev z postižené tkáně odtéká. Po jejím smíchání s venózní krví odtékající z nepostižených tkání se hodnoty krevních plynů změní a proto hodnoty PO_2 a PCO_2 ve smíšené venózní krvi neodrážejí rozsah hypoxických a acidotických postižení hypoperfundovaných tkání, což je možné názorně demonstrovat na modelu (Obr 18).

6. Krevní plyny a poruchy respirace

Přenos krevních plynů závisí nejen na cirkulaci, ale i na respiraci (proto se ve fyziologii hovoří o kardiorepiračním systému). To, že snížení ventilace vede k poklesu PaO_2 a CaO_2 a následně ke snížení dodávky kyslíku do tkání a tkáňové hypoxii je pochopitelné. Poněkud překvapivé ale na první pohled může být, že hyperventilace zpočátku sníží PO_2 v tkáních. Na modelu si to můžeme nasimulovat náhlým zvýšením ventilace (imitujícím situaci, kdy na přístroji pro umělou plicní ventilaci nastavíme příliš vysokou hodnotu ventilace a pacienta "preventilujeme") - Obr. 16. V arteriální krvi vidíme vzestup hodnoty PO_2 , avšak hladina PO_2 ve venózní krvi, která je ekvilibrována s hladinou PO_2 v tkáních, se sníží - arteriální krev je plná kyslíku ale tkáň trpí hypoxií. Abychom objasnili tento zdánlivě paradoxní děj, musíme se podívat na disociační křivku kyslíku - Obr. 20. Akutní respirační alkalóza posouvá disociační křivku kyslíku doprava. Aby se z hemoglobinu odvázovalo potřebné množství kyslíku při nezměněné spotřebě kyslíku, hladina PO_2 se sníží. Snížení hladiny PO_2 v buňkách ale

vyvolá tvorbu kyseliny mléčné, která posune pH z alkalické strany zpět směrem k normálnímu pH, což vede k posunu disociační křivky kyslíku směrem doprava a k následnému vzestupu PO₂. Můžeme si to ukázat na modelu (viz Obr. 21). Laktátová acidóza způsobí pokles hodnoty Base Excess (BE). Později je snížení BE způsobeno metabolickou odpovědí ledvin na respirační alkalózu, která se rozvíjí během 3-5 dní. Snižujeme-li na modelu hodnotu BE, pozorujeme postupný pokles pH a vzestup hladiny PO₂ ve venózní krvi, odtékající z tkání.

Interaktivní model umožní také názorně vysvětlit příčiny změn hladin krevních plynů v arteriální krvi při poruchách ventilace a při narušení poměru ventilace-perfúze. Při emfyzému se zvětšuje mrtvý prostor na úkor alveolární ventilace, což vede k vzestupu PaCO₂ a poklesu PaO₂ (viz Obr. 22). Dechové centrum zvýší celkovou ventilaci a normalizuje hladiny arteriálních krevních plynů za cenu zvýšeného dechového úsilí (viz Obr. 23). Proto pacienti s emfyzémem mají normální hladiny jak kyslíku, tak i oxidu uhličitého při velkém subjektivním pocitu dušnosti.

Na rozdíl od emfysematických pacientů, mají pacienti s plicní obstrukcí hladinu kyslíku v arteriální krvi sníženou. Hladina oxidu uhličitého v arteriální krvi je normální, nebo je dokonce (při akutním astmatickém záchvatu) snížena. Sníženou hladinu kyslíku při normální hladině oxidu uhličitého pozorujeme také u pacientů s poruchami plicní difúze (např. při plicních fibrózách). Protože oxid uhličitý je zhruba dvacetinásobně rozpustnější než kyslík, u pacientů s poru-

chami plicní difúze se krev v plicních kapilárách stačí ekvilibrovat s hladinou CO₂ v alveolárním vzduchu, zatímco s kyslíkem se ekvilibrovat nestačí a hladina PO₂ v arteriální krvi je proto snižena. U pacientů s plicní obstrukcí vysvětlení příčin snížení arteriálního PO₂ při normální (nebo dokonce snížené) hladině PCO₂ spočívá v rozdílnosti tvaru disociačních křivek kyslíku a oxidu uhličitýho v krvi. K pochopení patogeneze tohoto poměrně spletitého děje pomůže interaktivní model (viz Obr. 24-29).

Na modelu přenosu krevních plynů můžeme názorně demonstrovat vliv distribuce ventilace-perfúze na hladiny krevních plynů (Obr. 30) nebo vliv distribuce perfúze v různých částech tkání na hladiny krevních plynů ve venózní krvi. Hrou s výukovým modelem můžeme studovat i další patogenetické mechanismy kardiorepiračních poruch, např. výškovou hypoxii nebo vliv zvýšeného barometrického tlaku při potápění nebo v barokomoře aj.

7. Uplatnění ve výuce

Výše uvedené výukové modely cirkulace a přenosu krevních plynů využíváme ve výuce patologické fyziologie. Hrám se simulačním modelem cirkulace a respirace byl věnován dvouhodinový seminář jak v zimním, tak i v letním

semestru. Hry se simulačními modely oproti klasické výuce vedly k lepšímu pochopení vzájemných dynamických souvislostí při cirkulačních a respiračních poruchách, model cirkulace přispěl především k pochopení základních patogenetických mechanismů rozvoje srdečního selhání, vztahu regulace objemu a cirkulace. Hry s modelem výměny krevních plynů především přispěly k pochopení mechanismu ventilačně perfúzních poruch.

Naše zkušenost s uplatněním simulačních her ve výuce ukazuje, že jednoduché a přehledné modely bez implementovaných fyziologických regulací mají význam pro pochopení základních vztahů ve studovaném fyziologickém subsystému. Tím, že v simulačních experimentech můžeme experimentovat s jednotlivými proměnnými, které jsou ve fyziologickém systému regulované, můžeme význam těchto regulací lépe pochopit.

Pro pedagogický dopad má význam i způsob prezentace – interaktivní animované obrázky řízené modelem mají pro pochopení větší význam než pouhá sada křivek průběhů jednotlivých proměnných.

I sebezřetnější model však ztrácí svou pedagogickou hodnotu, pokud není prezentován ve výuce pedagogem, který je v interakci se studenty schopen pomocí modelu vysvětlit složitou látku. Dokonce by se dalo říci, že uplatnění simulátorů ve výuce klade větší nároky na učitele než klasická výuka.

Budoucnost mají modely propojené s výkladem ve formě interaktivní učebnice. Díky mobilním technologiím a rozvoji tabletů totiž vzniká nový druh učebnic – do elektronické formy převedené tištěné učebnice. Tak např.

Daniel Burkhoff vydal učebnici kardiiovaskulární fyziologie a patofyziologie určenou pro tablety firmy Apple (Doshi, 2016 Leisman 2017), kde se snoubí text, interaktivní animace řízená modelem a velký kardiiovaskulární model <http://www.pvloops.com>.

Poděkování

Výukové modely cirkulace a přenosu krevních plynů jsou výsledkem grantového projektu Univerzity Karlovy GAUK č. 198416 a jsou v české a anglické verzi volně přístupné na adrese www.physiome.cz/atlas.

Literatura

- [1.] Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ. Circulation: overall regulation. *Annu Rev Physiol.* annualreviews.org; 1972;34: 13–46.
- [2.] Coleman TG, Randall JE. HUMAN. A comprehensive physiological model. *Physiologist.* Citeseer; 1983;26: 15–21.
- [3.] Abram SR, Hodnett BL, Summers RL, Coleman TG, Hester RL. Quantitative Circulatory Physiology: an integrative mathematical model of human physiology for medical education. *Adv Physiol Educ. Am Physiological Soc*; 2007;31: 202–210.
- [4.] Hester R, Brown A, Husband L, Iliescu R. HumMod: a modeling environment for the simulation of integrative human physiology. *Frontiers in Physiology.* journal.frontiersin.org; 2011; Available: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2011.00012>
- [5.] Xu L, Lyle J, Wu Y, Pan Z, Zhang M, Laidlaw DH, et al. HumMod Explorer: A Multi-scale Time-varying Human Modeling Navigator. *SIGGRAPH Asia 2011 Posters.* New York, NY, USA: ACM; 2011. pp. 28:1–28:1.
- [6.] Hester RL, Iliescu R, Summers R, Coleman TG. Systems biology and integrative physiological modelling. *J Physiol. Wiley Online Library*; 2011;589: 1053–1060.
- [7.] Wu K, Chen J, Pruett WA, Hester RL. Hummod browser: An exploratory visualization tool for the analysis of whole-body physiology simulation data. 2013 IEEE Symposium on Biological Data Visualization (BioVis). *ieeexplore.ieee.org*; 2013. pp. 97–104.
- [8.] Chen J, Wu K, Pruett WA, Hester RL. HumMod browser: An exploratory visualization tool for model validation of whole-body physiology simulation. *Eurographics Conference on Visualization (EuroVis)(short paper).* researchgate.net; 2013. Available: https://www.researchgate.net/profile/Kegui_Wu2/publication/303290077_Hum-Mod_Browser_An_Exploratory_Visualization_Tool_for_Model_Validation_of_Whole-Body_Physiology_Simulation/links/573f6ab108ae298602e8f3cf.pdf
- [9.] Pruett W, Husband L, Hester R. Understanding variation in salt sensitivity in HumMod, a human physiological simulator (857.11). *The FASEB Journal.* 2014;28. Available: http://www.fasebj.org/content/28/1_Supplement/857.11.abstract
- [10.] Lerant AA, Hester RL, Coleman TG, Phillips WJ, Orledge JD, Murray WB. Preventing and Treating Hypoxia: Using a Physiology Simulator to Demonstrate the Value of Pre-Oxygenation and the Futility of Hyperventilation. *Int J Med Sci. ncbi.nlm.nih.gov*; 2015;12: 625–632.
- [11.] Clemmer JS, Pruett WA, Coleman TG, Hall JE, Hester RL. Mechanisms of blood pressure salt sensitivity: new insights from mathematical modeling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. Am Physiological Soc*; 2016;312: R451–R466.
- [12.] Pruett WA, Clemmer JS, Hester RL. Validation of an integrative mathematical model of dehydration and rehydration in virtual humans. *Physiol Rep.* 2016;4: 1–20.
- [13.] Blair ET, Clemmer JS, Harkey HL, Hester RL, Pruett WA. Physiological Mechanisms of Water and Electrolyte Disturbances Following Transsphenoidal Pituitary Surgery. *World Neurosurg. Elsevier*; 2017;104: 429–436.
- [14.] Comenius JA. *Schola ludus seu Encyclopaedia Viva.* Sarospartak; 1656.
- [15.] Kofránek J, Matoušek S, Andrlík M, Stodulka P, Wünsch Z, Privitzer P, et al. Atlas of physiology-internet simulation playground. *Proceedings of the 6th EUROSIM Congress on Modeling and Simulation.* 2007. pp. 1–9.

- [16.] Kofránek J, Privitzer P, Matoušek S, Mateják M, Vacek O, Tribula M, et al. Schola Ludus in Modern Garment: Use of Web Multimedia Simulation in Biomedical Teaching. IFAC Proceedings Volumes. Elsevier; 2009;42: 413–418.
- [17.] Kofránek J, Matoušek S, Rusz J, Stodulka P, Privitzer P, Mateják M, et al. The Atlas of Physiology and Pathophysiology: Web-based multimedia enabled interactive simulations. Comput Methods Programs Biomed. 2011;104: 143–153.
- [18.] Elmqvist H, Mattsson SE. An introduction to the physical modeling language Modelica. Proceedings of the 9th European Simulation Symposium, ESS. 1997. pp. 19–23.
- [19.] Fritzson P, Engelson V. Modelica—A unified object-oriented language for system modeling and simulation. European Conference on Object-Oriented Programming. Springer; 1998. pp. 67–90.
- [20.] Elmqvist H, Mattsson SE, Otter M. Modelica: The new object-oriented modeling language. 12th European Simulation Multiconference, Manchester, UK. 1998. Available: <http://www.academia.edu/download/31411522/esm98mod.pdf>
- [21.] Elmqvist H, Mattsson SE, Otter M. Modelica—a language for physical system modeling, visualization and interaction. Proceedings of the 1999 IEEE International Symposium on Computer Aided Control System Design (Cat No99TH8404). ieeexplore.ieee.org; 1999. pp. 630–639.
- [22.] Fritzson P. Introduction to modeling and simulation of technical and physical systems with Modelica. John Wiley & Sons; 2011.
- [23.] Fritzson P. Principles of object-oriented modeling and simulation with Modelica 3.3: A cyber-physical approach. John Wiley & Sons; 2014.
- [24.] Tiller M. Introduction to physical modeling with Modelica. Springer Science & Business Media; 2012.
- [25.] Tiller M. Modelica by Example - electronic interactive book: <http://book.xogeny.com.Xogeny.com; 2014>.
- [26.] Kofránek J, Mateják M, Privitzer P. Leaving toil to machines-building simulation kernel of educational software in modern software environments. Mefanet 2009. mefanet.cz; 2009; Available: http://www.mefanet.cz/res/file/mefanet2009/prispevky/kofranek_full.pdf
- [27.] Kulhánek T, Kofránek J, Mateják M. Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: object-oriented and acausal approach. Comput Biol Med. 2014;54: 137–144.
- [28.] Ježek F, Kulhánek T, Kalecký K, Kofránek J. Lumped models of the cardiovascular system of various complexity. Biocybernetics and Biomedical Engineering. Elsevier; 2017;37: 666–678.
- [29.] Mateják M. Formalization of Integrative Physiology. Charles University in Prague [Internet]. Kofránek J, editor. Ph.D., Charles University. 2015. Available: <https://github.com/MarekMatejak/dissertation/blob/master/thesis.pdf>
- [30.] Mateják M, Kofránek J. Physiomodel - an integrative physiology in Modelica. 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2015. pp. 1464–1467.
- [31.] Kofránek J, Kulhánek T, Mateják M, Ježek F, Šilar J. Integrative physiology in Modelica. In: Kofránek J, Casella F, editors. Proceedings of the 12th International Modelica Conference. Linköping, Sweden: Modelica Association and Linköping University Electronic Press; 2017. pp. 589–603.
- [32.] Silbernagl S, Despopoulos A. Color atlas of physiology. Thieme; 2009.
- [33.] Silbernagl S, Lang F. Color atlas of pathophysiology. Thieme; 2010.
- [34.] Privitzer P, Šilar J, Kulhánek T, Mateják M, Kofránek J. Simulation Applications in Medical Education. In: J M, Hasman A, Zvárová J, editors. Proceedings of the EFMI Special Topic Conference, WS1 workshop (CD ROM Proceedings). European Federation of Medical Informatics and IOS Press; 2013. pp. 1–5.
- [35.] Kofránek J, Mateják M, Privitzer P. Web simulator creation technology. MEFANET report. 2010;3: 32–97.
- [36.] Tribula M, Ježek F, Privitzer P, Kofránek J, Kolman J. Webový výukový simulátor krevního oběhu. sborník příspěvků MEDSOFT. creativeconnections.cz; 2013;25: 197–204.
- [37.] van Dam PM, Oostendorp TF, van Oosterom A. ECGSIM: Interactive simulation of the ECG for teaching and research purposes. 2010 Computing in Cardiology. ieeexplore.ieee.org; 2010. pp. 841–844.
- [38.] umens J. Creating your own virtual patient with CircAdapt Simulator. Eur Heart J. ncbi.nlm.nih.gov; 2014;35: 335–337.

Kontakt

Jiří Kofránek

Oddělení biokybernetiky

a počítačové podpory výuky ÚPF 1. LF UK,

Praha U Nemocnice 5 128 53,

Praha 2

email. kofranek@gmail.com