

KOMPLEXNÍ MODELY FYZIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ JAKO TEORETICKÝ PODKLAD PRO VÝUKOVÉ SIMULÁTORY

Jiří Kofránek

Anotace

Pro výuku lékařského rozhodování mají velký význam komplexní výukové simulátory, zahrnující modely nejen jednotlivých fyziologických subsystémů, ale i jejich propojení do komplexnějšího celku. Lékařské simulátory se v poslední době staly i žádaným komerčním artiklem. Objevily se i v nabídce řady specializovaných komerčních firem. Tak například americká společnost Advanced Simulation Corporation, vyrábějící letecké simulátory, se od roku 1993 věnuje též vývoji lékařských simulátorů (<http://www.advsim.com>). Uživatelským rozhraním výukových simulátorů nemusí být jen obrazovka počítače. Může jím být i počítačem řízená figurína pacienta.

Sofistikované simulátory s figurínou pacienta např. nabízejí firmy Lardeal (<http://www.lardeal.com/>) a METI (<http://www.meti.com/>). Výukový trenážer je, obdobně jako u leteckých pilotních simulátorů, řízen ze stanoviště operátora, odkud učitel může ovládat simulovaného pacienta a volit mezi nejrůznějšími scénáři simulovaných onemocnění. Jádrem výukových simulátorů je komplexní model fyziologických regulací lidského organismu, propojený s hardwarovým simulátorem. Jeho podrobná struktura (soustava použitých rovnic a příslušné hodnoty parametrů) obvykle není zveřejňována a stává se pečlivě chráněným technologickým know-how. Existují také ale i open source modely integrovaných fyziologických systémů. Jedním z nich je rozsáhlý model Colemana a spol. Hummod (<http://hummod.org>) implementovaný pomocí téměř tří tisíc XML souborů. Naše implementace modelu v jazyce Modelica přinesla mnohem průzračnější a zřetelnější popis modelovaných fyziologických vztahů. Odhalili jsme také několik chyb v původním modelu, model jsme modifikovali a rozšířili zejména v oblasti modelování acidobazické homeostázy prostředí. Naše implementace modelu HumMod (<http://physiome.cz/hummod>) bude sloužit teoretickým podkladem pro výukové simulátory. Při jejich implementaci budeme využívat naši technologii tvorby webových simulátorů.).

Klíčová slova:

Modelování, Modelica, open source, simulátory, virtuální pacient, výuka

1. Schola ludus pro 21. století

„Co slyším, to zapomenu, co spatřím, to si pamatuji, co dělám, tomu rozumím“ – tuto starou čínskou moudrost potvrzují i moderní metody učení nazývané někdy jako „learning-by-doing“, kde mají velké uplatnění simulační hry. Simulační hrou je možné bez rizika otestovat chování simulovaného objektu – např. zkusit přistávat virtuálním letadlem nebo, v případě lékařských simulátorů, léčit virtuálního pacienta, či testovat chování jednotlivých fyziologických subsystémů.

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“^[12], které tento evropský pedagog razil již v 17. století.

Simulační hry pro výuku medicíny jsou tématem nabídky řady komerčních firem. Vedle komerčních simulátorů lze na internetu najít i **volně dostupné** výukové **simulátory jednotlivých fyziologických subsystémů**. Tak například simulátor ECGsim (<http://www.ecgsim.org/>) umožňuje studovat tvorbu a šíření elektrického potenciálu v komorách srdce a studovat mechanismus vzniku EKG za různých patologií^[76]. Tlakově oběhové křivky v komorách srdce při různých patologiích umožňuje sledovat simulátor srdce z Columbia Univerzity (<http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/heartsim>),^[4]. Simulátory anesteziologických přístrojů z University of Florida umožňují dávat anestézii virtuálnímu pacientovi (<http://vam.anest.ufl.edu/>). Přenos krevních plynů a acidobazické parametry jsou tématem simulátoru OSA (Oxygen Status Algorithm), určeného pro výuku i klinickou praxi^[71] (<http://www.siggaard-andersen.dk>). Činnost neuronu a neuronových sítí umožňuje studovat simulační program NEURON z Yale University (<http://www.neuron.yale.edu>)^[5,27]. Výukový simulátor AIDA (<http://www.2aida.net/>) modeluje virtuálního diabetického pacienta a umožňuje sledovat vliv dávkování různých druhů inzulínu při zadaném příjmu potravy na glukózový metabolismus^[57,65]. Jedním z výsledků našeho úsilí v této oblasti je internetový **Atlas fyziologie a patofyziologie** koncipovaný jako volně dostupná multimediální výuková pomůcka, která názornou cestou prostřednictvím Internetu s využitím simulačních modelů vysvětluje funkci jednotlivých fyziologických systémů, příčiny a projevy jejich poruch – <http://physiome.cz/atlas>.^[42,43,48]

2. Trenažéry pro výuku medicíny

Rozhraním výukových simulátorů nemusí být jen obrazovka počítače (Obrázek 1). Pokrok v technologii haptického snímání a v zobrazování virtuální reality přinesl novou třídu simulátorů určenou pro nácvik chirurgických technik^[15,55,59,68]. Rozvíjí se trh lékařských simulátorů, určených k procvičování praktického provádění některých zdravotnických úkonů (kardiopulmonální resuscitace, katetrizace, endoskopie, intubace pacienta apod.) na figurině pacienta. Stále více se však objevuje v nabídce i řada hardwarových trenažérů určených zároveň i k procvičování lékařského rozhodování^[23,58]. Např. norská firma Laerdal (<http://www.laerdal.com/>) vyrábí sadu robotizovaných simulátorů, včetně simulátoru SimBaby úspěšně využívaného jako lékařský trenažér pro péči o novorozence a kojence^[69]. Trenažéry Laerdal se osvědčily nejen ve výuce lékařů, ale i ve výuce sester^[6]. Dalším úspěšným výrobcem je americká firma METI (<http://www.meti.com>), jejíž robotizované trenažéry jsou velmi efektivní (i když nákladnou) výukovou pomůckou pro výcvik anesteziologů a zdravotnických týmů zejména v oblasti medicíny akutních stavů^[16,70].



Obrázek 1 – Trenažéry, využívající robotizovanou figurínu pacienta umožňují nový způsob výuky lékařského diagnostického a terapeutického rozhodování s využitím virtuální reality. Vlastní trenažér je řízen ze stanoviště operátora, odkud učitel může ovládat simulovaného pacienta a volit mezi nejrůznějšími scénáři. Za úspěchem lékařských simulátorů stojí rozsáhlý simulační model integrovaných fyziologických systémů na pozadí. U komerčních simulátorů podrobná struktura modelu (tj. soustava použitých rovnic a příslušné hodnoty parametrů) obvykle není zveřejňována a stává se pečlivě chráněným technologickým know-how

Lékařské trenažéry umožňují, obdobně jako letecké trenažéry, zcela nový způsob výuky, kdy si student, bez nebezpečí pro pacienta může ve virtuální realitě procvičovat diagnostické a terapeutické úkony. Vlastní trenažér je, obdobně jako u leteckých pilotních simulátorů, řízen ze stanoviště operátora, odkud učitel může ovládat simulovaného pacienta a volit mezi nejrůznějšími scénáři simulovaných onemocnění. Veškeré akce studentů jsou monitorovány a simulátor poskytuje podklady pro pozdější rozbor (debriefing) diagnostického a terapeutického postupu studentů ^[8].

Jak, zvláště v poslední době, upozorňuje řada autorů, výuka se simulátorem klade citelně vyšší nároky na vyučujícího, než klasická výuka. Při správném využití simulátoru, je však pedagogický efekt velmi výrazný, zvláště v takových oblastech, kde je rychlé a správné rozhodování velmi důležité, například v medicíně akutních stavů a v anesteziologii ^[3,13,29,30,61,67,79].

Obdobně, jako je teoretickým základem leteckého simulátoru model letadla, základem lékařských výukových simulátorů je dostatečně věrný model fyziologických systémů lidského organismu. Jeho podrobná struktura (soustava rovnic a hodnoty parametrů) není obvykle u komerčních trenažerů zveřejňována a stává se pečlivě chráněným technologickým know-how.

3. Integrativní fyziologie

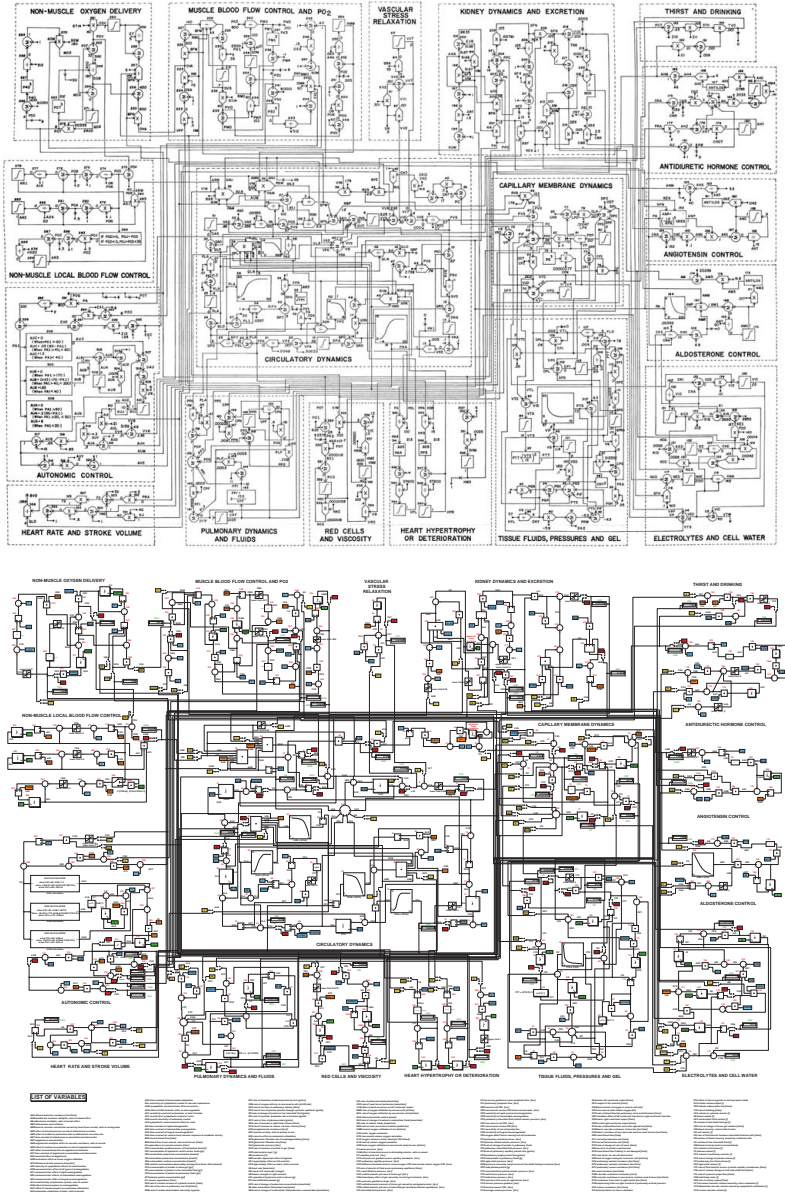
Modely, které jsou teoretickým podkladem lékařských тренаžérů, zahrnují **matematické modely nejen jednotlivých fyziologických subsystémů, ale i jejich propojení do komplexnějšího celku**. Oblast fyziologického výzkumu, zabývající se studiem propojených fyziologických subsystémů organismu bývá nazývána „**integrativní fyziologie**“^[10]. Obdobně jako se teoretická fyzika formálními prostředky snaží popsat fyzikální realitu a vysvětlit výsledky experimentálního výzkumu, tak se i „integrativní fyziologie“ snaží vytvořit formalizovaný popis propojených fyziologických regulací a vysvětlit jejich funkci u zdravého člověka i při rozvoji nejrůznějších onemocnění.

Jedním z prvních rozsáhlých matematických popisů fyziologických funkcí propojených subsystémů organismu byl formalizovaný popis regulace oběhu s návaznostmi na další fyziologické subsystémy, který v roce 1972 publikoval A.C. Guyton se dvěma spoluautory^[19]. Článek se již na první pohled naprosto vymykal navyklé podobě fyziologických článků té doby. Jeho podstatnou část tvořilo rozsáhlé schéma na vlepene příloze, vzdáleně připomínající náčrt nějakého elektronického zařízení. Avšak místo elektronických součástek zde byly zobrazeny propojené výpočetní bloky (násobičky, děličky, sumátory, integrátory, funkční bloky), které symbolizovaly matematické operace prováděné s fyziologickými veličinami. Místo vypisování soustavy matematických rovnic se v článku využívalo grafické znázornění matematických vztahů. Celé schéma tak představovalo formalizovaný popis fyziologických vztahů pomocí graficky vyjádřeného matematického modelu (Obrázek 2).

Autoři tímto tehdy naprosto novým způsobem pomocí graficky vyjádřených matematických symbolů popisovali fyziologické regulace cirkulačního systému a jeho širší fyziologické souvislosti a návaznosti na ostatní subsystémy organismu. Komentáře a zdůvodnění formulací matematických vztahů byly velmi stručné. Později, v roce 1973, a pak ještě v roce 1975 vyšly monografie^[20] kde byla řada použitých přístupů vysvětlena podrobněji.

Guytonovu grafickou notaci formalizovaného popisu fyziologických vztahů záhy převzali i jiní autoři – např. Ikeda a spol.^[28] v Japonsku nebo výzkumná skupina Amosova v Kijevě^[2]. Grafický zápis matematického modelu prostřednictvím sítě propojených bloků byl ale v době svého vzniku pouhým obrazovým znázorněním – Guytonův model i jeho další modifikace (stejně jako i modely dalších autorů, kteří Guytonovu vyjadřovací notaci přejali) byly implementovány ve Fortranu a později v jazyce C++.

Guyton a jeho spolupracovníci a žáci model nepřetržitě dále rozvíjeli^[64,7]. Guytonův model byl inspirací i podkladem pro vytvoření složitých komplexních modelů fyziologických regulací sloužících pro vysvětlení kauzálních řetězců reakcí organismu na nejrůznější podněty a i pro pochopení rozvoje různých patologických stavů. Modifikovaný Guytonův model se mimo jiné stal jedním ze základů pro rozsáhlý model fyziologických funkcí v programu „Digital Astronauts“ NASA^[80].



Obrázek 2 – Guytonův grafický diagram regulace krevního oběhu z roku 1972 (nahore) a naše Implementace diagramu v Simulinku (dole), která zachovává rozložení prvků v původním grafickém schématu

4. Rozsáhlé modely pro výukové simulátory

Guyton si již na počátku sedmdesátých let uvědomoval velké možnosti využívání modelů jako svébytné učební výukové pomůcky a v rámci tehdejších možností výpočetní techniky se snažil modely uplatnit ve výuce. Při výuce využíval své grafické schéma k vysvětlení základních vztahů mezi jednotlivými fyziologickými subsystemy. Pro sledování jejich chování při adaptacích na nejrůznější fyziologické i patologické podněty byl souběžně využíván model implementovaný v jazyce Fortran na číslicovém počítači. Později, v roce 1982 Guytonův spolupracovník Thomas Coleman vytvořil model „Human“ určený především k výukovým účelům^[9]. Model umožnil simulovat řadu patologických stavů (kardiální a renální selhání, hemorhagický šok aj.) i vliv některých terapeutických zásahů (infúzní terapii, vliv některých léků, transfúzi krve, umělou plicní ventilaci, dialýzu atd.). V poslední době Meyers a Doherty implementaci v Javě původní Colemanův výukový model Human zpřístupnili na webu^[63].

V době publikování Guytonova modelu, v první polovině sedmdesátých let, bylo uplatnění počítačových modelů ve výuce medicíny výsadou jen několika univerzit a záviselo především na technickém vybavení a entuziazmu pracovníků příslušných fakult. Na Karlově univerzitě bylo takovým pionýrským pracovištěm Biokybernetické oddělení Fyziologického ústavu Fakulty všeobecného lékařství UK v Praze, kde se v rámci fyziologie studenti seznamovali se základními pojmy teorie systémů, obecnými principy regulačních obvodů a jejich aplikacemi na fyziologické regulace^[81,82]. Studenti pracovali s modely implementovanými na analogových počítačích MEDA a později, když to technické vybavení pracoviště dovolilo, i na terminálech číslicových počítačů^[83].

V osmdesátých letech jsme se také pustili do vývoje vlastního rozsáhlého modelu propojených fyziologických regulací, zaměřeného především na modelování poruch homeostázy vnitřního prostředí. Model acidobazické rovnováhy a přenosu krevních plynů^[31] jsme rozšířili na komplexní model homeostázy vnitřního prostředí^[18,39,45,46,47]. Vytvořený model byl mimo jiné součástí širšího projektu využití matematických modelů lidského organismu v rámci sovětského kosmického výzkumu^[78], obdobného americkému projektu NASA „Digital Astronauts“^[80]. Některé subsystemy modelu našly své praktické využití i pro výpočty některých klinicko-fyziologických funkcí prostřednictvím identifikace modelu na měřená klinická data^[44].

Námi vytvořený komplexní model vnitřního prostředí jsme se v polovině osmdesátých let pokoušeli využít i ve výuce. Komunikace s modelem běžícím na vzdáleném hardwaru se vedla přes alfanumerický terminál. Interaktivita byla proto poněkud těžkopádná, výstupy byly pouze číselné a pseudografy vytvářené ze znakových sad nahrazovaly grafický výstup. Pedagogický efekt proto nakonec neodpovídal úsilí, které jsme věnovali jeho implementaci. K tvorbě výukových simulátorů jsme se vrátili až v druhé polovině devadesátých let kdy pokrok v informačních technologiích umožnil vytvářet výukové simulátory prakticky využitelné ve výuce medicíny.

5. Modely a „simulační čipy“ v simulinkových sítích

Vytváření simulačních modelů dnes usnadňují specializovaná softwarová prostředí. Jedním z nich je Matlab/Simulink od firmy Mathworks. Jeho součástí je grafický simulační jazyk Simulink v němž pomocí počítačové myši sestavujeme simulační model z jednotlivých komponent – jakýchsi softwarových simulačních součástí, které propojujeme do simulačních sítí. Simulinkové bloky jsou velmi podobné prvkům, které pro formalizované vyjádření fyziologických vztahů použil Guyton. Rozdíl je jen v jejich grafickém tvaru.

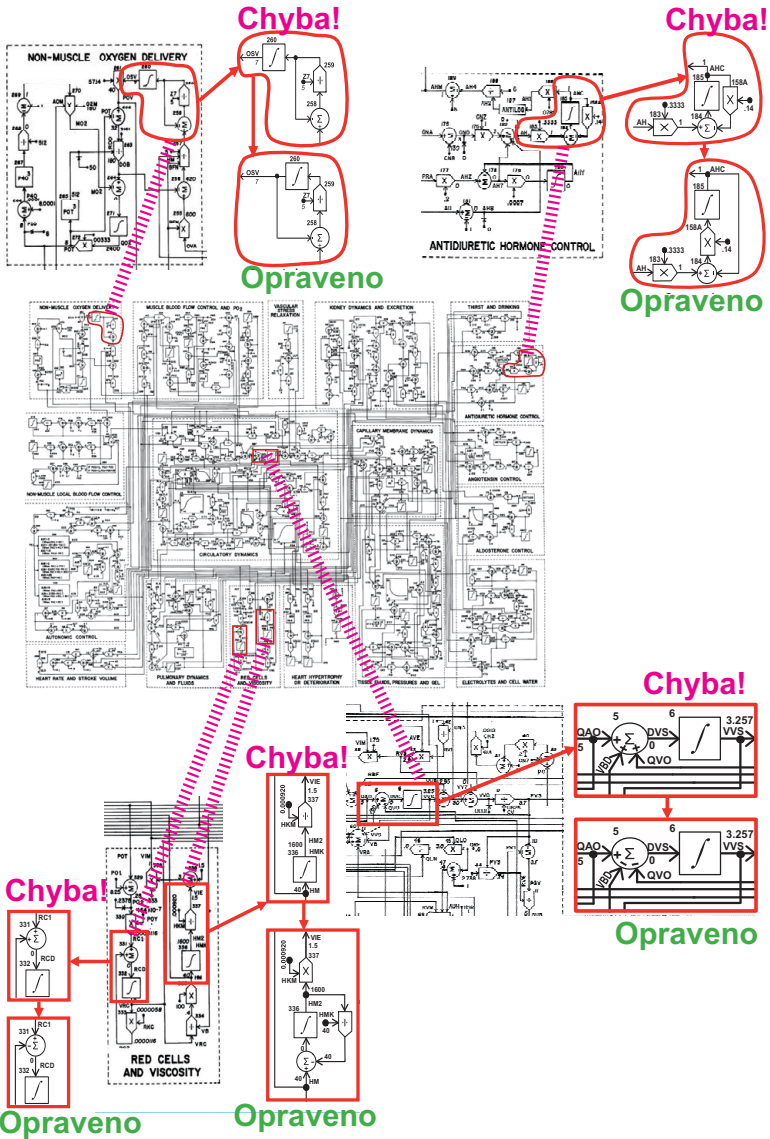
Tato podobnost nás mimo jiné inspirovala k tomu, abychom prostřednictvím Simulinku vzkřísili starý klasický Guytonův diagram a převedli ho do podoby funkčního simulačního modelu ^[32]. Vnější vzhled simulinkového modelu jsme se snažili zachovat zcela stejný jako v původním grafickém schématu – rozložení, rozmístění vodičů, názvy veličin i čísla bloků jsou stejné.

Simulační vizualizace starého schématu ale nebyla úplně snadná – v originálním obrázkovém schématu modelu jsou totiž chyby (Obrázek – 3)! V nakresleném obrázku to nevádí, pokusíme-li se ho ale oživit v Simulinku, pak model ihned zkolabuje jako celek. Podrobný popis chyb a jejich oprav je v ^[33,49].

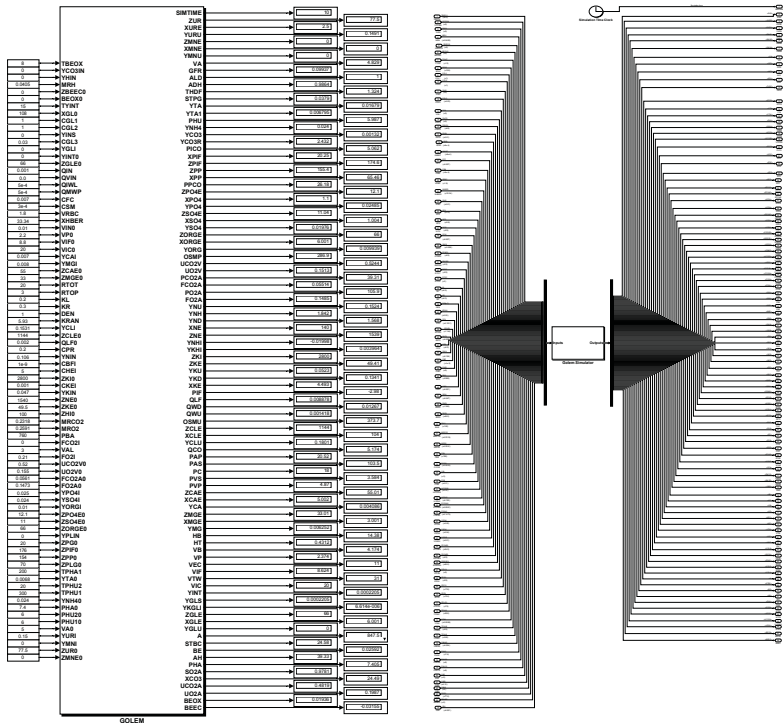
Je zajímavé, že Guytonův diagram byl jako složitý obrázek mnohokrát přetiskován do nejrůznějších publikací – v poslední době se objevil např. v ^[7,22,77]. Nikdo ale před námi na tyto chyby neupozornil a nedal si práci tyto chyby odstranit. V době, kdy obrázkové schéma vznikalo, ještě neexistovaly kreslicí programy – obrázek vznikl jako složitý výkres – a ruční překreslování složitého výkresu nebylo snadné. Možné je i to, že sami autoři modelu opravovat chyby ani příliš nechtěli – kdo si dal práci s analýzou modelu, obrazové „překlepy“ odhalil, kdo by chtěl jen tupě opisovat, měl smůlu. Konec konců, ve své době autoři rozesílali i zdrojové texty programů svého modelu v programovacím jazyce Fortran – takže pokud někdo chtěl pouze testovat chování modelu, nemusel nic programovat. Námi vytvořená simulinková realizace (opraveného) Guytonova modelu je zájemcům k dispozici ke stažení na adrese <http://www.physiome.cz/guyton>. Na této adrese je i naše simulinková realizace mnohem složitější verze modelu Guytona a spol. z pozdějších let. Zároveň je zde i velmi podrobný popis všech použitých matematických vztahů se zdůvodněním.

Guytonův diagram i podle něj vytvořená simulinková síť jsou však na první pohled dosti nepřehledné. Pro zvýšení přehlednosti je vhodné skrýt vlastní aktivní prvky simulinkové kalkulační sítě (násobičky, děličky, integrátory, sumátory apod.) do jednotlivých subsystémů, které jsou navenek v Simulinku realizovány jako uživatelské bloky s příslušnými vstupy a výstupy. Celý model se pak skládá z propojených bloků jednotlivých subsystémů, kde lze přehledně vidět, pomocí kterých proměnných jsou jednotlivé subsystémy provázány, zatímco algoritmus vlastního simulačního výpočtu je ukryt v simulinkové síti uvnitř bloků.

Bloky je možné ukládat do knihoven jako uživatelem definované subsystémy. Při tvorbě modelů je možné tyto bloky z knihovny vyjímat, propojovat je a případně je seskupovat do bloků vyšší hierarchické úrovně.



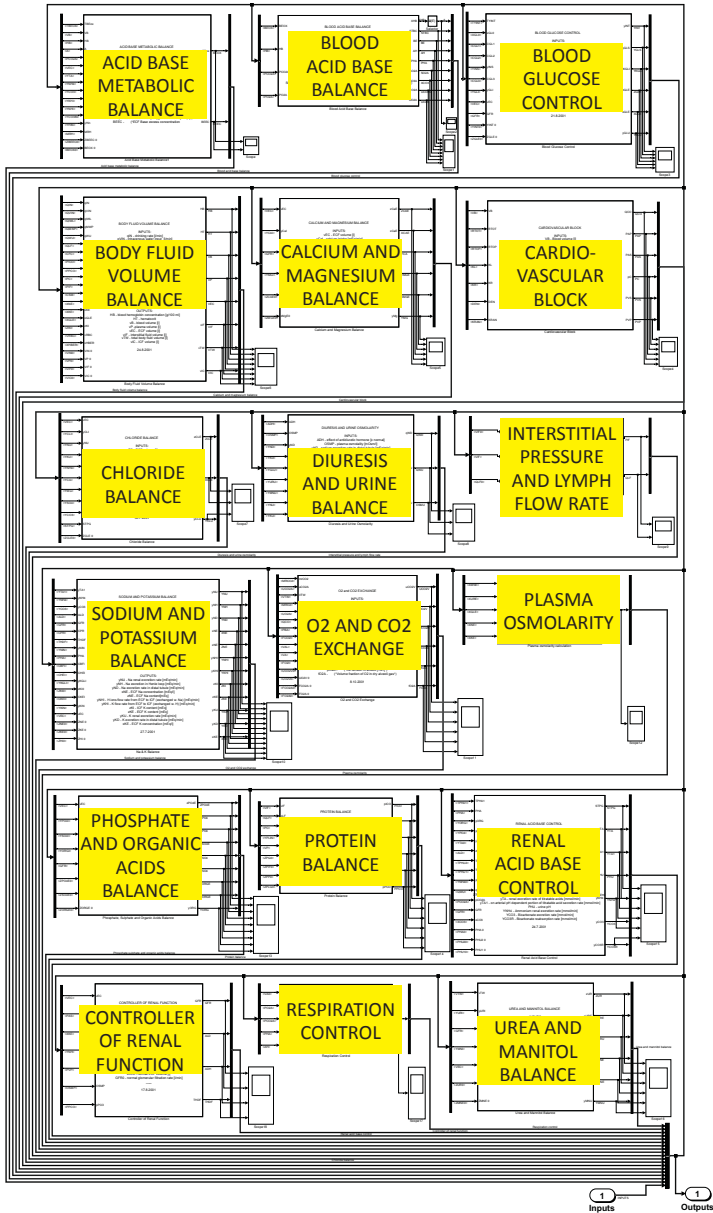
Obrázek 3 – Oprava chyb v původním Guytonově diagramu



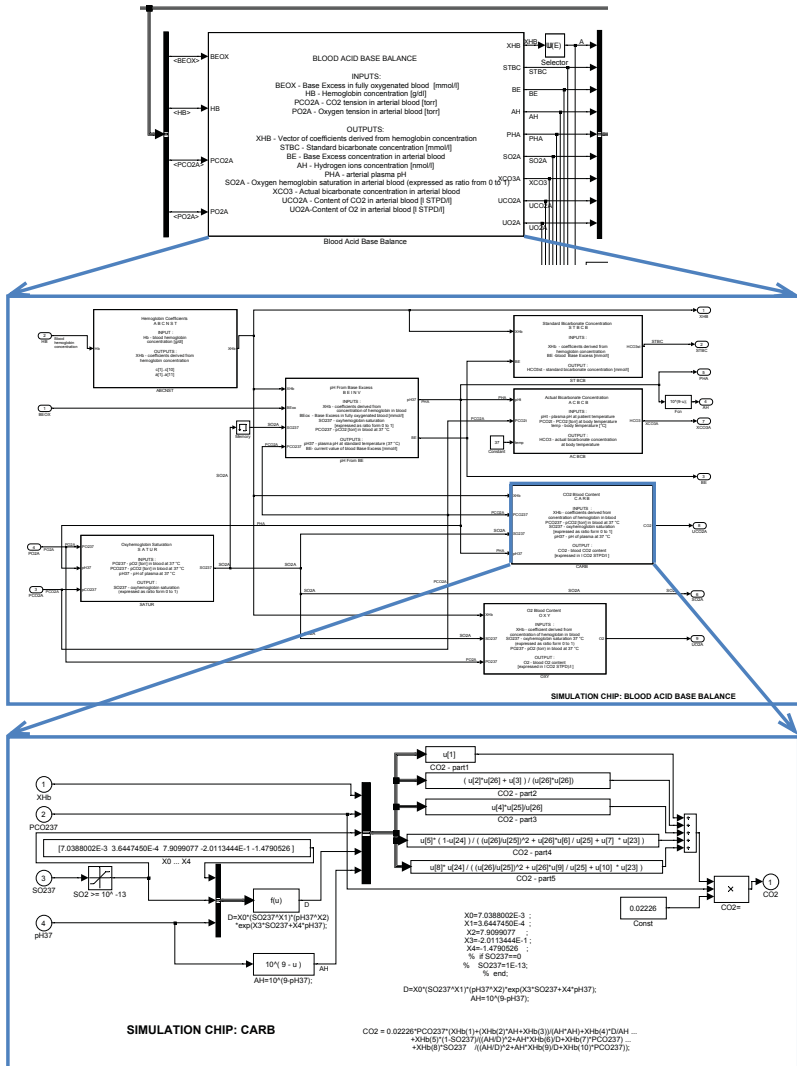
Obrázek 4 – Matematický model, který je podkladem pro simulátor Golem byl implementován jako speciální, hierarchicky uspořádaný simulinkový blok, který je součástí veřejně přístupné knihovny Physiobrary (<http://www.physiome.cz/simchips>). Svoji strukturou připomíná elektronický čip

Jednotlivé simulinkové subsystémy představují jakési „simulační čipy“ skrývající před uživatelem strukturu simulační sítě, obdobně jako elektronický čip ukryvá před uživatelem propojení jednotlivých tranzistorů a dalších elektronických prvků. Uživatel se pak může zajímat pouze o chování čipu a nemusí se starat o vnitřní strukturu a algoritmus výpočtu. Pomocí „simulačních čipů“ lze snadněji testovat chování modelu a zejména přehledněji vyjádřit vzájemné závislosti mezi proměnnými modelovaného systému. Celý složitý model pak můžeme zobrazit jako propojené simulační čipy a ze struktury jejich propojení je jasné, jaké vlivy a jakým způsobem se v modelu uvažují.

To je velmi výhodné pro mezioborovou spolupráci – zejména v hraničních oblastech, jako je např. modelování biomedicinských systémů. Experimentální fyziolog nemusí dopodrobna zkoumat, jaké matematické vztahy jsou ukryty „vnitř“ simulačního čipu, z propojení jednotlivých simulačních čipů mezi sebou však pochopí strukturu modelu a jeho chování si může ověřit v příslušném simulačním vizualizačním prostředí.^[40]



Obrázek 5 – Vnitřní struktura simulinkového bloku, realizujícího simulační model Golem, se skládá z 18 bloků jednotlivých fyziologických subsystémů, jejichž vstupy a výstupy jsou propojeny přes společnou sběrnici



Obrázek 6 – Celý model simulátoru Golem je vytvořen z hierarchicky uspořádaných, navzájem propojených simulinkových bloků. Jejich propojení zobrazuje příslušné závislosti a vazby mezi jednotlivými fyziologickými subsystemy. Struktura simulinkové počítačové sítě, vyjadřující matematické vztahy, se objevuje teprve na nejnižší hierarchické úrovni. Tak například uvnitř bloku BLOOD ACID BASE BALANCE (druhý blok v horní řadě na předchozím obrázku 5) jsou další propojené simulační čipy (realizované jako simulinkové bloky). Jeden z propojených bloků – (blok CARB), počítající celkovou koncentraci oxidu uhličitého v krvi, již obsahuje vlastní počítačové bloky

Pomocí simulinkových bloků jsme vytvořili **knihovnu fyziologických modelů *Physiolibrary***, která je volně k dispozici na adrese: <http://www.physiome.cz/simchips>. Součástí knihovny je také rozsáhlý integrovaný model fyziologických regulací, který byl podkladem našeho **výukového simulátoru *Golem***. Model má hierarchickou strukturu složenou z jednotlivých vnořených a propojených simulinkových bloků^[37] (Obrázek 4 – Obrázek 6).

6. Golem místo pacienta

Tvorba výukového simulátoru ***Golem*** vyžadovala kromě modelu ještě další nemalé programátorské úsilí, spočívající ve vytvoření uživatelského rozhraní a jeho propojení s verifikovaným modelem implementovaným na pozadí simulátoru^[36].

Simulátor „*Golem*“, který jsme vytvořili koncem devadesátých let jako open source, byl zaměřen především pro výuku patofyziologie poruch vnitřního prostředí^[34,35,50-54]. Umožňoval simulovat zejména smíšené poruchy iontové, osmotické a acidobazické rovnováhy, poruchy transportu krevních plynů, respirační selhání i poruchy funkce ledvin. Umožňoval také sledovat vliv nejrůznější infúzní terapie

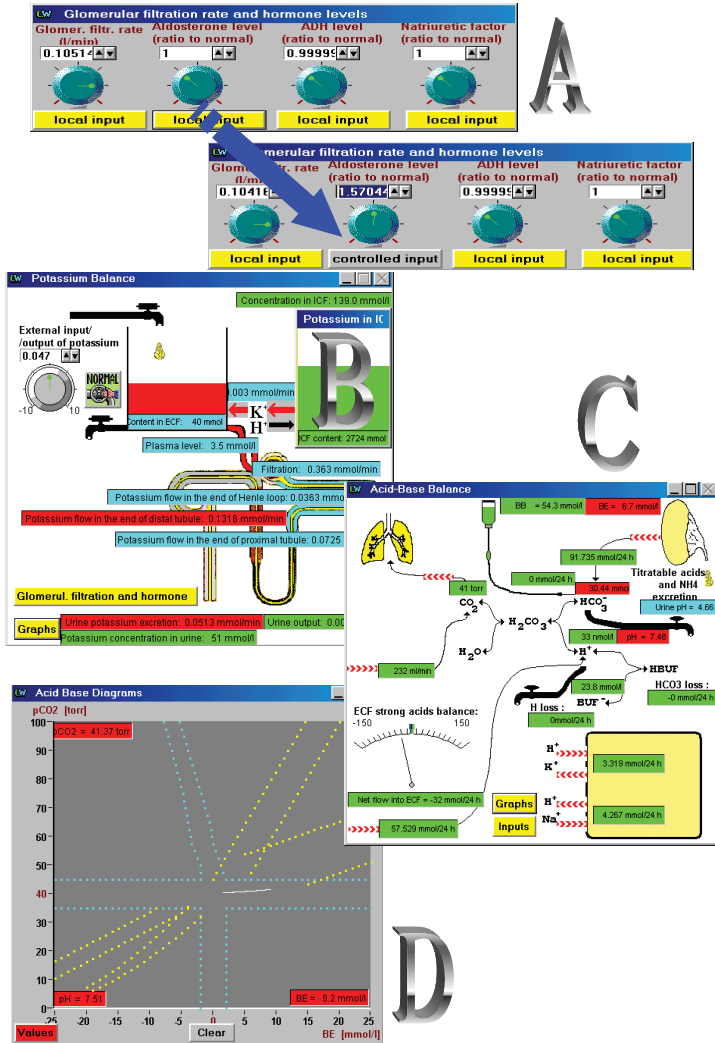
Simulátor se využíval na našich i některých zahraničních lékařských fakultách. Osvědčil zejména při výuce patofyziologie a klinické fyziologie, Simulátor díky komplexnosti modelu fyziologických systémů na jeho pozadí, umožnil názorně demonstrovat, ***jak jednotlivé fyziologické subsystemy spolu navzájem souvisejí a jak se tyto souvislosti projevují v jednotlivých patofyziologických stavech.***

Z pedagogického hlediska ukázalo jako velice výhodné objasňovat fyziologický význam jednotlivých regulačních okruhů pomocí ***rozpojování a opětovného zapojování jednotlivých regulačních vazeb.*** Rozpojení regulačních vazeb v simulátoru umožní ***lokálně sledovat odezvu jednotlivých fyziologických subsystemů*** na změnu hodnot některých proměnných, které jsou ale sami v organismu regulovány.

Do simulátoru *Golem* jsme proto zavedli ***možnost „odpojení regulace“*** některých regulovaných fyziologických proměnných a jejich „přepnutí na lokálně zadávaný vstup“^[38]. Rozpojení regulačních smyček umožnilo omezit se při simulaci na jednotlivý fyziologický subsystem a zkoumat jeho chování nezávisle na spletitých regulačních vztazích uvnitř celého organismu a sledovat tak chování jednotlivých fyziologických regulačních vztahů odděleně, což přispívalo k lepšímu pochopení fyziologických souvislostí (Obrázek 7).

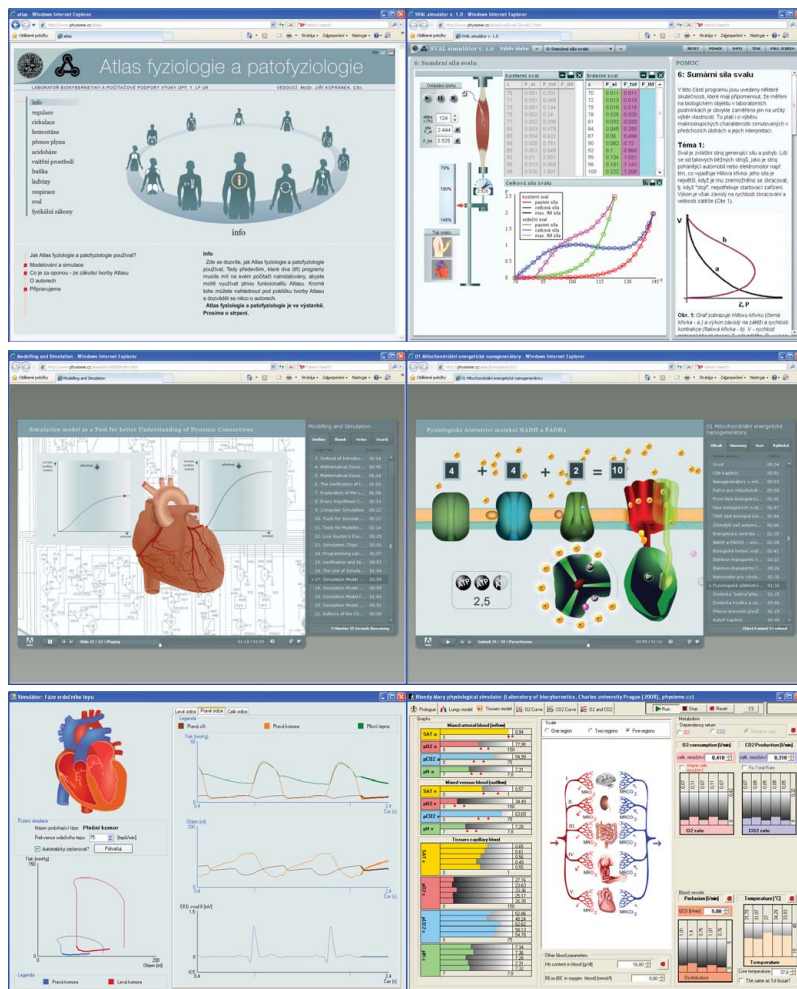
Naše zkušenosti i zkušenosti jiných pracovišť s nasazením komplexních modelů do výuky ale ukazují, že velké a složité modely mají z didaktického hlediska značnou nevýhodu ve složitém ovládnutí^[14,56,48]. Velké množství vstupních proměnných vyžadují od uživatele důkladnější porozumění vlastní struktury simulačního modelu, i znalost toho, jaké procesy je zapotřebí při simulacích určitých patologických stavů sledovat.

Pedagogická praxe ukázala, že simulační hra s jednoduchými agregovanými modely (s možností sledování pouze několika proměnných) je někdy vhodnějším



Obrázek 7 – Příklad rozpojení fyziologických subsystémů z vnějších regulačních smyček v simulátoru GOLEM demonstrující vazby subsystému acidobazické rovnováhy a elektrolytové rovnováhy přes regulační vliv hormonální regulace. Stisknutím tlačítka odpojíme řízení hladiny hormonu aldosteron z regulace. Pootočením knoflíku pak hladinu aldosteronu násilně zvýšíme (A). Po čase vidíme na schématu vylučování draslíku v ledvinách, že draslík se ve zvýšené míře vylučuje močí, jeho zásoby v plazmě jsou však malé, ledvinné ztráty vedou k tomu, že draslík se přesouvá do mimobuněčné tekutiny (a plazmy) z buněk (B). Výstup draslíku z buněk je však provázen vstupem vodíkových iontů do buněk (C), důsledkem je rozvoj extracelulární metabolické alkalózy (D)

nástrojem pro vysvětlení složitých procesů než rozsáhlý a složitý výukový simulátor. Při výkladu je vhodné postupovat od jednoduššího ke složitějšímu, tj. nejprve s využitím jednoduchých modelů vysvětlit základní principy a teprve potom se věnovat složitějším detailům a využívat simulační hry se složitějšími modely.



Obrázek 8 – Atlas fyziologie a patofyziologie kombinuje interaktivní výklad se zvukovým a animačním doprovodem a simulační hry. Je vytvářen v české (a postupně i v anglické) verzi. Je volně dostupný na internetové adrese www.physio.com.cz/atlas.

Je vhodné, když jsou modely provázeny výkladem jejich využití – nejlépe pomocí interaktivních výukových aplikací na internetu. Teprve **spojení výkladu**

se simulační hrou dává možnost využít všech výhod virtuální reality pro vysvětlení složitých patofyziologických procesů.

Pro skloubení možností interaktivních multimédií a simulačních modelů pro lékařskou výuku jsme proto koncipovali projekt internetového počítačového **Atlasu fyziologie a patofyziologie** (<http://physiome.cz/atlas>), který kombinuje interaktivní výkladové kapitoly a simulační hry s modely fyziologických systémů (Obrázek 8). Uživatelské rozhraní připomíná animované obrázky z tištěného Atlasu fyziologie ^[72] nebo Atlasu patofyziologie ^[73]. Na rozdíl od tištěných ilustrací, jsou ale obrázky tvořící uživatelské rozhraní multimediálních simulátorů „živé“ a **interaktivní** – změny **proměnných simulačního modelu** se projeví **změnou obrázku**. Pomocí takto koncipovaných interaktivních ilustrací je možno realizovat simulační hry, které lépe než statický obrázek nebo i prostá animace pomohou vysvětlit dynamické souvislosti ve fyziologických systémech a napomocí především k pochopení příčinných souvislostí v rozvoji nejrůznějších chorob. Při tvorbě atlasu jsme vycházeli z námi vypracované technologie tvorby webových výukových simulátorů ^[41].

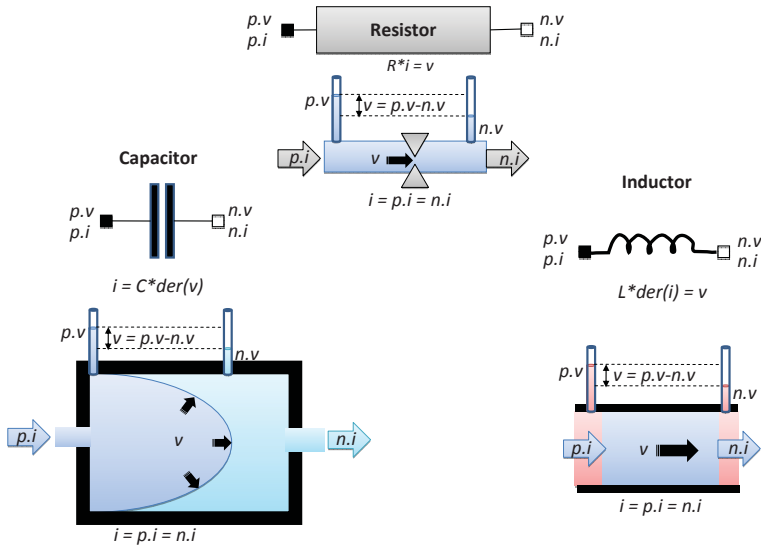
7. Od Simulinku k Modelice

Simulink patří k **blokově orientovaným simulačním jazykům**, které umožňují sestavovat počítačové modely z jednotlivých bloků s definovanými vstupy a výstupy, propojovat bloky do počítačích sítí a počítačích sítí seskupovat do bloků vyšší hierarchické úrovně. Blokově orientované simulační nástroje mají výhodu v tom, že umožňují přehledně strukturovat model do propojených hierarchicky uspořádaných komponent. Ze struktury blokově orientovaného popisu je pak zřejmé, jakým způsobem se v modelu počítají hodnoty jednotlivých proměnných – tj. jaký je algoritmus výpočtu. Hovoříme proto o tzv. **kauzálním modelování**. Propojování bloků do sítí vztahů ale bohužel nemůže být zcela libovolné. V propojených prvcích se nesmějí vytvářet algebraické smyčky – tj. cyklické struktury, kdy nějaká vstupní hodnota přiváděná jako vstup do výpočetního bloku ve stejném časovém kroku závisí (přes několik prostředníků) na výstupní hodnotě z tohoto bloku. Propojení bloků odráží spíše **postup výpočtu** než vlastní strukturu modelované reality.

V poslední době došlo k vývoji nových tzv. „**akauzálních**“ nástrojů pro tvorbu simulačních modelů. Zásadní inovací, kterou akauzální modelovací nástroje přinášejí, je možnost popisovat jednotlivé části modelu přímo **jako soustavu rovnic a nikoli jako algoritmus řešení těchto rovnic**. Zápis modelů je deklarativní (popisujeme strukturu a matematické vztahy, nikoli algoritmus výpočtu) – zápis je tedy akauzální.

Akauzální modelovací nástroje pracují s propojenými komponentami, které představují instance tříd, v nichž jsou přímo definovány rovnice. Komponenty se mohou propojovat pomocí speciálních akauzálních konektorů – přes akauzální propojení se vlastně propojují jednotlivé proměnné v rovnicích příslušných komponent a jejich propojením se definují soustavy rovnic modelu.

Elementární prvky simulované reality mohou mít velmi triviální zápis vztahů mezi veličinami Odpor, kondenzátor či cívka z elektrické fyzikální domény



Obrázek 9 – Hydraulické a elektrické prvky pocházejí z různých domén, mají však stejný formální popis. Analogií elektrického napětí (v) je v hydraulické doméně tlak, analogií elektrického proudu (i) je v hydraulické doméně proud kapaliny (a v pneumatické doméně proud plynu). Pro hydraulický odpor (R), stejně jako pro elektrický odpor platí Ohmův zákon (pouze místo rozdílu elektrického napětí je tlakový gradient a místo elektrického proudu je průtok). Hydraulickou analogií elektrického kondenzátoru je pružný vak, roztahovaný rozdílem tlaků uvnitř a vně vaku. Analogií elektrické kapacity kondenzátoru (C) je poddajnost stěny pružného vaku. Uvažujeme-li v hydraulickém systému ještě inerci, pak síla, která urychluje proudění kapaliny je tlakový gradient. Zrychlení proudu, tj. první derivace toku $\text{der}(i)$, je proto podle Newtonova zákona úměrná tlakovému gradientu (v) a nepřímo úměrná hmotnosti zvoleného sloupce kapaliny tzv. inertanci (L). V elektrické doméně inertance odpovídá indukčnosti cívky. Každý prvek hydraulické či elektrické domény má dva propojovací konektory, kterými přitéká a odtéká elektrický nebo látkový proud ($p.i$, $n.i$), přičemž platí, že se protékající tok (i) nikde v prvku neztrácí (tj. $i = p.i = n.i$). Zároveň je na konektorech propojením do sítě přivedeno elektrické napětí či tlak ($p.v$, $n.v$), a v prvku se vytváří gradient elektrického napětí nebo gradient tlaků (v)

či jejich hydraulické analogie (používané např. při modelování cirkulace) jsou toho názorným příkladem (Obrázek 9). Složitější systém pro výpočet vznikne, když tyto elementární prvky budeme propojovat do sítí – při jejich vzájemném propojení vznikají systémy rovnic. V Simulinku zapsaný algoritmus jejich numerické řešení nemusí být triviální (viz např. složitější tzv. „RLC modely“ cirkulace či respirace implementované v naší simulinkové knihovně Physiobrary). V akauzálních simulačních nástrojích se však o způsob řešení nemusíme starat. O algoritmus řešení vzniklé soustavy rovnic se stará samotný akauzální nástroj.

Moderním simulačním jazykem, který je přímo postaven na akauzálním zápisu modelů je **Modelica** [17,75]. Na rozdíl od blokově orientovaného simulačního prostředí Simulink, struktura modelů v Modelice mnohem lépe zobrazuje fyzikální podstatu modelované reality (o algoritmus řešení výsledné soustavy algebroidiferenciálních rovnic se pak stará příslušný kompilátor). Modely v Modelice jsou, v porovnání s modely v Simulinku, přehlednější a samodokumentující.

Ukažme si to na jednoduchém příkladě z oblasti modelování hemodynamiky. Pro modelování odporu cévy vytvoříme třídu, v níž napíšeme rovnici Ohmova zákona. Ke každé třídě můžeme přiřadit uživatelem definovanou ikonku – v daném případě třeba zobrazení cévy (Obrázek 11 B). Pro umožnění propojení s okolím tuto třídu vybavíme konektorem pro vstup hodnoty vodivosti případně odporu a zároveň definujeme na obou koncích cévy akauzální konektory.

Akauzální konektorové spojení se realizuje pomocí dvou typů veličin: jedné, která představuje tok – pro nějž platí, že součet toků je na všech připojených uzlech nulový (protože se v oblasti rozvětvení uzlů žádná látka neakumuluje), a druhé, jejíž hodnota zůstává na všech propojených uzlech stejná. Tokovou (flow) proměnnou v případě komponenty modelující cévní odpor bude průtok krve a netokovou (nonflow) proměnnou krevní tlak. V případě jiných komponent mohou být dvojice propojovaných tokových a netokových proměnných jiné (např. látkový tok jako flow proměnná a koncentrace látky jako nonflow proměnná).

Při modelování dynamiky cév se často využívá tzv. elastický kompartment (Obrázek 10). Koncepce elastického kompartmentu je založena na představě, že plní-li se céva krví, do dosažení určitého reziduálního objemu („ V_0 “) je tlak v cévě určován pouze vnějším tlakem na cévu („*ExternalPressure*“), poté se začnou napínat elastická a svalová vlákna v cévě a tlak v cévě stoupá úměrně rozdílu objemu cévy („ V “) a reziduálního objemu („ V_0 “).

Elastický cévní kompartment si můžeme představit jako nafukovací vak s jedním akauzálním propojovacím konektorem (nazveme ho třeba „*ReferencePoint*“) přes který budeme kompartment napojovat na okolí. Tento konektor nám zprostředkuje dvě hodnoty:

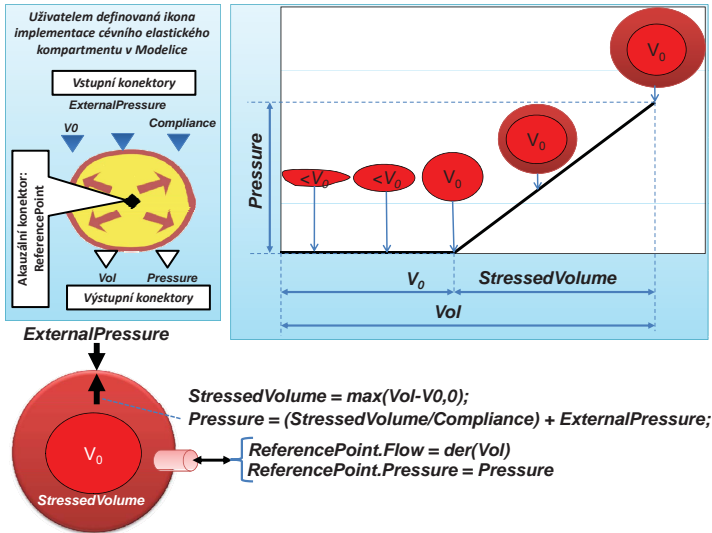
- tok „*ReferencePoint.Flow*“;
- tlak „*ReferencePoint.Pressure*“

Do kompartmentu budou vstupovat z vnějšku tři signálové vstupy:

- základní náplň „ V_0 “ – hodnota objemu, po jehož dosažení bude při plnění cévy stoupat tlak
- vnější, externí tlak vnějšího okolí na cévu „*ExternalPressure*“
- poddajnost elastického kompartmentu „*Compliance*“ – jeho hodnota mimo jiné závisí na napětí svalových vláken.

Z kompartmentu budou navenek vystupovat dva (kauzální) signálové výstupy:

- informace o momentálním objemu kompartmentu „ V “;
- informace o hodnotě tlaku uvnitř kompartmentu „*Pressure*“.



Obrázek 10 – Koncepte elastického cévního kompartmentu s jeho implementace v Modelice

V programovém prostředí můžeme navrhnout i ikonu pro zobrazení elastického kompartmentu.

Vlastní fragment programu popisující chování elastického kompartmentu vypadá v Modelice následovně:

```
model VascularElasticBloodCompartment;
```

```
...
```

```
equation
```

```
StressedVolume = max(Vol-V0,0);
```

```
Pressure = (StressedVolume/Compliance) + ExternalPressure;
```

```
der(Vol) = ReferencePoint.Flow;
```

```
ReferencePoint.Pressure = Pressure;
```

```
end VascularElasticBloodCompartment;
```

První rovnice deklaruje, že hodnota elasticky napínaného objemu „StressedVolume“ bude počítána jako rozdíl mezi objemem kompartmentu „Vol“ a hodnotou jeho základní náplně „V₀“ (která je vstupem), a dále rovnice říká, že hodnota objemu kompartmentu nikdy nemůže poklesnout k záporným hodnotám. Druhá rovnice deklaruje vztah mezi tlakem v kompartmentu „Pressure“, hodnotou napínaného objemu „StressedVolume“, poddajností „Compliance“ a externím tlakem „ExternalPressure“. Ještě jednou připomínám, že se zde jedná o rovnice a nikoli o přiřazení. Rovnici by bylo možno v Modelice napsat i takto:

$$Pressure - ExternalPressure = (StressedVolume / Compliance);$$

Třetí rovnice je diferenciální rovnice – derivace objemu „*der(Vol)*“ se rovná přítoku „*Flow*“ z konektoru „*ReferencePoint*“. Poslední rovnice propojuje hodnotu tlaku v kompartmentu „*Pressure*“ s hodnotou tlaku propojovanou „*ReferencePoint.pressure*“ akauzálním konektorem s okolím.

Hodnota „*Pressure*“, je zároveň signálovým výstupem z kompartmentu – jako signál ji můžeme přivádět k dalším blokům – je to ale kauzální výstupní (signálová) proměnná a její hodnota nemůže být ovlivněna tím, k čemu ji připojíme. U propojení z akauzálního konektoru je to ale jiné. Když instanci elastického kompartmentu propojíme akauzálním konektorem s dalšími prvky, pak čtveřice rovnic v kompartmentu se stane součástí soustavy rovnic daných příslušným propojením a hodnoty proměnných v instanci elastického kompartmentu budou záviset na řešení takto vzniklé soustavy rovnic.

Modelica je prozatím využívána převážně v průmyslu. Podstatným způsobem ulehčuje modelování zejména rozsáhlých a komplexních systémů, k nimž ale také patří biomedicínské systémy. Proto jsme jako nový implementační prostředek pro tvorbu modelů pro výukové simulátory zvolili Modelicu a upustili od vývoje modelů v blokově orientovaném prostředí Simulink/Matlab.

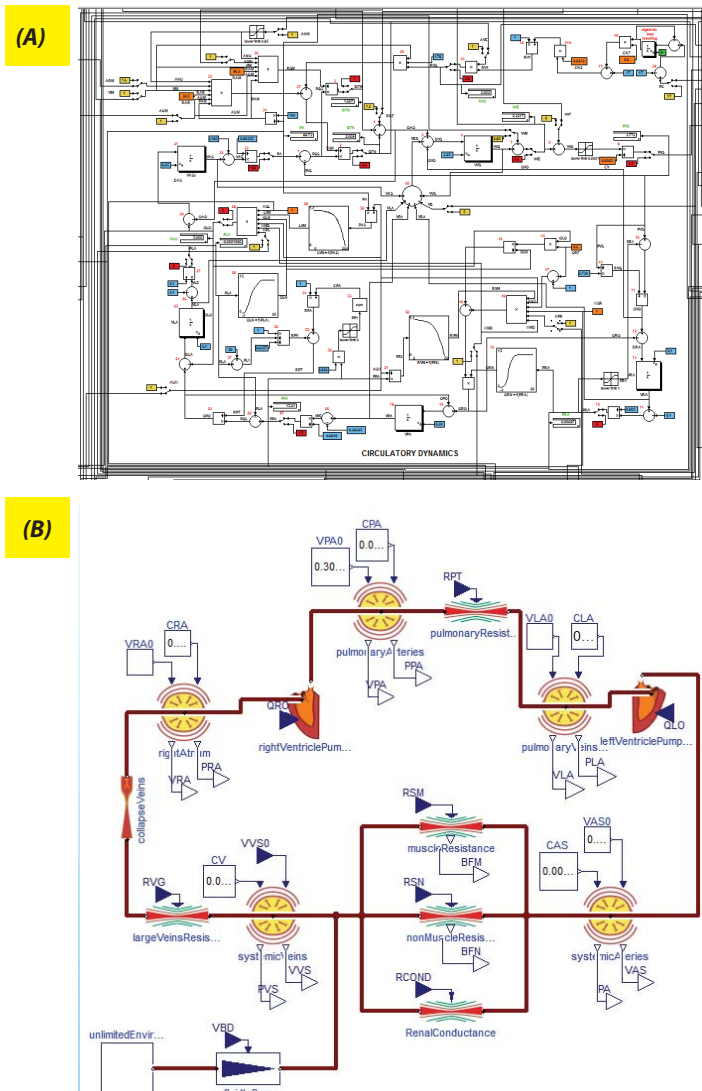
Výhodu demonstruje příklad porovnání implementace klasického Guytonova modelu ^[19] v Simulinku (Obrázek –11A) a v Modelice (Obrázek – 11B).

Centrální část Guytonova modelu (Circulation dynamics) představuje modelování oběhu krve čerpaného pravou a levou srdeční komorou. Simulinkový model představuje složitou na první pohled nepřehlednou počítačící síť. Modelicová implementace názorně zobrazuje podstatu modelované reality – je tvořena instancemi dvou čerpadel (pravé a levé komory), instancemi elastických kompartmentů a odporů jednotlivých částí cévního řečiště propojených akauzálními konektory (které propojují průtok a tlak v jednotlivých částech krevního řečiště). Akauzální konektor velkých žil je ještě napojen na řízenou pumpu, kterou se modelují tvorba nebo ztráta krve, infúze a přesuny objemu mezi krví a intersticiální tekutinou.

8. Hummod, Golem edition – model pro simulátor eGolem

Výhody akauzálního přístupu jsme plně využili při implementaci rozsáhlého modelu fyziologických regulací, který je podkladem připravovaného simulátoru **eGolem**. Struktura modelu vychází především ze struktury modelu amerických autorů **Quantitative Human Physiology (QHP)** nedávno přejmenovaného na **Hummod**, ^[11,24-26].

Předchůdcem tohoto modelu je rozsáhlý výukový simulátor **Quantitative Circulatory Physiology (QCP)** ^[1], který byl dalším rozpracováním Colemanova modelu **Human** ^[9] a rozsáhlých modelů Guytonovy pracovní skupiny. Pro podporu jeho využívání jako výukové pomůcky v lékařské výuce ho autoři v kompilované formě volně zpřístupnili na webu University of Mississippi (<http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop/>). Simulátor **QCP** je možné stáhnout a instalovat na počítači v prostředí Windows. Proměnných je velmi mnoho (několik tisíc).



Obrázek 11 – (A) Cirkulační dynamika – detailní struktura centrální části simulinkové implementace Guytonova modelu zobrazující toky krve agregovanými částmi cirkulačního systému a činnost srdce jako pumpy. (B) Stejná část modelu, ale implementovaná v Modelice. V modelu jsou propojeny instance dvou čerpadel (pravé a levé komory srdce), elastické kompartmenty cév a odpory. Porovnáním obr. (A) a (B) vidíme, že struktura modelu v Simulinku odpovídá spíše algoritmu výpočtu, zatímco struktura modelu v Modelice více zobrazuje vlastní strukturu modelované reality.

Simulátor umožňuje měnit hodnoty cca 750 parametrů, modifikujících fyziologické funkce. Hodnoty těchto parametrů je možno ukládat do externího souboru nebo z externího souboru načítat, což umožňuje připravit řadu scénářů pro různé scénáře modelovaných patologických stavů. Autoři pro výukové potřeby řadu těchto scénářů (ve formě vstupních souborů) připravili a spolu s příslušným komentářem umožnili jejich stahování z příslušné webové stránky. Ve výukové praxi se simulátor osvědčil^[66].

Simulátor **HumMod**, obsahující více než 4000 proměnných v současné době zřejmě představuje nejrozsáhlejší integrovaný model fyziologických regulací. Model má velmi rozvětvené menu a umožňuje simulovat řadu patologických stavů, včetně vlivu příslušné terapie.

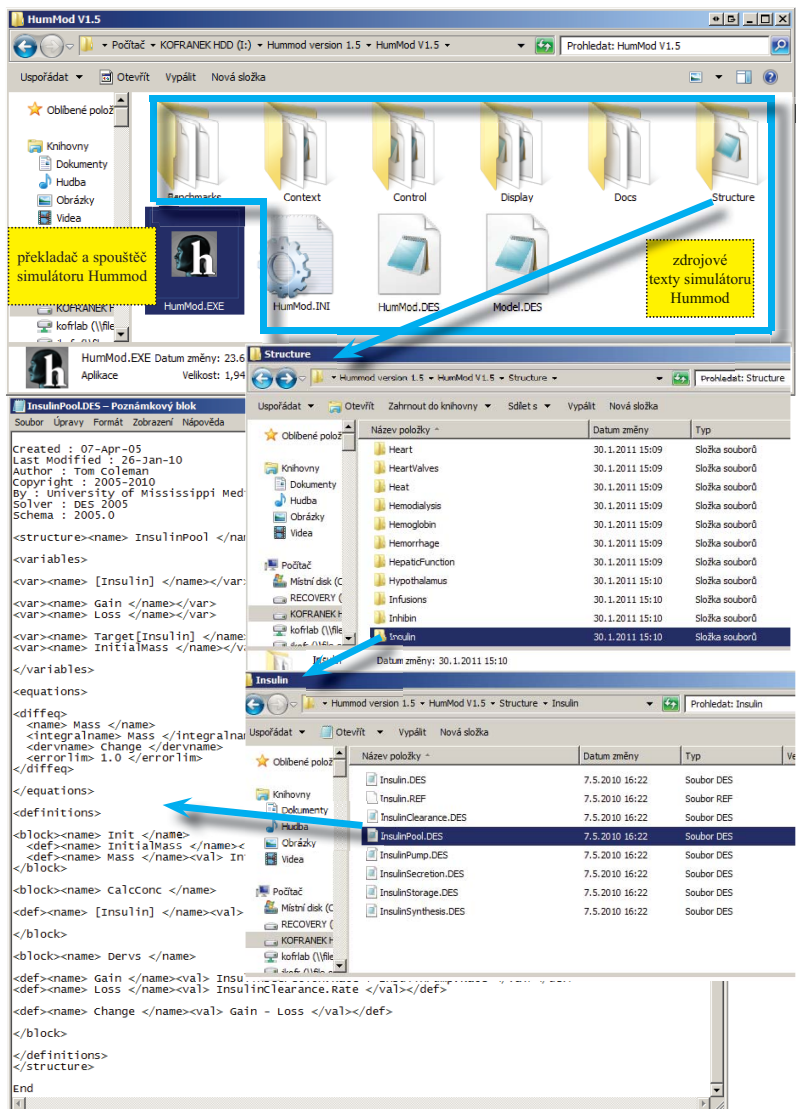
Na rozdíl od předchozího simulátoru QCP, jehož matematické pozadí je uživateli skryto ve zdrojovém kódu simulátoru napsaném v C++, jde simulátor **QHP/HumMod** jinou cestou. Jeho autoři se rozhodli oddělit implementaci simulátoru a popis rovnic modelu tak, aby struktura modelu mohla být zřejmá pro širší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

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 (Obrázek 12).

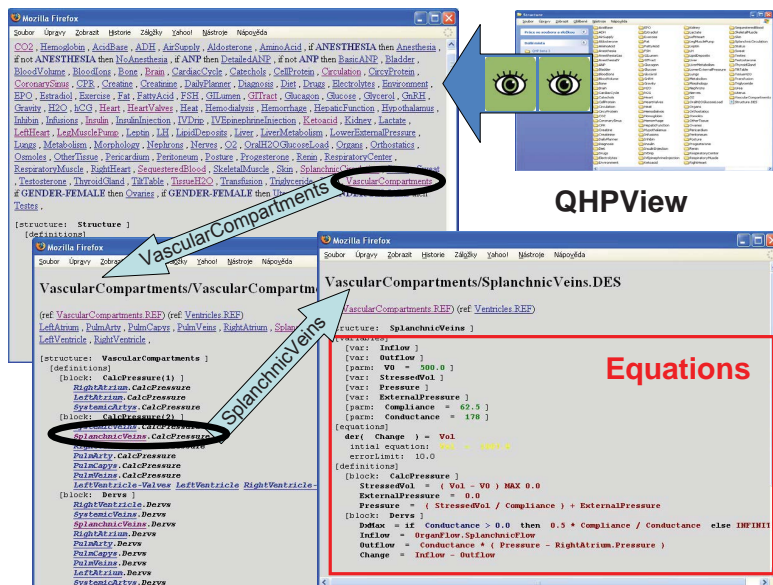
Model **HumMod** je šířen ve zdrojové formě jako open source (model a simulátor je veřejně přístupný na webu <http://hummod.org>). Jeho struktura je napsána ve speciálním XML jazyku v 3235 souborech umístěných v 1367 složkách. Díky tomu jsou rovnice modelu a jejich návaznosti obtížně srozumitelné a řada řešitelských týmů při vývoji lékařských simulátorů pro raději jako východisko pro další rozšíření raději sahá pro starších modelech komplexních fyziologických regulací – např. modelech Guytona z roku roku 1972^[19] a modelech Ikedy z roku 1979^[28]. Touto cestou se např. vydal mezinárodní výzkumný tým v projektu SAPHIR (System Approach for Physiological Integration of Renal, cardiac and respiratory control), když se zdrojové texty modelu QHP se účastníkům projektu zdály velmi špatně čitelné a obtížně srozumitelné^[74]. Obdobně, nedávno Mangourová a spol.^[60] implementovali v Simulinku raději starší Guytonův model z roku 1992^[7], než poslední (pro ně špatně čitelnou) verzi modelu QHP/Hummod týmu Guytonových spolupracovníků a žáků.

My jsme se toho nezalekli a s americkými autory jsme navázali spolupráci. Vytvořili jsme speciální softwarový nástroj **QHPView**^[41], který z tisícovek souborů zdrojových textů modelu vytvoří přehledné zobrazení použitých matematických vztahů (Obrázek 13). To mimo jiné pomohlo odhalit i některé chyby v modelu **HumMod**.

Spolu s americkými autory z soudíme, že zdrojové texty modelů, které jsou podkladem lékařských simulátorů, by, jako výsledek teoretického studia fyziologických regulací, měli být veřejně dostupné – pak se lze snadno přesvědčit do jaké míry model odpovídá fyziologické realitě. Strukturu našeho



Obrázek 12 – Po kliknutí na ikonku HumMod.exe překladač přeloží zdrojový text a spustí vlastní simulátor. Simulátor HumMod je šířen jako open source, včetně zdrojových textů modelu. Thomas Coleman vypracoval zvláštní XML jazyk pro popis zdrojového textu modelu a rovnice modelu jsou rozprostřeny v 3235 XML souborech. 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 prohlížením tisícovek vzájemně provázaných XML souborů poměrně obtížná



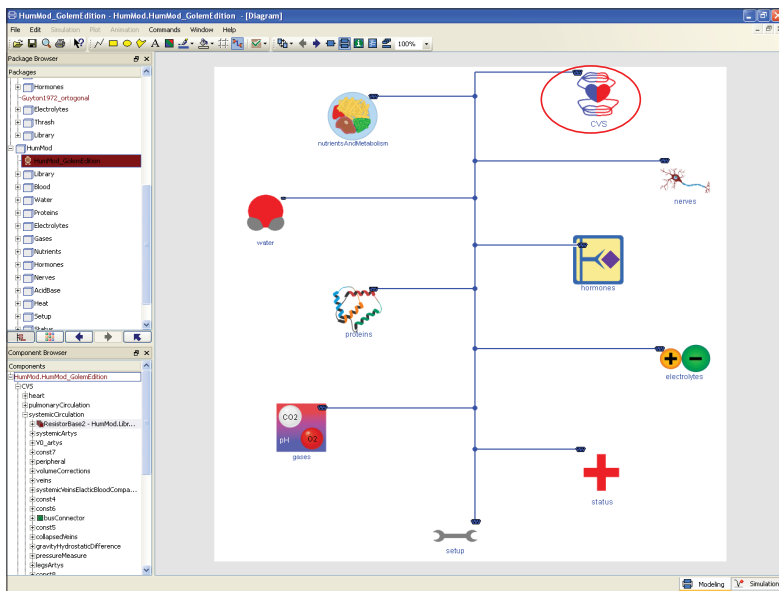
Obrázek 13 – Námí vytvořený vizualizační nástroj QHPView umožní zřehlednit strukturu modelu QHP/HumMod, původně zapsaného ve více než třech tisícovkách XML souborů rozházených do stovek adresářů, v nichž rovnice a jednotlivé návaznosti nebyly na první pohled zřetelné

modelu, který jsme nazvali „**HumMod-Golem edition**“ zveřejňujeme na webových stránkách projektu (<http://physiome.cz/Hummod>) ve zdrojové formě s definicí všech proměnných a všech rovnic. Na rozdíl od amerických kolegů my svůj model implementujeme v jazyce Modelica, který umožňuje velmi přehledně vyjádřit strukturu modelu [61].

Model **HumMod** jsme předělali a rozšířili především v oblasti modelování přenosu krevních plynů a homeostázy vnitřního prostředí, zejména acidobazické rovnováhy – protože poruchy právě těchto subsystémů jsou časté právě v akutních medicíně, pro kterou je koncipován náš simulátor a výukové simulační hry. Při modifikaci jsme mimo jiné vycházeli z našeho původního komplexního modelu fyziologických regulací, který byl jádrem výukového simulátoru **Golem** [37].

Ukázku hierarchické struktury modelu Hummod-Golem Edition zobrazují Obrázky 14–20. Model umožňuje simulovat celou řadu fyziologických a patofyziologických dějů – selhávání jednotlivých orgánů a orgánových systémů a následné adaptační reakce organismu, vliv vybrané terapie, reakcí na fyzickou zátěž i adaptaci organismu na změnu některých vnějších podmínek (např. reakci na změny teploty).

Integrovaný model fyziologických systémů **HumMod-Golem edition** je teoretickým podkladem námí vytvářeného lékařského výukového simulátoru



Obrázek 14 – Struktura modelu Hummod-Golem Edition. Model se sestává z kardio-vaskulární komponenty (CVS), komponenty výživy a metabolismu, komponenty vodní a osmotické homeostázy, komponenty proteinů, komponenty krevních plynů a acidobazické homeostázy, komponenty elektrolytové homeostázy, komponenty nervové regulace, komponenty hormonální regulace, komponenty vyhodnocování klinického stavu pacienta a komponenty nastavení počátečního stavu a modelovaných scénářů. Všechny komponenty jsou propojeny přes sběrníkové konektory

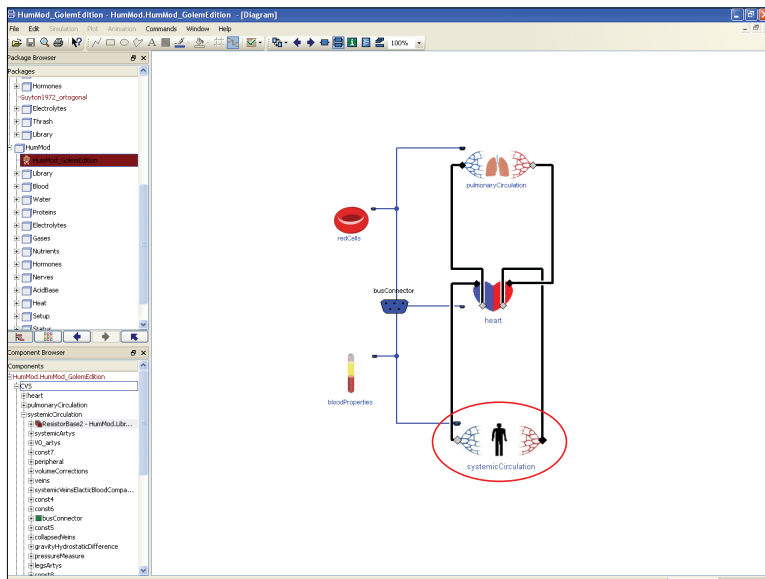
eGolem. Jeho další rozvoj a identifikace je ale pouze prvním druhem problémů, který je třeba řešit. Druhým problémem je naprogramování vlastního simulátoru jako výukové pomůcky. Naším cílem je zpřístupnit simulátor jako výukovou pomůcku dosažitelnou pomocí internetu. Při její tvorbě využijeme naši technologii tvorby webových simulátorů podrobněji popsanou v ^[41].

9. Od „umění“ k „průmyslu“

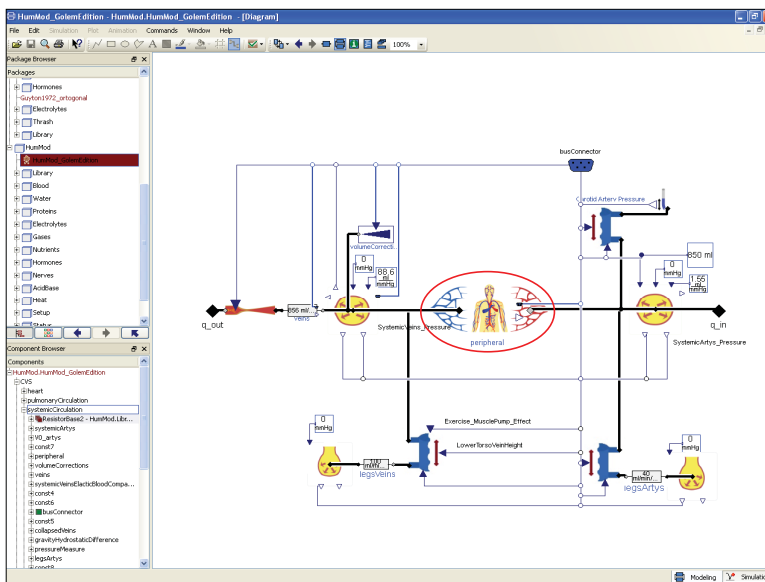
Již dávno pryč je doba etuziastů, kteří na přelomu osmdesátých let v nadšení nad novými možnostmi osobních počítačů vytvářeli první výukové programy.

Tvorba kvalitního výukového softwaru, který by dokázal využít potenciál, který rozvoj informačních a komunikačních technologií přinesl, dnes nestojí na píli a nadšení jednotlivců.

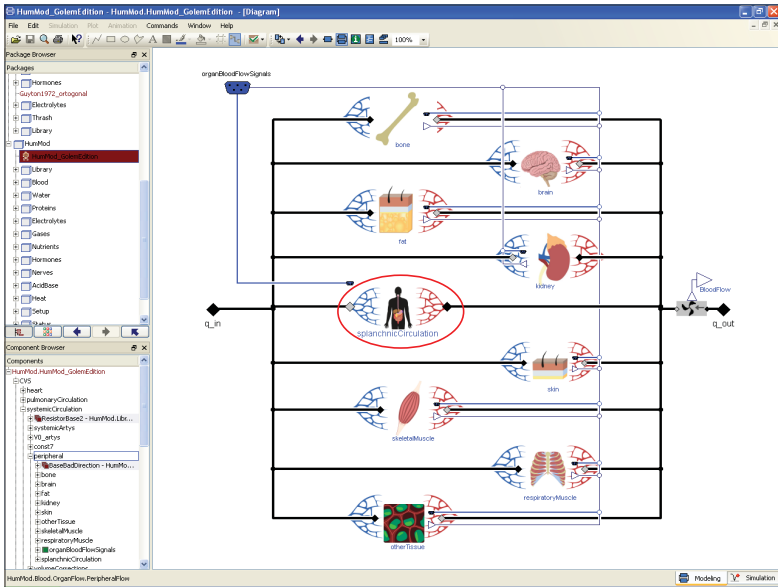
Je náročným a komplikovaným procesem, tvůrčího týmu odborníků různých profesí: zkušených učitelů, jejichž scénář je základem kvalitní výukové aplikace, systémových analytiků, kteří ve spolupráci s profesionály daného oboru jsou odpovědní za vytvoření simulačních modelů pro výukové simulační hry, výtvarníků, kteří vytvářejí vnější vizuální podobu simulátoru a konečně informatiků (programátorů), kteří celou aplikaci „sešijí“ do výsledné podoby ^[36].



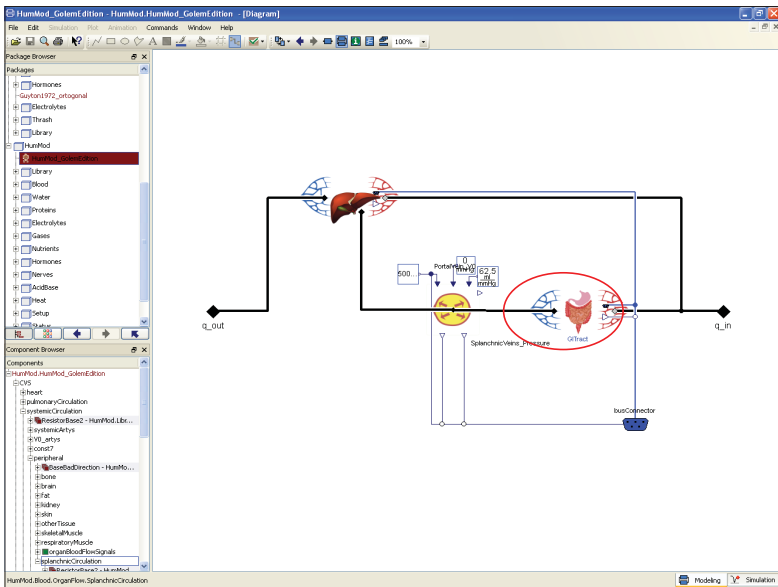
Obrázek 15 – Vnitřní struktura kardiiovaskulární komponenty (třída CVS z předchozího obrázku)



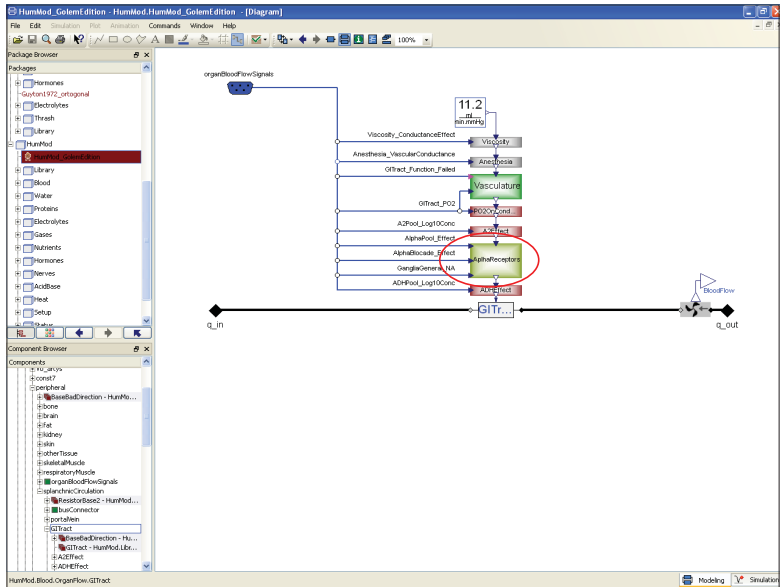
Obrázek 16 – Vnitřní struktura komponenty systémové cirkulace (třída SystemicCirculation z předchozího obrázku)



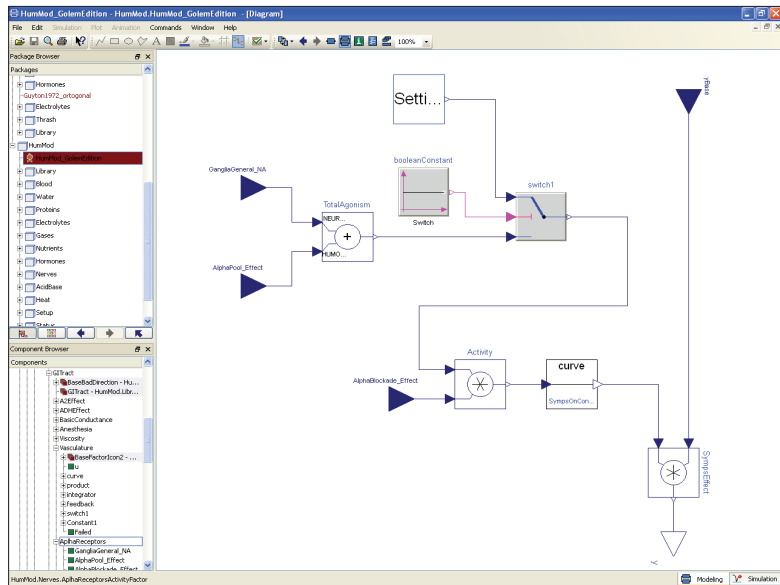
Obrázek 17 – Vnitřní struktura komponenty systémové periferní cirkulace (třída Peripheral z předchozího obrázku)



Obrázek 18 – Vnitřní struktura komponenty splachnické cirkulace (třída SplanchnicCirculation z předchozího obrázku)



Obrázek 19 – Vnitřní struktura komponenty gastrointestinální cévní rezistence (třída GITract z předchozího obrázku)



Obrázek 20 – Vnitřní struktura komponenty počítající vliv stimulace alfa receptorů na gastrointestinální vaskulární rezistenci (třída AlphaReceptors z předchozího obrázku)

Aby mezioborová spolupráce byla účinná, je zapotřebí pro každou etapu vývoje mít k dispozici řadu vývojových nástrojů a metodologii, které práci jednotlivých členů týmu usnadní a pomohou jim překonat mezioborové bariéry. K vytvoření i ovládnutí těchto nástrojů je zapotřebí věnovat značné úsilí, které se ale nakonec vyplatí.

Tvorba výukových programů tak získává stále více rysů inženýrské konstrukční práce.

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, str. 202–210.
- [2.] Amosov, N. M., Palec, B. L., Agapov, G. T., Ermakova, I. I., Ljabach, E. G., Packina, S. A., a další. (1977). *Těoretické a experimentální studie fyziologických systémů*. Kiev: Naukova Dumka.
- [3.] Binstadt, E. S., Walls, R., White, B. A., Nadel, E. S., Takavesu, J. K., & Barker, T. D. (2006). *A comprehensive medical simulation education curriculum for emergency medicine residents. Annals of Emergency Medicine*, 49, str. 495–504.
- [4.] Burkhoff, D., & Dickstein, M. L. (2003). *The heart simulator*. [Online] <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/heartsim>
- [5.] Carnevale, N. T., & Hines, M. L. (2006). *The Neuron book*. Cambridge: Cambridge University Press.
- [6.] Cason, C. L., Kardong-Edgren, S., Cazzell, M., Behan, D., & Mancini, M. E. (2009). *Innovations in basic life support education for healthcare providers: Improving competence in cardiopulmonary resuscitation through self-directed learning. Journal for Nurses in Staff Development*, 25, str. E1–E13.
- [7.] cellML. (2010). *Description of Guyton 1992 Full cardiovascular circulation model*. [Online] http://models.cellml.org/exposure/cd10322c000e6ff64441464f8773ed83/Guyton_Model_1-0.cellml/view
- [8.] Clay, A. S., Que, L., Petrusa, E. R., Sebastian, M., & Govert, J. (2007). *Debriefing in the intensive care unit: A feedback tool to facilitate bedside teaching. Critical Care Medicine*, 35, str. 738–754.
- [9.] Coleman, T. G., & Randall, J. E. (1983). *HUMAN. A comprehensive physiological model. The Physiologist*, 26, str. 15–21.
- [10.] Coleman, T. G., & Summers, R. L. (1997). *Using mathematical models to better understand integrative physiology. Journal of Physiology and Biochemistry*, 53, str. 45–46.
- [11.] Coleman, T. G., Hester, R. L., & Summers, R. L. (2010). *Hummod model version 1.5*. [Online] <http://www.hummod.org>.
- [12.] Comenius, J. A. (1656). *Schola Ludus, seu encyclopaedia viva*. Sarospatak.
- [13.] Day, R. S. (2006). *Challenges of biological realism and validation in simulation-based medical education. Artificial Intelligence in Medicine*, 38, str. 47–66.
- [14.] de Freitas, S. I. (2006). *Using games and simulations for supporting learning. Learning, Media and Technology*, 31, str. 343–358.

- [15.] Dunkin, B., Adrales, G. L., Apelgren, K., & Mellinger, J. D. (2007). *Surgical simulation: a current review. Surgical endoscopy*, 21, str. 357–366.
- [16.] Ellaway, R. H., Kneebone, R., Lachapelle, K., & Topps, D. (2009). *Practica continua: Connecting and combining simulation modalities for integrated teaching, learning and assessment. Medical Teacher*, 31, str. 725–731.
- [17.] Fritzon, P. (2003). *Principles of object-oriented modeling and simulation with Modelica 2.1*. Wiley-IEE Press.
- [18.] Gondžilašvili, J., Kofránek, J., Pokorný, Z., & Brelidze, Z. (1987). *Matematickeškoje modělirovanie intěnsivnosti obmennyh processov pri različnyh uslovijach vněšnej srody. Věstnik Akademii Medicinskich Nauk SSSR*, str. 81–87.
- [19.] Guyton, A. C., Coleman, T. G., & Grander, H. J. (1972). *Circulation: Overall regulation. Ann. Rev. Physiol.*, 41, str. 13–41.
- [20.] Guyton, A. C., Jones, C. E., & Coleman, T. G. (1973). *Circulatory physiology: cardiac output and Its regulation*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Company.
- [21.] Guyton, A. C., Taylor, A. E., & Grander, H. J. (1975). *Circulatory physiology II. Dynamics and control of the body fluids*. Philadelphia, London, Toronto: W. B. Saunders.
- [22.] Hall, J. E. (2004). *The pioneering use of system analysis to study cardiac output regulation. Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.*, 287, str. R1009–R1011.
- [23.] Hammond, J., Berman, M., Chen, B., & Kushins, L. (2002). *Incorporation of a computerized human patient simulator in critical care training: A preliminary report. The Journal of Trauma, Injury, Infection, and Critical Care*, 53, str. 1064–1067.
- [24.] Hester, R. K., Summers, R. L., Illescu, R., Esters, J., & Coleman, T. (2009). *Digital Human (DH): An integrative mathematical model of human physiology. Proceedings of MOD-SIM World Conference NASA/CP-2010-216205* (str. 129–134). NASA.
- [25.] Hester, R. L., Coleman, T., & Summers, R. L. (2008). *A multilevel open source model of human physiology. The FASEB Journal*, 22, str. 756.
- [26.] Hester, R. L., Illescu, R., Summers, R. L., & Coleman, T. (2010). *Systems biology and integrative physiological modeling. Journal of Physiology*, published ahead of print December 6, 2010, doi:10.1113/jphysiol.2010.201558, str. 1–17.
- [27.] Hines, M. L., & Carnevale, N. T. (2001). *NEURON: a tool for neuroscientists. The Neuroscientist*, 7, str. 123–135.
- [28.] Ikeda, N., Marumo, F., & Shirsataka, M. (1979). *A Model of overall regulation of body fluids. Ann. Biomed. Eng.*, 7, str. 135–166r
- [29.] Jones, A., & Lorraine, S. (2008). *Can human patient simulator be used in physiotherapy education? The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice*, 5, str. 1–5.
- [30.] Kobayashi, L. K., Patterson, M. D., Overly, F. L., Shapiro, M. J., Williams, K. A., & Jay, G. D. (2008). *Educational and research implications of portable human patient simulation in acute care medicine. Academic Emergency Medicine*, 15, str. 1166–1174.
- [31.] Kofránek, J. (1980). *Modelování acidobazické rovnováhy krve. Disertační práce. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Fakulta všeobecného lékařství.*
- [32.] Kofránek, J., & Rusz, J. (2007). *Od obrázkových schémát k modelům pro výuku. Československá fyziologie*, 56, str. 69–78.
- [33.] Kofránek, J., & Rusz, J. (2010). *Restoratiuon of Guyton diagram for regulation of the circulation as a basis for quantitative physiological model development. Physiological Research*, 59, str. 891–908, 2010

- [34.] Kofránek, J., Andrlík, M., & Kripner, T. (2005). *Biomedical educations with Golem*. V V. Mařík, P. Jacovkis, O. Štěpánková, & J. Kléma (Editor), *Interdisciplinary Aspects of Human-Machine Co-existence and Co-operation*. (str. 142–151). Praha: Czech Technical University in Prague.
- [35.] Kofránek, J., Andrlík, M., & Kripner, T. (2003). *Virtual patient behind the screen using computer simulator GOLEM*. V D. D. Feng, & E. R. Carson (Editor), *Proceedings volume from the 5th IFAC Symposium, Melbourne 2003.*, (str. 479–485).
- [36.] Kofránek, J., Andrlík, M., Kripner, T., & Mašek, J. (2002). *From art to industry in design of biomedical simulators. Experience of the Golem simulator project*. V M. Callaos, G. Whymark, & W. Lesso (Editor), *The 6th World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics*. Orlando, Florida, USA. *Proceedings. Volume XIII. Concepts and Applications of Systemics, Cybernetics and Informatics III.*, (str. 249–256).
- [37.] Kofránek, J., Andrlík, M., Kripner, T., & Mašek, J. (2002). *Simulation chips for GOLEM – multimedia simulator of physiological functions*. V J. G. Anderson, & M. Kapzer (Editor), *Simulation in the Health and Medical Sciences 2002*. (str. 159–163). San Diego: Society for Computer Simulation International, Simulation Councils.
- [38.] 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.
- [39.] Kofránek, J., Brelidze, Z., & Gondžilašvili, J. (1984). *Modélirovanie dynamiki gazoobmena i jeho analiz posredstvom imitacionnykh eksperimentov na EVM*. V *Voprosy biologičeskoj i medicinskoj tehniki*. (str. 90-107). Tbilisi: Mecniereba.
- [40.] Kofránek, J., Maruna, P., Andrlík, M., Stodulka, P., Kripner, T., Wünsch, Z., a další. (2004). *The design and development of interactive multimedia in educational software with simulation games*. *Proceedings of the Seventh IASTED International Conference on Computer Graphics And Imaging*. (str. 164–170). Anaheim, Calgary, Zurich: The International Assotioation of Science and Technology for Development.
- [41.] Kofránek, J., Mateják, M., & Privitzer, P. (2010). *Web simulator creation technology*. *Mefanet Report*, 3, str. 32–97. Práce je dostupná na adrese <http://physiome.cz/references/mefanetreport03.pdf>.
- [42.] Kofránek, J., Mateják, M., Matoušek, S., Privitzer, P., Tribula, M., & Vacek, O. (2008). *School as a (multimedia simulation) play: use of multimedia applications in teaching of pathological physiology*. *MEFANET 2008. CD ROM Proceedings*, ISBN 978–80–7392–065–4 (kofranek.pdf: str. 1–26). Brno: Masarykova Univerzita, Brno.
- [43.] Kofránek, J., Matoušek, S., Andrlík, M., Stodulka, P., Wünsch, Z., Privitzer, P., a další. (2007). *Atlas of physiology - internet simulation playground*. V B. Zupanic, R. Karba, & s. Blažič (Editor), *Proceedings of the 6th EUROSIM Congress on Modeling and Simulation, Vol. 2. Full Papers (CD ROM) (MO–2–P7–5: str. 1–9)*. Ljubljana: University of Ljubljana.
- [44.] Kofránek, J., Munclinger, M., Fusek, M., Gondžilašvili, J., Brelidze, Z., Šerf, B., a další. (1988). *Evaluation of cardiorespiratory functions during heart catheterisation through simulation model evaluation*. V E. R. Carson, P. Kneppo, & P. Krekule, *Advances in biomedical measurement* (str. 311-319). New York: Plenum Press.
- [45.] Kofránek, J., Pokorný, Z., Wünsch, Z., Brelidze, Z., Gondžilašvili, J., & Verigo, V. (1982). *Kísločno-šćoločnaja reguljacija vnutrennej sredy organizma*. V M. Kotva (Editor), *Proceedings of the symposium Simulation of Systems in Biology and Medicine, Prague 1982*. (str. B13–C4). Praha: Dům Techniky, ČSVTS.

- [46.] Kofránek, J., Pokorný, Z., Wünsch, Z., Brelidze, Z., Gondžilašvili, J., & Verigo, V. (1982). *Matěmaticeskaja moděl gazoobměna v alveoljach i tkaňach kak čast' obščej moděli vnutrennej srody organizma*. V M. Kotva (Editor), *Proceedings of the symposium Simulation of Systems in Biology and Medicine*, Prague 1982. (str. C11–D2). Praha: Dům Techniky, ČSVTS.
- [47.] Kofránek, J., Pokorný, Z., Wünsch, Z., Brelidze, Z., Gondžilašvili, J., & Verigo, V. (1982). *Moděl vodnosolevogo osmotičeskogo i kislotnoščoločnogo gomeostazisa vnutrennej srody*. V M. Kotva (Editor), *Proceedings of the symposium Simulation of Systems in Biology and Medicine*, Prague 1982. (str. C11–D2). Praha: Dům techniky, ČSVTS.
- [48.] Kofránek, J., Privitzer, P., Matoušek, S., Vacek, O., & Tribula, M. (2009). *Schola Ludus in modern garment: use of web multimedia simulation in biomedical teaching*. *Proceedings of the 7th IFAC Symposium on Modelling and Control in Biomedical Systems*, Aalborg, Denmark, August 12-14, 2009, (str. 425–430).
- [49.] Kofránek, J., Ruzs, J., & Matoušek, S. (2007). *Guytons diagram brought to life – from graphic chart to simulation model for teaching physiology*. V P. Byron (Editor), *Technical Computing Prague 2007. Full paper CD–ROM proceedings*. (str. 1–13). Praha: Humusoft s.r.o. & Institute of Chemical Technology.
- [50.] Kofránek, J., Snášelová, H., Anh Vu, L. D., & Svačina, Š. (2001). *Multimedia simulation games in medical education*. V E. J. Kerckhoffs, & M. Šnorek (Editor), *Proceedings of European Simulation Multiconference*, Prague 2001. (str. 995–999). Erlagen: SCS Publishing House.
- [51.] Kofránek, J., Velan, T., & Janicadis, P. (2000). *Golem – Computer simulator of body fluids and acid-base disorders as an efficient teleeducation tool*. *Proceedings of IFAC Symposium, Karlsburg, Greifswald, 30.3.- 1.4.2000*. (str. 233–242). Oxford: Pergamon, Elsevier Science.
- [52.] Kofránek, J., Velan, T., & Kerekeš, R. (1997). *Golem: a computer simulator of physiological functions as an efficient teaching tool*. V Y. M. Theo, W. C. Wong, & T. J. Okeu (Editor) *Legacy for 21 Century. Proceedings of the World Congress on System Simulation*. (str. 407–411). Singapore: IEE Singapore Section.
- [53.] Kofránek, J., Velan, T., Janicadis, P., & Kerekeš, R. (2001). *Diagnostic and treatment of virtual patients with Golem – multimedia simulator of physiological functions*. V J. G. Anderson, & M. Kaptzer (Editor), *Simulation in the Health and Medical Sciences*, 2001. (str. 157–164). San Diego: Society for Computer Simulation International, Simulation Councils.
- [54.] Kofránek, J., Vrána, C., Velan, T., & Janicadis, P. (2001). *Virtual patients on the net – Multimedia simulator Golem*. V L. Badernstern, & E. Ossinnilsson (Editor), *Proceedings of the European Conference on e-Learning in a Lifelong Learning Perspective*. (str. 228–238). Lund: Lund University.
- [55.] Kössi, J., & Luostarinen, M. (2009). *Virtual reality laparoscopic simulator as an aid in surgical resident education two years experience*. 28, str. 48–54.
- [56.] Lane, J. L. (2001). *Simulation in medical education: a review*. *Simulation&Gaming*, 32, str. 297–314.
- [57.] Lehmann, E. D., Tarin, C., Bondia, J., Teufel, E., & Deutsch, T. (2007). *Incorporating a generic model of subcutaneous insulin absorption into the AIDA v4 diabetes simulator*. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1, str. 780–793.
- [58.] Lighthall, G. K. (2007). *The use of clinical simulation systems to train critical care physicians*. *Journal of Intensive Care Medicine*, 22, str. 257–269.

- [59.] Liu, A., Tendick, F., Cleary, K., & Kaufmann, C. (2003). *A Survey of surgical simulation: applications technology, and education*. *Presence*, 12, str. 559–613.
- [60.] Mangourova, V., Ringwood, J., & Van Vliet, B. (2010). *Graphical simulation environments for modelling and simulation of integrative physiology*. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, str. Article in press, doi:10.1016/j.cmpb.2010.05.001, 10 str.
- [61.] Mateják, M., Kofránek, J. (2010). *Rozsáhlý model fyziologických regulací v Modelice*. Medsoft, 2010, sborník příspěvků, Zeithamlová, M. (Ed.), ISSN 1803–8115, *Creative Connections*, Praha 2010, str. 126–146.
- [62.] McGaghie, W. C., Siddall, V. J., Mazmanian, P. E., & Myers, J. (2009). *Lessons for continuing medical education from simulation research in undergraduate and graduate medical education*. *Chest*, 165, str. 625–685.
- [63.] Meyers, R. D., & Doherty, C. L. (2008). *Web-Human physiology teaching simulation (Physiology in health, disease and during therapy)*. [Online] <http://placid.skidmore.edu/human/index.php>.
- [64.] Montani, J. P., Adair, T. H., Summers, R. L., Coleman, T. G., & Guyton, A. C. (1989). *A simulation support system for solving large physiological models on microcomputers*. *Int. J. Biomed. Comput.*, 24, str. 41–54.
- [65.] Reed, K., & Lehmann, E. D. (2005). *Diabetes website review: www.2aida.org*. *Diabetes Technology & Therapeutics*, str. 741–754.
- [66.] Rodriguez-Barbero, A., & Lopez-Novoa, J. M. (2009). *Teaching integrative physiology using the quantitative circulatory physiology model and case discussion method: evaluation of the learning experience*. *Advances in Physiology Education*, 32, str. 304–311.
- [67.] Rosen, K. R. (2008). *The history of medical simulation*. *Journal of Critical Care*, 23, str. 157–166.
- [68.] Satava, R. M. (2008). *Historical review of surgical simulation— a personal perspective*. *World Journal of Surgery*, 32, str. 141–148.
- [69.] Sawyer, T., Hara, K., Thompson, M. W., Chan, D. S., & Berg, B. (2009). *Modification of the Laerdal SimBaby to Include an Integrated Umbilical Cannulation Task Trainer*. *Simulation in Healthcare*, 4, str. 174–178.
- [70.] Sethi, A. S., Peine, W. J., Mohammadi, Y., & Sundaram, C. P. (2009). *Validation of a Novel Virtual Reality Robotic Simulator*. *Journal of Endourology*, 23, str. 503–508.
- [71.] Siggaard-Andersen, M., & Siggaard-Andersen, O. (1995). *Oxygen status algorithm, version 3, with some applications*. *Acta Anaesth Scand*, 39, Suppl 107, str. 13–20.
- [72.] Silbernagl, S., & Despopoulos, A. (2003, české vydání 2004). *Taschenatlas der Physiologie; české vydání: Atlas fyziologie člověka (6. vyd.)*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, české vydání Praha: Grada.
- [73.] Silbernagl, S., & Lang, F. (1998, české vydání 2001). *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, české vydání Praha: Grada.
- [74.] 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, str. 3175–3197.
- [75.] Tiller, M. (2001). *Introduction to physical modeling with Modelica*. Norwell, Massachusetts, USA: Kluwer Academic Publisher.
- [76.] Van Oosterom, A., & Oostendorp, T. F. (2004). *ECGSIM: an interactive tool for studying the genesis of QRST waveforms*. *Heart*, 9, str. 165–168.

- [77.] Van Vliet, B. N., & Montani, J. P. (2005). *Circulation and fluid volume control. V Integrative Physiology in the Proteomics and Post Genomics Age.* (str. 43–66). Humana Press.
- [78.] Verigo, V. V. (1987). *Systémnye metody kometody v kosmičeskoj medicine i biologii.* (NASA technical translation NASA TT-20291: *Systems methods in space biology and medicine*). *Problemy kosmičeskoj biologii*, 55, str. 1–216.
- [79.] Wayne, D., Didwania, A., Feniglass, J., Fudala, M. J., Barsuk, J. H., & McGaghie, W. C. (2008). *Simulation-based education improves quality of care during cardiac arrest team responses at an academic teaching hospital.* *Chest*, 133, str. 56–61.
- [80.] White, R. J., & Phee, J. C. (2006). *The Digital Astronauts: an integrated modeling and database system for space biomedical research and operations.* *Acta Astronautica*, 60, str. 273–280.
- [81.] Wünsch, Z. (1974). *Biokybernetika ve výuce fyziologie.* *Československá fyziologie*, str. 569–573.
- [82.] Wünsch, Z. (1969). *Minimum lékařské kybernetiky (Základní koncepce, metodiky a způsoby aplikací).* Praha: Učební texty vysokých škol, UK, Fakulta všeobecného lékařství, SPN.
- [83.] Wünsch, Z., & Trojan, S. (1986). *Koncepce výuky biokybernetiky v kurzu fyziologie.* *Československá fyziologie*, 35, str. 385–386.

Poděkování

Práce na tvorbě výukových lékařských simulátorů je mimo jiné podporována z projektu SVV-2010-254260507 a projektem MPO FR—T13/869.

Kontakt:

MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

Ústav patologické fyziologie 1.LF UK a VFN

Praha, U nemocnice 5, 128 53 Praha 2

tel: +420 777-68-68-68

e-mail: kofranek@gmail.com