

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 nejrůznějších patogenezech poruch kardiopiračního systému. Jejich nasazení ve výuce mediků 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 nejrůznějšího 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 výstupu jednoho bloku ke vstupům dalších bloků. V blocích dochází ke zpracování

vání 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 usnadňují 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>).

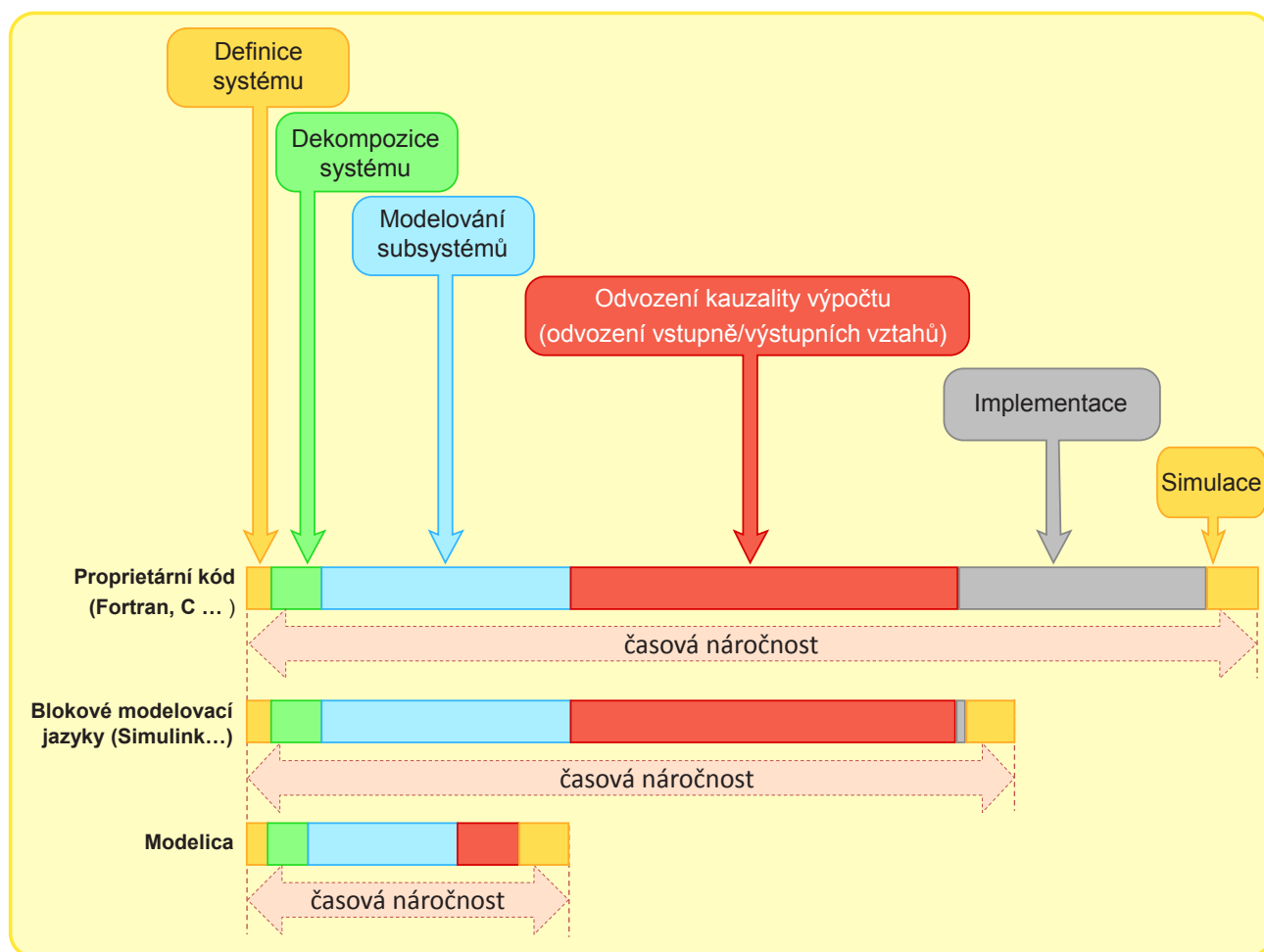
V simulačním prostředí, využívajícím jazyk Modelica můžeme zapisovat modely přímo pomocí rovnic, a nemusíme tedy implementovat algoritmus řešení rovnic modelu, což podstatně zkracuje časovou náročnost vytváření modelů (viz Obr. 1) [26].

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 změť 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.



Obrázek 1 – Blokově orientované simulační jazyky přinesly především zkrácení implementace modelu oproti tvorbě modelu v klasických programovacích jazycích. Modelica přinesla další časovou úsporu, protože odvození postupu, jak ze vstupních proměnných modelu vypočítávat výstupní, přenechává kompilátoru.

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 nejrušnějších patologických stavů.

Při výkladu fyziologie a patofyziologie oběhu není vhodné začínat simulační 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

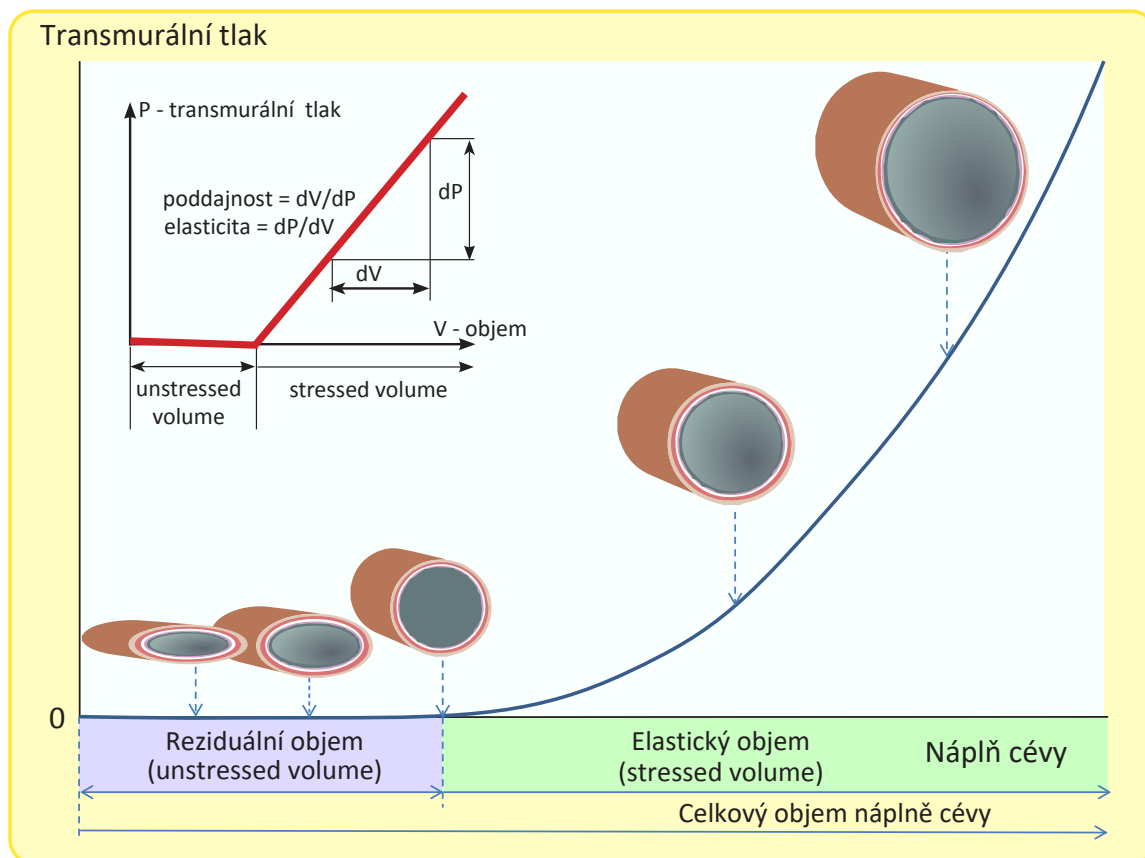
info
cirkulace
 hemostáza
 přenos plynu
 acidobáze
 vnitřní prostředí
 buňka
 ledviny
 respirace
 sval
 fyzikální zákony

cirkulace

- Anatomicko-histologický úvod
- Elektrické vlastnosti myokardiální buňky
- Základy EKG - svodové systémy
- Šíření vzruchu myokardem
- Srdce jako pumpe zpětnovazebně řízená přítokem
- Hemodynamika v normě a patologii
- Vrozené a získané srdeční vady
- Ischemická choroba srdeční

Cirkulace
 Vysvětlit hemodynamiku cirkulačního systému, pochopit základní principy její regulace, vysvětlit principy fungování srdce jako pumpy, srdeční revoluci, vznik EKG, srdečních ozev. Pochopit vztah srdce jako pumpy a cévního systému, vysvětlit návaznost cirkulačního systému na homeostázu objemu (vztah k ledvinám), vysvětlit cirkulační poruchy (cirkulační selhání, šok, hypertenzi [systémovou i plicní], embolie). Vysvětlit vznik EKG a jeho poruch, příznaky srdeční vady. Vysvětlit patogenezi srdečního selhání a poruch regulace krevního tlaku. V budoucnu doplnit o principy vyšetřování – echokardiografie aj.

Obrázek 2 – Jednou z položek Atlasu fyziologie a patofyziologie (www.physiome.ct/atlas) je jednoduchý model cirkulace (položka cirkulace/Srdce jako pumpe zpětnovazebně řízená přítokem).



Obrázek 3 – Reziduální (neelastický) a elastický objem cévy. Při plnění krví do dosažení reziduálního objemu (unstressed volume) je transmurální tlak v cévě nulový. Když se céva začne dále plnit, začnou se napínat elastická vlákna a tlak v závislosti na elasticitě (dP/dV), resp. poddajnosti (dV/dP) stoupá.

systemu, 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 (**P_{in}**) a výtokem (**P_{out}**):

$$Q = (P_{in} - P_{out})/R$$

2. Elastické kapacitní cévy – jejich chování je zobrazeno na Obr 3. Pokud objem náplně cévy (**V**) bude menší než reziduální (neelastický) objem (**V₀**), pak transmurní 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.

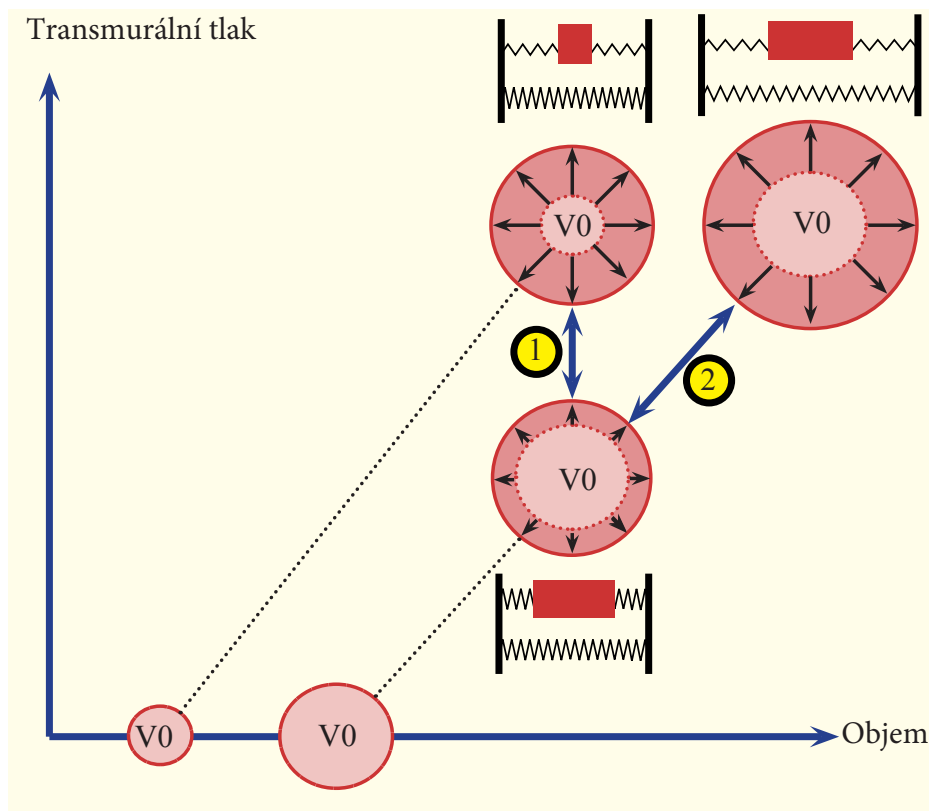
3. Srdeční pumpa je modelována tím nejjednodušším způsobem jako pumpa, jejíž průtok (**Q**) je úměrný tlaku krve (**P**) na jejím vstupu:

$$Q = k P$$

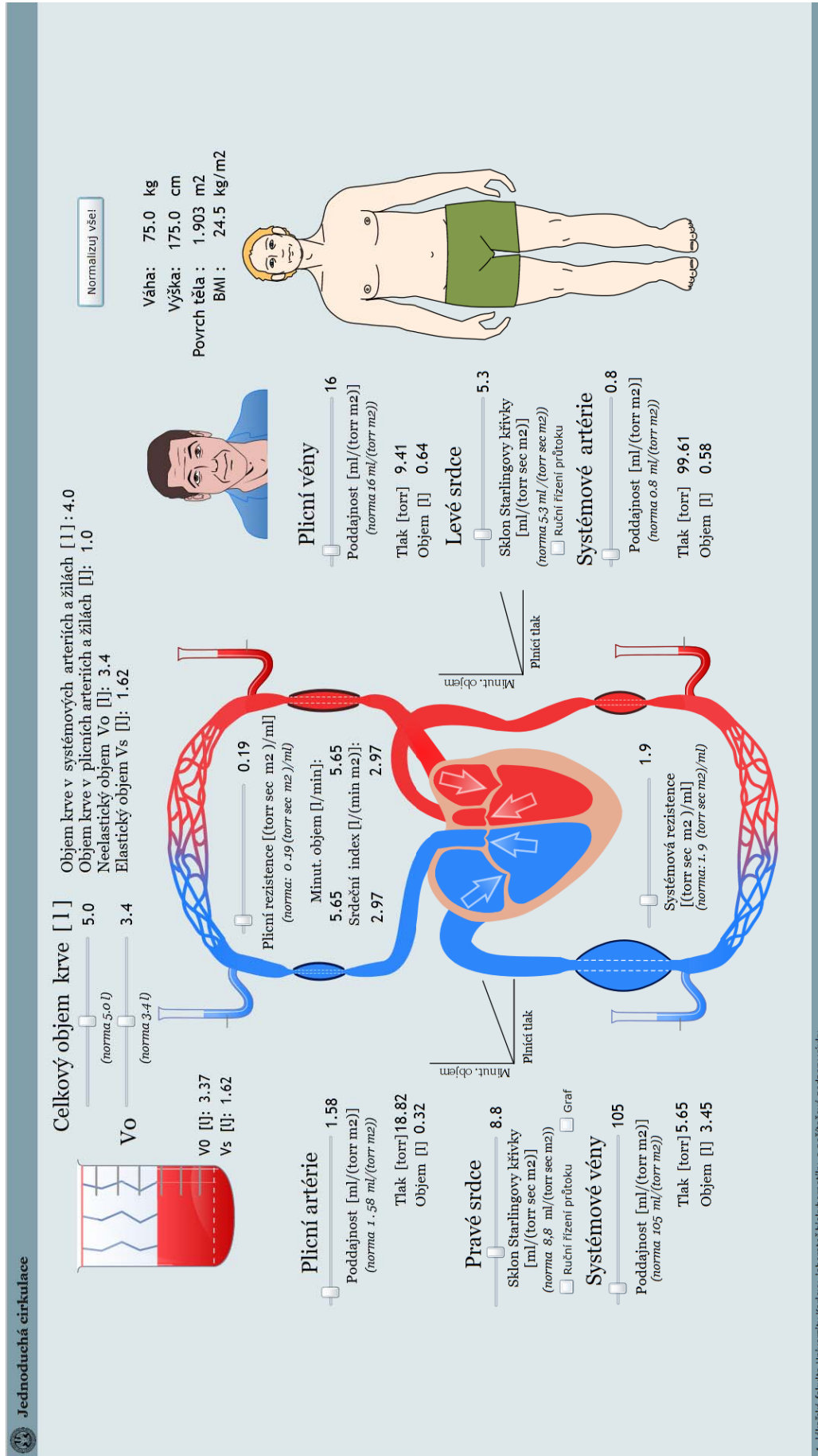
Tímto způsobem se modeluje Starlingova křivka – tj. závislost minutového objemu srdečního na plicním tlaku. Ve skutečnosti je tato křivka nelineární – a zde je pro jednoduchost nahrazena přímkou. Čím větší je koeficient „**k**“, tím výkonnější je pumpa – zvýšením hodnoty koeficientu „**k**“ modelujeme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



Obrázek 4 – Vliv zvýšeného svalového tonusu na tlak v cévě (1). Červeným obdélníčkem je znázorněna svalová buňka, pružinky jsou elastické elementy svalové tkáně. Když se sval kontrahuje, elastické elementy se více napínají, tlak uvnitř cévy stoupá, reziduální objem (unstressed volume) se snižuje, a tím se zvýší i elastický objem náplně cévy (stressed volume). Díky paralelnímu zapojení elastického elementu při zvýšení tonusu cév se mírně zvyšuje tuhost (elasticita) cévy – snižuje se její poddajnost (křivka transmurní tlak - objemová náplň cévy je strmější). Zvýšení svalového tonusu hladké svaloviny velkých kapacitních cév tak vede ke zvýšení tlaku. Vzestup tlaku může být také způsoben zvýšením objemu náplně cévy (2). Díky tomu objem cirkulující krve ovlivňuje tlak v cévách.



1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, laborator biophysikální a počítačové podpory výuky

Obrázek 5 – Nejjednodušší model hemodynamiky je implementován jako interaktivní obrázek. Model byl vytvořen v české a anglické verzi. Stiskem tlačítka „Normalizuj vše/ Norm all“ (názvy se liší v české a anglické verzi) můžeme normalizovat všechny parametry. Normalizovat můžeme i jednotlivé parametry kliknutím na normální hodnoty pod každým nastaveným parametrem. Můžeme měnit plicní a periferní odpor, poddajnosti systémových arterií, systémových žil, plicních arterií a plicních žil. Dále můžeme nastavovat sklon Starlingovy křivky, a modelovat tím zvýšení nebo snížení frekvence a inotropie levého a pravého srdce, snížením sklonu Starlingovy křivky modelujeme srdeční insuficienci. Dále můžeme modelovat změnu reziduálního (neelastického) objemu (unstressed volume) změnu tonusu zmenšená reziduálního objemu. Zvýšení tonusu znamená snížení reziduálního objemu. Zvýšení tonusu také vede k mírnému poklesu poddajnosti (Obr. 4). Nakonec můžeme měnit objem krve.

vým 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 plicním 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 adaptač-

ních faktorů při selhávání oběhu (Obr. 12-14).

Model ve výuce patofyziologie cirkulace využíváme širěji, 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 (Лишук 2007-2017).

5 Krevní plyny a poruchy perfúze

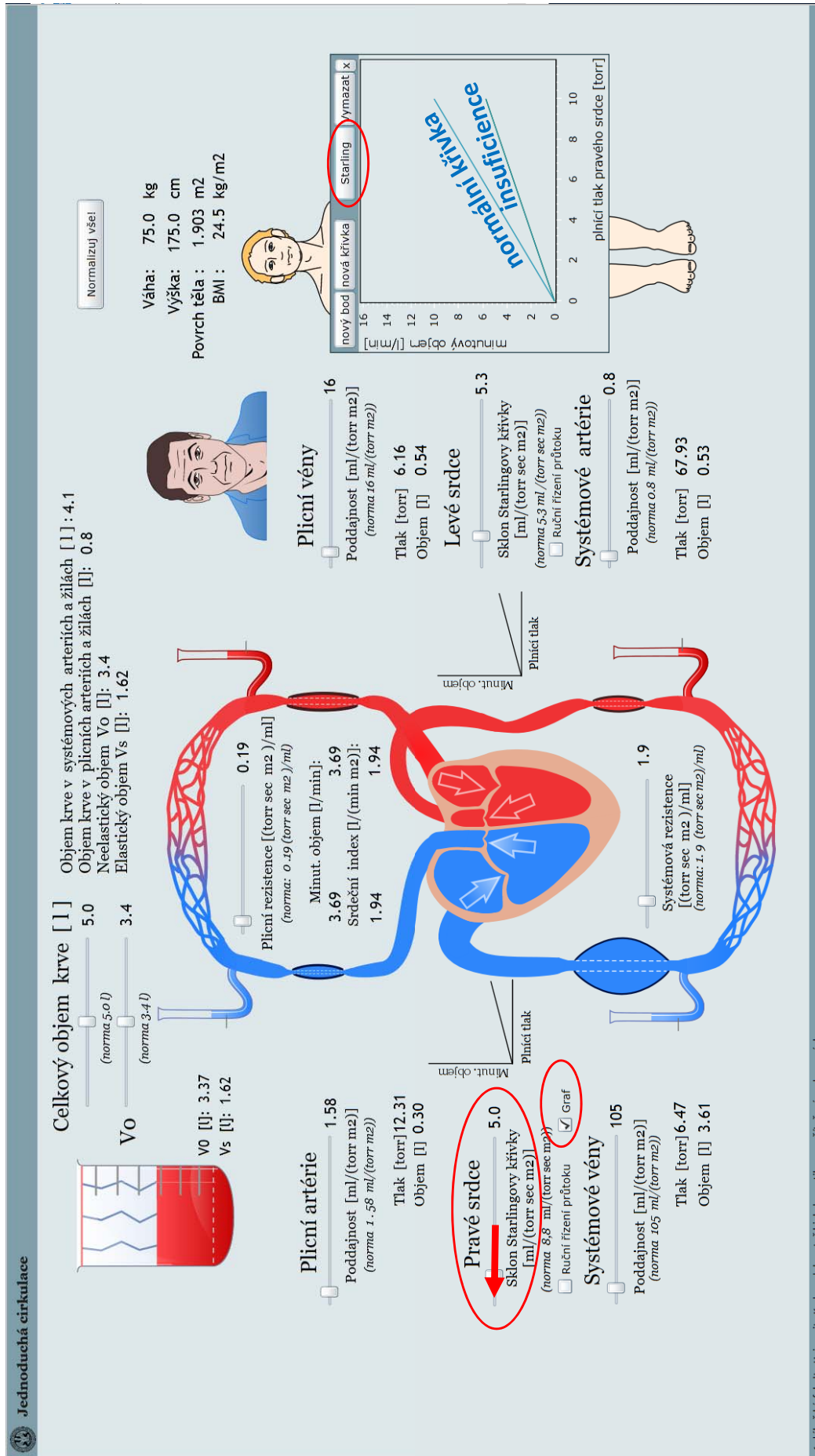
Úloha oběhového systému nespočívá jen v přečerpávání několika litrů tekutiny. Důležité je, že oběhový systém zajišťuje distribuci látek po celém organismu, zejména krevních plynů. Pro pochopení souvislostí cirkulace, respirace a přenosu krevních plynů slouží naše další interaktivní pomůcka – model krevních plynů (Obr 15-16), kterou je také možno nainstalovat z naší 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 CaO₂ (ať již v důsledku poklesu arteriálního PO₂, či při poklesu koncentrace hemoglobinu) nebo při snížení perfúze tkáně. Připomeňme, že spotřeba kyslíku v tkáni (VO₂) 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 (VO₂/DO₂), hladina kyslíku v tkáni se sníží – sníží se také koncentrace kyslíku a PO₂ v odtékající venózní krvi (která je ekvilibrována s pO₂ 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 CO₂ 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. Sníží např. enzymovou aktivitu komplexu enzymů zodpovědných za odstraňování kyslíkových radikálů. Poškození enzymů přetrvává po obnově 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 PO₂ a PCO₂ ve smíšené venózní krvi neodrážejí rozsah hypoxických a acidotických postižení hypoperfundovaných tkání, což je možné názorně demonstrovat na modelu (Obr 18).



1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, laboratoř biokybernetiky a počítačové podpory výuky

Obrázek 6 – Na modelu si můžeme ozřejmit vliv změny sklonu Starlingovy křivky na hemodynamiku. Můžeme si vyvolat i interaktivní graf a na něm sledovat modelovaný sklon Starlingovy křivky. Poklesem sklonu můžeme modelovat selhávání pravého nebo levého srdce.

Jednoduchá cirkulace

Celkový objem krve [l]
 5.0 (norma 5.0 l)
 3.4 (norma 3.4 l)
 VO [l]: 3.37
 Vs [l]: 1.62

Objem krve v systémových arteriích a žilách [l]: 4.4
 Objem krve v plicních arteriích a žilách [l]: 0.6
 Neelastický objem Vo [l]: 3.4
 Elastický objem Vs [l]: 1.62

Plicní arterie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 1.58 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 0.00
 Objem [l] 0.27

Právé srdce
 Průtok krve v pravém srdci [l/min] 0.0
 Ruční řízení průtoku Graf

Systémové vény
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 105 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 8.03
 Objem [l] 3.92

Plicní rezistence [(torr sec m2)/ml] (norma: 0.19 (torr sec m2)/ml) 0.19
 Minut. objem [l/min]: 0.00
 Srdceční index [l/(min m2)]: 0.00

Systémová rezistence [(torr sec m2)/ml] (norma: 1.9 (torr sec m2)/ml) 1.9

Plicní vény
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 16 ml/(torr m2)) 16
 Tlak [torr] 0.00
 Objem [l] 0.35

Levé srdce
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m2)] (norma 5.3 ml/(torr sec m2)) 5.3
 Ruční řízení průtoku

Systémové arterie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 0.8 ml/(torr m2)) 0.8
 Tlak [torr] 8.03
 Objem [l] 0.44

Normalizuj vše!
 Váha: 75.0 kg
 Výška: 175.0 cm
 Povrch těla: 1,903 m2
 BMI: 24.5 kg/m2

nový bod nová křivka Startling Vymazat x

minutový objem [l/min] 0 2 4 6 8 10
 plicní tlak pravého srdce [torr]

Obrázek 7 – Model umožní sledovat faktory, které ovlivňují venózní návrat. Jestliže Starlingova křivka vyjadřuje závislost srdečního výdeje (nebo systolického objemu) na plicním tlaku, pak křivka venózního návratu vyjadřuje obrácenou závislost - závislost plicního tlaku na průtoku. Nastavit průtok je možné tak, že pravé srdce nahradíme krevní pumpou (obdobně to dělal Guyton v klasických experimentech na psech). Protože průtok levé komory se díky Starlingovu zákonu vyrovná s průtokem pravé komory, můžeme nastavit pumpou požadovaný průtok a sledovat, jak se mění tlak v systémových žilách. Nejprve si nasimulujeme zástavu oběhu – pokud průtok pravým srdcem zastavíme, zastavíme tím i průtok levé komory. Pak se tlak v arteriálním a venózním řečišti vyrovná – protože tuhost (elastická) arteriálního řečiště je větší než poddajnost (poddajnost vln je větší než poddajnost vln), vytláčí se většina krve z arterií do žil. Ustaví se tzv. střední cirkulační tlak – jeho výše závisí na náplni cévního řečiště (na velikosti elastického objemu) a tuhosti, resp. elasticitě cév. Po ustavení středního cirkulačního tlaku klepneme na tlačítka „Nová křivka“ a „Nový bod“ pro vykreslování křivky venózního návratu.

Jednoduchá cirkulace

Objem krve v systémových arteriích a žilách [l] : 3.5
 Objem krve v plicních arteriích a žilách [l] : 1.5
 Neelastický objem V₀ [l] : 3.4
 Elastický objem V_s [l] : 1.62

Celkový objem krve [l]
 5.0 (norma 5.0 l)
 3.4 (norma 3.4 l)

V₀ [l] : 3.37
 V_s [l] : 1.62

Plicní arterie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 1.58 (norma 1.58 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 50.00
 Objem [l] 0.42

Pravé srdce
 Průtok krve v pravém srdci [l/min] 15.0

Plicní rezistence [(torr sec m2)/ml] 0.19 (norma: 0.19 (torr sec m2)/ml)
 Mínutý objem [l/min]: 15.00
 Srdeční index [l/(min m2)]: 7.88

Plicní vény
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 16 (norma 16 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 25.00
 Objem [l] 1.10

Levé srdce
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m2)] 5.3 (norma 5.3 ml/(torr sec m2))
 Ruční řízení průtoku

Systémové arterie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 0.8 (norma 0.8 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 251.29
 Objem [l] 0.81

Systémové vény
 Ruční řízení průtoku Graf
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 105 (norma 105 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 1.70
 Objem [l] 2.66

Nový bod
 váha: 75.0 kg
 výška: 175.0 cm
 povrch těla: 1.903 m²
 BMI: 24.5 kg/m²

Starlingovy křivky
 nová křivka Starling
 Vymazat x

rovnovážné body

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, laborator biokymie a počítačové podpory výuky

Obrázek 8 – Vytvoření křivky venózního návratu. Posuneme nyní jezdec regulující velikost minutového průtoku v čerpadle doprava a pak stiskneme tlačítko „Nový bod“. Křivka venózního návratu se protne se Starlingovými křivkami. Průsečíky představují tzv. rovnovážné body – ty reprezentují hodnoty tlaku a průtoku, které se ustaví v krevním řečišti při okolnostech odpovídajících Starlingově křivce a křivce venózního návratu.

Jednoduchá cirkulace

Celkový objem krve [l]
 5.0 (norma 5.0 l)
 3.4 (norma 3.4 l)
 VO [l]: 3.37
 Vs [l]: 1.62

Objem krve v systémových arteriích a žilách [l]: 4.4
Objem krve v plicních arteriích a žilách [l]: 0.6
Neelastický objem Vo [l]: 3.4
Elastický objem Vs [l]: 1.62

Plicní rezistence [(torr sec m2)/ml]
 0.19 (norma: 0.19 (torr sec m2)/ml)
 Minut. objem [l/min]: 0.00
 Srdceční index [l/(min m2)]: 0.00

Plicní vény
 16
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 16 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 0.00
 Objem [l] 0.35

Právé srdce
 0.0
 Průtok krve v pravém srdci [l/min]
 Ruční řízení průtoku Graf

Levé srdce
 5.3
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m2)] (norma 5.3 ml/(torr sec m2))
 Ruční řízení průtoku

Systémové vény
 105
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 105 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 8.03
 Objem [l] 3.92

Systémová rezistence [(torr sec m2)/ml]
 3.0 (norma: 1.9 (torr sec m2)/ml)

Systémové artérie
 0.8
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 0.8 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 8.03
 Objem [l] 0.44

Normalizuj vše!
 Váha: 75.0 kg
 Výška: 175.0 cm
 Povrch těla: 1.903 m2
 BMI: 24.5 kg/m2

nový bod nová křivka **Starling** **Vymazat x**

odpor

mluvový objem [l/mn]

plnicí tlak pravého srdce [torr]

Plnicí tlak

Minut. objem

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, laboratoř biokýbernetiky a počítačové podpory výuky

Obrázek 9 – Vliv zvýšeného odporu na křivku venózního návratu. Nyní zvýšíme systémovou rezistenci a experimentálně vytvoříme novou křivku venózního návratu odpovídající zvýšenému perifernímu odporu. Stiskneme na grafu tlačítko „Nová křivka“, nastavíme průtok nejrve na nějakou hodnotu průtoku a pak na nulu, vždy přitom stiskneme tlačítko „Nový bod“. Vidíme, že křivka venózního návratu při zvýšení odporu bude mít menší sklon.

Jednoduchá cirkulace

Celkový objem krve [l] 5.0 (norma 5.0 l) **Vo** 2.63 (norma 3.4 l) **Vs** 2.36

Objem krve v systémových arteriích a žilách [l]: 4.5
 Objem krve v plicních arteriích a žilách [l]: 0.5
 Neelastický objem **Vo** [l]: 2.63
 Elastický objem **Vs** [l]: 2.36

Plicní rezistence [(torr sec m2)/ml] 0.19 (norma: 0.19 (torr sec m2)/ml)
 Minut. objem [l/min]: 0.00
 Srdeční index [l/(min m2)]: 0.00

Plicní vény 16
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 16 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 0.00
 Objem [l] 0.28

Levé srdce 5.3
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m2)] (norma 5.3 ml/(torr sec m2))
 Ruční řízení průtoku

Systémové arterie 0.8
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 0.8 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 11.69
 Objem [l] 0.35

Pravé srdce 0.0
 Průtok krve v pravém srdci [l/min] 0.0
 Ruční řízení průtoku Graf

Systémové vény 105
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 105 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 11.69
 Objem [l] 4.15

Systémová rezistence [(torr sec m2)/ml] 1.9 (norma: 1.9 (torr sec m2)/ml)

Starlingovy křivky
 nový bod nová křivka Startling Vymazat x
 minutový objem [ml/min] vs plicní tlak pravého srdce [torr]

Parametry pacienta:
 Normalizuj vše!
 Váha: 75.0 kg
 Výška: 175.0 cm
 Povrch těla: 1.903 m2
 BMI: 24.5 kg/m2

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, laboratoř biokybernetiky a počítačové podpory výuky

Obrázek 10 – Vliv zvýšeného venózního tonusu na křivku žilního návratu. Při zvýšení tonusu ve velkých cévách se snižuje neelastický reziduální objem (Obr. 3-4). Nastavíme rezistenci na normu a snížíme neelastický reziduální objem (unstressed volume) – Vo. Způsobem, jakým jsme postupovali v předchozích krocích, opět v simulacním experimentu změříme křivku žilního návratu. Vidíme, že křivka se posunula doprava. Doprava se posunuly i průsečíky křivky žilního návratu se Starlingovými křivkami. Znamená to, že zvýšením tonusu ve velkých žilách se zvýší minutový průtok – ovšem za cenu zvýšení venózního tlaku (což může vést k edémům).

Jednodušhá cirkulace

Celkový objem krve [l]
 5.0 (norma 5.0 l)
 3.4 (norma 3.4 l)

Vo [l]: 3.53
Vs [l]: 1.46

Objem krve v systémových arteriích a žilách [l]: 3.4
Objem krve v plicních arteriích a žilách [l]: 1.6
Neelastický objem Vo [l]: 3.4
Elastický objem Vs [l]: 1.46

Plicní rezistence [(torr sec m2)/ml]
 0.19 (norma: 0.19 (torr sec m2)/ml)

Mínut. objem [l/min]: 15.00
Srdceční index [l/(min m2)]: 7.88

Systémová rezistence [(torr sec m2)/ml]
 1.9 (norma: 1.9 (torr sec m2)/ml)

Plicní arterie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 1.58 (norma 1.58 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 50.00
 Objem [l] 0.43

Právé srdce
 Průtok krve v pravém srdci [l/min] 15.0
 Ruční řízení průtoku Graf

Systémové vény
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 80 (norma 105 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 1.17
 Objem [l] 2.61

Plicní vény
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 16 (norma 16 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 25.00
 Objem [l] 1.12

Levé srdce
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m2)] 5.3 (norma 5.3 ml/(torr sec m2))
 Ruční řízení průtoku

Systémové artérie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 0.8 (norma 0.8 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 250.76
 Objem [l] 0.83

Normalizuj vše!
 Váha: 75.0 kg
 Výška: 175.0 cm
 Povrch těla: 1.903 m2
 BMI: 24.5 kg/m2

nový bod **nová křivka** **Starling** **Vymazat x**

Mínutový objem [l/min]

plnicí tlak pravého srdce [torr]

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, laborator biokybernetiky a počítačové podpory výuky

Obrázek 11 – Vliv poklesu poddajnosti velkých žil na žilní návrat. Kliknutím na normalizační hodnotu reziduálního (neelastického) objemu vrátíme jeho hodnotu na normu. Mírně snížíme hodnotu poddajnosti (compliance) velkých žil a již známým způsobem vytvoříme v simulacím experimentu křivku žilního návratu. Křivka žilního návratu se posune doleva a bude mít menší sklon (3). Zvýšení periferního odporu také skloní křivku žilního návratu (1), ale bez posunu. Snížení neelastického objemu (odpovídající venokonstrikci) posouvá křivku venózního návratu doleva (2).

Jednodušhá cirkulace

Celkový objem krve [l]
 5.0 (norma 5.0 l)
 3.4 (norma 3.4 l)

Objem krve v systémových arteriích a žilách [l] : 4.1
Objem krve v plicních arteriích a žilách [l]: 0.8
Neelastický objem VO [l]: 3.4
Elastický objem Vs [l]: 1.62

V0 [l]: 3.37
Vs [l]: 1.62

Normalizuj věk!

Váha: 75.0 kg
 Výška: 175.0 cm
 Povrch těla: 1.903 m²
 BMI: 24.5 kg/m²

Plicní artérie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 1.58 (norma 1.58 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 11.92
 Objem [l] 0.30

Právé srdce
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m2)] 5.0 (norma 8.8 ml/(torr sec m2))
 Ruční řízení průtoku Graf

Systémové ženy
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 105 (norma 105 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 16.26
 Objem [l] 3.57

Plicní vény
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 16 (norma 16 ml/(torr m2))
 Tlak [torr] 5.96
 Objem [l] 0.53

Levé srdce
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m2)] 5.3 (norma 5.3 ml/(torr sec m2))
 Ruční řízení průtoku

Systémové artérie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] 0.8 (norma 0.8 ml/(torr m2))
Tlak [torr] 100.21
 Objem [l] 0.58

Plicní rezistence [(torr sec m2)/ml] 0.19 (norma: 0.19 (torr sec m2)/ml)
 Minut. objem [l/min]: 3.58
 Srdceční index [l/(min m2)]: 1.88

Systémová rezistence [(torr sec m2)/ml] 3.0 (norma: 1.9 (torr sec m2)/ml)

Starlingův graf
 nový bod | nová křivka | Starling | Vymazat | x
 minutový objem [l/min] vs plicní tlak pravého srdce [torr]

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, laborator biokybernetiky a počítačové podpory výuky

Obrázek 12 – Simulace akutního selhání pravého srdce – vliv zvýšení periferní systémové rezistence. Nejprve normalizujeme všechny parametry a pak snížíme sklon Starlingovy křivky pravého srdce. Vidíme, že klesá tlak i minutový průtok srdeční. Mírným zvýšením periferní rezistence normalizujeme arteriální krevní tlak. Vidíme ale přitom, že minutový průtok poklesl. Pokud si při nastavení zvýšené rezistence simulačním experimentem vytvoříme křivku žilního návratu, vidíme, proč došlo ke snížení žilního návratu. Při zvýšení rezistence se křivka žilního návratu sklání doprava, a tím se rovnovážný bod (tj. průsečík se Starlingovou křivkou) posouvá doleva a dolů – klesá venózní (plicní) tlak a také i žilní návrat.

Jednoduchá cirkulace

Celkový objem krve [l] 5.0
 (norma 5.0 l)
 Vo [l]: 2.59
 Vs [l]: 2.39
 (norma 3.4 l)

Objem krve v systémových arteriích a žilách [l]: 4.2
Objem krve v plicních arteriích a žilách [l]: 0.8
 Neelastický objem Vo [l]: 2.6
 Elastický objem Vs [l]: 2.39

Plicní arterie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 1.58) 1.58
 Tlak [torr] 18.21
 Objem [l] 0.26

Pravé srdce
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m2)] (norma 8.8 ml/(torr sec m2)) 5.0
 Ruční řízení průtoku Graf

Systémové vény
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 105 ml/(torr m2)) 105
 Tlak [torr] 9.57
 Objem [l] 3.70

Plicní rezistence [(torr sec m2)/ml] (norma: 0.19 (torr sec m2)/ml) 0.19
 Mínut. objem [l/min]: 5.46
 Srdeční index [l/(min m2)]: 2.87

Systémová rezistence [(torr sec m2)/ml] (norma: 1.9 (torr sec m2)/ml) 1.9

Plicní tlak
 Mínut. objem

Systémový tlak
 Mínut. objem

Plicní vény
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 16 ml/(torr m2)) 16
 Tlak [torr] 9.10
 Objem [l] 0.55

Levé srdce
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m2)] (norma 5.3 ml/(torr sec m2)) 5.3
 Ruční řízení průtoku

Systémové arterie
 Poddajnost [ml/(torr m2)] (norma 0.8 ml/(torr m2)) 0.8
 Tlak [torr] 100.47
 Objem [l] 0.48

Parametry pacienta:
 Normalizuj vše!
 Váha: 75.0 kg
 Výška: 175.0 cm
 Povrch těla: 1.903 m2
 BMI: 24.5 kg/m2

Graphs:
 - Starling curves for right and left ventricles.
 - Pressure-volume curves for pulmonary and systemic vessels.
 - A graph showing the relationship between flow and pressure in different parts of the system.

Obrázek 13 – Simulace akutního selhání pravého srdce - vliv zvýšení elastického objemu (díky zvýšenému tonusu velkých žil). Nyní normalizujeme periferní rezistenci a arteriální krevní tlak se pokusíme normalizovat přesunem krve z neelastického reziduálního (unstressed) objemu do elastického (stressed) objemu. Simulujeme tím zvýšení venózního tonusu, které sníží neelastický reziduální objem, a při stejném objemu krve tím zvýší elastický objem. Vidíme, že se to podaří. Se zvýšením arteriálního tlaku také dojde i ke zvýšení průtoku. Proto má venotonus význam při adaptační reakci na kardiální selhání. Stejného efektu – zvýšení elastického objemu – dosáhneme také zvýšením objemu krve. V akutní fázi kardiálního selhávání dochází vlivem sympatikku k výraznému venotonusu, a tím i ke zvýšení elastického objemu (a následnému zvýšení plicního tlaku, který díky posunu doprava po Starlingově křivce zvýší minutový objem – a zvýšení minutového objemu také zvýší arteriální tlak). V pozdějších fázích se zvýšený elastický objem udržuje díky zvýšení objemu cirkulující krve (díky reakci v ledvin).

Jednoduchá cirkulace

Objem krve v systémových arteriích a žilách [l] : 4.1
 Objem krve v plicních arteriích a žilách [l]: 0.8

Normalizuj vše!

Váha: 75.0 kg
 Výška: 175.0 cm
 Povrch těla : 1.903 m²
 BMI : 24.5 kg/m²

Celkový objem krve [l]
 (norma 5.0 l)
 Vo [l]: 2.83
 Vs [l]: 2.16
2.8

Plicní arterie
 Poddajnost [ml/(torr m²)] (norma 1.58)
 Tlak [torr] 17.74
 Objem [l] 0.28

Pravé srdce
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m²)] (norma 8.8 ml/(torr sec m²))
 Ruční řízení průtoku Graf
Systémové vény
 Poddajnost [ml/(torr m²)] (norma 105 ml/(torr m²))
 Tlak [torr] 9.32
 Objem [l] 3.63

Plicní vény
 Poddajnost [ml/(torr m²)] (norma 16 ml/(torr m²))
 Tlak [torr] 8.87
 Objem [l] 0.56
Levé srdce
 Sklon Starlingovy křivky [ml/(torr sec m²)] (norma 5.3 ml/(torr sec m²))
 Ruční řízení průtoku
Systémové arterie
 Poddajnost [ml/(torr m²)] (norma 0.8 ml/(torr m²))
 Tlak [torr] **102.52**
 Objem [l] 0.52

Plicní rezistence [(torr sec m²)/ml] (norma: 0.19 (torr sec m²)/ml)
 Minut. objem [l/min]: 5.32
 Srdeční index [l/(min m²)]: 2.80

Systémová rezistence [(torr sec m²)/ml] (norma: 1.9 (torr sec m²)/ml)
2.0

Starlingovy křivky
 Starling Starling
 Vymazat x

minutový objem [l/min]

plnicí tlak pravého srdce [torr]

plnicí tlak

Minut. objem

1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, laborační biokybernetiky a počítačové podpory výuky

Obrázek 14 – Simulace akutního selhání pravého srdce – vliv zvýšení elastického objemu, snížení poddajnosti velkých žil a zvýšení rezistence. Zvýšení periferní rezistence zvyšuje arteriální tlak, ale snižuje také venózní plnicí tlak, a tím i minutový objem. V akutní fázi kardiálního selhání je periferní vasokonstrikce doprovázena zvýšením tonusu velkých žil – to se projeví snížením neelastického reziduálního (unstressed) objemu a následným přesunem části krve do elastického objemu – zvýšená náplň elastického objemu zvýší venózní plnicí tlak a následně posunem po Starlingově křivce doprava se zvýší minutový objem. Zvýšený venotonus také mírně zvyšuje elasticitu (tuhost) velkých žil (viz Obr. 4). Proto ke zvýšení tlaku ve velkých žilách přispívá také mírné zvýšení tuhosti velkých žil (snížení poddajnosti). Křivka venózního návratu se posouvá doprava (venotonus) a mírně se sklání (vlivem zvýšené rezistence).

Bloody Many simulátor přenosu krevních plynů (Laborať biokybernetiky, 1. LF UK v Praze, physiome.cz)

Úvod Model plic Model tkání Model tkání Křivka O₂ Křivka CO₂ Porovnání O₂ a CO₂ Run Stop Reset EN

LABORÁŤ BIOKYBERNETIKY A POČÍTAČOVÉ PODPORY VÝUKY, 1. LF UK

Tento simulátor je součástí i velkého fyziologického modelu GOLEM, který je vyvíjen v Laborať biokybernetiky a počítačové podpory výuky (vedoucí MUDr. Jiří Kofránek, CSc.). Ústavu patologické fyziologie při 1. LF UK v Praze. Program umožňuje uživatel ovládat regulační smyčku výměny krevních plynů. Tento proces je silně nelineární a závisí na množství i parametru.

Přeušení zpětné vazby

POUZE PLICE

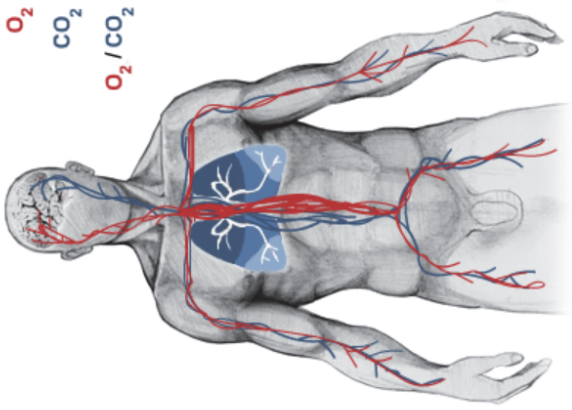
Plice a tkáně tvoří dvě části propojené do jedné regulační smyčky. (Plice představují proměnnou zpětnou vazbu a tkáně akční člen - integrátor.) Protože obě chování obou částí je silně nelineární, může uživatel přenášit regulační smyčku a pozorovat chování samotných plic.

Model plic

První část simulace - plice. Tato simulace demonstruje výměnu krevních plynů (O₂ a CO₂) v plicích, která je ovlivněna množstvím parametru (teplota, BE_{ex}, atd.) Je možné rozdělit plice na několik částí s různými poměry ventilace/perfúze, což umožňuje experimenty vysvětlující, jak a proč mají reální plice nerovnoměrné rozdělení těchto parametrů. Model též umožňuje zpětně agregovat rozdělené plice do jediné jednotky bez změny chování (tato agregace změni míru ventilace mitvého prostoru a pravolekých perfúzních zkratů).

Model tkání

Druhá část simulace - tkáně. Tato simulace demonstruje mechanismus spotřeby O₂ a produkce CO₂ v tkáních. I tento proces je ovlivněn množstvím parametru. Uživatel může rozdělit tkáně do několika částí (jako je organismus rozdělen na mrtšví orgány) a pro každou nastavit parametry metabolické výměny, což mu umožní experimentovat se stabilitou celého procesu výměny krevních plynů.



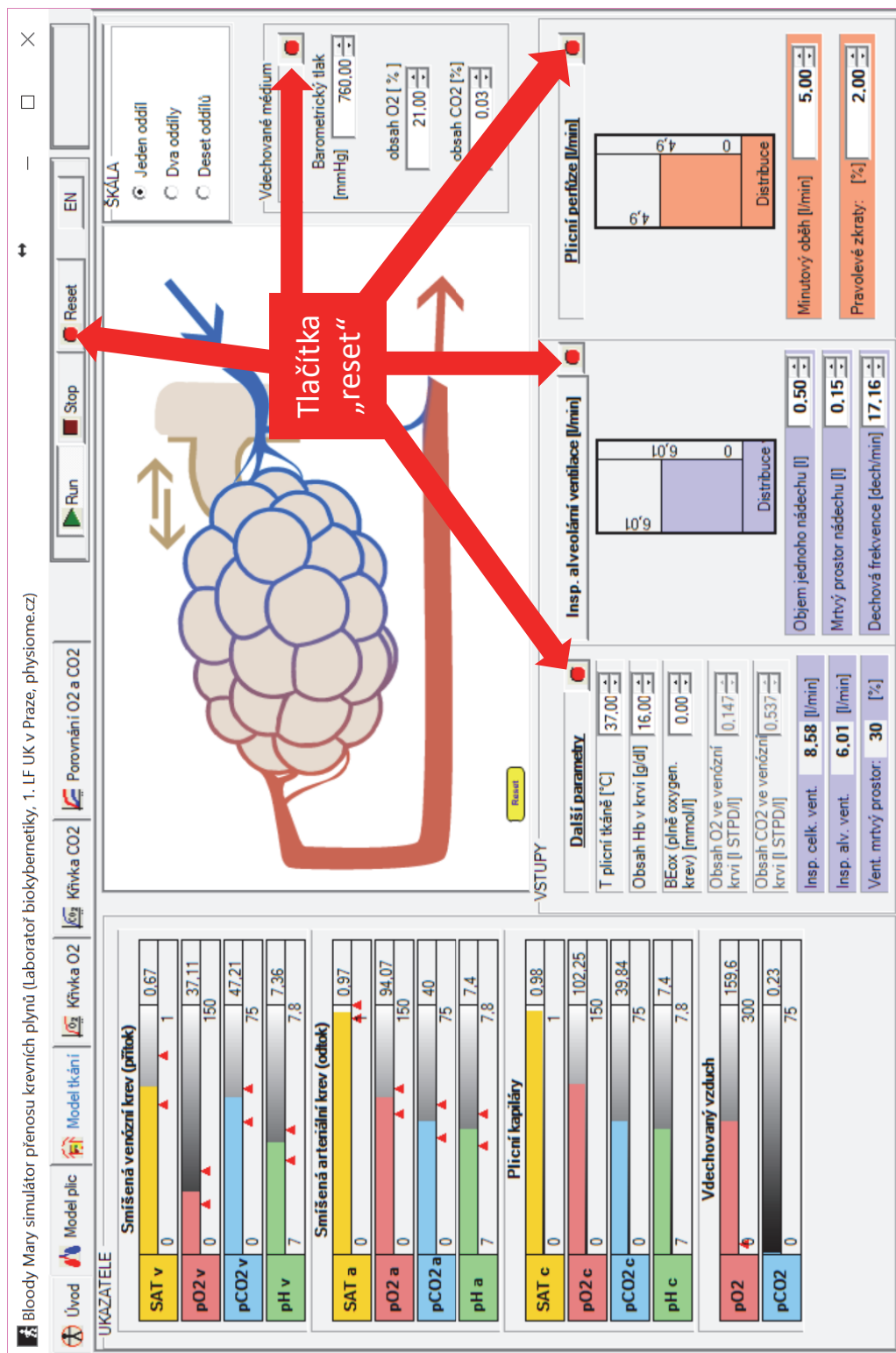
O₂
CO₂
O₂ / CO₂

O₂ Saturace křivka
Tato kapitola se zabývá studiem vlastností a posunem saturační křivky oxyhemoglobinu a celkového množství přeneseného O₂

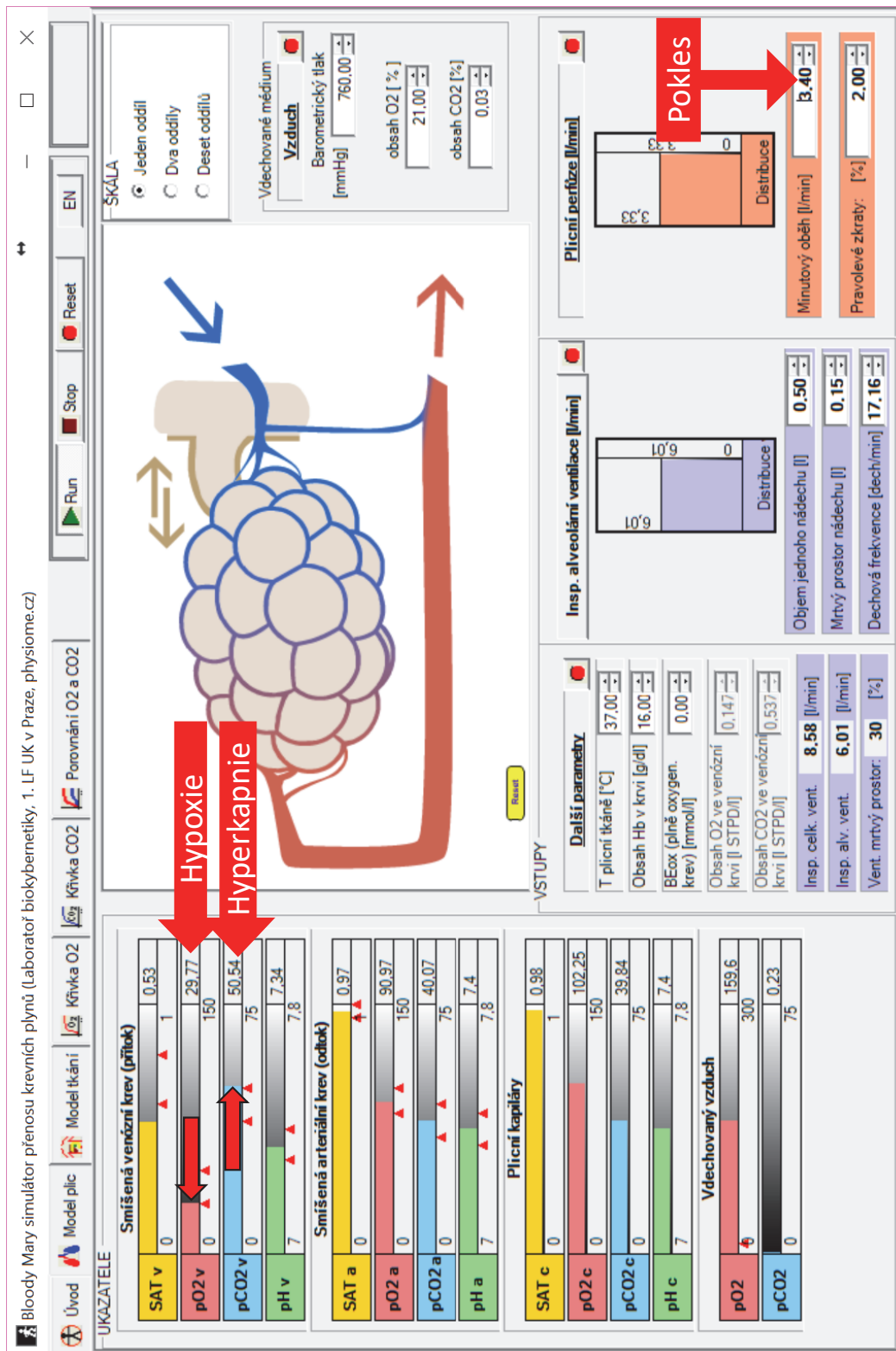
CO₂ Saturace křivka
Tato kapitola se zabývá studiem vlastností a posunem saturační křivky CO₂ a grafem pH a BE.

O₂/CO₂ Porovnání
Tato kapitola porovnává saturační křivku oxyhemoglobinu a celkového obsahu O₂ a CO₂ v krvi. Všechny tři křivky jsou ovlivněny stejnými parametry, takže uživatel může pozorovat možnosti přesnosu ve všech případech.

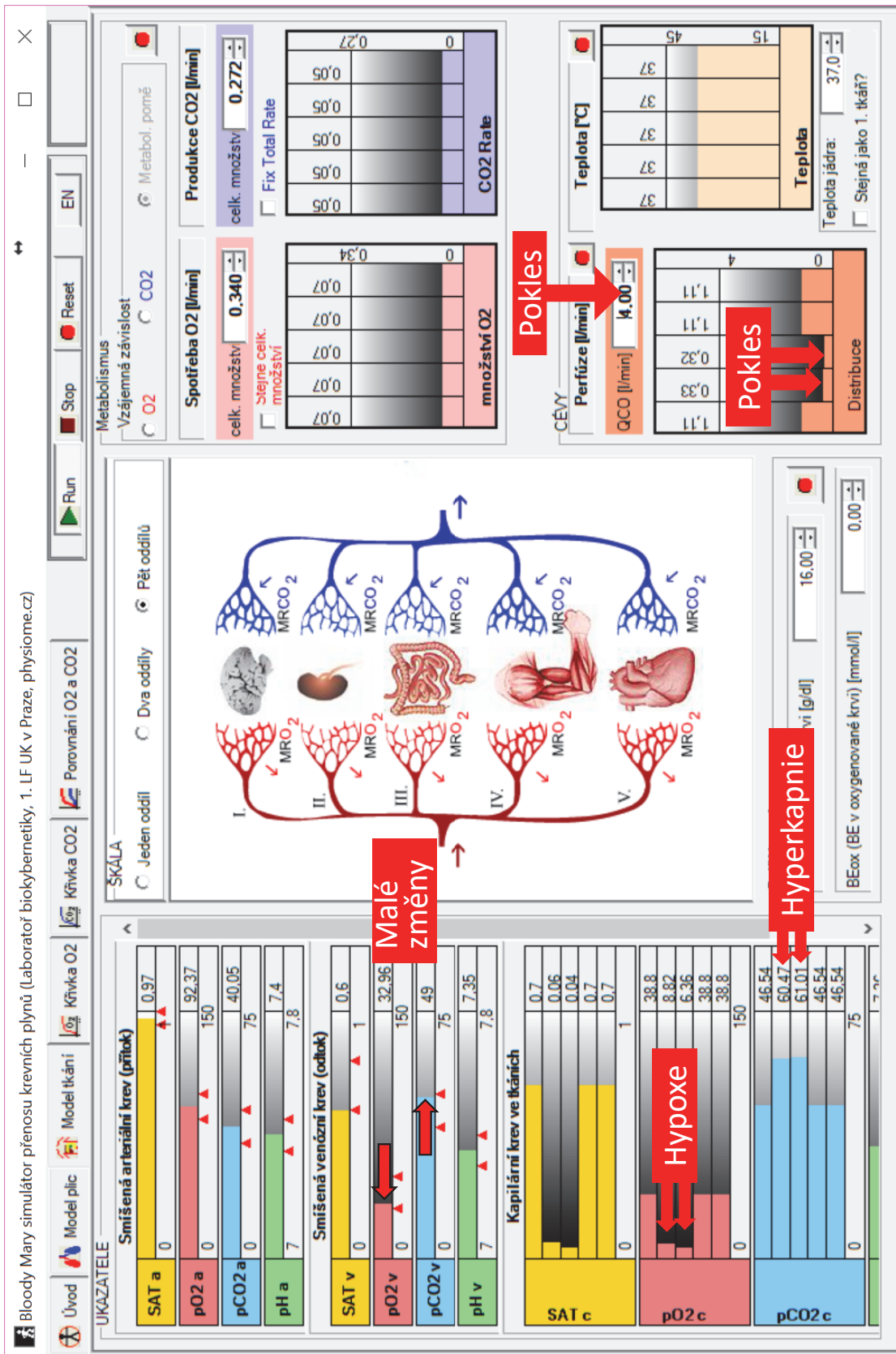
Obrázek 15 – Výukový simulátor přenosu krevních plynů v plicích i v tkáních a vykreslovat disociační křivky kyslíku a oxidu uhličitého. Simulátor je v české i anglické verzi.



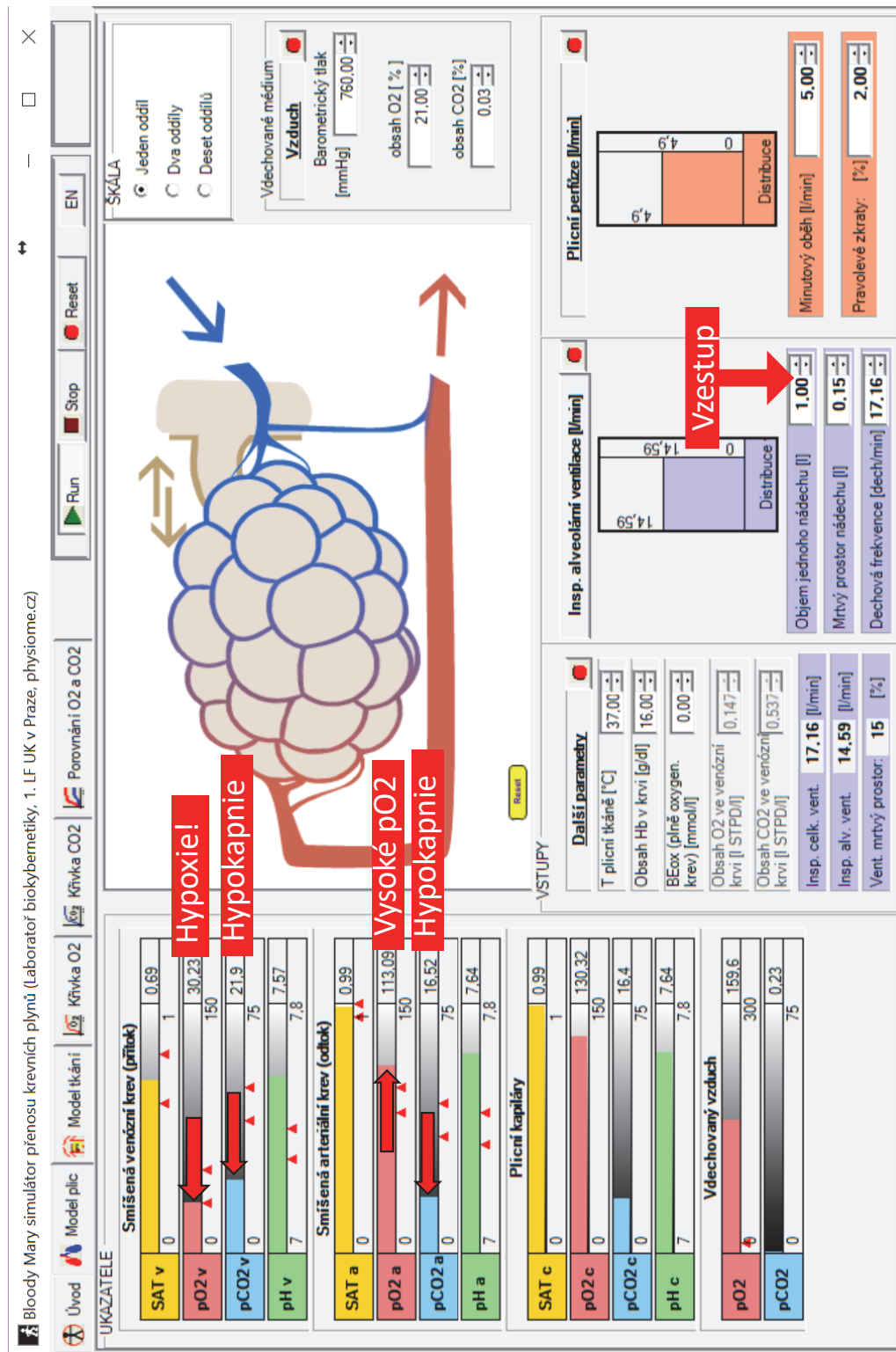
Obrázek 16 – Výběrem záložky “Model plic” zobrazíme hodnoty krevních plynů v plicním řečišti. Můžeme měnit celou řadu vstupních parametrů. Podstatná jsou červeně označená tlačítka “Reset”, kterými vracíme nastavené parametry do normy.



Obrázek 17 – Simulace hypoperfúzní hypoxie a acidémie. Snížíme-li minutový objem na 3,4 l/min, vidíme, že PO2 ve venózní krvi poklesne. Arteriální PO2 a saturace (které závisí na respiraci) se nezmění. Ve venózní krvi (která je ekvilibrována s tkáněmi) zároveň stoupá hladina PCO2 a rozvíjí se hyperkapnická ("respirační") acidóza. Arteriální PCO2 a pH se ale nemění.



Obrázek 18 – Výběrem záložky “Model tkání” se podíváme na hodnoty krevních plynů v tkáních. Hypoperfúze se většinou netýká všech tkání najednou. Tkáně si rozdělíme na pět oddílů (volbou na výběrové poloze “Skála”). Celkový minutový objem snížíme na 4 l/min, a perfúzi snížíme jen v druhém a třetím oddíle. Vidíme citelný pokles hladiny kyslíku a hyperkapnickou acidózu v hypoperfundovaných tkáních. Hodnoty krevních plynů ve smíšené venózní krvi se ale změni málo. Proto hodnoty PO2 a PCO2 ve smíšené venózní krvi neodrážejí tíži hypoxických a acidotických postižení v hypoperfundovaných tkáních.

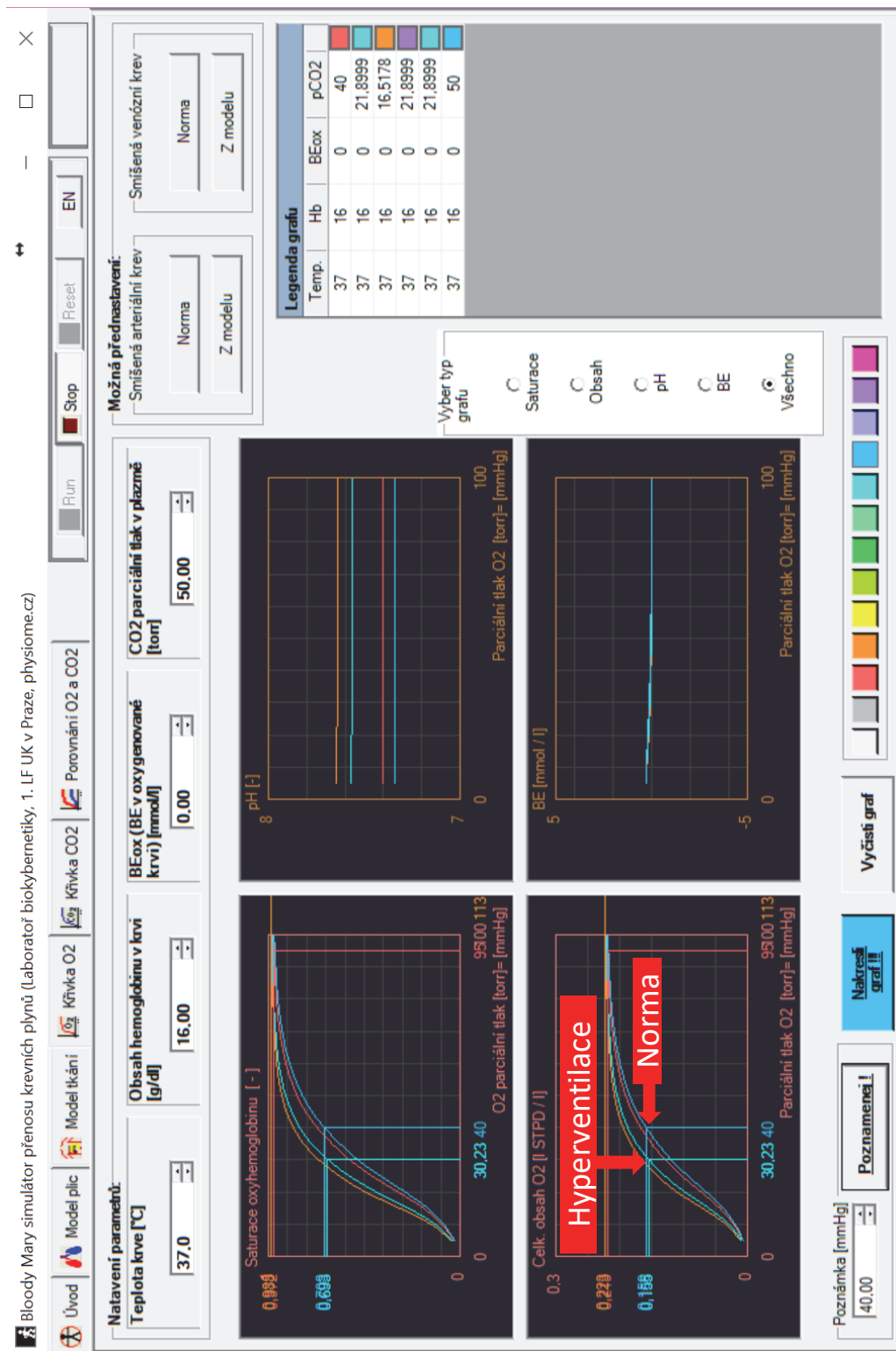


Obrázek 19 – Simulace hyperventilace. Zvýšením objemu jednoho nádechu na 1 l/min simulujeme hyperventilaci. Vidíme, že hladina oxidu uhličitého v arteriální i venózní krvi klesá a rozvíjí se akutní metabolická alkalóza. Zároveň ale paradoxně poklesla též hodnota PO₂ ve venózní krvi. Arteriální krev je plná kyslíku (hodnoty PO₂ a saturace v arteriální krvi jsou vysoké), tkáňe však trpí hypoxií.

6 Krevní plyny a poruchy respirace

Přenos krevních plynů závisí nejen na cirkulaci, ale i na respiraci (proto se ve fyziologii hovoří o kardiopulmonálním systému). To, že snížení ventilace vede k poklesu PaO₂ a CaO₂ a následně ke snížení dodávky kyslíku do tkání a tkáňové hypoxii je pochopitelné. Poněkud překvapivé ale na první pohled může být, že

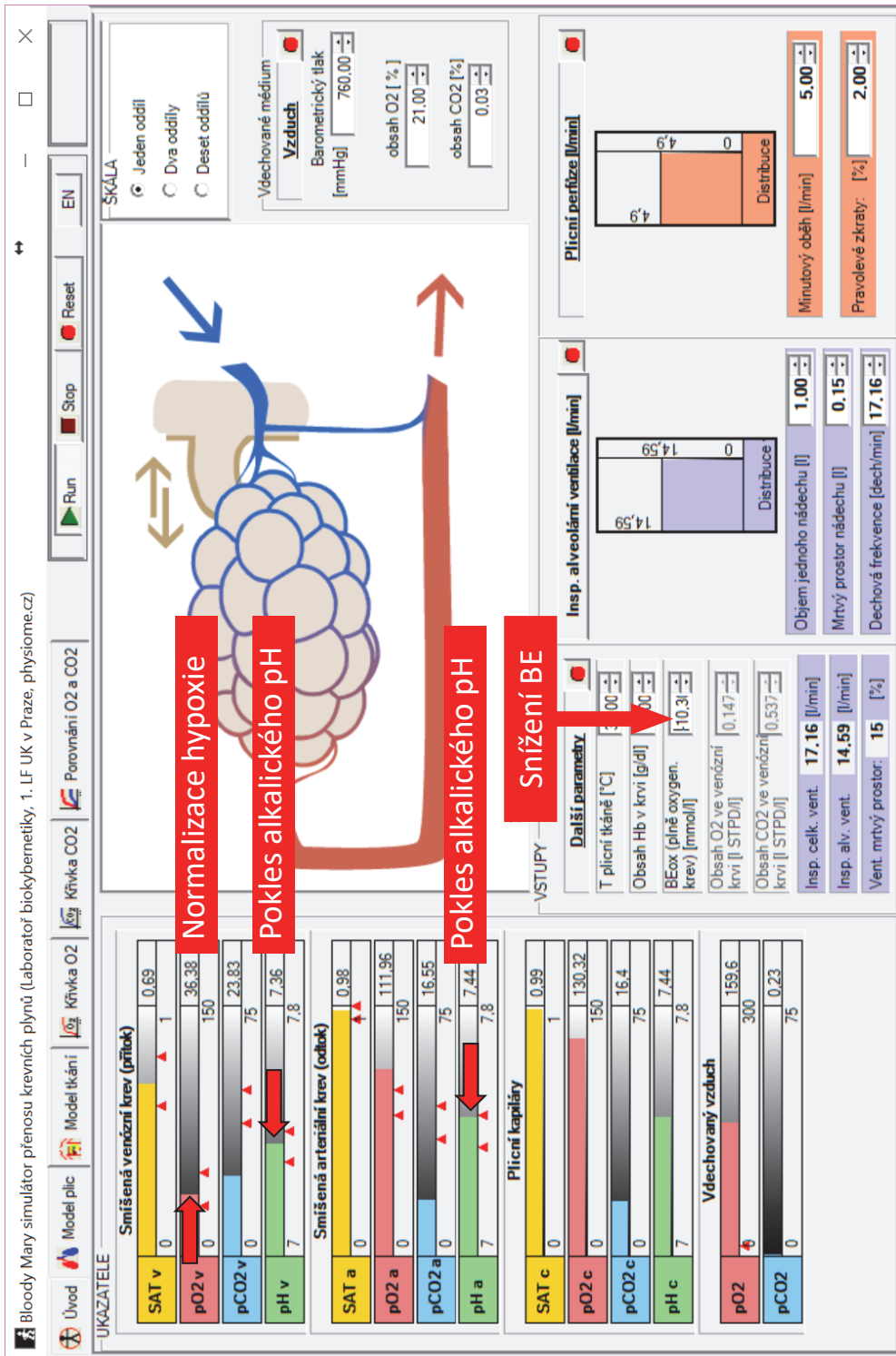
hyperventilace zpočátku sníží PO₂ v tkáních. Na modelu si to můžeme nasimulovat náhlým zvýšením ventilace (imitující situaci, kdy na přístroji pro umělou plicní ventilaci nastavíme příliš vysokou hodnotu ventilace a pacienta "převentilujeme") - Obr. 16. V arteriální krvi vidíme vzestup hodnoty PO₂, avšak hladina PO₂ ve venózní krvi, která je ekvilibrována s hladinou



Obrázek 20 – Příčinou poklesu PO₂ v tkáních na začátku hyperventilace je posun disociační křivky kyslíku doleva. Abychom tento jev znázornili, přepneme model do záložky “Křivka O₂” a vykreslíme-li si disociační křivky kyslíku v arteriální a smíšené venózní krvi (s využitím tlačítek “Norma” a “Z modelu”). Vidíme, že disociační křivky kyslíku v arteriální i venózní krvi se při hyperventilaci posunuly doleva díky snížení hladiny PCO₂ a vzestupu pH při respirační alkalóze. Ve venózní krvi má posun disociační křivky podstatný vliv na uvolňování kyslíku z hemoglobinu. Hladina PO₂ v tkáni se sníží, aby se z krve mohlo uvolnit potřebné množství kyslíku. Nedostatek kyslíku vyvolá v buňkách anaerobní glykolýzu s tvorbou kyseliny mléčné.

PO₂ 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 PO₂ se sníží. Snížení

hladiny PO₂ 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 od-

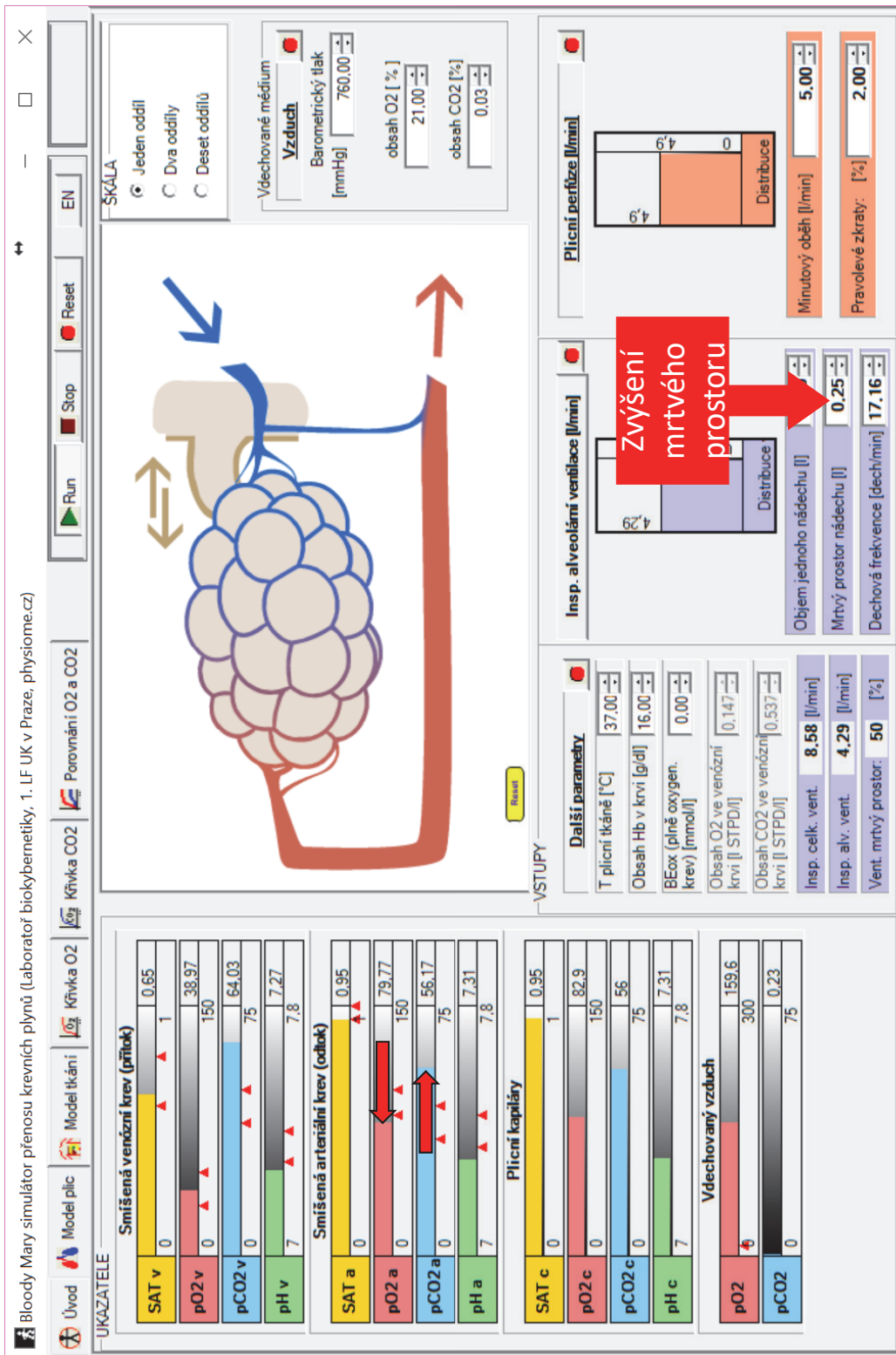


poděv ledvin na respirační alkalózu, která se rozvíjí během 3-5 dní. Snižujeme-li na modelu hodnotu BE, pozorujeme postupný pokles pH a vzestup hladiny PO2 ve venózní krvi, odtékající z tkání.

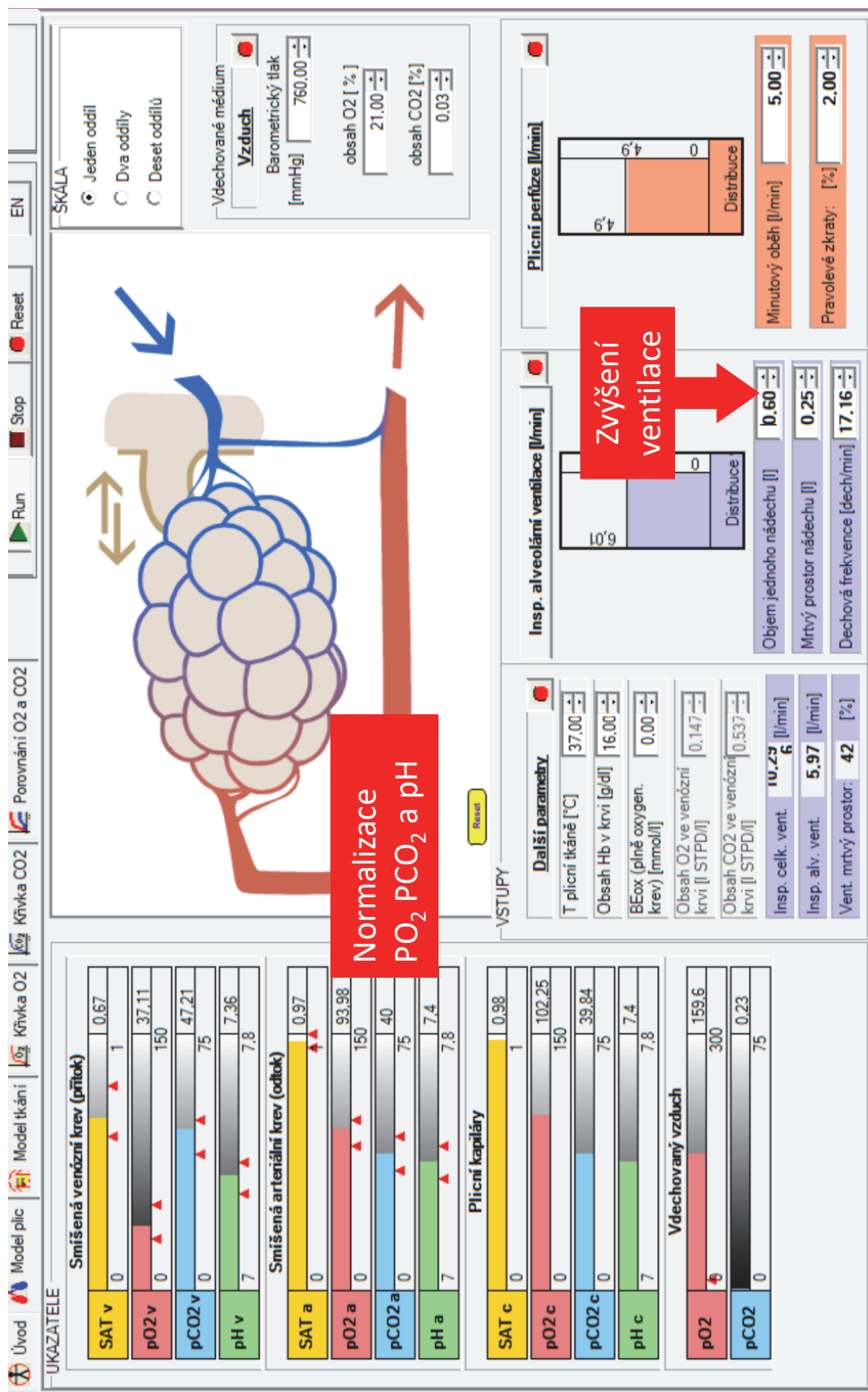
Interaktivní model umožní také názorně vysvětlit příčiny změn hladin krevních plynů v arteriální krvi při poruchách ven-

tilace 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,

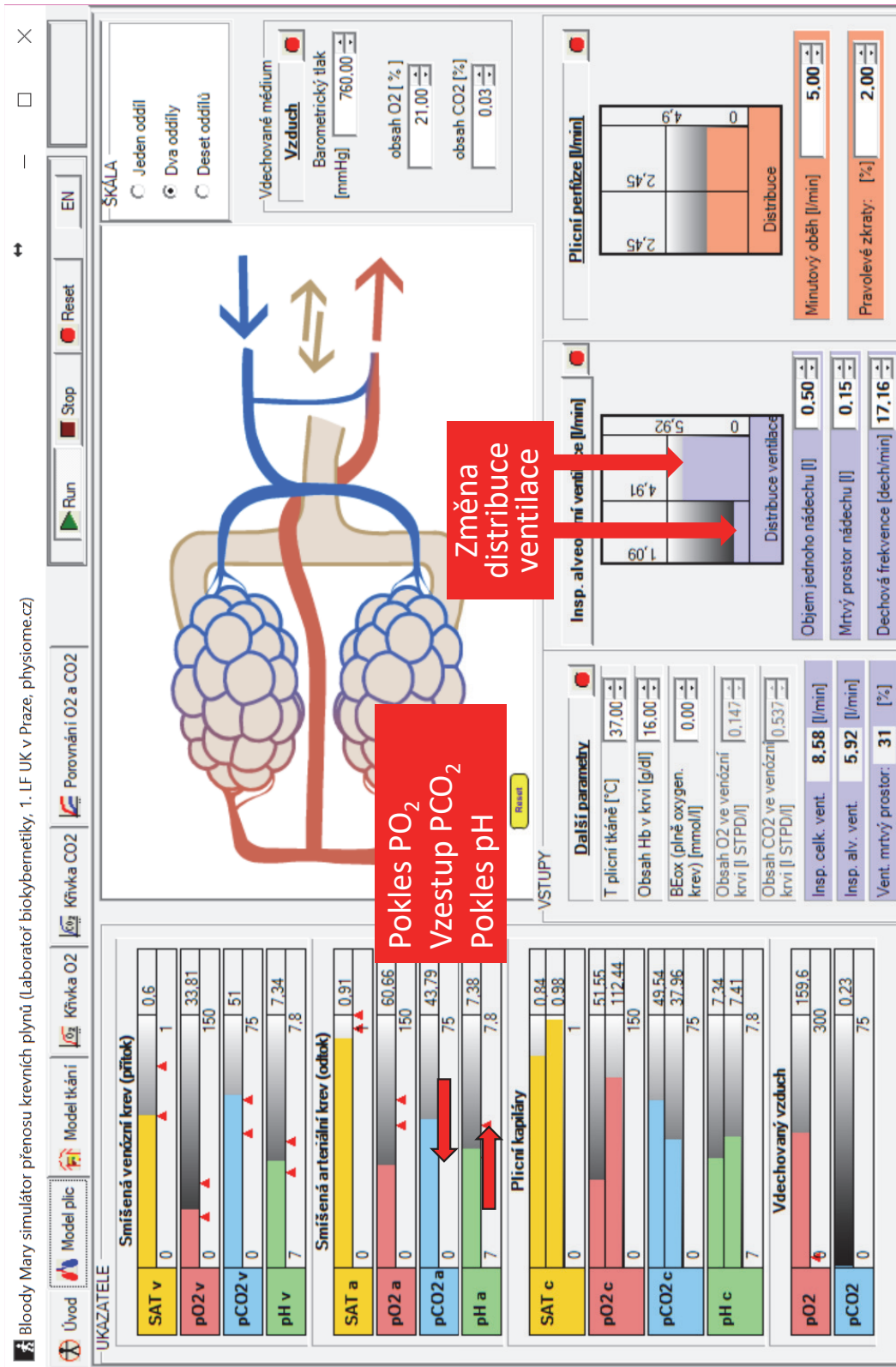
Obrázek 21 – Tvorba kyseliny mléčné z anaerobního metabolismu hypoxických buněk snižuje hodnotu BE. Přepneme model opět do zdložky "Model plic". Postupně budeme snižovat hodnotu BE. Vidíme, že alkalické pH v arteriální a venózní krvi se postupně snižuje směrem k normě. To vede k posunu disociační křivky doleva a ke zlepšení uvolňování kyslíku v tkáních. Vidíme, že ve venózní krvi (ekvilibrované s tkáněmi) se hodnota PO2 zvyšuje. Tím ale pomine hypoxický stimulus pro tvorbu kyseliny mléčné. Postupně se začne rozvíjet metabolická odpověď ledvin na respirační alkalózu, která eliminací bikarbonátů normalizuje pH (a udržuje sníženou hodnotu BE).



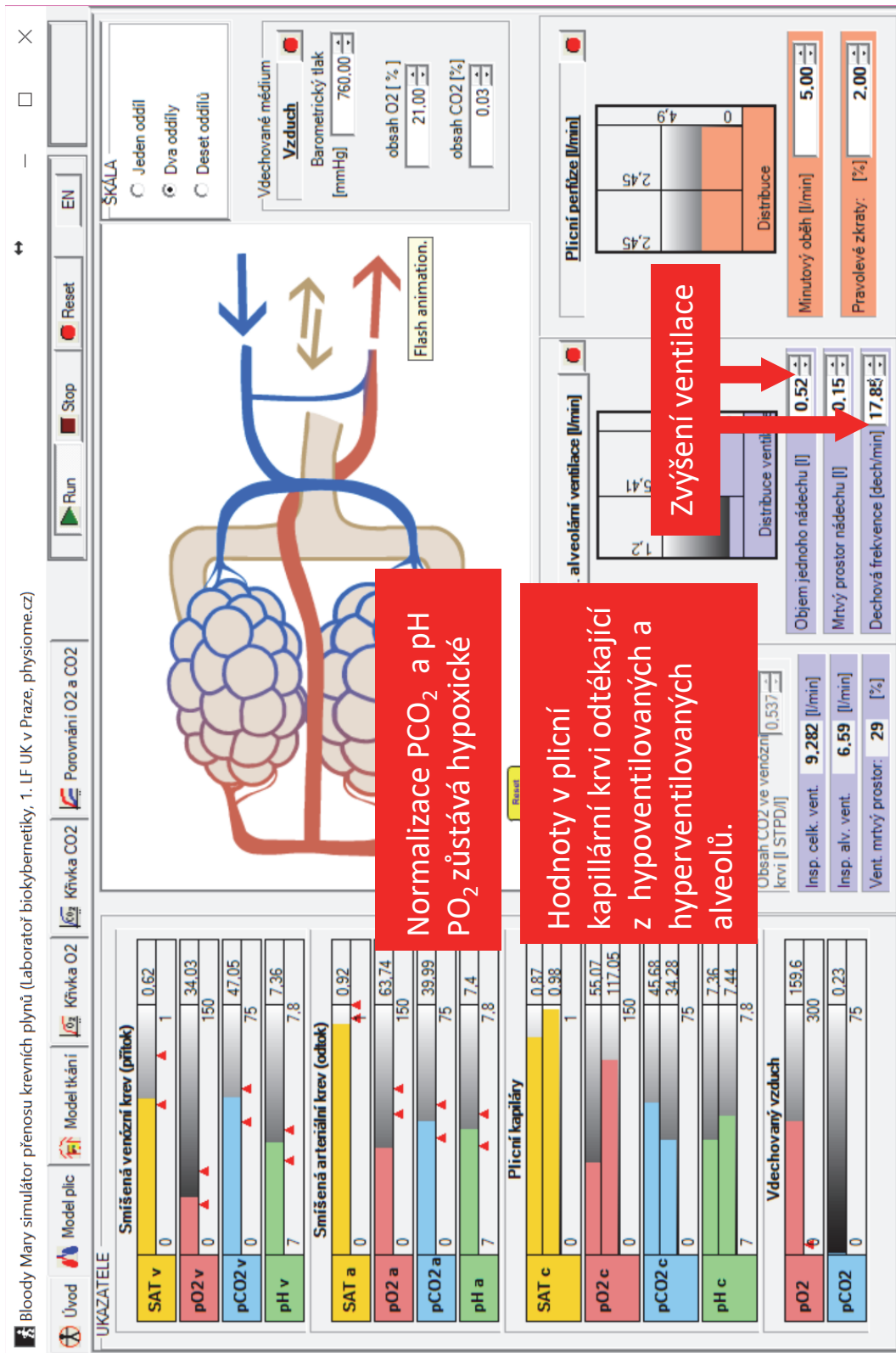
Obrázek 22 – Simulace emfyzému. Tlačítkem "reset" nejprve uvedeme model do normálních hodnot. Zvýšením mrtvého prostoru z 0,15 l na 0,25 l simulujeme emfyzém. Vidíme, že se v arteriální krvi pak okamžitě zvýší hladina PCO2 a sníží se hladina PO2. To je dle mocným stimulem pro dechové centrum.



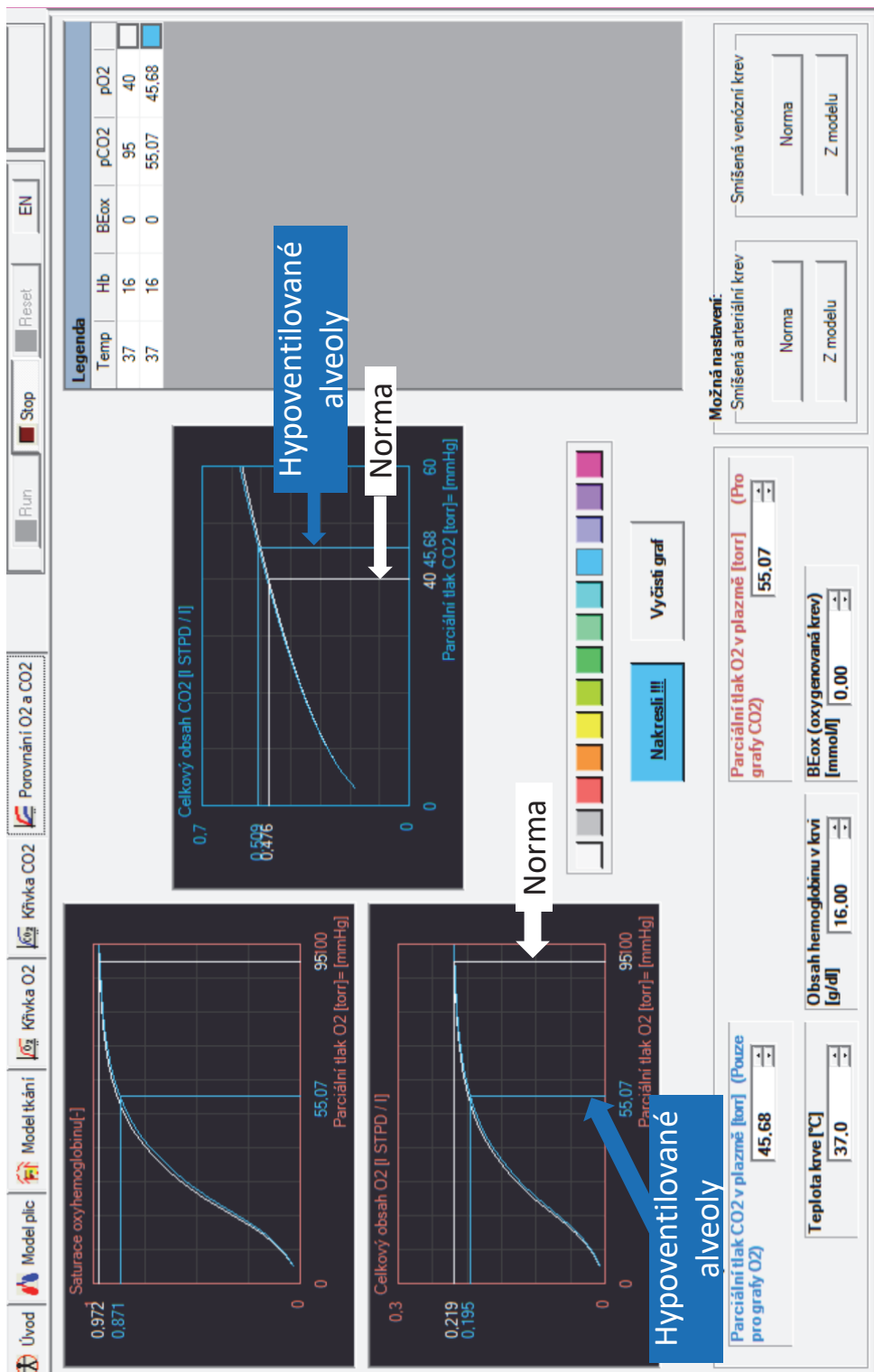
Obrázek 23 – Nyní si "zahrajeme" na dechové centrum a zvýšíme ventilaci. Zvýšením ventilace (at již zvýšením inspiračního objemu nebo zvýšením frekvence dýchání) se podaří dostat hodnoty jak pH, PCO2 i PO2 v arteriální krvi na normu, avšak za cenu zvýšeného dechového úsilí.



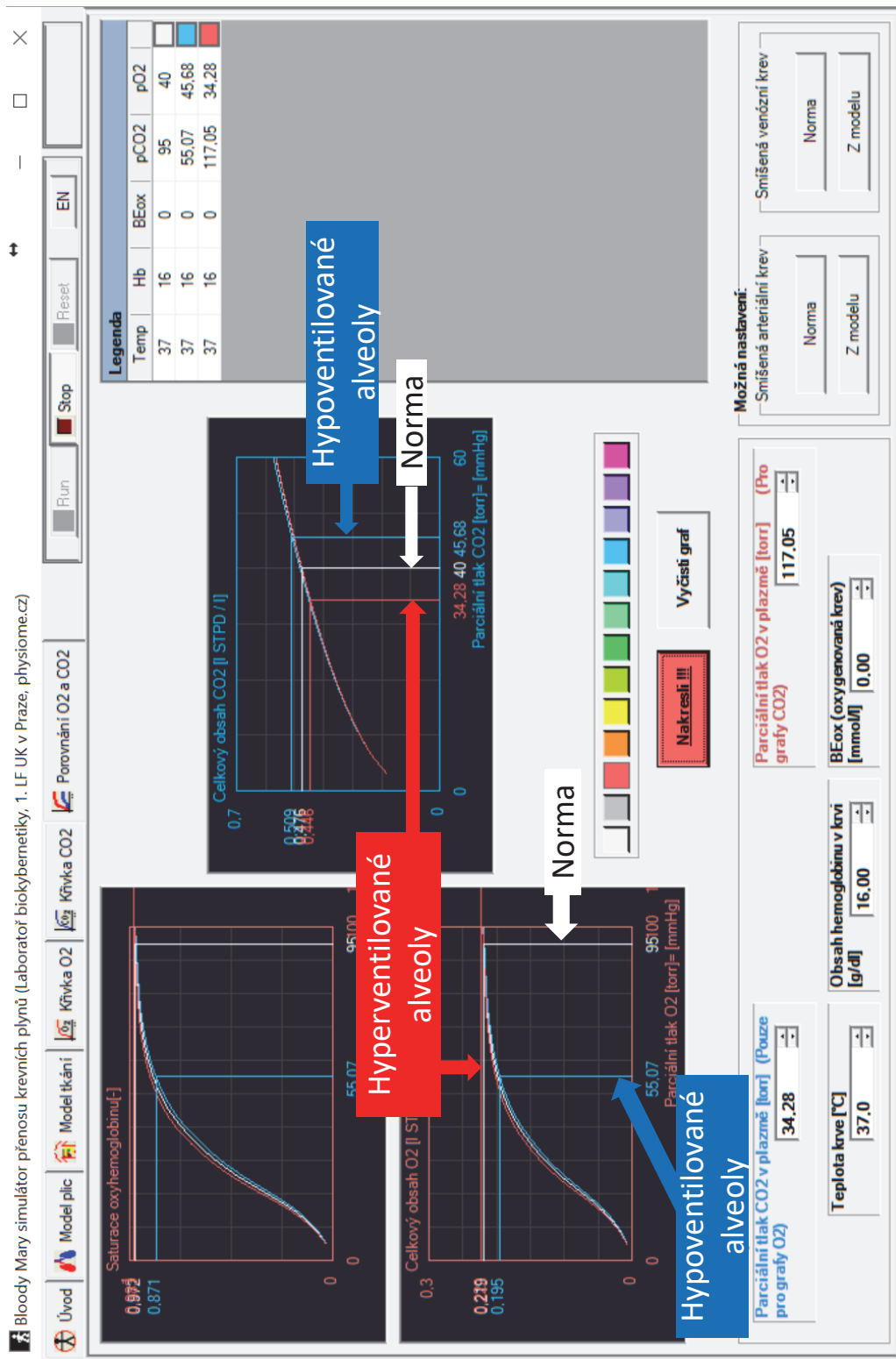
Obrázek 24 – Nyní budeme modelovat obstrukční poruchu ventilace. Po obnovení hodnot tlačítkem "Reset" ve složce "Model plic" nastavíme modelovanou škálu alveolů na "Dva oddíly". Obstrukce se obvykle týká jen některých alveolů. Ventilace probíhá nerovnoměrně. Pomocí myši na posuvné škále "Distribuce ventilace" snížíme ventilaci v levé skupině alveolů. Přesto, že se celková ventilace nezvýšila, hodnota PO₂ v arteriální krvi poklesla a PCO₂ stoupla.



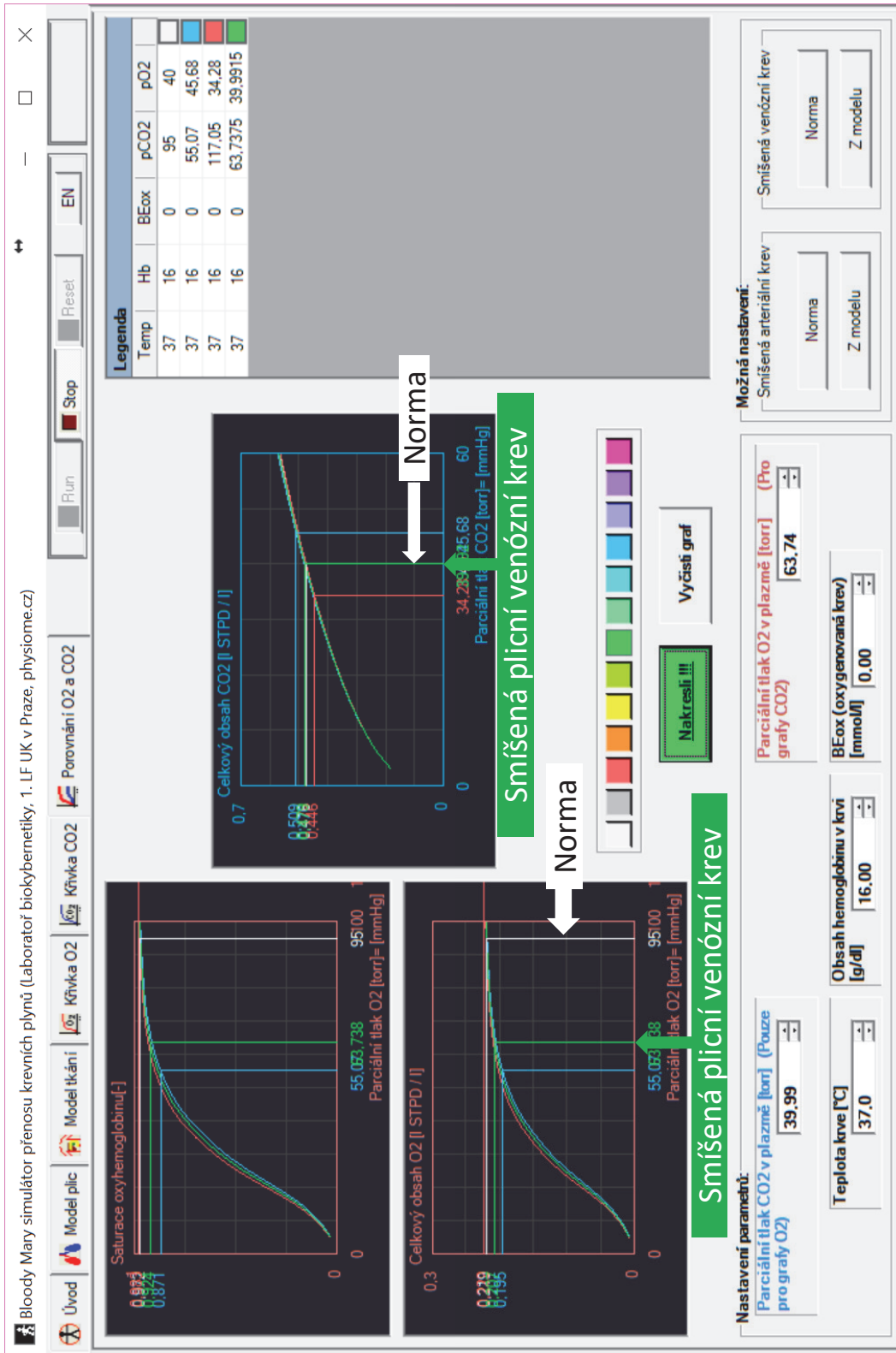
Obrázek 25 – Nyní si opět "zahrajeme na dechové centrum" a změnou hodnot objemu jednoho nádechu a frekvence dýchání se snažíme dostat hodnoty krevních plynů k normě. Podáří se nám dostat hladinu parciálního tlaku CO₂ v arteriální krvi na normální hodnotu 40 torrů, avšak hodnota PO₂ zůstává nízká. Podívejme se proč.



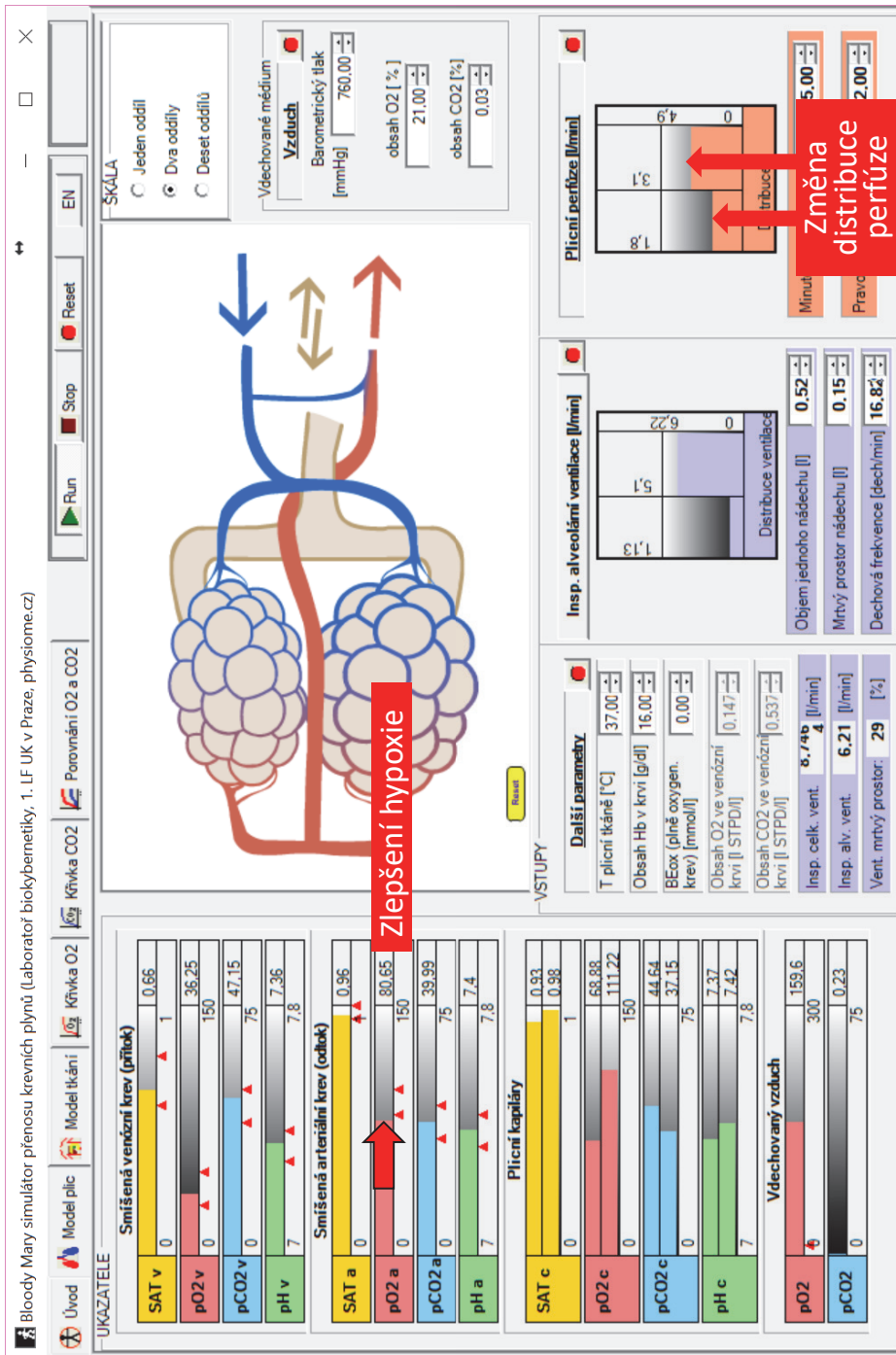
Obrázek 26 – Otevřeme složku “Porovnání O₂ a CO₂”. Stiskem tlačítka “Norma” a následným stiskem tlačítka “Nakresli!” vykreslíme bílou barvou disociační křivky kyslíku a oxidu uhličitého za normálních podmínek. Disociační křivka CO₂ zobrazuje závislost celkové koncentrace oxidu uhličitého na parciálním tlaku. Celková koncentrace oxidu uhličitého je sumární koncentrace rozpuštěného CO₂, bikarbonátu a oxidu uhličitého vázaného na hemoglobin ve formě karboxyhemoglobinu. Disociační křivka CO₂ má jiný tvar než esovitá disociační křivka kyslíku. Celková koncentrace CO₂ v rozmezí hodnot kolem 40 mmHg stoupá téměř lineárně. Zadáme hodnoty parciálních tlaků O₂ a CO₂ v kapilární krvi odtékající z hypoventilovaných alveolů. Tyto hodnoty zjistieme z modelu plic (viz předchozí obrázek) – v bloku “Plicní kapiláry” jsou hodnoty z hypoventilovaných alveolů zobrazeny v horních sloupcích. Nakonec modrou barvou vykreslíme disociační křivky.



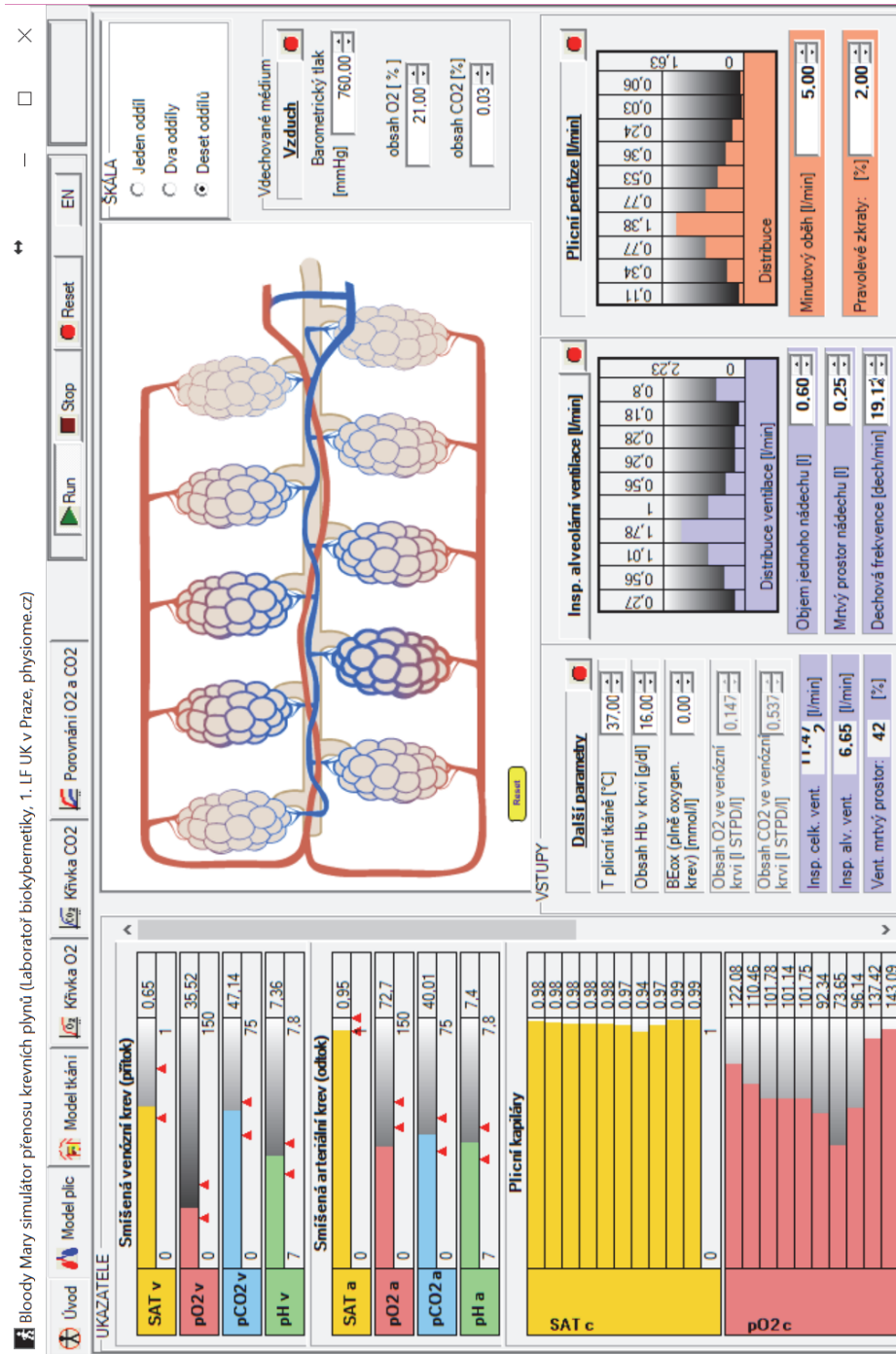
Obrázek 27 – Zadáme hodnoty parciálních tlaků O2 a CO2 v hyperventilovaném alveolu a červenou barvou vykreslíme disociační křivky. Vidíme, že vysoká hodnota parciálního tlaku kyslíku nevedla k citelnému zvýšení celkové koncentrace kyslíku v kapilární krvi odtékající z hyperventilovaných alveolů. Opačnou situaci vidíme na disociační křivce oxidu uhličitého. Celková koncentrace oxidu uhličitého v hypoventilovaných a hyperventilovaných alveolech se od normy odlišuje na každou stranu zhruba o stejnou hodnotu.



Obrázek 28 – Po stisku tlačítka “Z modelu” obdržíme hodnoty krevních plynů ve smíšené plicní venózní krvi, které si vykreslíme zelenou barvou. Vidíme, že hodnoty parciálního tlaku kyslíku po smíšení jsou nižší než norma, zatímco hladiny oxidu uhličitého jsou v normě. V případě akutního astmatického záchvatu, kdy je stimulováno dýchání i reflexně z plic, může být v hyperventilovaných alveolech hladina PCO₂ natolik nízká, že ve smíšené krvi je hypokapnická, zůstává však hypoxická.



Obrázek 29 – Když v modelu pomocí počítačové myši změněme distribuci plicní perfúze tak, že omezíme průtok hypoventilovanými alveoly, vidíme, že hladina kyslíku v arteriální krvi stoupá. To odpovídá situaci, kdy plicní arterioly vasokonstrikčně reagují na sníženou tenzi kyslíku v daném regionu plic. Omezením průtoku hypoxickými alveoly se hypoxie poněkud zlepší. Nepříjemným důsledkem je vzestup tlaku v plicnici. U pacientů s chronickou obstrukční chorobou plicní to nakonec může vyústit v plicní hypertenzi.



Obrázek 30 – Na modelu můžeme zkoumat vliv poruch rozložení ventilace-perfúze na hladinu krevních plynů.

tak i oxidu uhličitého při velkém subjektivním pocitu dušnosti.

Na rozdíl od emfysematických pacientů, mají pacienti s plicní obstrukcí hladinu kyslíku v arteriální krvi sniženu. Hladina oxidu uhličitého v arteriální krvi je normální, nebo je dokonce (při akutním astmatickém záchvatu) snižena. Sniženu hladina 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 poruchami 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 uhličitého v krvi. K pochopení patogeneze tohoto poměrně spleťitého 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 kardiopulmonálních poruch, např. výškovou hypoxii nebo vliv zvýšeného barometrického tlaku při potápění nebo v barokomore aj.

7 Uplatnění ve výuce

Výše uvedené výukové modely cirkulace a přenosu krevních plynů využíváme ve výuce patologické fyziologie. Hráme 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 sebezřejší 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 kardiopulmonální fyziologie a patofyziologie určenou pro tablety firmy Apple (Doshi, 2016 Leisman 2017), kde se snoubí text, interaktivní animace řízená modelem a velký kardiopulmonální 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/Keqin_Wu2/publication/303290077_HumMod_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 Transphenoidal Pituitary Surgery*. *World Neurosurg. Elsevier*; 2017;104: 429–436.
- [14.] Comenius JA. *Schola ludus seu Encyclopaedia Viva*. *Sarosparkat*; 1656.
- [15.] Kofránek J, Matoušek S, Andrlík M, Stodulka P, Wunsch 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, Matejka M, Vacek O, Tribula M, et al. *Schola Ludus in Modern Garment: Use of Web Multimedia Simu-*

- lation 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.] Fritzon 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.] Fritzon P. *Introduction to modeling and simulation of technical and physical systems with Modelica*. John Wiley & Sons; 2011.
- [23.] Fritzon 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