

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ



DIPLOMOVÁ PRÁCE

PRAHA 2011

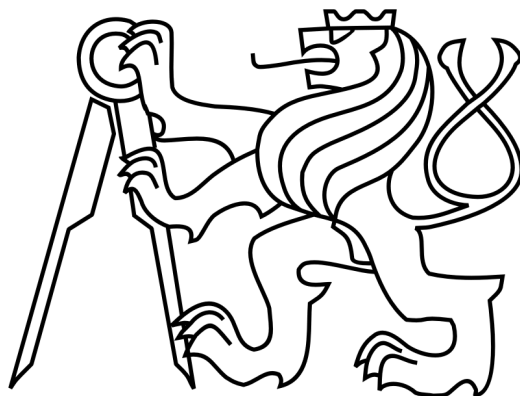
BC. TOMÁŠ KROČEK



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ

KATEDRA KYBERNETIKY



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Implementace rozsáhlého modelu fyziologických funkcí  
v prostředí jazyka Modelica

PRAHA 2011

BC. TOMÁŠ KROČEK



## PROHLÁŠENÍ

Já, Tomáš Kroček rodem z Frýdku - Místku, čestně prohlašuji, že tuto diplomovou práci jsem zpracoval sám s přispěním vedoucího práce a použivše výhradně podklady (literaturu a SW) v práci uvedené a řádně citované.

V Praze dne 15. 8. 2011.



Tomáš Kroček

## **MOTTO**

Kde je vůle, tam je cesta.

Where is a will, there's a way.

## PODĚKOVÁNÍ

Děkuji všem, kteří mně byli nápomocni při tvorbě této práce a s jejichž přičiněním jsem úspěšně dosáhl svého cíle.

Velké poděkování patří doc. MUDr. Jiřímu Kofránkovi, CSc. za vedení diplomové práce, motivaci, usměrňování mé činnosti a neocenitelnou zpětnou vazbu.

Děkuji svým kolegům z laboratoře biokybernetiky za podporu a ochotu při realizaci této práce. Především děkuji MUDr. Mgr. Pavolu Privitzerovi a Mgr. Marku Matejákovi.

Můj velký dík mým rodičům, Heleně Kročkové a Josefu Kročkovi (in memoriam), za to jak mě vychovali, za důvěru a podporu v tom, co jsem kdy dělal.

Rád bych také poděkoval své přítelkyni, Barušce Procházkové, za trpělivost, podporu a zázemí, při tvorbě mojí práce.

## ABSTRAKT

Cílem práce je představit simulační programovací jazyk Modelica a jeho široké možnosti v oblasti objektově orientovaného modelování. Demonstrováním objektem je slavný Guytonův model z dílny A. C. Guytona (1919 - 2003) z univerzity v Mississippi, který popisuje cirkulační systém a jeho návaznosti. Společnými znaky modelu jsou komplexnost a rozsáhlost. Implementace tohoto modelu představuje inovativní přístup k tvorbě rozsáhlých modelů. Vystihuje výhody jazyka Modelica oproti dosavadním simulačním jazykům. Práce poukazuje na možnosti akauzálního modelování a schopnost uplatnění nejen ve vědě ale i v průmyslu.



## ABSTRACT

The aim is introduce a simulation programming language Modelica and its wide range of object-oriented modeling. Demonstrated object is Guyton's model of the famous scientist A. C. Guyton (1919 - 2003) from the University of Mississippi, which describes the circulation system and overall regulation. Common features of model are complexity and size. Implementation of such a model represents an innovative approach to creating large-scale models. Modelica language describes advantages over existing simulation languages. The thesis demonstrates the possibility and the ability to of acausal modeling exploitation not only in science but also in industry.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Guyton, modelování, simulace, fyziologie, Modelica, Silverlight, .NET, F#

## **KEY WORDS**

Guyton, modeling, simulation, physiology, Modelica, Silverlight, .NET, F#

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

**Student:** Bc. Tomáš Kroček

**Studijní program:** Elektrotechnika a informatika (magisterský), strukturovaný

**Obor:** Biomedicínské inženýrství

**Název tématu:** Implementace rozsáhlého modelu fyziologických funkcí organismu v prostředí jazyka Modelica

### Pokyny pro vypracování:

1. Implementujte model fyziologických funkcí organismu dle modelu Guytona a spol. z roku 1992. Program modelu byl původně implementován v jazyce C++. Struktura jednotlivých subsystémů modelu je součástí knihovny modelů v CellMI ([http://models.cellml.org/cardiovascular\\_circulation](http://models.cellml.org/cardiovascular_circulation)). Implementace modelu v CellMI jako celku není zatím k dispozici. Budete mít k dispozici program modelu v jazyce C++, jakož i jeho pozdější implementace v jazyce Simulink.
2. Odladte model a proveďte jeho verifikaci.
3. Vytvořte návrh uživatelského rozhraní a proveďte simulační experimenty chování modelu při vybraných patologiích (např. selhání srdce, nefrotický syndrom,...).

**Seznam odborné literatury:** Dodá vedoucí práce.

**Vedoucí diplomové práce:** MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

**Platnost zadání:** do konce letního semestru 2011/2012

  
prof. Ing. Vladimír Mařík, DrSc.  
vedoucí katedry



  
prof. Ing. Boris Šimák, CSc.  
děkan

V Praze dne 11. 2. 2011



# OBSAH

|  |      |
|--|------|
| Seznam obrázků.....  | xiii |
| Seznam tabulek .....                                       | xv   |
| 1 Úvod .....   | 1    |
| 2 Cíle práce .....   | 2    |
| 3 Modelování.....  | 4    |
| 3.1 Proces modelování .....                                | 6    |
| 3.1.1 Formulace problému.....                              | 7    |
| 3.1.2 Základní návrh modelu.....                           | 7    |
| 3.1.3 Budování modelu.....                                 | 7    |
| 3.1.4 Verifikace a validace .....                          | 8    |
| 3.1.5 Simulace a analýza .....                             | 8    |
| 3.1.6 Zhodnocení výsledků .....                            | 8    |
| 3.2 Metody modelování .....                                | 9    |
| 3.2.1 Matematické a systémové modelování .....             | 9    |
| 3.2.2 Kauzální modelování.....                             | 13   |
| 3.2.3 Akauzální modelování .....                           | 13   |
| 3.3 Modelica .....   | 15   |
| 3.4 Srovnání kauzálního a akauzálního přístupu.....        | 16   |
| 3.4.1 Model mechaniky plicní ventilace .....               | 16   |
| 3.4.2 Hodgkin-Huxley model vzrušivé membrány neuronu ..... | 22   |
| 3.5 Nástroje pro jazyk Modelica .....                      | 25   |
| 3.5.1 Prostředí Dymola .....                               | 26   |
| 4 Guytonuv model .....                                     | 31   |
| 4.1 A. C. Guyton .....                                     | 31   |
| 4.2 Integrativní fyziologie .....                          | 32   |
| 4.3 Guytonuv model 1972 .....                              | 33   |
| 4.3.1 Další rozvoj guytonova klasického modelu .....       | 33   |
| 4.3.2 Detailní popis Guytonova modelu 1972.....            | 37   |
| 4.3.3 Chyby v diagramu .....                               | 57   |
| 5 Implementace Guytonova modelu .....                      | 63   |
| 5.1 Kauzální implementace.....                             | 63   |
| 5.1.1 Knihovna pro Guytonuv model.....                     | 64   |
| 5.1.2 Výsledná kauzální implementace Guytonova modelu..... | 75   |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 5.2   | Akuzální implementace.....                                      | 77  |
| 5.2.1 | Knihovna Physiobrary.....                                       | 77  |
| 5.2.2 | BusConnector .....  | 78  |
| 5.2.3 | Vybrané komponenty akuzálního Guytonova modelu .....            | 79  |
| 5.2.4 | Výsledná akuzální implementace Guytonova modelu.....            | 85  |
| 5.3   | Implementace modelu v internetovém prohlížeči .....             | 91  |
| 6     | Simulace a experimenty .....                                    | 94  |
| 6.1   | Hypertenze v důsledku přebytku soli a insuficienci ledvin ..... | 94  |
| 6.1.1 | Závěry.....   | 94  |
| 6.2   | Rozvoj nefrotického syndromu ztrátami bílkovin v plazmě.....    | 96  |
| 6.2.1 | Závěry.....   | 96  |
| 6.3   | Atrioventrikulární píštěl.....                                  | 98  |
| 6.3.1 | Závěry.....   | 98  |
| 6.4   | Těžká svalová zátěž.....  | 100 |
| 6.4.1 | Závěry.....   | 100 |
| 7     | Diskuze .....   | 102 |
| 8     | Závěr.....  | 104 |
| 9     | Prameny .....   | 105 |

## SEZNAM OBRÁZKŮ

|   |    |
|---|----|
| Obrázek 3.1: Model a simulace .....   | 4  |
| Obrázek 3.2: Simulace jako třetí cesta vědy.....  | 5  |
| Obrázek 3.3: Proces simulace.....   | 6  |
| Obrázek 3.4: Proces modelování .....  | 6  |
| Obrázek 3.5: Rozdíl mezi verifikací a validací .....  | 8  |
| Obrázek 3.6: Systémový model lovec-kořist .....   | 10 |
| Obrázek 3.7: Model vlci-ovce .....  | 11 |
| Obrázek 3.8: Simulace modelu vlci-ovce.....   | 12 |
| Obrázek 3.9: Zobecnělé vlastnosti akauzálního prostředí .....                               | 14 |
| Obrázek 3.10: Model plicní mechaniky v hydraulické a elektrotechnické doméně .....          | 16 |
| Obrázek 3.11: Implementace v prostředí Simulink .....                                       | 18 |
| Obrázek 3.12: Zjednodušený model plicní mechaniky v prostředí Simulink.....                 | 19 |
| Obrázek 3.13 Model mechaniky plicní ventilace včetně inerce ve dvou doménách.....           | 19 |
| Obrázek 3.14: Zjednodušený model plicní mechaniky včetně inerce v prostředí Simulink.....   | 20 |
| Obrázek 3.15: Implementace modelu plicní mechaniky v prostředí Modelica.....                | 21 |
| Obrázek 3.16: Implementace modelu plicní mechaniky včetně inerce v prostředí Modelica ..... | 21 |
| Obrázek 3.17: Hodgkin-Huxley model v Simulinku.....   | 23 |
| Obrázek 3.18: Schéma modelu Hodgkin-Huxley v Modelice .....                                 | 24 |
| Obrázek 3.19: Výstupy simulace modelu. Časové jednotky jsou v ms. ....                      | 25 |
| Obrázek 3.20: Úvodní obrazovka nástroje Dymola .....  | 27 |
| Obrázek 3.21: Textový režim .....   | 28 |
| Obrázek 3.22: Textový režim v matematické notaci.....                                       | 28 |
| Obrázek 3.23: Simulace v nástroji Dymola.....   | 29 |
| Obrázek 4.24: Originální Guytonuv diagram.....  | 36 |
| Obrázek 4.27: Chybná zpětná vazba .....   | 58 |
| Obrázek 4.26: Chyby ve výpočtu DVS v Circulatory Dynamics systému .....                     | 58 |
| Obrázek 4.28: Chyby v části Red cells and viscosity .....                                   | 59 |
| Obrázek 4.29: Chyba v Antidiuretic hormone control .....                                    | 61 |
| Obrázek 5.30: Sčítačka - dva kladné vstupy .....  | 65 |
| Obrázek 5.31: Dělička klasická a Simulinková .....  | 66 |
| Obrázek 5.32: Implementace integrátoru.....   | 66 |
| Obrázek 5.33: Implementace konstanty .....  | 67 |
| Obrázek 5.34: Vlastnosti objektu realExpression .....                                       | 67 |
| Obrázek 5.35: Implementace usměrňovače .....  | 68 |
| Obrázek 5.36: Implementace rozhodovacího bloku 306 .....                                    | 69 |
| Obrázek 5.37: Implementace rozhodovacího bloku 284 .....                                    | 69 |
| Obrázek 5.38: Implementace bloku 87, $PTS=f(VIF)$ .....                                     | 70 |
| Obrázek 5.39: Zdrojový kód bloku 87 .....   | 70 |
| Obrázek 5.40: Implementace převodní křivky bloku 16, $QRN=f(PRA)$ .....                     | 71 |
| Obrázek 5.41: Zdrojový kód bloku Curve .....  | 71 |
| Obrázek 5.42: Funkce Spline v Package Browser .....   | 72 |
| Obrázek 5.43: Implementace Guytonova modelu ve flat variantě .....                          | 74 |
| Obrázek 5.44: Implementace Guytonova modelu v blokové variantě .....                        | 75 |

|   |     |
|---|-----|
| Obrázek 5.45: Ikona subsystému Capillary membrane dynamics .....            | 76  |
| Obrázek 5.46: Diagram subsystému Capillary membrane dynamics.....           | 76  |
| Obrázek 5.47: Ukázka vybavenosti Pressure flow z Physiobrary .....          | 77  |
| Obrázek 5.48: Ukázka BusConnectoru .....                                    | 78  |
| Obrázek 5.49: Dialog pro BusConnector .....                                 | 79  |
| Obrázek 5.50: Ikona submodelu Circulatory dynamics.....                     | 79  |
| Obrázek 5.51: Diagram submodelu Circulatory dynamics .....                  | 80  |
| Obrázek 5.52: Odpor kolabovaných velkých žil .....                          | 80  |
| Obrázek 5.53: Zdrojový kód odpor kolabovaných velkých žil .....             | 81  |
| Obrázek 5.54: Kauzální výpočet odporu ve svalech.....                       | 81  |
| Obrázek 5.55: Ikona rezistence .....  | 81  |
| Obrázek 5.56: Diagram výpočtu odporu ve svalech .....                       | 82  |
| Obrázek 5.57: Komponenty pro měření průtoku (vlevo) a tlaku (vpravo).....   | 82  |
| Obrázek 5.58: Ikona kompartmentu.....                                       | 83  |
| Obrázek 5.59: Ikona srdce .....   | 83  |
| Obrázek 5.60: Diagram pravého srdce.....                                    | 84  |
| Obrázek 5.61: Faktory řízení pravého srdce.....                             | 84  |
| Obrázek 5.62: Ikona akauzálního modelu .....                                | 85  |
| Obrázek 5.63: Akauzální struktura Guytonova modelu .....                    | 86  |
| Obrázek 5.64: Diagram subsystému Cardiovascular dynamics .....              | 86  |
| Obrázek 5.65: Diagram Blood flow .....                                      | 87  |
| Obrázek 5.66: Diagram systému Kidney .....                                  | 87  |
| Obrázek 5.67: Diagram Autonomic control.....                                | 88  |
| Obrázek 5.68: Diagramy hormonů a elektrolytů .....                          | 89  |
| Obrázek 5.69: Diagram vody .....  | 89  |
| Obrázek 5.70: Diagram bílkovin.....   | 90  |
| Obrázek 5.71: Technologie webové implementace Guytonova modelu .....        | 92  |
| Obrázek 5.72: Implementace Guytonova modelu v internetovém prohlížeči ..... | 93  |
| Obrázek 6.73: Grafy experimentu hypertenze .....                            | 95  |
| Obrázek 6.74: Grafy experimentu nefrózy .....                               | 97  |
| Obrázek 6.75: Grafy experimentu atrioventrikulární fistule .....            | 99  |
| Obrázek 6.76: Grafy experimentu svalové zátěže .....                        | 101 |



## SEZNAM TABULEK

|   |    |
|---|----|
| Tabulka 3.1: Seznam komerčních nástrojů včetně jejich webu .....  | 26 |
| Tabulka 3.2: Seznam open-source nástrojů včetně jejich webu ..... | 26 |
| Tabulka 3.3: Přehled tříd a povinných sekcí .....                 | 28 |
| Tabulka 5.4: Domény v knihovně Physiobrary .....                  | 78 |

# 1 ÚVOD

Lidské tělo je od nepaměti inspirací umělcům. Pro polovinu laické veřejnosti představuje tělesná schránka pouhou černou skříňku a její dokonalou funkčnost vnímá s naprostou samozřejmostí. Druhá polovina laické veřejnosti vzhlíží k lidskému tělu s pokorou jako k nejbáječnějšímu produktu přírody. Životní události hýbou našimi osudy a jejich důsledkem je přechod jedince z první poloviny do té druhé. Pohyb opačným směrem je nemožný, protože toto procitnutí či uvědomění je nekomutující operací. Pro blaho nás všech se z oné druhé poloviny kdysi rekrutovali ranhojiči, později lékaři a v minulém století se k nim začali přidávat i vědci. V současnosti jsme svědky, kdy se medicína snoubí s technikou, kdy tato symbióza otevírá nový rozměr lékařství, nové možnosti léčby, terapie a v neposlední řadě zdokonalení dosavadních poznatků.

Poznání o lidském těle se neustále sune vpřed. Tato skutečnost klade vysoké nároky na budoucí pracovníky v oblasti zdraví. I když se dožíváme stále vyššího věku, není v našich silách prozkoumat všechny poznatky do hloubky. Tempo jejich růstu převyšuje náš prodlužující se život. Je tedy nesmírně důležité zefektivnit proces vzdělávání. V medicíně především. Lékařské modely mají proto nezastupitelnou pozici ve výuce medicíny. Budoucí medik si interakcí s modelem upevní znalosti a v některých případech za kratší dobu, než opakovaným pročitáním skript. Rovněž i teoretická výuka doplněná praktickým modelem má citelně vyšší pedagogický účinek (Smith a spol. 1996, Rocetti 2001, Abram a spol. 2007, Rosen 2008, Brands a Schuimacer, 2009, Rodrigues-Barbero a Lopes-Novoa, 2009, Kofránek, Matoušek a spol. 2011, Dukátoví a spol. 2010). Modely tedy tvoří podklad pro lékařský simulátor. Používání simulátoru pak představuje jakýsi „Norimberský trychtýř“, kterým efektivněji vstřebáme nové informace. Nejlépe to vystihuje jedno staré čínské přísloví: „Co slyším, to zapomenu. Co spatřím, to si pamatuji. Co dělám, tomu rozumím.“

Model je dnes nezbytnou didaktickou pomůckou. Oživuje staré Komenského krédo: „Škola hrou“ (Comenius, 1656). Vhodný model dokáže snadno vizualizovat složité vztahy a principy. Základem modelů je matematický (formalizovaný) popis fyziologické reality. Matematizace v technice se používá již tradičně několik staletí. V medicíně a biologii se s matematickým popisem organismu setkáváme až od poloviny minulého století, což úzce souvisí s rozvojem výpočetní techniky, která umožnila řešením soustav rovnic, popisujících fyziologickou realitu, simulovat na počítači chování biologických systémů.

Určitým mezníkem, který otevřel využití matematických modelů pro popis složitých komplexních fyziologických systémů, byla práce Guytona a spol. (1972), která popisovala regulaci oběhu v lidském organismu se všemi návaznostmi na další fyziologické subsystemy (ledviny, plíce aj.). Práce byla publikována v lékařském časopise a na svou dobu působila velmi nezvykle. Její hlavní částí bylo rozsáhlé schéma obsahující jednotlivé počítačové prvky (násobičky, děličky, integrátory, funkční bloky) na vlepené příloze. Toto schéma reprezentovalo graficky vyjádřený matematický popis regulačních vztahů v organismu,

ovlivňujících oběh krve se všemi základními návaznostmi na ostatní fyziologické systémy. Představovala integrující pohled na, v té době aktuální, fyziologické znalosti ovlivňující oběhový systém. Podrobnější popis takto formalizovaného systému byl pak popsán ve dvou návazných monografiích (Guyton a spol, 1973, 1975).

Guytonova práce odstartovala vznik nového odvětví ve fyziologii, které je nazývána integrativní fyziologií. Integrativní fyziologie využívá matematické modely propojených fyziologických subsystémů pro vysvětlení funkcí jednotlivých fyziologických systémů u zdravého člověka i při rozvoji nejrůznějších onemocnění (Coleman a Summers 1997).

V této diplomové práci se zabývám implementací slavného Guytonova modelu z roku 1972, jehož zrod tvoří počátek integrativní fyziologie. Popisuje cirkulační systém a jeho návaznosti. Počítačovou simulací získáme principy řízení minutového objemu srdečního a tlaků v normě i patologii, přesuny vody a iontů mezi jednotlivými částmi tělních tekutin, funkci ledvin, řídicí vliv nervové regulace a hormonů ADH, aldosteronu a angiotensinu.

Model je realizován jako „živé“ schéma odpovídající schématu publikovaném v klasické práci Guytona a spol. Z roku 1972 (po korekci některých „grafických překlepů“ v původním schématu).

Model je zpřístupněn jako tenký klient v internetovém prohlížeči. Uživatel získává možnost pracovat s modelem bez nutnosti instalace softwarových nástrojů, v nichž je tento model vytvořen. Mnohdy totiž bývá uživatel odrazen složitým postupem instalace. Další překážkou mohou být absence licencí pro komerční nástroje. Tyto dva symptomy potlačuje moje řešení – model, který lze v internetovém prohlížeči zobrazit a také spustit!

## 2 CÍLE PRÁCE

Primárním cílem je zpřístupnění Guytonova modelu pro výuku medicíny - modelu, který položil základy integrativní fyziologie. V době svého vzniku byl formalizován pouze aritmetickými prvky a modelovanou realitu nezachycoval zřetelně. Jeho implementace v jazyce Modelica přináší pro tento model snadno přehlednou strukturu, která dokonale poslouží jako základ pro webový lékařský simulátor.

Sekundární cíl spočívá v návaznosti na dlouhodobý záměr Laboratoře biokybernetiky a počítačové podpory výuky při Ústavu patologické fyziologie na 1. lékařské fakultě University Karlovy v Praze. Pracoviště má více než dvacetiletou tradici tvorby simulátorů pro podporu výuky medicíny. Pracoviště vyvinulo originální technologii tvorby webových výukových simulátorů (Kofránek, Mateják, Privitzer, 2010). Překladače jazyka Modelica obvykle generují výsledný kód modelu do programu C, který lze pak spustit na počítači. Pracoviště v rámci konsorcia Open Modelica Consortium vyvinulo novou verzi překladače, která generuje kód do prostředí .NET, umožňuje jej propojit s grafickými prvky vytvářenými v prostředí Microsoft Expression Blend a celek pak spouštět v internetovém prohlížeči

využívající rozšiřující modul Silverlight. Reprezentace modelu ve formě interaktivního Guytonova diagramu spustitelného v internetovém prohlížeči bylo jedním z pracovních testů této nové technologie.

Výstup práce lze tedy rozdělit na několik částí:

- Implementace Guytonova modelu z roku 1972 ve dvou modelových variantách.
  - První model věrně zachycuje originální schéma složené výhradně z funkčních bloků, sumátorů, násobiček, děliček, integrátorů a diod. Spojením těchto prvků vznikají rovnice. Originální schéma bylo původně pouze jako obrázek, autoři pak vlastní model implementovali ve Fortranu. Moje implementace využívající současné možnosti jazyka Modelica reprezentuje model jako „živé interaktivní schéma“ odpovídající původnímu obrázkovému schématu v původní publikaci (po opravě některých tiskových chyb v původním schématu). První implementace vystihuje složité propojení počítačích prvků, z nichž jsou vždy výstupy jednoho prvku propojeny na vstupy dalších prvků (proto se o této implementaci hovoří jako o kauzální blokované struktuře modelu).
  - Druhý model je velmi strukturován odlišně, tak aby zřetelněji interpretoval strukturu modelované reality. Rovnice jsou zde reprezentovány ikonkami a tyto jsou propojeny přes konektory. Celek tak reprezentuje soustavu algebro-diferenciálních rovnic a o způsob jejich řešení se stará překladač jazyka Modelica. Proto se tento způsob modelování nazývá akauzálním (Fritzson, 2003).
- Odladění modelů a jejich verifikace.
- Návrh uživatelského rozhraní pro spuštění modelu v internetovém prohlížeči. Zobrazení původního Guytonova diagramu, včetně průběhu jednotlivých proměnných.
- Simulační experimenty chování modelu při různých patologických stavech (selhání srdce, nefrotický syndrom).

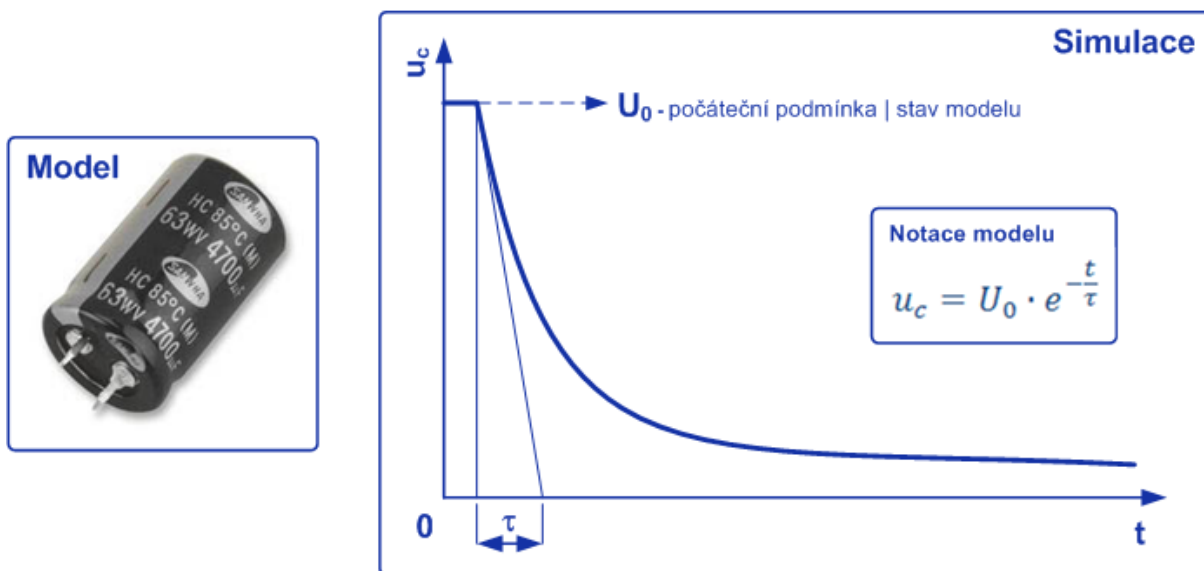
### 3 MODELOVÁNÍ

Touha porozumět světu, jimž jsme obklopeni, nás naučila abstrakci. Použitím dekompozice dokážeme snadno abstrahovat libovolně komplexní předmět zájmu. Modelováním tedy zjednodušeně popisujeme realitu. Vzhledem k této skutečnosti jsou všechny modely nedokonalé, protože neodpovídají naplno realitě. Ale některé modely mohou být užitečnými a to jen díky svému zjednodušení oproti skutečnosti (Pelánek, 2011). Například Guytonův model z roku 1972 je nedokonalý. Nepopisuje komplexní funkci lidského těla, ale je užitečný, protože vysvětluje regulaci cirkulačního systému a jeho návazností. Tento model není přesný, protože je zjednodušeným popisem reality, ale je užitečný - objasňuje řízení minutového srdečního objemu a tlaku v normě a patologii.

Modelování nejlépe vystihují tyto dva citáty:

- „Umění je lež, která nám pomáhá uvědomit si pravdu.“ (Picasso)
- „Model je lež, která nám pomáhá pochopit realitu.“ (Pelánek)

Model je definován matematickou notací, vzorcem či programem - např. soustava integro-diferenciálních rovnic či algoritmus, jehož výsledkem je nalezení řešení těchto rovnic. Chování modelu reprezentuje řešení rovnic či vykonávání algoritmu. Tak jako rychlost vybíjení kondenzátoru je závislá na počáteční kapacitě, tak i chování modelu je závislé na jeho stavu. Pojmeme stav modelu rozumějme hodnoty všech proměnných v konkrétním časovém okamžiku.



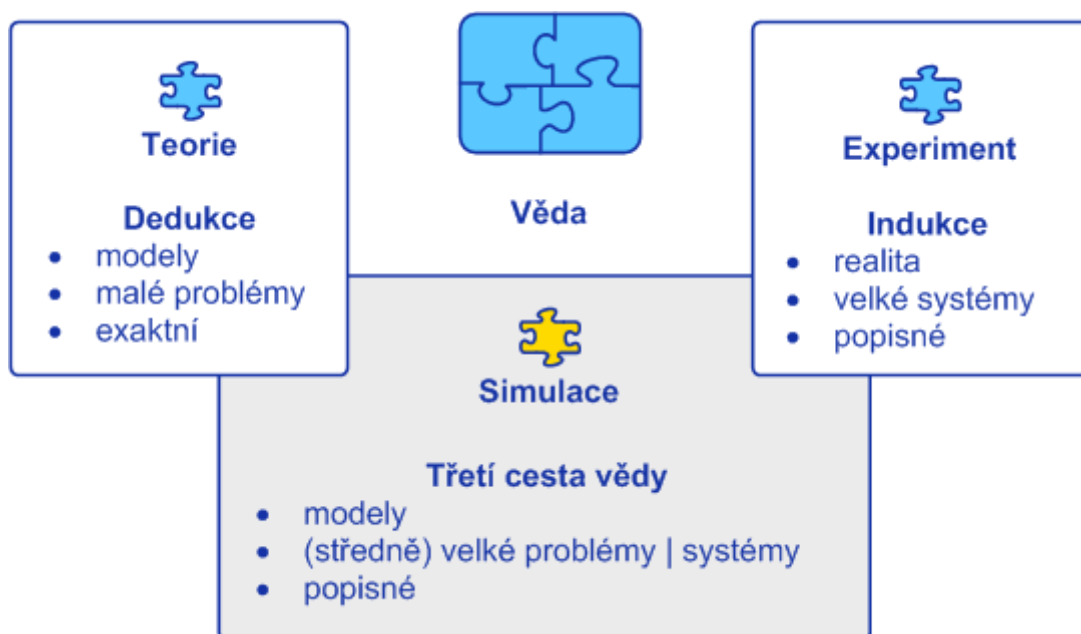
Obrázek 3.1: Model a simulace

Položme si otázku, na co vše nám dokážou modely „odpovědět“?

1. Porozumění, objevování, formalizace vztahů a testování hypotéz.  
(funkce buňky, organizace mraveniště či včelího úlu, efektivita MHD, rozvoj sociálních skupin)
2. Predikce.  
(předpověď počasí, povodňový model, analýza trhu, tvorba dopravních kolon)
3. Návrh systémů, jejich verifikace a testování.  
(průmysl, aplikované vědy, aerodynamický tunel)
4. Učení, trénink a zábava.  
(didaktika, simulátory - lékařské, letecké, automobilové)

Odpověď modelu na jeho různé stavy je činností jménem simulace. Počítačová simulace využívá počítač pro řešení rovnic matematického modelu – výsledkem tohoto řešení jsou časové průběhy jednotlivých proměnných modelu, a počítač tak napodobuje, tedy simuluje chování reálného modelovaného objektu. Simulací tedy zkoumáme chování modelu. Pokud se chování modelu odchyluje od pozorovaného nebo naměřeného chování reálného systému, musíme model přepracovat, nebo se pokusit najít takové hodnoty jednotlivých parametrů matematického modelu, aby chování modelu (se zvolenou přesností) odpovídalo chování modelovaného objektu (identifikace a verifikace modelu).

Simulace nám poskytuje prostor pro experimenty. Z vědeckého pohledu jsou simulace dalším zdrojem k dobývání nových poznatků a mechanismem pro ověřování teorií. Vedle dedukce a indukce tvoří simulace další cestu vědy - třetí cesta vědy (Pelánek, 2011).

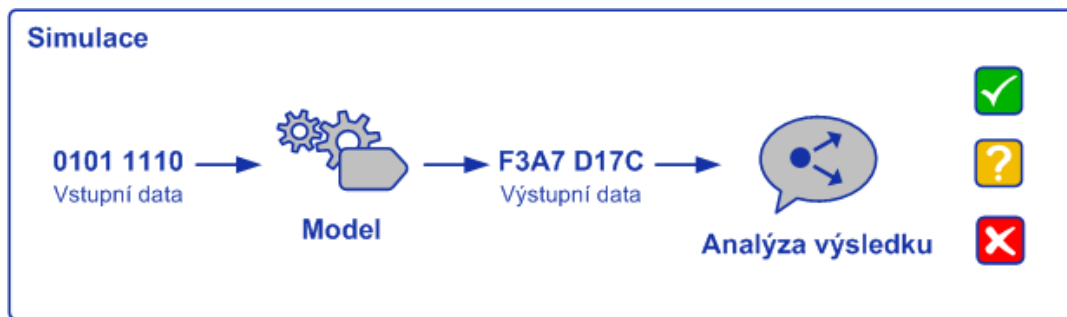


Obrázek 3.2: Simulace jako třetí cesta vědy

Z nejobecnějšího hlediska může být simulací i rozkreslení stavů jednoduchého modelu tužkou na papír. S masivním nástupem výpočetní techniky se ale dnes stala samozřejmostí simulace počítačová. Každý model je programem a potřebuje data pro svůj běh. Obecně jsou modely velmi odlišné v požadavcích na vstupní data (např. model kyvadla a meteorologický model). Vstupní data lze charakterizovat do tří skupin:

- perzistentní - neměnná data (např. konstanty),
- autonomní - jednorázová data (použita při spuštění simulace),
- relativní (dependentní) - závislá data (získané v průběhu simulace).

Výsledek simulace je obvykle k dispozici po jejím skončení. Někdy je však pro nás užitečné sledovat model v reálném čase a výsledek po uplynutí simulace nemá tu pravou vypovídací hodnotu.



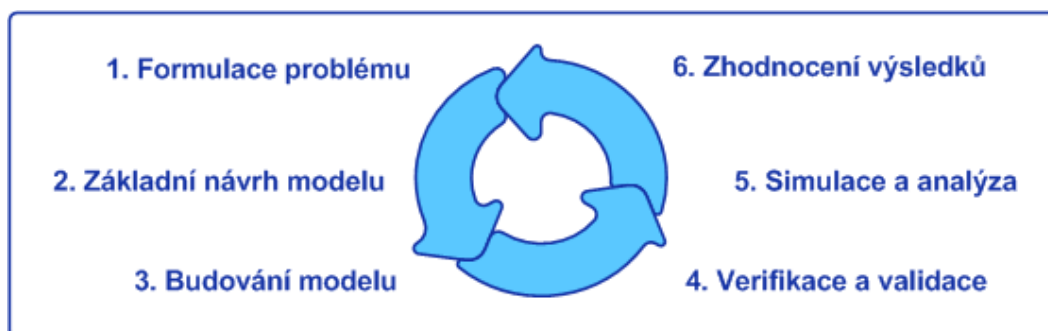
Obrázek 3.3: Proces simulace

### 3.1 PROCES MODELOVÁNÍ

Každá činnost je dnes vyztužená osvědčenou metodikou. Obdobně i modelování má svůj proces - posloupnost činností (Pelánek, 2011). Tak jako vývoj software i modelování je procesem iterativním. V hrubém pohledu lze modelování rozdělit do dvou fází:

- výběr aspektů modelované reality,
- reprezentace těchto aspektů.

Detailnější popis procesu, který se skládá z šesti fází, zachycuje následující obrázek 2.4.



Obrázek 3.4: Proces modelování

### 3.1.1 FORMULACE PROBLÉMU

Správná formulace problému rozhodne o užitečnosti modelu. Model by neměl být příliš komplikovaný, což nejlépe vystihuje citát A. Einsteina: „Všechno by mělo být tak jednoduché, jak je to jen možné, ale ne jednodušší.“ Čili pro formulaci problému je třeba:

- Modelovat problém a nikoliv systém!
- Vztáhnout chování k referenci. Co vše by měl model zachycovat? Ideálně včetně numerického řešení.
- Určit časový horizont.

### 3.1.2 ZÁKLADNÍ NÁVRH MODELU

Zvolíme vhodný modelovací přístup a přitom se snažíme udržet model stále jednoduchý. Definujeme okrajové podmínky modelu - rozměr modelovaného problému, jak do hloubky, tak do šířky. Vyhledáme vztahy mezi rozpoznávanými prvky a subsystemy modelu. Takové vztahy, kde zvítězí kvalita nad kvantitou. Základní návrh by tedy měl obsahovat:

- výběr základního modelovacího přístupu,
- okraje modelu (extenzivní a intenzivní),
- prvky a subsystemy modelu,
- kvalitativní vztahy (nikoliv kvantitativní).

### 3.1.3 BUDOVÁNÍ MODELU

Ve fázi budování se zaměříme na klíčové prvky a doplníme chybějící části modelu, případně jeho okolí. Stanovíme hodnoty parametrů (odhadem, pozorováním, statistickým měřením, statistickým rozpoznáváním, ...). Abychom zabezpečili simulovatelnost modelu, doplníme jej kvantitativními informacemi. Budování modelu se tedy skládá z:

- reprezentace klíčových prvků,
- hodnot parametrů,
- doplnění chybějících částí a kvantitativní informace,
- zajištění simulovatelnosti.



### 3.1.4 VERIFIKACE A VALIDACE

Rozdíl mezi verifikací a validací modelu je stejný jako při vývoji software, kde verifikace představuje kontrolu vůči specifikaci a to je dokument, podle kterého vývojáři programují. Validace je kontrola vůči zadání od zadavatele (požadavku od klienta). V modelování platí totéž. Během ověřování (verifikace a validace) bychom měli být s to kladně zodpovědět tyto otázky:

- Reprodukují model chování reálného systému?
- Jak se chová model při extrémních podmínkách?
- Koreluje struktura modelu s realitou?
- Je model konzistentní?

Následující obrázek 2.5 zachycující rozdíl mezi verifikací a validací dle Pelanta (2011). Dvojitá vazba validace reálného systému vůči abstraktnímu návrhu a konkrétní realizaci zdůrazňuje iterativnost procesu modelování.



Obrázek 3.5: Rozdíl mezi verifikací a validací

### 3.1.5 SIMULACE A ANALÝZA

Simulace a analýza je nejdůležitější fází. Jejím cílem je spuštění modelu, sledování jeho chování a prostor pro případné korekce. Dále je zdrojem pro experimenty s různými parametry, z jejichž výsledků model důkladně analyzujeme. Testujeme zásahy do modelu a pozorujeme jeho reakce. Mnohdy výše uvedené činnosti končí iterativním návratem do předchozích fází.

### 3.1.6 ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

Prozkoumání výsledků včetně vyhodnocení předchozích simulací a analýz. O úspěšnosti rozhodují odpovědi na tyto otázky:

- Nalezli jsme odpověď na původní problém?
- Lze odvodit z modelování nějaký závěr?
- Poskytla simulace nějaké ponaučení?
- Bylo by vhodné model rozšířit/zjednodušit? Proč a jak?

## 3.2 METODY MODELOVÁNÍ

Když dva lidé modelují stejný problém, bude jejich implementace rozdílná, ať už zanedbatelně či nikoliv, přitom oba docílí totožného chování modelu. Typickým příkladem je tzv. Lotka-Volterra model (Freedman, 1980), který je podmnožinou Kolmogorova<sup>1</sup> modelu, jež se hojně používá pro modelování v ekosystémech. Přístupy k modelování budu demonstrovat později na modelech Lotka-Volterra, plicní ventilace a Hodgkin-Huxley.

### 3.2.1 MATEMATICKÉ A SYSTÉMOVÉ MODELOVÁNÍ

Tyto přístupy k modelování odráží formu interakce uživatele s modelem, než vlastní metodologii tvorby modelu - o té je následující kapitola. V matematickém modelování představuje model systém rovnic a jejich numerické řešení nazýváme simulací. Systémové modelování je reprezentováno grafickou nástavbou pro matematické modelování. Snažíme se zde vyjádřit základní vztahy pomocí grafiky a také o automatické generování diferenciálních rovnic. Přirozeně pak doplnit zbývající rovnice a hodnoty parametrů tak, abychom dosáhli simulovatelnosti.

#### 3.2.1.1 LOTKA-VOLTERRA MODEL

Model nese název po svých autorech, kteří jej definovali nezávisle na sobě. Jedná se o první matematický popis, který reprezentuje problém druhové koexistence. Je modelem popisujícím populační dynamiku mezi lovcem a kořistí. Odtud i zobecněný název modelu - „lovec-kořist“ či „predátor-kořist“. Oba matematici zkoumali různé ekosystémy, ale jejich chování bylo a je stejné.

Volterra<sup>2</sup> měl za úkol (Goodstein, 2007) vysvětlit údaje o prodeji ryb (včetně procentuálního zastoupení druhů ryb a jejich predátorů ) nashromážděné za období 1914-1923. Došel k těmto závěrům:

- V období 1. světové války byl razantně omezen rybolov. V tomto důsledku vzrostla populace predátorů a mezi lovcem a kořistí panovala rovnováha.
- V bez válečném období nastala renesance rybolovu. Důsledkem je přerušení rovnováhy a úbytek predátorů.

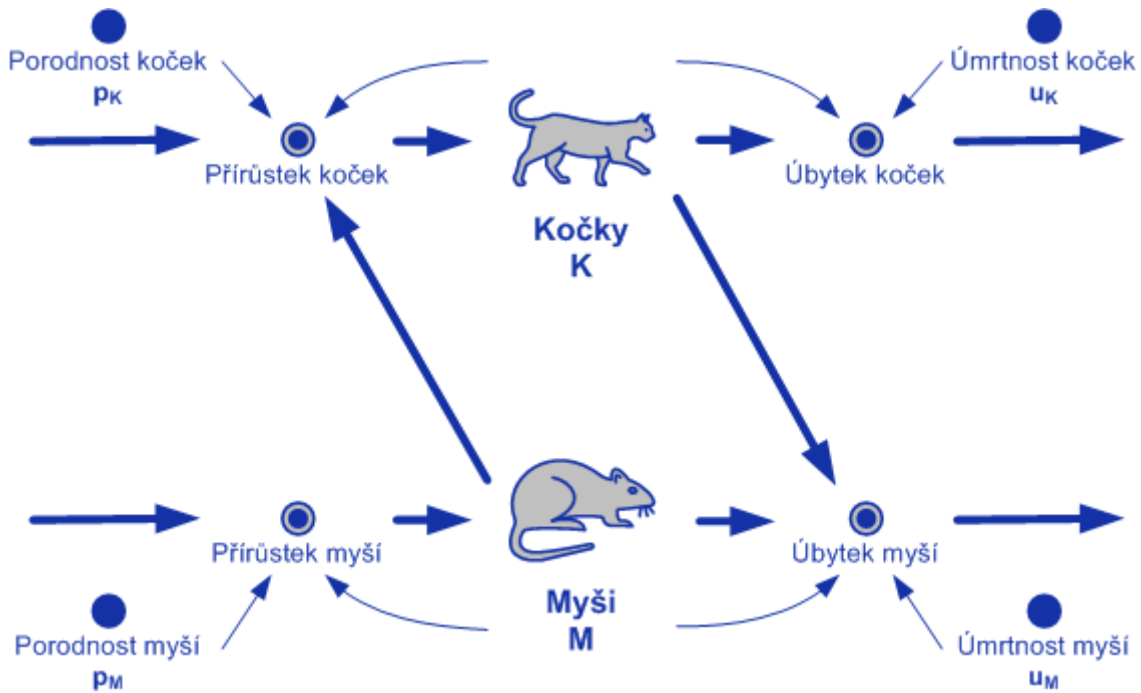
Lotka<sup>3</sup> zachytil stejný problém (Kingsland, 1985), který však demonstroval na vztahu býložravec-potrava. Následuje obrázek reprezentující systémový model, kde lovci jsou kočky a kořistí myši.

---

<sup>1</sup> Andrej Nikolajevič Kolmogorov (1903-1987), ruský matematik.

<sup>2</sup>Vito Volterra (1860-1940), italský matematik.

<sup>3</sup> Alfred James Lotka (1880-1949), americký matematik, fyzik a biolog.



Obrázek 3.6: Systémový model lovec-kořist

Matematický model koček a myši, který představuje druhý přístup k modelování, lze vyjádřit dvěma diferenciálními rovnicemi.

$$\text{Změna populace koček} \quad \frac{dK}{dt} = p_K \cdot K \cdot M - u_K \cdot K \quad (3.1)$$

$$\text{Změna populace myši} \quad \frac{dM}{dt} = p_M \cdot M - u_M \cdot K \cdot M \quad (3.2)$$

Lotka-Volterra model má dva předpoklady:

1. Lovci jsou plně závislí na své kořisti (jediný zdroj potravy).
2. Kořist má nevyčerpatelné možnosti potravy (ohrožována pouze lovci).

Populace koček je tedy závislá na myších jako na svém jediném zdroji potravy. Pro myší populaci představují kočky jediné nebezpečí. Z rovnic (3.1) a (3.2) vidíme, že obecná změna populace  $P$  je dána rozdílem porodnosti  $p$  a úmrtnosti  $u$ .

$$\frac{dP}{dt} = p \cdot P - u \cdot P \quad (3.3)$$

Vztah (3.3) lze dále zjednodušit, když si definujeme obecný rozdíl  $r = p - u$ .

$$\frac{dP}{dt} = r \cdot P \quad (3.4)$$

Pokud nebude existovat lovec, populace kořisti se bude rozrůstat. Dosazením  $K=0$  do vztahu (3.2) získáme exponenciální nárůst populace myši.

$$\frac{dM}{dt} = p_M \cdot M \quad (3.5)$$

Předpoklad omezení růstu populace myší, je pouze při zahrnutí predátorů - koček - do modelu. Stanovíme koeficient predace, čili jak moc budou kočky hladové. K uzavření modelu jsou nezbytné doplnit dvě podmínky:

- Míra střetu lovce s kořistí je úměrná počtu jedinců v obou populacích.
- Pevný poměr těchto střetů způsobí vyhynutí kořisti.

Tyto podmínky vedou k závěru, že pokles růstu populace kořisti je přímo úměrný součinu populace lovců a kořisti. Popsáno vztahem (3.2).

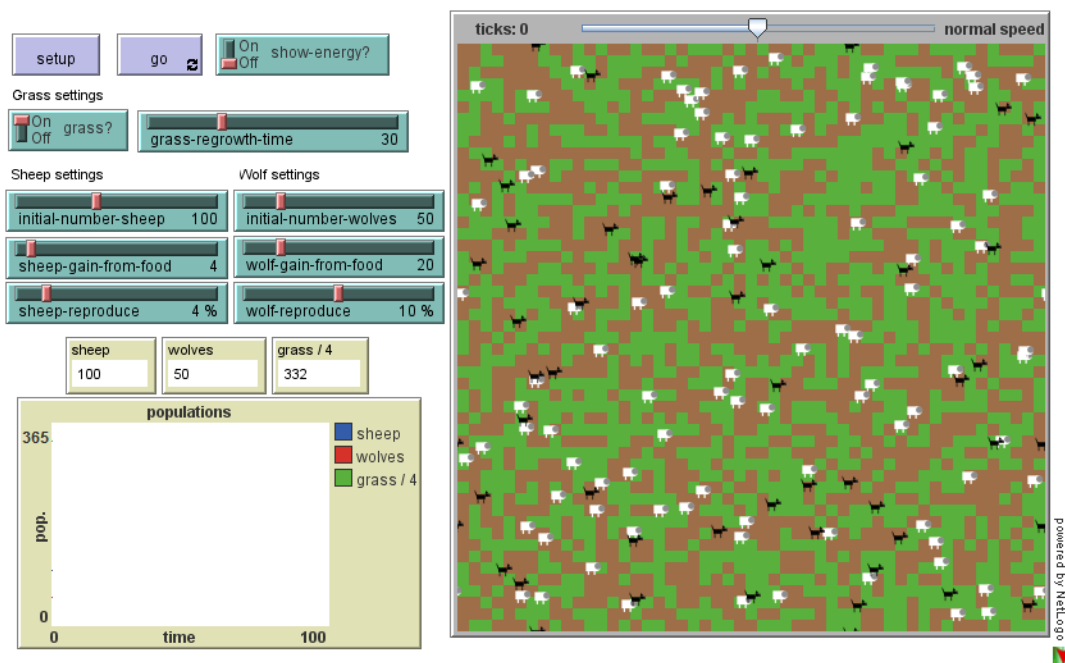
Pokud nebude existovat kořist, populace lovců bude vymírat. Dosazením  $M=0$  do vztahu (3.1) získáme exponenciální pokles kočičí populace.

$$\frac{dK}{dt} = -u_K \cdot K \quad (3.6)$$

Mějme přitom na paměti, že přirozená změna růstu populace se skládá z míry porodnosti  $p$  a míry úmrtnosti  $u$ . S nedostatkem potravy klesá porodnost. Naopak při dostatku potravy je porodnost koček závislá na úmrtnosti myší. Tento závěr vyjadřuje vztah (3.1). Detailnější důkazy včetně podrobnějšího vysvětlení např. v (Brauer, et al., 2000) nebo (Freedman, 1980).

### 3.2.1.2 SIMULACE MODELU LOTKA-VOLTERRA

On-line simulace je k dispozici na webu Northwestern University z Chicaga (Wilensky, 1997). Tamější model popisuje problém mezi ovci a vlky. Navíc ovce mají jako zdroj obživy trávu, jejíž růst či obnovování může uživatel regulovat. Po spuštění appletu z webu <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/WolfSheepPredation> má uživatel k dispozici takovéto grafické rozhraní (Obrázek 3.7).



Obrázek 3.7: Model vlci-ovce

V modelu jsou tři objekty:

- vlci, ovce a tráva.

Mezi parametry ovlivňující chování každého z objektů patří:

- doba regenerace trávy,
- počáteční stavy zvířat,
- potravní potřeby zvířat,
- míra reprodukce zvířat.

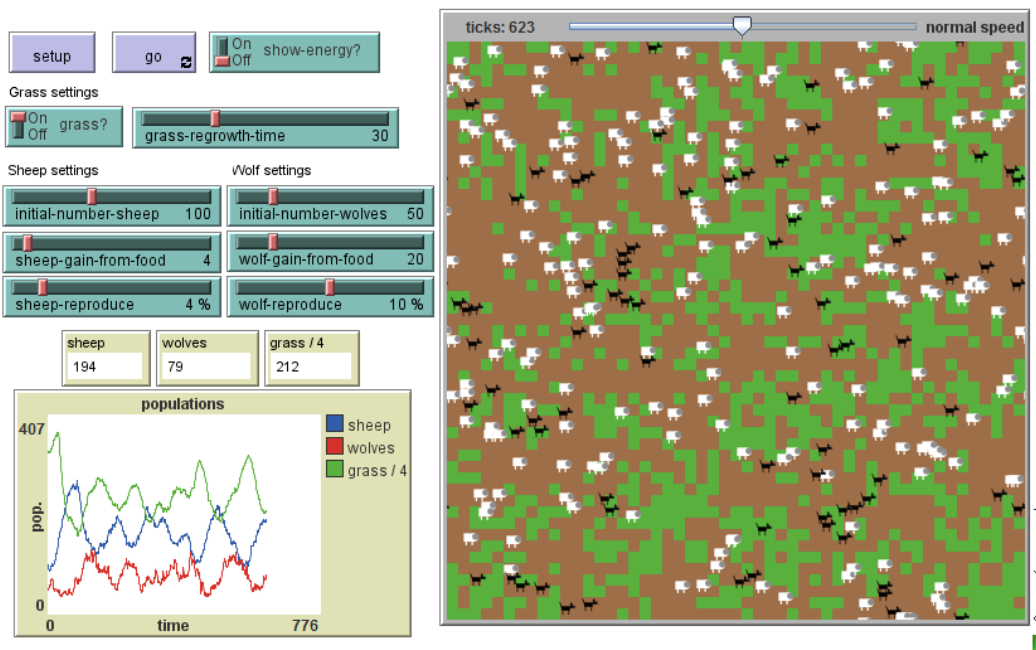
Závěry? S rostoucí mírou reprodukce kořisti vznikají tyto následky:

- růst populace kořisti, která způsobí i růst populace lovců,
- pokles periody jednotlivých cyklů (počty populací rychleji oscilují).

S rostoucím koeficientem predace (rostoucí úmrtností kořisti) jsou následky odlišné:

- Nedostatek kořisti způsobuje vyhynutí lovců. Nedostatek lovců stimuluje růst populace kořisti. Vysoká míra predace v době nízkých počtů kořisti má za následek její přemnožení.
- Růst periody jednotlivých cyklů (počty populací pomaleji oscilují).

Graficky lze získat obdobné průběhy jako na níže uvedeném obrázku 3.8. Lze si povšimnout i oscilujících stavů populací, jak na obrázku, tak i numericky.



Obrázek 3.8: Simulace modelu vlci-ovce

Applet, který tvoří grafickou roušku modelu, dokáže nenáročným způsobem zpřístupnit problém. Poskytuje dostatečný prostor pro experimentování s parametry, pro vyvození závěrů a v neposlední řadě poskytuje efekt poučení (Kofránek, 2010).

V kapitole 3.2.1 jsem definoval dva přístupy, kterými lze modelovat problém - buď matematicky, nebo systémově. Systémové modelování tvoří vlastně grafickou nástavbu nad modelováním matematickým. Pokud se přesuneme o úroveň výš, lze členit přístup k modelování na:

- kauzální,
- akauzální.

A právě toto členění tvoří fundament pro modelování!

### 3.2.2 KAUZÁLNÍ MODELOVÁNÍ

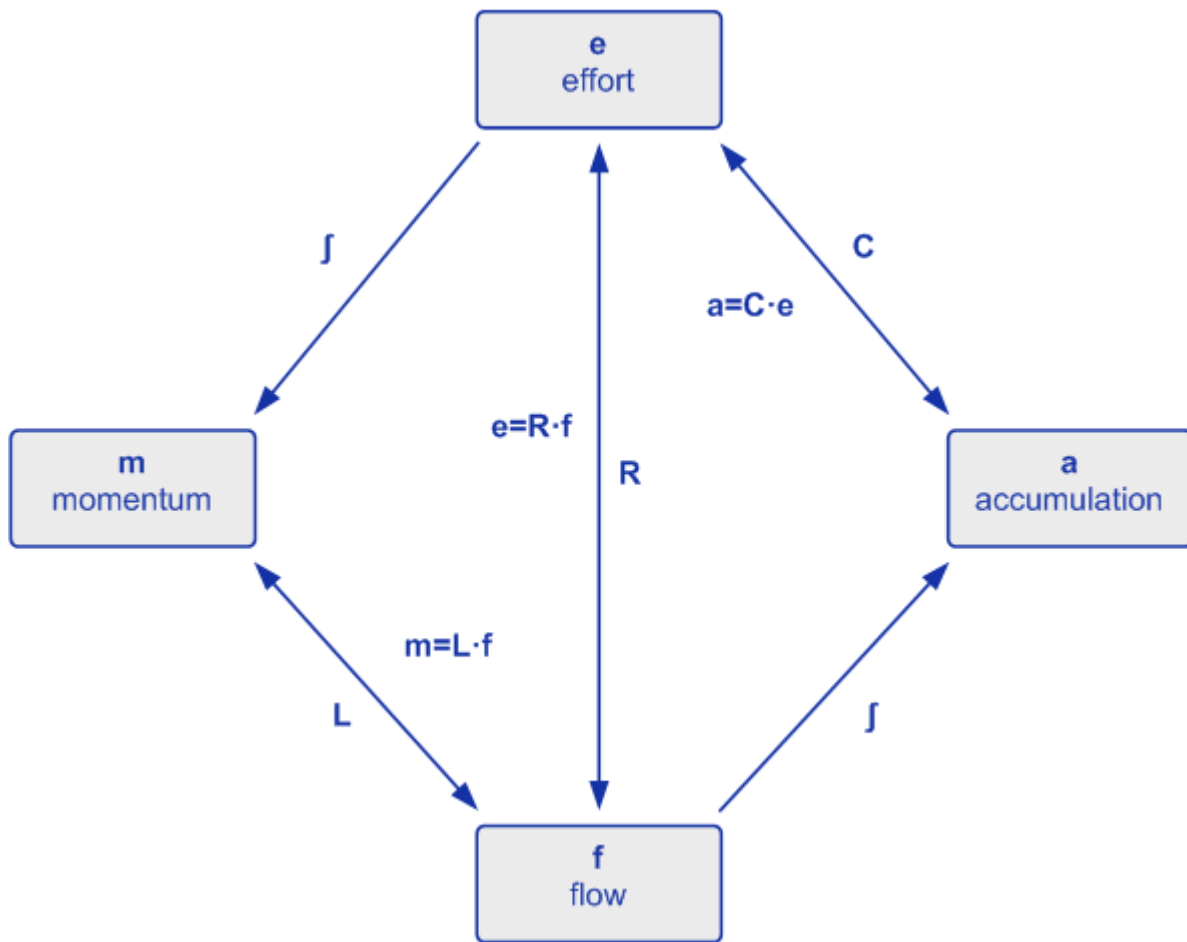
Očima vývojáře lze model chápat jako spojení jednotlivých bloků, z nichž každý realizuje konkrétní funkci. Blok zpracuje vstupní informaci a výsledkem je informace výstupní. Na rozhraní jednotlivých bloků existují propojky či konektory pro skládání do větších celků. Propojením většího počtu bloků vzniká model. Díky propojkám zabezpečíme přenos informací uvnitř modelu a ten pak pro každý vstupní údaj vytvoří údaj výstupní. Hovoříme o kauzálním či blokově orientovaném modelování a pro tuto činnost používáme blokově orientované nástroje (např. Simulink). Model pak zobrazuje spíše postup výpočtu, než vlastní strukturu modelované reality. Při modelování složitých systémů se pod touto strukturou vlastní fyzikální struktura modelované reality často ztrácí.

### 3.2.3 AKAUZÁLNÍ MODELOVÁNÍ

V poslední době se pro modelování komplexních systémů počínají uchycovat nástroje s deklarativní tvorbou modelu. O struktuře výpočtu se stará příslušné modelovací prostředí a překladač. Hovoří se proto o akauzálním modelování. Jednotlivé části modelu vyjádříme matematickými rovnicemi namísto algoritmu řešení těchto rovnic v kauzálním popisu. Deklarace proměnných je silnou zbraní akauzálního přístupu oproti blokově orientovaným jazykům, kde musíme definovat způsob výpočtu jednotlivých proměnných.

Vytvoření modelu akauzálním způsobem věrohodně reprezentuje modelovanou fyzikální realitu. Lépe než propojené bloky v Simulinku. Příčinou toho jsou zobecnělé vlastnosti reálného světa, kde hrají nezastupitelnou roli:

- zobecněné úsilí,
- zobecněný tok,
- zobecněná akumulace,
- zobecněná hybnost.



Obrázek 3.9: Zobecněné vlastnosti akauzálního prostředí

- e - zobecněné úsilí - v elektrotechnice vyjadřuje napětí, v mechanice sílu, v hydraulice tlak atd.
- f - zobecněný tok - v elektrotechnice vyjadřuje proud, v mechanice rychlost, v hydraulice průtok, v termodynamice teplotní tok.
- m - zobecněná hybnost (inertance) - integrál zobecněného úsilí vyjadřující kinetickou energii. V elektrotechnice představuje potenciál nutný ke změně elektrického proudu (indukce). V hydraulice představuje změnu rychlosti proudu úměrnou rozdílu tlaků (průtočnou hybnost).
- a - zobecněná akumulace - integrál zobecněného toku. V elektrotechnice reprezentuje náboj, v mechanice natažení pružiny, v hydraulice objem tekutiny a v termodynamice naakumulované teplo.
- R, L a C jsou konstantami úměrnosti mezi jednotlivými zobecněnými systémovými vlastnostmi. Vyjadřují např. v elektrotechnice rezistivitu, induktanci či kapacitanci.

### 3.3 MODELICA

Moderním simulačním jazykem, který je přímo postaven na akauzálním zápisu modelů je Modelica (Fritzon, 2003). Jeho kořeny sahají do Švédska, kde byl původně vyvinut a v dnešní době je dostupný v několika komerčních verzích i jako open-source. Modelica je standardizovaný modelovací jazyk, jehož vývoj zařizuje mezinárodní organizace Modelica Association (<http://www.modelica.org>) a o rozvoj open verze jazyka (OpenModelica) se stará Open Source Modelica Consortium (<http://www.openmodelica.org/>).

V jazyce Modelica existuje standardní knihovna nejrůznějších tříd pro modelování elektrických, mechanických, termodynamických a hydraulických objektů reálného světa. Na trendy rozvoje akauzálního modelování reagoval i Mathworks vytvořením toolboxů Simscape a návazných aplikačních knihoven pro modelování elektrických obvodů, mechanických a hydraulických systémů (<http://www.mathworks.com>).

V prostředí jazyka Modelica se model skládá z dílčích komponent, které jsou opatřeny akauzálními konektory pro výměnu vstupně výstupních informací. Modelica pak pracuje s propojenými komponenty (skrze konektory), které představují instance jednotlivých tříd. Na rozdíl od implementace třídy v jiném objektově orientovaném jazyku (C#, Java a další), má třída v Modelice navíc zvláštní sekci - equation, kde definujeme rovnice. Rovnice nemají charakter přiřazení (tj. uložení výsledku výpočtu přiřazovaného příkazu do dané proměnné), ale definují vztah mezi proměnnými, tak jak jsme zvyklí z matematiky či fyziky.

Instance tříd - komponenty - lze v Modelice propojovat prostřednictvím přesně definovaných rozhraní – konektorů. Konektory vytvářejí instance konektorových tříd, v nichž se definují proměnné, používané pro propojení. Propojování konektorů je povoleno pouze stejným konektorovým třídám (v nichž se tak mohou propojovat proměnné patřící k ekvivalentním typům). Propojení je odolné vůči chybám a zamezuje tak vzniku chyb, které se objeví během verifikace modelu. Ještě užitečnější je, že propojením komponent dochází k vzájemnému propojení soustav rovnic. Konektor také zajišťuje distribuci proměnných do komponent, které tu či kterou proměnnou obsahují. Tak jako v elektrotechnice odpovídá napětí na společné svorce 1. Kirchhoffovu zákonu (metoda uzlových napětí), tak i v modelice propojením více komponent v jednom bodě nabývají proměnné stejných hodnot. Ale modelica umí i 2. Kirchhoffův zákon. V konektoru lze definovat, že některé proměnné budou vyjadřovat tok (*flow*). Algebraický součet všech *flow* proměnných bude roven nule. Tzn., že hodnoty *flow* proměnných budou ve všech komponentách, jež jsou spojeny do jednoho bodu, nastaveny tak aby jejich přítok odpovídal odtoku. *Flow* proměnná přidává do konektory vzniknuvší soustavy rovnic požadavek na nulový algebraický součet této proměnné.

Pokud shrneme výše uvedené, tak implementovaná realita propojená komponenty se řídí Kirchhoffovými zákony. Hodnota *flow* proměnné musí v bodě propojení odpovídat 2. Kirchhoffovu zákonu - proud se nemůže v propojení akumulovat ani ztrácet (metoda



smyčkových proudů) a pro ostatní proměnné musí ve společném propojovacím bodě platit rovnost dle 1. Kirchhoffova zákona (metoda uzlových napětí). Propojením komponent v Modelice nedefinujeme postup výpočtu, ale modelovanou realitu. Způsob řešení rovnic pak "necháváme strojům".

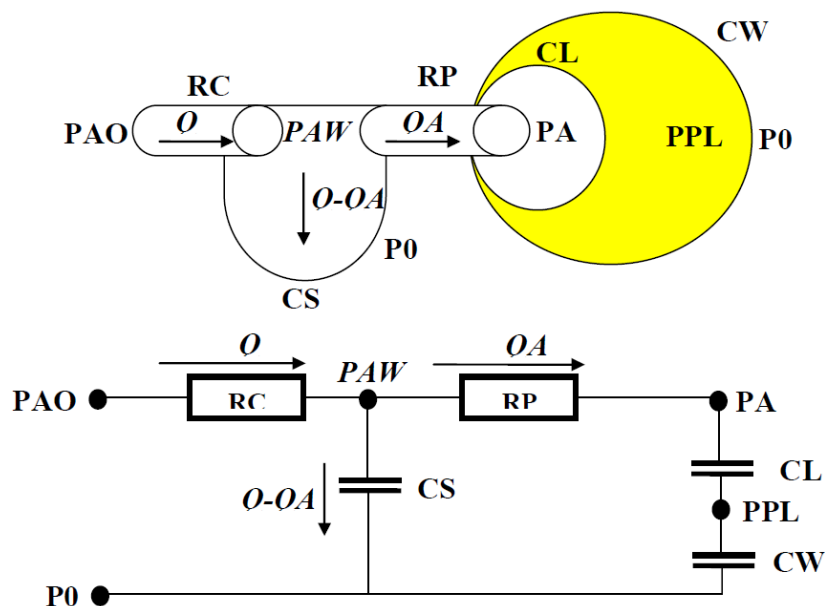
### 3.4 SROVNÁNÍ KAUZÁLNÍHO A AKAUZÁLNÍHO PŘÍSTUPU

Pro ilustraci rozdílu mezi modelováním fyziologické reality v blokově orientovaných nástrojích a v Modelice uvádím model jednoduché mechaniky plicní ventilace a implementaci Hodgkin-Huxley modelu buněčné membrány (Hodgkin, et al., 1952).

#### 3.4.1 MODEL MECHANIKY PLICNÍ VENTILACE

Představme si schematicky jednoduchý model mechaniky plic (Kofránek, et al., 2008), tak jako na níže uvedeném obrázku 3.10. Zjednodušeně si lze plíce představit jako tři vaky propojené dvěma trubicemi. Plíce jsou připojeny k ventilátoru umělé plicní ventilace, který periodicky vhání tlakem  $PAO$  vzduch do plic.  $P0$  je tlak okolní atmosféry. Proud vzduchu  $Q$  proudí skrze horní cesty dýchací a jejich odpor je  $RC$ . Z horních cest dýchacích postupuje vzduch dále dolními dýchacími cestami až do alveolů. Odpor dolních dýchacích cest je  $RP$ , tlak v centrálních partiích dýchacích cest (rozhraní horních a dolních dýchacích cest) je  $PAW$ , tlak v alveolech je  $PA$ .

Vzduch roztahuje plicní alveoly, jejichž poddajnost je  $CL$  (jako celková poddajnost plic). Mezi plícemi a hrudním košem se nachází interpleurální dutina. Tlak v ní je  $PPL$ . Při umělé plicní ventilaci, kdy je pod tlakem vháněn vzduch do plic, se ještě musí roztáhnout hrudník – poddajnost hrudníku je  $CW$ . Malá část vzduchu, která se nedostane až do alveolů, pouze roztahuje dýchací cesty – jejich poddajnost je  $CS$  (hovoříme o tzv. prodýchávání mrtvého prostoru) (Kofránek, et al., 2008).



Obrázek 3.10: Model plicní mechaniky v hydraulické a elektrotechnické doméně

Pro model plicní mechaniky v elektrotechnické doméně lze sestavit tyto rovnice, které budou respektovat Ohmův zákon.

$$PAW - PA = RP \cdot QA \quad (3.7)$$

$$PAO - PAW = RC \cdot Q \quad (3.8)$$

Vztah mezi poddajností, tlakovým gradientem a objemem (určený jako integrál průtoku) zachycují tyto rovnice:

$$PA - PPL = \frac{1}{cL} \int QA \, dt \quad (3.9)$$

$$PPL - P0 = \frac{1}{cW} \int QA \, dt \quad (3.10)$$

$$PAW - P0 = \frac{1}{cS} \int (Q - QA) \, dt \quad (3.11)$$

Zobecníme-li znění 2. Kirchhoffova zákona, tak součet všech tlaků (napětí) podél uzavřené smyčky musí být rovný nule. Čili ve smyčce podél uzlu PAW a podél uzlu PAO musí platit:

$$(PAW - PA) + (PA - PPL) + (PPL - P0) + (P0 - PAW) = 0 \quad (3.12)$$

$$(PAO - PAW) + (PAW - P0) + (P0 - PAO) = 0 \quad (3.13)$$

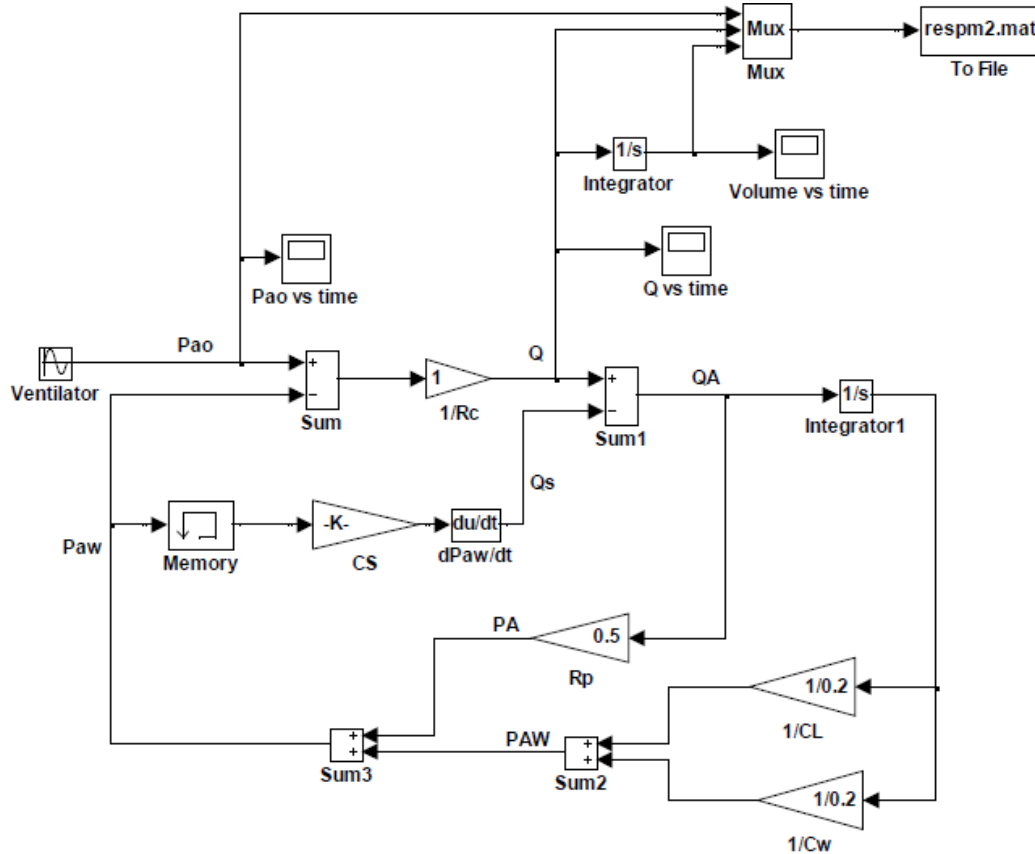
Dosazením vztahů (3.7) - (3.11) do rovnic (3.12) - (3.13) získáme finální soustavu rovnic pro model plicní ventilace:

$$RP \cdot QA + \left( \frac{1}{cL} + \frac{1}{cW} \right) \int QA \, dt - \frac{1}{cS} \int (Q - QA) \, dt = 0 \quad (3.14)$$

$$Q \cdot RC + \frac{1}{cS} \int (Q - QA) \, dt + (P0 - PAO) = 0 \quad (3.15)$$

### 3.4.1.1 IMPLEMENTACE I. MODELU MECHANIKY PLICNÍ VENTILACE V SIMULINKU

Implementací modelu v prostředí Simulink musíme přesně vyjádřit postup výpočtu ze vstupních proměnných na výstupní. Spočítáme-li reakci toku vzduchu do/z plic  $Q$  na vstup – tj. na změny tlaku na začátku dýchacích cest  $PAO$  způsobované aparátem umělé plicní ventilace – bude výpočet modelu v Simulinku vypadat jako na obrázku níže.



Obrázek 3.11: Implementace v prostředí Simulink

Implementaci modelu lze i zjednodušit. Nejprve rovnice (3.14) a (3.15) převedeme na diferenciální rovnici, kde je vstupní proměnná  $PAO$  a výstupní  $Q$ :

$$\frac{d^2 PAO}{dt^2} + \frac{1}{RP \cdot CT} \cdot \frac{d PAO}{dt} = RC \cdot \frac{d^2 Q}{dt^2} + \left( \frac{1}{CS} + \frac{RC}{RP \cdot CT} \right) \cdot \frac{dQ}{dt} + \frac{1}{RP \cdot CS} \cdot \left( \frac{1}{CL} + \frac{1}{CW} \right) \cdot Q \quad (3.16)$$

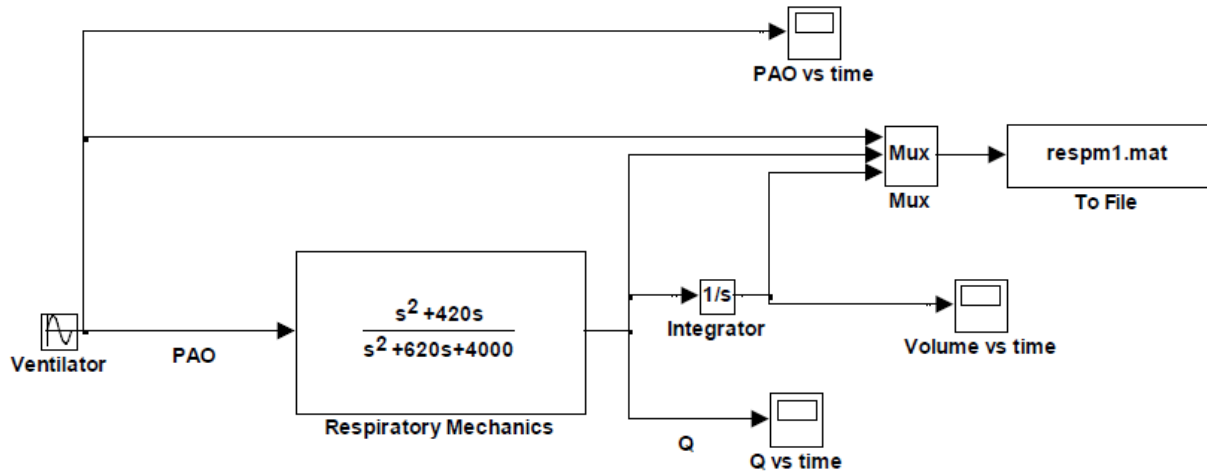
Vyčíslením parametrů odporů [cm H<sub>2</sub>O/L/sec] a poddajností [L/cmH<sub>2</sub>O], kde  $RC=1$ ;  $RP=0,5$ ;  $CL=0,2$ ;  $CW=0,2$ ;  $CS=0,005$  (Kofránek, et al., 2008) se rovnice (2.16) zjednoduší:

$$\frac{d^2 PAO}{dt^2} + 420 \cdot \frac{d PAO}{dt} = \frac{d^2 Q}{dt^2} + 620 \cdot \frac{dQ}{dt} + 4000 \cdot Q \quad (3.17)$$

Aplikujeme Laplaceovu transformaci na rovnici (3.17) a získáme:

$$\frac{Q(s)}{PAO(s)} = \frac{s^2 + 420s}{s^2 + 620s + 4000} \quad (3.18)$$

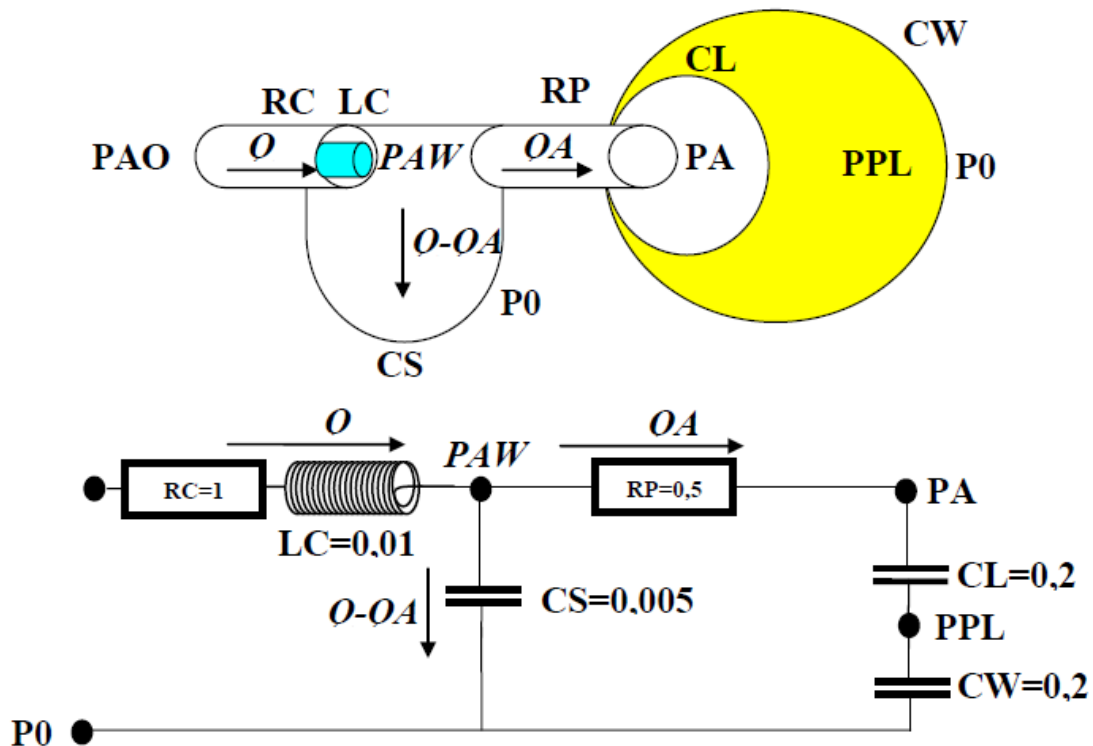
Použitím Laplaceovy transformace dokážeme výsledný model v Simulinku značně zjednodušit. Viz obrázek 3.12. Velkou nevýhodou je nepružnost použité transformace. Při jakékoli změně transformační funkce je nutné ji určit znova a i výsledný model dozná proměn.



Obrázek 3.12: Zjednodušený model plicní mechaniky v prostředí Simulink

### 3.4.1.2 IMPLEMENTACE II. MODELU MECHANIKY PLICNÍ VENTILACE V SIMULINKU

Předchozí model mírně zesložitíme tak, že budeme uvažovat inerci vzduchu v horních dýchacích cestách, tak jako na obrázku 3.13. Cílem je demonstrovat nepružnost blokově orientovaného přístupu, kdy malá změna modelované reality promění celý postup výpočtu, který zastírá modelovaný problém.



Obrázek 3.13 Model mechaniky plicní ventilace včetně inerce ve dvou doménách

Oproti předchozímu modelu uvažujeme navíc inertní element, kde  $LC=0,01$  [cm H<sub>2</sub>O s<sup>2</sup> L<sup>-1</sup>]:

$$LC = \frac{\Delta P}{\frac{dQ}{dt}} \quad \rightarrow \quad \Delta P = LC \frac{dQ}{dt} \quad (3.19)$$

kde  $\Delta P$  je tlakový gradient  $dQ/dt$  je zrychlení průtoku. Místo soustavy (3.14) - (3.15) získáme:

$$RP \cdot \frac{dQA}{dt} + \left( \frac{1}{c_L} + \frac{1}{c_W} \right) \cdot QA - \frac{1}{c_S} \int (Q - QA) dt = 0 \quad (3.20)$$

$$RC \cdot \frac{dQ}{dt} + \frac{1}{c_S} (Q - QA) + \frac{dP_0}{dt} - \frac{dPAO}{dt} = 0 \quad (3.21)$$

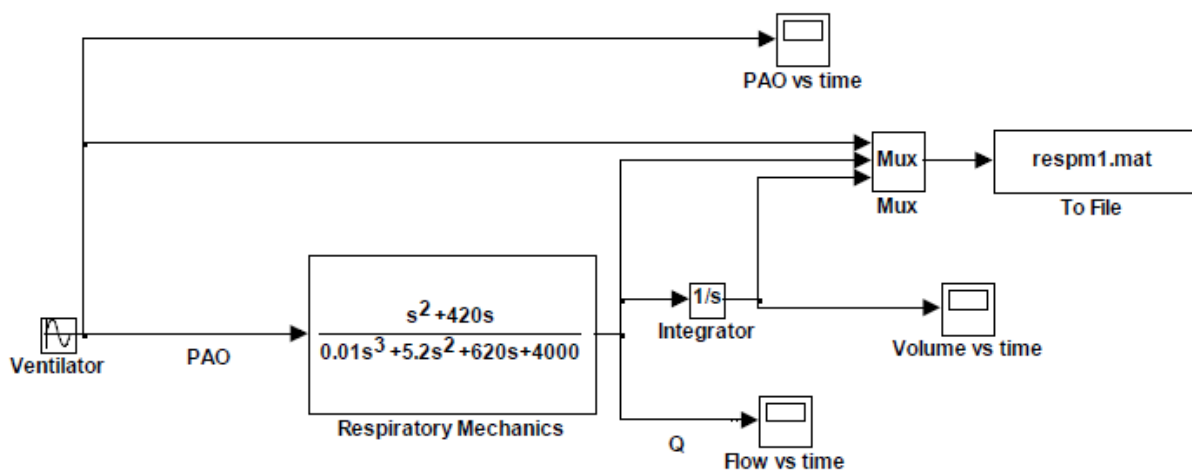
Místo vztahu (3.17) dostaneme:

$$\frac{d^2 PAO}{dt^2} + 420 \cdot \frac{d PAO}{dt} = 0,01 \cdot \frac{d^3 Q}{dt^3} + 5,2 \cdot \frac{d^2 Q}{dt^2} + 620 \cdot \frac{dQ}{dt} + 4000 \cdot Q \quad (3.22)$$

Z Laplaceovy transformace vztahu (3.22) získáme:

$$\frac{Q(s)}{PAO(s)} = \frac{s^3 + 430s}{0,01s^3 + 5,3s^2 + 630s + 4000} \quad (3.18)$$

Model v Simulinku zjednodušený Laplaceovou transformací vypadá následovně.

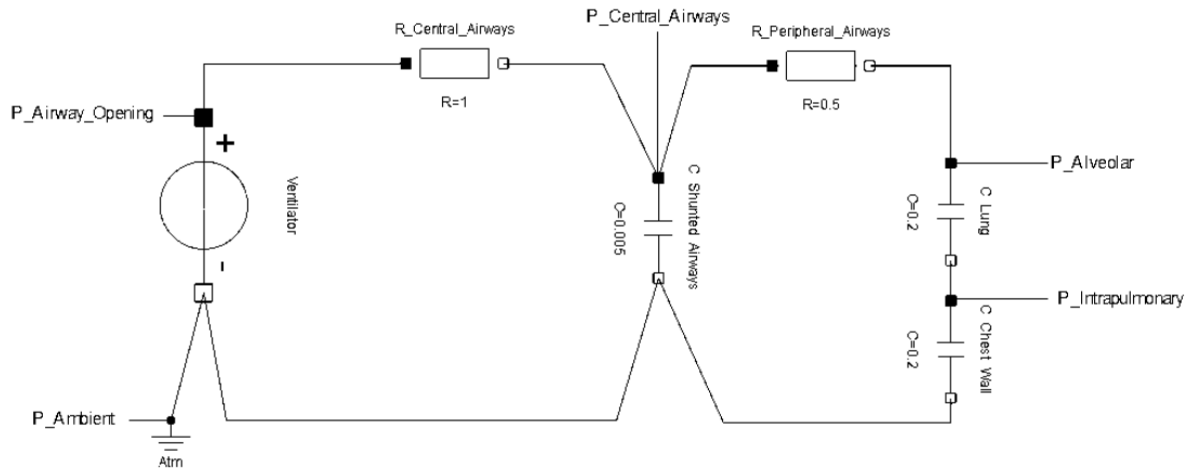


Obrázek 3.14: Zjednodušený model plicní mechaniky včetně inerce v prostředí Simulink

I malá změna v modelu, v podobě přidání inerčního elementu, si vynutí k pečlivému propočtu a změně struktury modelu. Zásadní změnou modelu by bylo uvažování spontánního dýchání oproti ilustrované umělé plicní ventilaci. Vstupem modelu pak nebude tlak  $PAO$  vytvářený respirátorem umělé plicní ventilace, ale například poddajnost hrudní stěny  $CW$ . Cyklickou změnou poddajnosti můžeme modelovat funkci dechových svalů. Jak je vidět na obou modelech plicní ventilace - jejich implementace v Simulinku je zaměřená na algoritmus výpočtu, pod nímž se ztrácí struktura modelovaného problému.

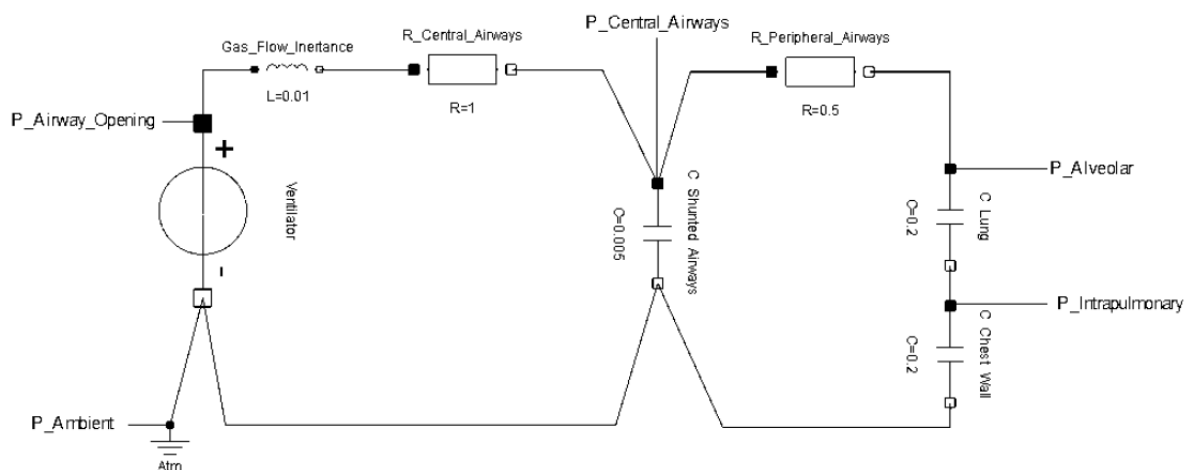
### 3.4.1.3 IMPLEMENTACE I. MODELU MECHANIKY PLICNÍ VENTILACE V MODELICE

Model implementovaný v Modelice mnohem lépe vystihuje fyzikální realitu modelovaného světa než propojená bloková schémata v Simulinku. Schéma z obrázku 3.10 můžeme v Modelice vyjádřit, pomocí knihoven nejrůznějších domén pro modelování, velmi přímočaře. Vymodelování vztahů odporu, tlakového gradientu a průtoku podle rovnic (3.7) - (3.8) a vztahů pro poddajnost, tlak a průtok podle rovnic (3.9) - (3.11) vypadá v Modelice takto:



Obrázek 3.15: Implementace modelu plicní mechaniky v prostředí Modelica

Modifikace modelu, dle obrázku 3.13 a rovnice (3.19), přidáním inerčního elementu je snadná.



Obrázek 3.16: Implementace modelu plicní mechaniky včetně inerce v prostředí Modelica

V tomto případě stačí pro rychlé sestavení modelu použít vizuální komponenty elektrických obvodů. Uživatelé však nic nebrání v tvorbě vlastních ikon, reprezentujících jednotlivé odporové, kapacitní a inerční elementy v plicích. Ale nejsou to jen obrázkové ikonky, které dělají Modelicu zajímavou.

Modelica je především objektově orientovaný jazyk, kde si můžeme vytvářet vlastní třídy a využívat jejich instance při tvorbě dalších tříd, nebo využívat dědičnost a vytvářet další

odvozené třídy. To podstatně zjednodušuje tvorbu modelů a podporuje znovu použitelnost definovaných tříd a vytváření specializovaných knihoven. Můžeme např. vytvořit speciální třídy, s jejichž pomocí lze modelovat toky kyslíku a oxidu uhličitého, třeba i s uvažováním vazby kyslíku na hemoglobin, přeměny CO<sub>2</sub> na bikarbonát, vlivem acidobazické rovnováhy na přenos krevních plynů apod. a tyto třídy umístit do speciální knihovny, kterou lze využívat při modelování přenosu krevních plynů a acidobazické rovnováhy v nejrůznějších modelech.

Fyziologické systémy jsou komplexní a hierarchické. V blokově orientovaných jazycích, např. v Simulinku, řada vztahů ve fyziologických systémech vede k nutnosti řešení implicitních rovnic. V Modelice stačí tyto rovnice zapsat do speciální sekce „Equations“ a o jejich řešení se nemusíme explicitně starat. Proto akauzální popis vztahů mnohem lépe odráží princip modelované reality a modely jsou snadno čitelné. Tato průzračnost modelu má za následek i jeho menší náchylnost k chybám. Modelica je velice vhodným prostředím pro modelování procesů ve fyzikálním světě a proto se čím dál tím více využívá zejména v průmyslu. V biologických a fyziologických systémech se začíná využívat (vzhledem k relativní novosti jazyka) teprve v poslední době.

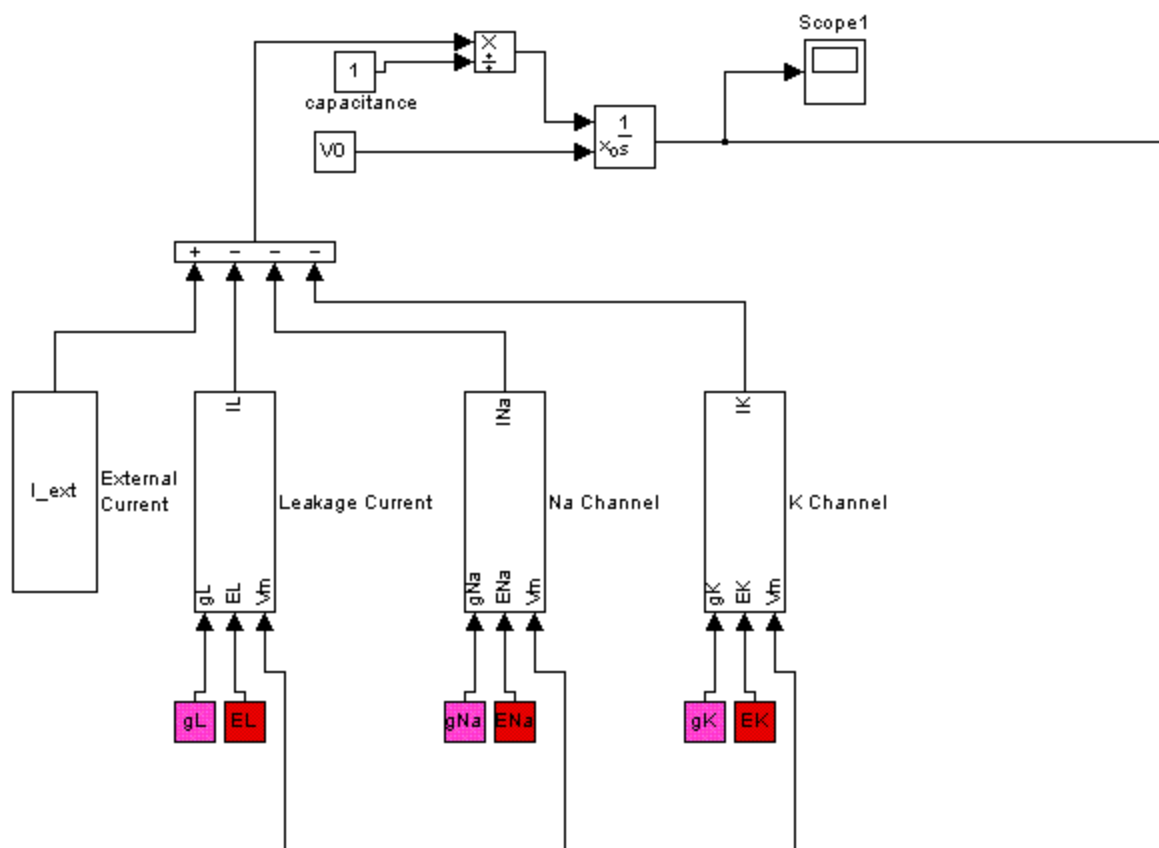
### 3.4.2 HODGKIN-HUXLEY MODEL VZRUŠIVÉ MEMBRÁNY NEURONU

Model vysvětluje šíření nervového vzruchu depolarizací buněčné membrány pomocí spojení dvou fyzikálních domén – elektrické a chemické. Díky studii vodivosti membránových kanálků, v závislosti na čase a aktuálním membránovém napětí, model popisuje průběh elektrického proudu, který vzniká tokem sodíkových a draselných iontů přes membránu. Tento elektrický proud má následně vliv na aktuální elektrické napětí. V klidovém stavu je vnitřek buněčné membrány záporně nabitý. Negativně nabitě bílkoviny nemohou procházet membránou buněk a zůstávají na vnitřní straně membrány. Ionty draslíku a sodíku jsou (díky sodíko-draselné pumpě) nerovnoměrně distribuovány mezi buňkou a jejím okolím – uvnitř buňky je vzhledem k okolí buňky vysoká koncentrace draslíku a nízká koncentrace sodíku. Přesun iontů může probíhat pouze prostřednictvím iontových kanálků. Na pohyb iontů má vliv koncentrační a elektrický gradient – za klidového stavu je membrána buňky negativně nabitá a koncentrace sodíku je mimo buňku mnohem větší než uvnitř. Sodík je tlačěn do buňky jak elektrickým tak i koncentračním gradientem. U draslíku oba gradienty působí proti sobě, převažuje však gradient koncentrační (a draslík má tudíž tendenci buňku opouštět). Jakým způsobem je možné porovnat chemický a koncentrační gradient? Řešení skýtá Nernstova rovnice. Rozdíly v koncentracích se pomocí ní převádějí na membránové napětí, které je potřebné na udržení jejich rozdílné koncentrace na obou stranách membrány. Tyto koncentrační rozdíly v modelu vytvářejí jakési zdroje napětí pro konkrétní ionty. Pokud je rozdíl Nernstova mínus aktuálního napětí pro kationt větší než nula, pak je kationt tlačěn do buňky. O udržování koncentračních rozdílů draslíku a sodíku v buňce a mimo buňku se stará z dlouhodobého hlediska sodíko-draselná pumpa (Na-K-ATPáza), která nepřetržitě čerpá sodík z buňky a draslík do buňky. Její funkčnost a změna koncentrací sodíku a

draslíku je však v tomto modelu zanedbaná a koncentrace jsou považovány za neměnné a koncentrační rozdíly díky (Nernstově rovnici) vytvářejí zdroj napětí +40 mV pro sodík a -87 mV pro draslík.

Náboj akumulovaný na membráně je typickým příkladem kondenzátoru, kde je nevodivá buněčná membrána jako médium, které odděluje dvě nabitě plochy. Toky sodíku a draslíku skrze příslušné kanálky však závisejí na permeabilitě kanálků, která je v klidovém stavu mnohem nižší pro sodík než pro draslík. Permeabilitu kanálků ovlivňuje membránové napětí. Pokud membránové napětí vzroste z klidového (záporného) napětí na určitou hraniční hodnotu, začnou se na malý okamžik otevírat sodíkové kanálky. Proud sodíkových iontů vtrhne do buňky, stáhne negativní polaritu akumulovanou na membráně a na malý okamžik způsobí akumulaci na opačnou polaritu. Jinak řečeno - „vybije negativně nabitý membránový kondenzátor“ - a dokonce ho na okamžik nabije na opačnou (kladnou) polaritu - hovoříme o depolarizaci a vzniku akčního potenciálu. Zároveň se sodíkové kanálky začnou vlivem změny napětí opět uzavírat a zabezpečí, že se koncentrace iontů v buňce prakticky nezmění. Současně dojde ke změně permeability pro draselné kanálky a draslík má tendenci rychleji opouštět buňku. Proud kladných draselných iontů ve směru z buňky ven opět nabije „membránový kondenzátor“ na klidovou zápornou hodnotu.

### 3.4.2.1 IMPLEMENTACE HODGKIN-HUXLEY MODELU V SIMULINKU



Obrázek 3.17: Hodgkin-Huxley model v Simulinku

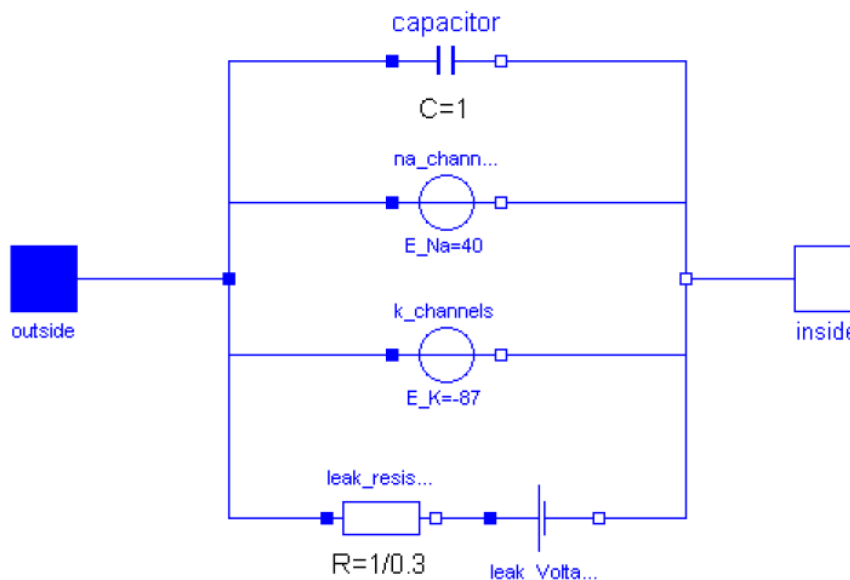


Ze schématu výše (Obrázek 3.17) je vidět, že implementace se soustředí na postup výpočtu. Model membrány je v tomto schématu spíše utajen.

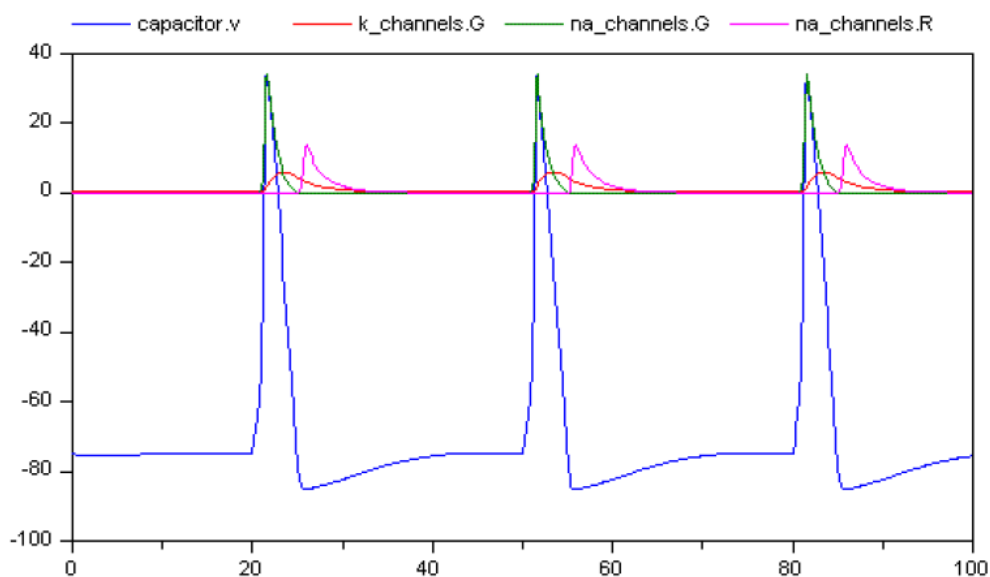
### 3.4.2.2 IMPLEMENTACE HODGKIN-HUXLEY MODELU V MODELICE

Implementace modelu v Modelice odpovídá elektrickému schématu níže (obr. 3.18). Zdrojové kódy jsou volně k dispozici stažitelné z [http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/objekty\\_2008](http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/objekty_2008). Speciálními komponenty jsou membránové kanálky pro sodík (resp. draslík). Ty se chovají jako zdroj napětí s měnícím se vnitřním odporem. Jeho konstantní napětí je určeno chemickým gradientem sodíku (resp. draslíku) dle Nernstovy rovnice, zatímco jejich vnitřní odpor odpovídá stavu otevřenosti (permeabilitě) kanálků. Skrze draslíkové kanálky mohou procházet jen kationty draslíku a skrz sodíkové jen kationty sodíku. Ostatní elektricky nabitě atomy, které mohou procházet přes membránu, jsou implementované pomocí konstantního zdroje a konstantního odporu, který se v závislosti na čase ani napětí nemění.

Při implementaci modelu v Modelice můžeme opět využít základní elektrické komponenty ze standardní knihovny: použijeme modely konstantního napěťového zdroje a kondenzátoru. Pak už jen zbývá dodefinovat třídy membránových kanálků, které namodelujeme jako speciální komponenty. Využitím empiricky potvrzených vztahů (rovnice) z článku Hodgkina a Huxleyho (Hodgkin, et al., 1952) vytvoříme nový typ elektrické komponenty, jež popisuje chování membránových kanálků jako konstantních zdrojů napětí (dle Nernstovy rovnice) s měnícím se vnitřním odporem závislým na membránovém napětí. Na závěr vše spojíme.



Obrázek 3.18: Schéma modelu Hodgkin-Huxley v Modelice



Obrázek 3.19: Výstupy simulace modelu. Časové jednotky jsou v ms.

- capacitor.v - aktuální napětí buněčné membrány v [mV]
- k\_channels.G - elektrická vodivost pro draslíkové kanálky
- na\_channels.G - elektrická vodivost pro sodíkové kanálky
- na\_channels.R - elektrický odpor pro sodíkové kanálky  $=1/(1000 \cdot G)$

Porovnáním obou implementací je zřejmé, že v Modelice opět zůstává zachována modelovaná realita, která se v Simulinku ztrácí pod algoritmem výpočtu.

### 3.5 NÁSTROJE PRO JAZYK MODELICA

Modelica je distribuována jako open-source ale také jako komerční řešení. Přehled nástrojů a výrobců je v tabulce . Dvě nejznámější komerční implementace se nazývají Dymola a MathModelica. Nástroj Dymola má švédské kořeny. Mateřská firma Dynasim AB je dnes součástí akvizice francouzského koncernu Dassault Systemes. Dymola má výborné napojení na Matlab a Simulink. MathModelica je produktem švédského MathCore, který je dnes také součástí akvizice americké firmy Wolfram. Ještě před akvizicí podporovala MathModelica spojení s Mathematicou. Další zajímavou vlastností MathModelicy je možnost přímého exportu modelu do SilverLigthu a tedy možnost prohlížení modelu v internetovém prohlížeči včetně automaticky generované dokumentace. Modelica jako jazyk se neustále vyvíjí. Stimulem pro další verze je kromě zefektivňování jazyka také rozšiřování knihoven a přidávání dalších. V současnosti je aktuální verze Modelica 3.2 (Modelica Association et al., 2010), která přináší mimo jiné podporu pro Unicode, ovládání přístupu k zabezpečeným IP protokolům a lepší podporu objektových knihoven. Nástrojů pro Modelicu je celá řada. Poskytují většinou stejné funkčnosti. liší se pouze tím s jakými dalšími softwarovými nástroji dokážou spolupracovat či komunikovat.

Tabulka 3.1: Seznam komerčních nástrojů včetně jejich webu

| Nástroj   | Firma                                    |
|---|--|
| Dymola  | Dassault Systèmes                        |
| <a href="http://www.dymola.com">http://www.dymola.com</a>   |  |
| MathModelica  | MathCore (nyní součást Wolfram Research) |
| <a href="http://www.mathcore.com/products/mathmodelica/">http://www.mathcore.com/products/mathmodelica/</a>   |  |
| Vertex  | Deltatheta                               |
| <a href="http://www.deltatheta.com/products/vertex/">http://www.deltatheta.com/products/vertex/</a>   |  |
| MOSILAB   | Fraunhofer FIRST                         |
| <a href="http://mosim.swt.tu-berlin.de/wiki/doku.php?id=projects:mosilab:home">http://mosim.swt.tu-berlin.de/wiki/doku.php?id=projects:mosilab:home</a>                     |  |
| SimulationX   | ITI GmbH                                 |
| <a href="http://www.itisim.com/simulationx_505.html">http://www.itisim.com/simulationx_505.html</a>   |  |
| LMS Imagine.Lab AMESim  | LMS                                      |
| <a href="http://www.lmsintl.com/Imagine-amesim-1-d-multi-domain-system-simulation">http://www.lmsintl.com/Imagine-amesim-1-d-multi-domain-system-simulation</a>             |  |
| MapleSim™   | Maplesoft                                |
| <a href="http://www.maplesoft.com/products/maplesim/index.aspx">http://www.maplesoft.com/products/maplesim/index.aspx</a>   |  |
| Modelica Physical Modeling (Toolbox for MATLAB)   | Modelon AB                               |
| <a href="http://www.modelon.com/products/modelica-physical-modeling-toolbox-for-matlab/">http://www.modelon.com/products/modelica-physical-modeling-toolbox-for-matlab/</a> |  |

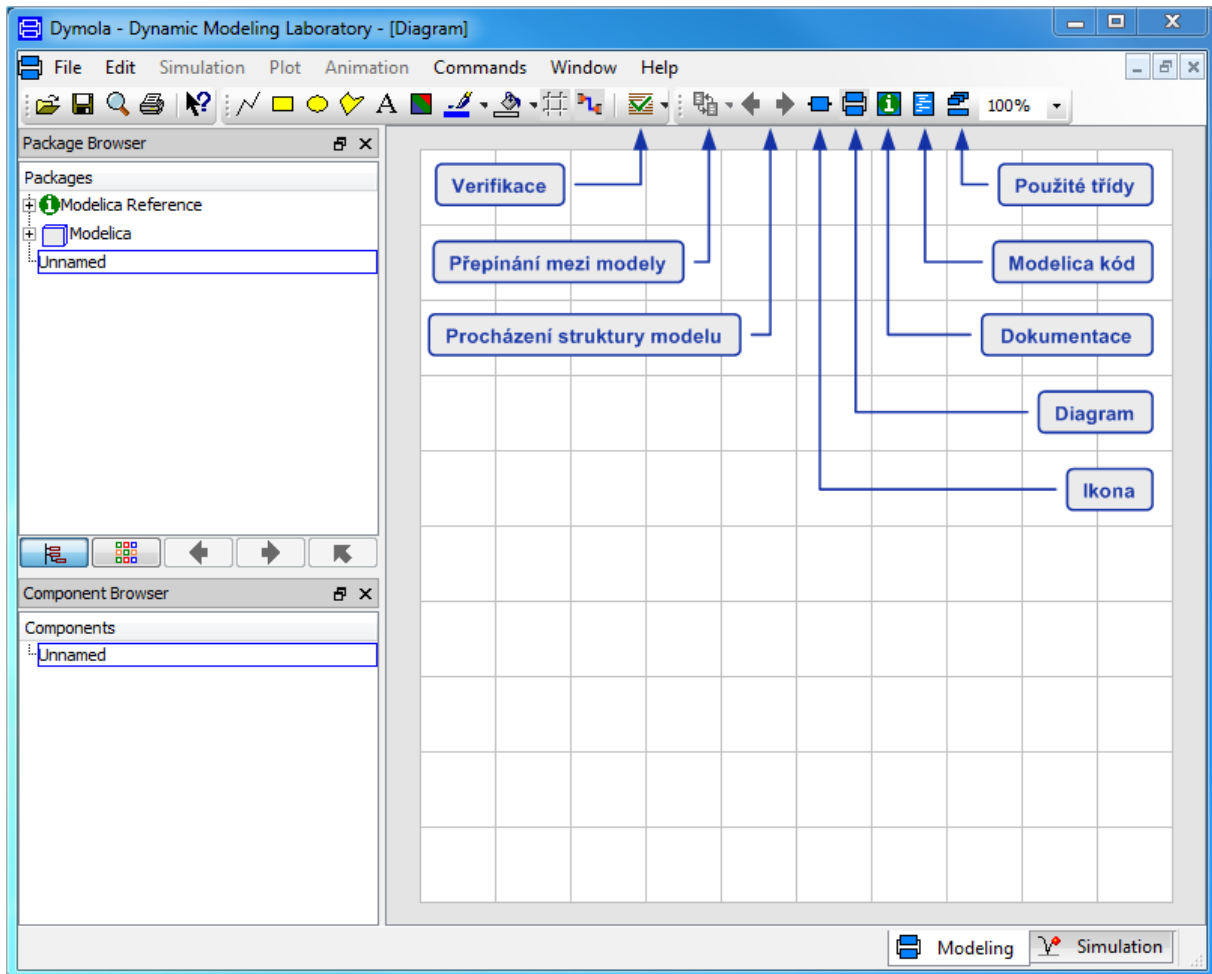
Tabulka 3.2: Seznam open-source nástrojů včetně jejich webu

|   |
|---|
| Nástroj   |
| JModelica.org   |
| <a href="http://www.jmodelica.org/">http://www.jmodelica.org/</a>   |
| Scilab   Modelicac  |
| <a href="http://www.scilab.org/">http://www.scilab.org/</a>   |
| OpenModelica  |
| <a href="http://www.ida.liu.se/labs/pelab/modelica/OpenSourceModelicaConsortium.html">http://www.ida.liu.se/labs/pelab/modelica/OpenSourceModelicaConsortium.html</a> |
| SimForge  |
| <a href="http://trac.ws.dei.polimi.it/simforge/">http://trac.ws.dei.polimi.it/simforge/</a>   |

### 3.5.1 PROSTŘEDÍ DYMOLA

Pro implementaci jsem zvolil nástroj Dymola. Jedná se o silné prostředí pro tvorbu modelů. Disponuje pestrou standardní knihovnou a velkým množstvím komplexních knihoven. Standardní knihovna obsahuje základní komponenty a je složena z domén: elektrické, rotační a translační mechaniky, termodynamiky a diskrétních vstupně / výstupních bloků.

### 3.5.1.1 ÚVOD DO MODELOVÁNÍ V NÁSTROI DYMOLA



Obrázek 3.20: Úvodní obrazovka nástroje Dymola

Jak jsem psal dříve. V Modelice vytváříme modely, které skládáme zapojením vhodných submodelů či bloků. Blok je charakterizován rovnicí a navenek je reprezentován ikonou. V každém nástroji pro objektově orientované modelování jsou k dispozici dva způsoby jak vytvářet model:

- textový režim - tvorba kódu, na obrázku ikonka „Modelica kód“.
- grafický režim - vizuální propojování, na obrázku ikonka „Diagram“.

Při modelování používáme oba režimy. V okamžiku kdy máme k dispozici knihovnu, která plně reflektuje naše potřeby, probíhá proces tvorby modelu plně v grafickém režimu. Přirozeně tvorba nových knihoven je náročná na důkladnou znalost jazyka Modelica, kdy pracujeme převážně v textovém režimu. Následující obrázek ukazuje základ každého modelu, který je složen z klíčového slova nového objektu (model) a jeho povinné části (equation), kde píšeme rovnice, případně z grafického režimu se zde exportují propojení jednotlivých bloků a kód je tedy „vytvářen za nás“.

```

model vybijeni_C "model vybijeni energie kondenzatoru"

equation
  Uc=U0*exp(-t/(R*C));
end vybijeni_C;

```

Obrázek 3.21: Textový režim

```

model vybijeni_C "model vybijeni energie kondenzatoru"

equation
  Uc = U0 * e- $\frac{t}{R \cdot C}$ 
end vybijeni_C

```

Obrázek 3.22: Textový režim v matematické notaci

Jednotlivé třídy mají přednastaveny svou speciální sekci, pokud ji vyžadují.

Tabulka 3.3: Přehled tříd a povinných sekcí

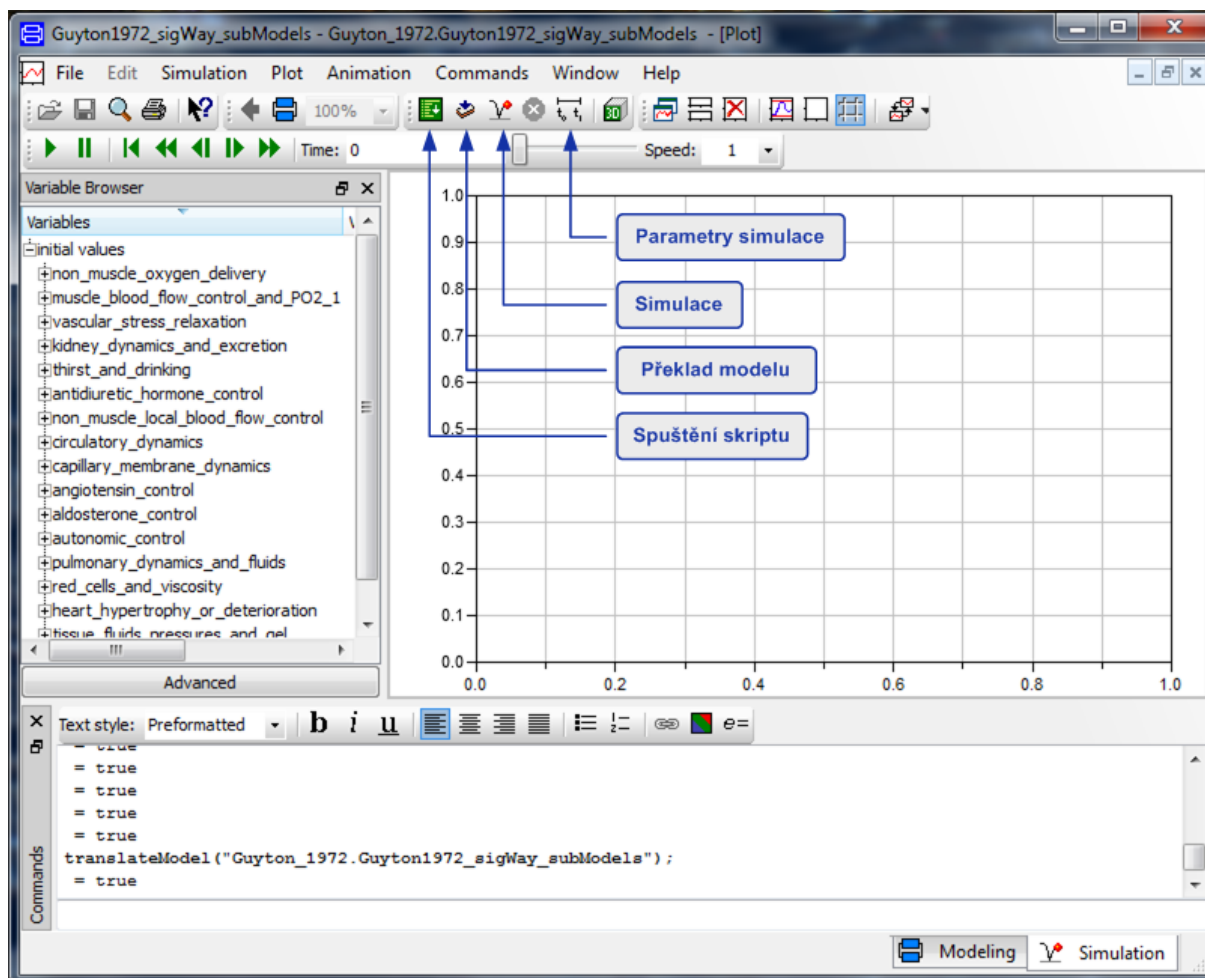
| Třída            | Povinná sekce |
|------------------|---------------|
| <b>model</b>     | equation      |
| <b>block</b>     | equation      |
| <b>connector</b> | -             |
| <b>record</b>    | -             |
| <b>function</b>  | algorithm     |
| <b>package</b>   | -             |

Rozdíl mezi třídou model a block spočívá v jejich zapouzdření. S pomocí tříd block by měl být vytvořen model na bázi třídy model, který se skládá z jednotlivých bloků.

Známe tedy využití ikon pro grafický (Diagram) a textový režim (Modelica kód). Pro vytvoření ikony třídy (modelu, bloku, atd.) e využívá režim „Ikona“. Máme možnost zde vložit libovolný bitmapový obrázek, případně jej lze nakreslit.

Pod ikonou „Dokumentace“ se skrývá popis třídy včetně nápovědy a případně i ukázkového příkladu či případu užití. Ikona „Použité třídy“ zobrazí model včetně všech tříd v něm používaných. Strukturu modelu lze „proklikávat“ po jednotlivých objektech a pomocí šipek se lze přesunovat. Vždy v jednom ze tří pohledů - Ikona, Diagram nebo kód.

Když je model hotový necháme jej verifikovat. Pokud model neobsahuje závažné chyby určí se počáteční podmínky. Vpravo dole se přepneme na záložku Simulation a spustíme simulaci.



Obrázek 3.23: Simulace v nástroji Dymola

### 3.5.1.2 KOMPLEXNÍ KNIHOVNY V DYMOLA

#### MultiBody Library

Knihovna nabízí trojrozměrné mechanické komponenty pro modelování rigidních systémů, jako jsou roboti, družice, nebo vozidla. Knihovna poskytuje základní model třídy rigidních těles, spojení, síly, měření a animační prvky. Otáčivé a prizmatické spoje mohou být řízeny prvky z jednorozměrné mechaniky ze standardní Modelica knihovny. Což umožňuje snadné modelování tření, brzdění, spojky, svírání a zastavení.

#### PowerTrain Library

Knihovna obsahuje od základních až po sofistikované komponenty pro modelování výkonu pozemních dopravních prostředků. Knihovnu lze využít ke zkoumání dynamiky řazení automatické převodovky nebo pro předpověď spotřeby paliva pohonné jednotky. Simulací v reálném čase. Knihovna je složena z hnacího ústrojí převodovek, jako jsou planetové převodovky, Ravigneaux soukolí, Lepelletier soukolí, Simpson soukolí, diferenciální převodovky, převodovky s plynule měnitelným převodem (CVT), spojky, modely řidiče, odpor auta a řídicích jednotek.

### **Hydraulics Library**

Knihovna hydrauliky je silná a přitom jednoduše použitelná pro modelování hydraulických systémů využívajících olej. Aplikace obsahuje obráběcí stroje, automatické převodovky, a otevřený nebo uzavřený okruh jednotky použité například u vysoko zdvižných vozíků nebo rypadel. Knihovna umožňuje vytvářet modely pro čerpadla, motory, válce, restriční ventily, hydraulické hadice, koncentrované objemy a senzory.

### **Pneumatics Library**

Knihovna poskytuje základní prvky pro modelování válců a motorů, ventilů a trysek, koncentrovaných objemů, vedení a senzorů.

### **Smart Electric Drives Library**

Knihovna umožňuje modelování a simulaci elektrických pohonů. Ideální pro simulaci elektrických hybridních vozidel a nových alternativních konceptů využívajících elektrické pohony. Komponenty jsou tvořeny energetickými sklady, výkonovou elektronikou, elektrickými stroji a řídicími prvky, které lze simulovat.

### **Vehicle Dynamics Library**

Knihovna se používá k simulaci dynamiky vozidel a jejich řízení. Obsahuje komponenty, jako jsou pneumatiky, vzpěry, ramena a stabilizátory. Stejně tak jako kompletní přední a zadní zavěšení, např. MacPherson, dvojité lichoběžníkové závěsy a MultiLink. K dispozici jsou předdefinované šasi například pro středně velký sedan či závodní vůz Formule 3.

### **Air Conditioning Library**

Plně vybavená knihovna pro modelování klimatizace a A/C cykly s typickou prací médií, jako jsou R134a a dokonce CO<sub>2</sub>. Obsahuje pokročilé dvoufázového proudění a modely vzduchotechniky ve všech vývojových fázích od koncepčního návrhu až po řízení realizace.

## 4 GUYTONUV MODEL

### 4.1 A. C. GUYTON

Arthur C. Guyton vnesl do fyziologické vědy řadu zásadních konceptů v oblasti krátkodobé a dlouhodobé regulace oběhu a jeho propojení s regulací objemu, osmolarity a iontového složení tělních tekutin (Kofránek, a další, 2007). Je autorem mnoha experimentů – byl např. prvním, kdo změřil hodnotu tlaku v intersticiální tekutině. Byl však nejenom inovativní experimentátor, ale především brilantní analytik a kreativní syntetizátor. V experimentálních výsledcích uměl nacházet nové dynamické souvislosti, které umožnily pochopit podstatu řady důležitých regulačních vztahů v organismu jako celku. Guytonovy výzkumy např. prokázaly, že v řízení minutového objemu srdečního není rozhodujícím prvkem pouze srdce jako pumpa, ale i dodávka kyslíku do tkání a s tím související regulace tkáňové perfúze, a dále i náplň krevního řečiště a regulace poddajnosti velkých žil. Guyton prokázal, že za dlouhodobou regulaci krevního tlaku jsou zodpovědné ledviny (Guyton, 1990).

Při studiu dynamiky regulací a pro pochopení vzájemných dynamických souvislostí fyziologických regulačních vztahů jen slovní popis a „selský rozum“ nestačí. Guyton si to uvědomil již v polovině šedesátých let a při zkoumání příčin, které ovlivňují krevní tlak, se snažil o přesnější vyjádření závislostí a vztahů pomocí propojených grafů a posléze i pomocí počítačových modelů. První počítačové modely vytvořil spolu se svým dlouholetým spolupracovníkem Thomasem Colemanem již v roce 1966. Jako erudovaný fyziolog se Guyton zabýval biomedicínským inženýrstvím v době, kdy tento obor vlastně ještě oficiálně neexistoval.

Je pozoruhodné, že Guyton se vlastně zabývat teoretickou medicínou nechtěl. Původní zaměření jeho lékařského vzdělání byla praktická klinická medicína. Po absolutoriu lékařské fakulty na prestižní Harvardské univerzitě v roce 1943 začal svou klinickou kariéru v Massachusettské všeobecné nemocnici, kde se vzdělával v oboru kardiochirurgie. Jeho kardiochirurgická studia přerušila válka, kdy byl povolán k námořnictvu jako vojenský lékař. Po válce se vrátil zpět k neurochirurgii, ale velmi nakrátko. V roce 1947 dostal poliomyelitis, která zanechala těžké následky – ochrnutí pravé nohy a pravého ramene jej upoutalo na kolečkové křeslo. Jeho kreativní duch ho i v těžkých chvílích neopustil a výsledkem byl vynález pákového ovladače (joysticku) určeného pro kolečkové křeslo na elektrický pohon. Dalším vynálezem byla speciální pružná spona umožňující paraplegikům snadný přesun mezi kolečkovým křeslem a vanou. Za tyto vynálezy usnadňující život hendikepovaným jedincům byl vyznamenán prezidentem USA. Zdravotní postižení ukončilo Guytonovu kariéru v neurochirurgii a nasměrovalo ho k teoretické medicíně. Přestože měl nabídky zůstat na prestižní Harvardské univerzitě, vrátil se do svého rodného Oxfordu ve státě Mississippi, kde zpočátku učil farmakologii na dvouleté medicínské škole a v roce 1948 byl jmenován vedoucím katedry fyziologie a biofyziky v Medical Center na Univerzitě Mississippi. Z tohoto (na americké poměry) původně provinčního institutu



vytvořil světově věhlasné fyziologické pracoviště, kde sepsal svou proslulou učebnici fyziologie, která se dnes dočkala již 11 vydání, byl autorem a spoluautorem více než 600 publikací a napsal 40 knih. Vychoval mnoho generací mediků a více než 150 doktorandů. V roce 1989 předal vedení katedry svému žákovi J. E. Hallovi a jako emeritní profesor se nadále věnoval výzkumu a výuce až do své tragické smrti v důsledku automobilové nehody v roce 2003 ([http://www.umc.edu/medical\\_center/guyton\\_archives/guyton\\_obituary.html](http://www.umc.edu/medical_center/guyton_archives/guyton_obituary.html)).

## 4.2 INTEGRATIVNÍ FYSIOLOGIE

Guyton byl jedním z propagátorů využívání formalizovaného popisu fyziologické reality. Formalizace, tj. převedení čistě verbálního popisu příslušné sítě vztahů na popis ve formalizovaném jazyce matematiky, umožňuje zkoumat chování formálně popsánoho systému pomocí formálních pravidel – např. řešením rovnic matematického modelu. Pokud tyto rovnice převedeme do formy programu pro počítač, můžeme tak přenechat „dřinu strojům“ – v tom je podstata využití simulačních modelů.

Simulační model, pochopitelně, nenahradí biologický experiment (jak tvrdí někteří fanatičtí bojovníci proti pokusům na zvířatech). Simulační model je ale velice efektivním nástrojem na dedukci a ověřování hypotéz – umožňuje sledovat chování složitého dynamického systému v čase v závislosti na nejrůznějších vstupech. Kritériem pro odmítnutí nebo neodmítnutí hypotézy je ale vždy porovnání chování modelu s empiricky a experimentálně získaným chováním biologického originálu.

Uplatnění formalizace v biologických a lékařských vědách ani zdaleka není běžné, oproti technickým vědám, fyzice, či chemii má zde biologie a medicína určitý handicap. Jestliže formalizace ve fyzice začala již někdy v sedmnáctém století, proces formalizace lékařských a biologických věd je z důvodů složitosti a komplexnosti biologických systémů relativně opožděn a postupně přichází až s kybernetikou a výpočetní technikou. Určitým předělem byl počátek sedmdesátých let, kdy rozvoj výpočetní techniky a programovacích jazyků ve větší míře umožnil praktické vytváření a testování simulačních modelů fyziologických systémů.

Počínaje výše zmíněným modelem Guytona a jeho spolupracovníků se od sedmdesátých let v odborné literatuře postupně objevují rozsáhlé simulační modely, snažící se integrativně zachytit spletité vztahy mezi regulací ledvin, dýchání, oběhu, iontového složení, acidobazické rovnováhy a dynamiky tělních tekutin pomocí soustav nelineárních diferenciálních rovnic a rozvíjí se i modelování interakcí struktur nervové tkáně.

Pro popis řady těchto modelů autoři často volili grafickou syntaxi navrženou Guytonem – tak např. Amosov et al. v roce 1977 (Amosov a spol., 1977) publikovali monografii, v níž stejnou syntaxí popsali propojený model cirkulace, respirace, ledvin, elektrolytové rovnováhy a termoregulace. Obdobně v roce 1979 tuto syntaxi využil Ikeda a spol. (1979) ve svém modelu vnitřního prostředí.

### 4.3 GUYTONUV MODEL 1972

Příští rok, tedy v roce 2012, uplyne již čtyřicet let, kdy se v časopise *Annual of Biomedical Physiology* objevil článek (Guyton, et al., 1972) do té doby naprosto nevídaný. Prof. Arthur C. Guyton se spoluautory s T. G. Colemanem a H. J. Granderem publikovali „pavučinu“ fyziologických regulací - součástí článku bylo v příloze vlepené schéma plné čar a propojených prvků. Toto schéma tvořilo těžiště článku, i když na první pohled připomínalo schéma komplikovaného elektrotechnického zařízení. Místo elektronek a dalších elektrotechnických součástek zde byly zobrazeny propojené výpočetní bloky (násobičky, děličky, sumátory, integrátory, funkční bloky), které symbolizovaly matematické operace prováděné s fyziologickými veličinami. Svazky propojovacích vodičů mezi bloky na první pohled vyjadřovaly složité zpětnovazební propojení fyziologických veličin. Bloky byly uskupeny do osmnácti celků, které představovaly jednotlivé propojené fyziologické subsystémy. Ústředním byl subsystém reprezentující cirkulační dynamiku – s ním byly do jednoho celku zpětnovazebně provázány ostatní bloky (od ledvin, přes tkáňové tekutiny, elektrolyty, až po autonomní nervovou regulaci a hormonální řízení zahrnující ADH, angiotenzin a aldosteron).

Obsahem článku byl popis rozsáhlého modelu fyziologických regulací cirkulačního systému a jeho širší fyziologické souvislosti a návaznosti na ostatní subsystémy organismu – ledviny, regulaci objemové a elektrolytové rovnováhy. Strohý výpis soustavy matematických vztahů byl v článku nahrazen grafickým vyjádřením matematických vztahů. Ve své době přelomový přístup umožnil graficky interpretovat závislosti mezi jednotlivými fyziologickými veličinami ve formě propojených bloků reprezentujících matematické operace. Doplňují text k rozsáhlému schématu byl velmi stručný: např. „bloky 266 až 270 počítají vliv buněčného PO<sub>2</sub>, autonomní stimulace a bazální rychlosti spotřeby kyslíku tkáněmi na skutečnou rychlost spotřeby kyslíku v tkáních“. Tento popis byl pro fyziologickou veřejnost nedostatečný i přes plně zdokumentované schéma modelu. Čtenář musel vynaložit velké úsilí (jakož i jisté fyziologické a matematické znalosti) pro pochopení smyslu formalizovaných vztahů mezi fyziologickými veličinami. O rok později, v roce 1973, přichází monografie (Guyton, et al., 1973), kde byla řada použitých přístupů podrobně vysvětlena a v roce 1975 vychází její druhý díl (Guyton et al. 1975).

#### 4.3.1 DALŠÍ ROZVOJ GUYTONOVA KLASICKÉHO MODELU

A. Guyton, jeho spolupracovníci a žáci původní model dále rozšiřovali. Postupně vznikaly další a složitější modely, které na sebe navazovaly a jsou tak rozšířením původního Guytonova modelu. Složitější modely využívala a využívá NASA při analýze fyziologie astronautů (Summers a Coleman, 2002, 2004, Summers, Martin, Meck a Coleman, 2005, Summers, 2007, Summers, Coleman, Steven a Martin, 2008, Summers, Coleman, Meck 2008, Summers, Coleman, Hester, 2010, Summers, Platts, Myers. Coleman, 2010).

Modely z Guytonova pracoviště se začaly využívat i ve výuce lékařů. V roce 1982 Guytonův žák a spolupracovník Thomas Coleman vytvořil model „Human“ určený především k

výukovým účelům (Coleman a Randall, 1983). 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.). Autoři za mírný poplatek na požádání rozesílali zdrojový text programu v jazyce Fortran. Model byl v osmdesátých letech jedním z nejrozsáhlejších simulačních výukových biomedicínských programů. V poslední době Meyers a Doherty (2008) implementaci v Javě původní Colemanův výukový model Human zpřístupnili na webu. Dalším rozpracováním modelu Human a rozsáhlých modelů Guytonovy pracovní skupiny byl model Quantitative Circulatory Physiology (QCP) (Abram a spol, 2007). Pro podporu jeho využívání jako výukové pomůcky v lékařské výuce ho autoři v kompilované formě volně zpřístupnili na webu University of Mississippi. Simulátor QCP je nyní možné stáhnout a instalovat na počítači v prostředí Windows (<http://www.hummod.org/>). Simulátor umožňuje měnit hodnoty cca 750 parametrů, modifikujících fyziologické funkce. Autoři pro výukové potřeby připravili scénářů (ve formě vstupních souborů modelu) a spolu s příslušným komentářem umožnili jejich stahování z příslušné webové stránky. Ve výukové praxi se simulátor osvědčil (Rodriguez-Barbero a Lopez-Novoa, 2009).

Nástupcem simulátoru QCP je simulátor Quantitative Human Physiology (QHP), nedávno přejmenovaný na HumMod, obsahující více než 4000 proměnných (Hester, Iliescu a spol. 2010, Hester, Brown a spol. 2011). V současné době zřejmě představuje nejrozsáhlejší integrovaný model fyziologických regulací. Na rozdíl od předchozího simulátoru QCP, jehož struktura je uživateli skryta ve zdrojovém kódu simulátoru napsaném v C++, je struktura simulátoru HumMod otevřená. Jeho autoři oddělili implementaci simulátoru a popis rovnic modelu tak, aby struktura modelu mohla být zpřístupněna pro širší vědeckou komunitu.

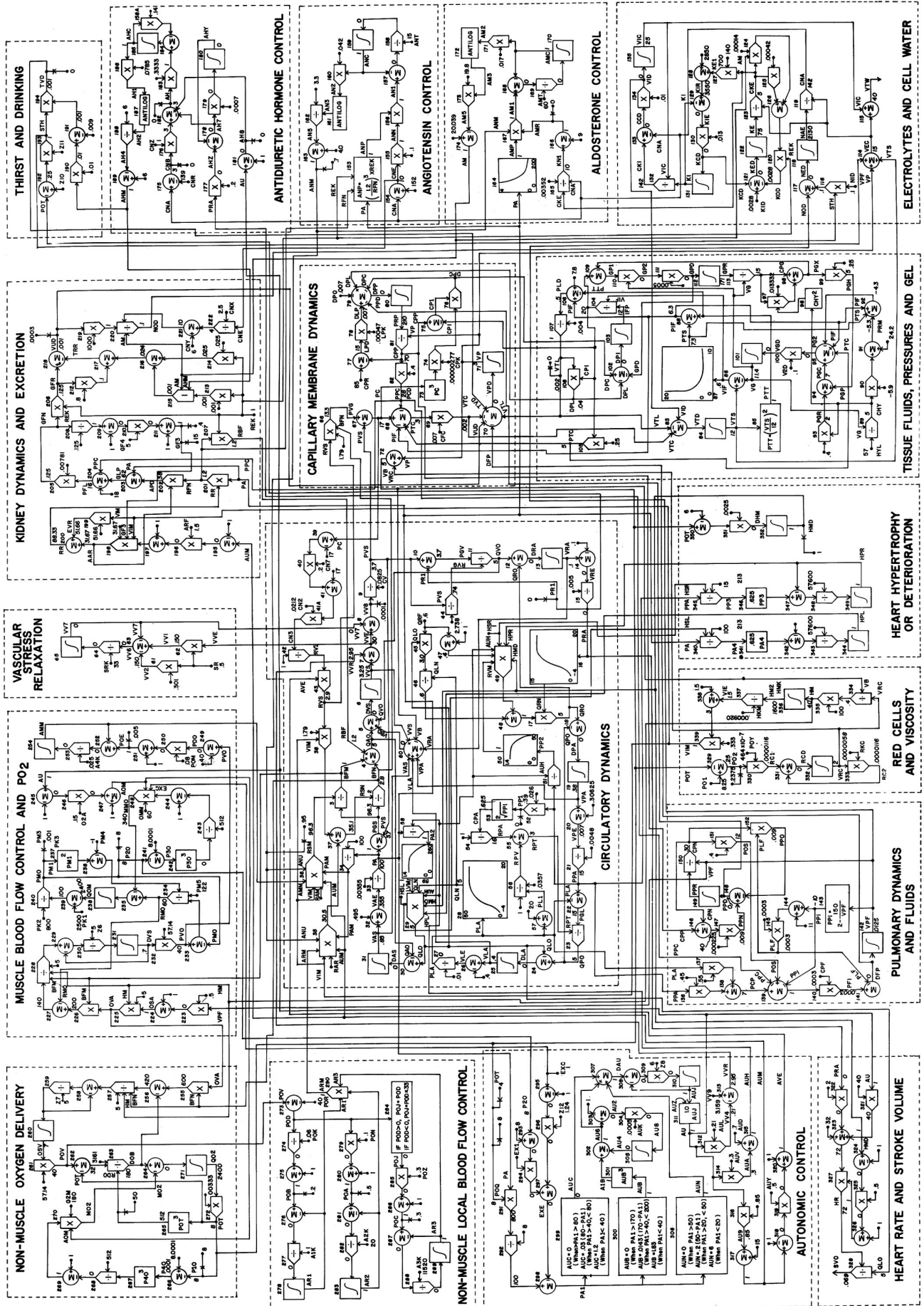
Hlavní architekt tohoto rozsáhlého modelu Thomas Coleman již v roce 1985 vypracoval speciální jazyk pro zápis struktury modelu i definic prvků uživatelského rozhraní simulátoru. Jazyk je založen na upravené XML notaci a model je pak zapsán pomocí XML souborů. Volně dostupný speciální překladač pak přeloží tyto XML soubory do spustitelného kódu simulátoru. Určitým problémem však je to, že struktura tohoto rozsáhlého modelu je rozmístěna v 3235 XML 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 sahá pro starších modelech komplexních fyziologických regulací - např. po původním modelu Guytona z roku 1972 a modelu Ikedy z roku 1979 (Ikeda a spol, 1979). 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 (Thomas a spol. 2008). Obdobně, nedávno Mangourová a spol. (2010) implementovali v

Simulinku raději starší Guytonův model z roku 1992 (cellML, 2010), než poslední (pro ně špatně čitelnou) verzi modelu QHP/HumMod týmu Guytonových spolupracovníků a žáků.

V Laboratoři biokybernetiky na Ústavu patologické fyziologie 1. LF UK byl vytvořen speciální softwarový nástroj QHPView (Kofránek, Mateják, Privitzer, 2010), který z tisícovek souborů zdrojových textů modelu vytvoří přehledné zobrazení použitých matematických vztahů. To mimo jiné pomohlo odhalit i některé chyby v modelu HumMod. Pracoviště navázalo úzkou spoluprací s americkými autory a model HumMod byl implementován v jazyce Modelica, modifikován a rozšířen (Kofránek, Mateják, Privitzer, 2011). Aktuální verze struktury „pražského“ modelu, nazvaná „Hummod-Golem edition“ je zveřejňována na webových stránkách (<http://physiome.cz/Hummod>) ve zdrojové formě s definicí všech proměnných a všech rovnic.

Model HumMod-Golem Edition byl modifikován a rozšířen 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 a model slouží jako teoretický podklad vyvíjeného lékařského výukového simulátoru. Při této modifikaci bylo mimo jiné vycházeno z původního komplexního modelu fyziologických regulací, který byl jádrem výukového simulátoru Golem (Kofránek a spol., 2001).





Obrázek 4.24: Originální Guytonův diagram

### 4.3.2 DETAILNÍ POPIS GUYTONOVA MODELU 1972

Guytonuv model z roku 1972 byl prvním rozsáhlým matematickým popisem fyziologických funkcí propojených subsystémů organismu a odstartoval oblast fyziologického výzkumu, která je dnes označována jako integrativní fyziologie. A. C. Guyton se zasadil o důležitý milník v oblasti fyziologie - systémový přístup k fyziologickým regulacím, který zachytí dynamiku vztahů mezi regulací oběhu, ledvin, dýchání, objemu a iontového složení tělních tekutin využitím matematického modelu.

Jedním z cílů práce je implementace klasického Guytonova modelu ve formě interaktivního schématu, odpovídajícího původnímu obrázku v publikaci (Guyton a spol., 1972) spustitelného v internetovém prohlížeči.

Následující popis je vztažen k originálnímu schématu (4.24) a je členěn dle subsystémů modelu.

#### 4.3.2.1 CIRCULATORY DYNAMICS (CIRKULAČNÍ DYNAMIKA)

Blok 1. Rozdílem arteriálního tlaku (PA) a tlaku v žilách (PVS) je tlakový gradient systémového oběhu (PGS).

$$PGS = PA - PVS$$

Blok 2. Podíl tlakového gradientu v systémovém oběhu (PGS) a odporu pro nesvalovou a non-renální cirkulaci (RSN) určuje průtok krve mimo svalové tkáně a ledviny (BFN) - nehezky česky: nesvalová a non-renální cirkulace.

$$BFN = PGS / RSN$$

Blok 3. Podíl tlakového gradientu v systémovém oběhu (PGS) a odporu ve svalových tkáních (RSM) určuje cirkulační průtok krve ve svalových tkáních (BFM).

$$BFM = PGS / RSM$$

Blok 4. Součtem průtoku krve mimo svalové tkáně a ledviny (BFN), prokrvení svalů (BFM) a průtoku krve ledvinami (RBF) dává tok krve z aorty do systémového oběhu (QAO).

$$QAO = BFN + BFM + RBF$$

Blok 5. Rozdíl toku krve do systémového oběhu (QAO) a toku krve z žil do atria (QVO), plus tok tekutin do krevního oběhu přes kapilární stěny (VBD) udává rychlost změny objemu v systémových žilách (DVS). (Všimněte si, že QVO a VBD se odečte místo přičítání, tak jak je to znázorněno na obrázku).

$$DVS = QAO - QVO - VBD$$

Blok 6. Integrací toku krve do žil (DVS) získáme objem krve v žilách systémového oběhu (VVS).

$$\text{der} \{VVS\} = DVS$$

Blok 7. Rozdíl objemu krve v žilách (VVS) a objemu krve při nulovém tlaku v žilách (VVR) definuje nadlimitní hodnotu objemu krve v žilách pro korekční faktor relaxace námahy (VVE).

$$VVE = VVS - VVR$$

Blok 8. Rozdíl přebytečného krevního objemu (VVE) a faktoru relaxace námahy (VV7) dává

přebytek krevního objemu v žilách po korekci relaxačním faktorem námahy (VV8). Dolní limit VV8 je 0,0001.

$$VV8 = VVE - VV7; \text{ if } (VV8 < 0,0001) = 0,0001 \text{ then } VV8$$

Blok 9. Podíl přebytku systémového objemu v žilách (VV8) a kapacity žil (CV) dává tlak v žilách (PVS).

$$PVS = VV8 / CV$$

Blok 10. Rozdíl tlaků v žilách (PVS) a v pravé síni (PR1), který nesmí být menší než nula, dává tlakový gradient z vény do pravé síně (PGV).

$$PR1 = PRA; \text{ if } (PR1 < 0) \text{ potom } PR1 = 0; \text{ PVG} = PVS - PR1;$$

Blok 11. Podíl tlakového gradientu z vény do pravé síně (PGV) a odporem tepen (RVG) udává rychlost průtoku krve do pravé síně (QVO).

$$QVO = PVG / RVG$$

Blok 12. Rozdíl toku krve do pravé síně (QVO) a toku krve z pravé síně (čerpání do pravého srdce) (QRO) udává rychlost změny objemu krve v pravé síni (DRA).

$$DRA = QVO - QRO$$

Blok 13. Integrací rychlosti změny objemu krve v pravé síni (DRA) získáme objem krve v pravé síni (VRA).

$$\text{der}(VRA) = DRA$$

Blok 14. Rozdíl objemu krve v pravé síni (VRA) a nezátíženého objemu pravé síně (VRA0) dává přebytek objemu krve v pravé síni (VRE), který způsobuje její roztahování.

$$VRE = VRA - VRA0$$

Blok 15. Podíl nadměrného objemu krve v pravé síni (VRE) a poddajnosti pravé síně (CRA) dává tlak v pravé síni (PRA).

$$PRA = VRE / CRA$$

Blok 16. Křivky tlaku v pravé síni (PRA) za normálních hodnot výkonu pravé síně (QRN).

Blok 17. Výstup z pravé síně za normálních podmínek (QRN) násoben faktorem stupně normality pravé komory (RDNORM), pro správný výstup pravé komory (QRO).

$$QRO = QRN * RDNORM$$

Blok 18. Rozdíl výstupu z pravé komory do plicní artérie (QRO) a průtoku krve z plicní artérie přes plicní řečiště.

$$DPA = QRO - QPO$$

Blok 19. Integrace rychlosti změny objemu plicní artérie (DPA) dává okamžitý objem v plicní artérii (VPA).

$$\text{der}(VPA) = DPA$$

Blok 20. Rozdíl objemu v plicních artériích (VPA) a nezátíženého objemu v plicní artérii (VPA0) dává přebytek objemu v plicní artérii, která způsobuje dilataci tepen (VPE).

$$VPE = VPA - VPA0$$

Blok 21. Podíl přebytku objemu v plicní artérii (VPE) a kapacity plicní artérie (CPA) dává plicní arteriální tlak (PPA).

$$PPA = VPE / CPA$$

Blok 22. Rozdíl plicního arteriálního tlaku (PPA), a tlaku v levé síni (PLA) dává tlakový

gradient v plicích (PGL).

$$PLG = PPA - PLA$$

Blok 23. Podíl tlakového gradientu v plicích (PGL) a odporu plicního oběhu (RPT) dává průtok krve plicními vénami a levou síní (QPO).

$$QPO = PGL / RPT$$

Blok 24. Průtok krve v plicních žilách a levé síní (QPO) mínus tok krve z plicních žil a levé síně - čerpadlo levé komory - (QLO) udává rychlost změny objemu v levé síní a plicních vénách (DLA).

$$DLA = QPO * QLO$$

Blok 25. Integrací rychlosti změny objemu v levé síní a plicních žilách (DLA) získáme okamžitý objem v levé síní a plicních žilách (VLA).

$$der(VLA) = DLA$$

Blok 26. Objem krve v plicních žilách a levé síní (VLA), mínus konstantní faktor dává přebytek objemu (VVP), který způsobuje dilataci levé síně a plicních žil.

$$VLE = VLA - VLA_0$$

Blok 27. Přebytek objemu v levé síní a plicních žilách (VVP), dělený kapacitou levé síně a plicních žil dává tlak v levé síní (PLA).

$$PLA = VLE / CLA$$

Blok 28. Funkce křivky normálního výkonu levé komory (QLN) pro každou hodnotu plicního tlaku v levé síní (PLA). (Všimněte si, že na horním bodě stupnice osu by mělo být 15 místo 50).

Blok 29. Výpočet aktuálního výkonu levé komory (QLO) na základě následujících faktorů: Výkon levé komory za normálních podmínek (QLN), vliv faktorů na arteriální tlak při zatížení levé komory (LVM), základní síla levé komory (HSL), stupeň autonomní stimulace levé komory (AUH), stupeň poškození levé komory v důsledku nízkého koronárního průtoku (HMD) a stupeň hypertrofie levé komory (HPL).

$$QLO = QLN * LVM * HSL * AUH * HMD * HPL$$

Blok 30. Aktuální rychlost výstupu levé komory (QLO) mínus průtok krve v systémových artériích skrze krevní oběh (QAO) dává rychlost změny objemu krve v systémových artériích (DAS).

$$DAS = QLO - QAO$$

Blok 31. Integrací rychlosti změny objemu v systémových artériích (DAS) poskytuje aktuální objem v systémových artériích (VAS).

$$der(VAS) = DAS$$

Blok 32. Rozdíl objemu v systémových artériích (VAS) a konstanty (arteriální nezatížený objem - VAS<sub>0</sub>) udává přebytek objemu systémových arterií (VAE), který způsobuje dilataci arteriální stěny.

$$VAE = VAS - VAS_0$$

Blok 33. Přebytek objemu v systémových artériích (VAE) vydělený poddajností systémových arterií (CAS) dává arteriální tlak (PA).

$$PA = VAE / CAS$$



Blok 34. Podíl 100 a arteriálního tlaku (PA) dává faktor změny periferního odporu v důsledku roztahování cév arteriálním tlakem (PAM).

$$PAM = 100/PA$$

Blok 35. Výpočet odporu toku krve v non-renálních a nesvalových částech systémového oběhu z aorty do středu kapilár uvažováním následujících faktorů: faktor dilatace vlivem arteriálního tlaku (PAM), autonomní stimulace (AUM), základní odpor (RAR), viskozita krve (VIM), faktor autoregulace (ARM) a angiotensinový vazokonstrikční faktor (ANU), kde minimum je 0,95 a další verze modelu má minimum 0,8.

Blok 36. Jako u bloku 35 s použitím téměř stejných faktorů, jen odpor určen rezistencí ve svalových tkáních a základní rezistence nahrazena rezistencí oběhu ve svalstvu (RAM).

Blok 37. Součet rezistence z aorty do středu kapilár a rezistence od středu kapilár do vén dává rezistenci v nesvalových a non-renálních částech krevního oběhu (RSN).

Blok 38. Vynásobení odporu v non-renální části a části nesvalové cirkulace ze středu kapilár do vén a základní rezistence venózního systému (RVS). Všimněte si, že na obrázku je ještě násobení konstantního faktoru relativní viskozity krve (VIM), které správně patří do bloku 43.

Bloky 39 až 43. Přizpůsobení křivek změnám kapilárního tlaku (PC) a výsledný efekt autonomní stimulace (AVE) na venózní rezistenci (RVS), popisuje částečně vodopádový princip, kdy stálá úroveň tlaku je řízena konstantou CN7. Povšimněte si, že na schématu je RVS počítáno bez ovlivnění VIM.

$$RVS = AVE * RV1 * VIM;$$

$$RV1 = 1/GV1;$$

$$GV1 = 0,0212 * (0,2 * (PC-17) 17);$$

Blok 44. Výpočet rezistence mezi vénami a pravým atriem (RVG) je omezeno dolním limitem tlaku ve vénách (PVS).

Bloky 45 a 46. Výpočet ejekční frakce pravé komory v důsledku výkonu pumpy levé komory, která je určena podílem aktuálního výkonu levé komory (QLO) výkonu levé komory za normálních podmínek (QLN) krát QRF (vysvětleno dále).

Blok 47. Výpočet ejekční frakce pravé komory v důsledku výkonu pumpy pravé komory. Faktor QRF určuje poměr vlivu čerpání levé a pravé komory při určování výkonu pravé komory.

Blok 48. Součet aktuálního účinku frakce levé a pravé komory dává míru normálního čerpání pravou komorou.

Blok 49. Výpočet aktuálního účinku ejekční frakce pravé komory na její výstup. S využitím základních faktorů z bloku 47, účinek plicního arteriálního tlaku na zátěž pumpy pravé komory (RVM), vliv autonomní stimulace (AUH), vliv základních síly srdce (HSR), vliv hypertrofie pravé komory (HPR), vliv na zhoršení pravé komory důsledkem nedostatečného zásobení koronárním oběhem (HMD).

Blok 50. Vliv plicního arteriálního tlaku přenásobený autonomním efektem (PP2) na zátěž pravé komory a pokles účinnosti pumpy pravé komory (RVM).

Blok 51. Výpočet vlivu autonomní stimulace (AUH), v závislosti na stupni zatížení pravé

komory, která je ovlivněna arteriálním tlakem v plicích (PPA).

Bloky 52 až 54. Výpočet křivky odporu z plicních artérií do středu plicních kapilár (RPA).

Blok 55. Výpočet celkové rezistence plic (RPT) přičtením rezistence ve středu kapilár (RPA) a pulmonární venózní rezistence od kapilár do levé síně (RPV).

Bloky 56 a 57. Výpočet křivky (vodopádový proces) pro výpočet rezistence plicních vén (RPV), změna rezistence je řízena úrovní tlaku v levé síni (PLA).

Blok 58. Vliv autonomní stimulace (AUH) na arteriální tlak (PA) v důsledku změny pumpy levé komory.

Blok 59. Křivka znázorňuje vliv arteriálního tlaku v levé komoře v závislosti na zátěži včetně omezení účinnosti pumpy (LVM).

Blok 60. Rozdíl sumy krevních objemů ze všech částí oběhu (VAS, VVS, VRA, VPA, VLA) a objemu krve (VB), jak je vypočítán v bloku 72, dává rozdíl objemu krve a objemu všech rezervoárů krevního oběhu. Výstup tohoto bloku představuje korekční faktor (VBD), který je sečten s tokem ve vénách, čímž se určí objem krve v oběhu tak jako v bloku 72. To umožňuje aktualizaci objemu krve v případech, kdy dochází k transferu objemu stěnami kapilár, kdy se navyšuje objem příjmem tekutin či snižuje vylučováním v ledvinách a tak dále.

#### 4.3.2.2 VASCULAR STRESS RELAXATION (TAHOVÁ CÉVNÍ RELAXACE)

Bloky 61 až 65 jsou odpovědné za kompenzaci zátěže ve vénách. Hodnota uvolněné zátěže v těchto vénách je stanovena poněkud větší, než je obvyklé uvolnění zátěže venózního systému, protože podobné faktory kompenzace zátěže nejsou v dalších částech oběhu uvažovány.

Blok 61 vypočte referenční hodnotu (VV2), podle které bude zátěž kompenzována.

Blok 62 vypočítává VVL faktor, jež je tvořen přebytkem venózního objemu (VVE), který způsobuje kompenzaci zátěže. Nastavitelný faktor SR představuje intenzitu kompenzace zátěže.

Blok 63 sčítá přebytečný objem (VV1) s referenčním objemem (VV2), a objemem kompenzované zátěže (VV7) aby v ustáleném stavu zajistil výstup bloku (VV6) roven nule.

Blok 64 vypočítává rychlost nárůstu kompenzace zátěže. Faktor SRK nastavuje pro tuto rychlost časovou konstantu.

Blok 65 integruje rychlost kompenzace pro stanovení úrovně kompenzované zátěže (VV7), která je odečtena z přebytku venózního objemu (VVE) v bloku 8, jež je odpovědný za dilataci vén (VV8).

#### 4.3.2.3 CAPILLARY MEMBRANE DYNAMICS (MEMBRÁNOVÁ DYNAMIKA NA KAPILÁŘE)

Blok 66 počítá tlakový gradient ve směru středu kapilár do vén (PVG) vynásobením rezistencí vén (RUS) a průtokem krve non-renální a nesvalové části oběhu (BFN) a konstantou 1,79 jakožto průtokem krve v ostatních částech krevního oběhu.

Blok 67 počítá tlak v kapilárách (CP) přičtením tlakového gradientu ve směru z kapilár do vén (PVG) k tlaku, který je v žilách (PVS).

Blok 68 počítá čistý rozdíl tlaků na kapilární membráně, který je způsoben pohybem molekul

kapalin skrz póry kapilár. A to součtem kapilárního tlak (PC) a koloidního osmotického tlaku tkání (PTC) a odečtením intersticiálního tlaku kapaliny (PIF) a koloidního osmotického tlaku v plasmě (PPC).

Blok 69 počítá rychlost pohybu kapalin přes kapilární membránu (VTC) vynásobením tlakového gradientu kapilární membrány a koeficientem kapilární filtrace (CFC).

Blok 70 počítá rychlost změny objemu v plazmě (VPD), odečte rychlost pohybu kapalin v kapilárách (VTC), odečte množství urey (VUD), odečte rychlost ztráty tekutin z plazmy přes plicní kapilární membrány do plicního prostoru (DFP), a přičte příjem tekutin pitím (TVD), přičte tekutiny navrácené do oběhu prostřednictvím lymfatického systému (VTL). Výstup bloku 70 je rychlost změny objemu plazmy (VPD). (Všimněte si, že je přičítán VTL, který není uveden v obrázku.)

Blok 71 integruje rychlost změny objemu plazmy (VPD) a vypočte skutečný objem plazmy (VP) v konkrétním čase.

Blok 72 počítá objem krve (VB) součtem objemu plazmy (VP) a objemem červených krvinek (VRC).

Bloky 73 a 74 vypočítají propustnost kapilár pro bílkoviny. S uvažováním, že tato propustnost roste s kvadrátem kapilárního tlaku (PC), (jev dilatace pórů), a že její míra je určena konstantou CPK.

Blok 75 počítá rozdíl koncentrací proteinů (CP1) v plazmě (CPP) a v intersticiální tekutině (CPI).

Blok 76 počítá rychlost pohybu proteinu přes kapilární membránu (DPC).

Blok 77 vypočítá rozdíl (LPD) mezi referenčním faktorem (CPR) a koncentrací plazmatických bílkovin (CPP), tento rozdíl určuje rychlost produkce plazmatických bílkovin v játrech.

Blok 78. Vynásobením výše uvedeného rozdílu (LPD) a nastavitelné konstanty (LPK) se stanoví úroveň produkce plazmatických bílkovin (DLP).

Blok 79. Počítá rychlost změny bílkovin v plazmě (DPP) sečtením následujících faktorů: rychlost tvorby plazmatických bílkovin v játrech (DLP), míra zničení či ztráty plazmatických bílkovin v těle (DPO), návratnost plazmatických bílkovin lymfatickým systémem (POV), odečtením rychlosti ztráty bílkovin přes kapilární membránu (DPC) a odečtením míry ztráty plazmatických bílkovin v plicních kapilárách (PPD).

Blok 80 integruje především rychlost změny proteinů v plazmě (DPP), aby určil skutečné množství plazmatických bílkovin (PRP).

Blok 81 podíl množství plazmatických bílkovin (PRP) objemu plazmy (VP) vypočítá koncentraci bílkovin v plazmě (CPP).

Blok 82 počítá koloidní osmotický tlak plazmy (PPC) vynásobením koncentrace plazmatické bílkoviny (CPP) a konstanty.

#### **4.3.2.4 TISSUE FLUIDS, PRESSURES AND GELL (TKÁŇOVÉ TEKUTINY, TLAKY A GEL)**

Blok 83 počítá rychlost změny tekutin v intersticiálním prostoru (VTD). Tak, že určí rozdíl rychlosti pohybu tekutiny z kapilár do intersticia (VTC), rychlosti lymfatických ztrát tekutin z intersticia (VTL) a rychlosti pohybu tekutiny z intersticia do buněčného prostoru (VID).

Blok 84. Integrací rychlosti změny objemu tekutin v intersticiu (VTD) se počítá celkový objem v intersticiu (VTS).

Blok 85. Výpočet celkového tlaku tkání (PTT) z celkového objemu tekutin v intersticiu (VTS).

Blok 86. Výpočet volné tekutiny v intersticiu (VIF) rozdílem objemu gelu (VG) a celkového objemu intersticiální tekutiny (VTS).

Blok 87. Výpočet křivky tlaku v tkáních (PTS) v závislosti na volném objemu tekutin v intersticiu (VIF).

Blok 88. Výpočet tlaku volné intersticiální tekutiny (PIF) rozdílem celkového tlaku ve všech tkáních (PTT) a tlaku v pevných tkáních (PTS). (Všimněte si, že běžné kvantitativní hodnoty  $PIF = -6,3$ , jak znázorňuje obrázek).

Blok 89. Výpočet koncentrace kyseliny hyaluronové v gelu intersticia (CRY). Podílem množství kyseliny hyaluronové (HYL) a objemem gelu (VG).

Bloky 90 a 91, realizují výpočet elastického odsávání kyseliny hyaluronové ve tkáních, jež způsobuje elastický zpětný tlak v gelu (PRM).

Blok 92. Výpočet čisté mechanické síly vyvolávající pohyb tekutiny do gelu (je-li záporná) a z gelu (kladná). Součtem elastického zpětného tlaku sání gelem (PRM) a tlaku v tuhé tkáni (PTS) a tlaku v intersticiu (PIF). (Všimněte si, že znaménko PRM by mělo být + místo -.)

Blok 93. Výpočet koloidního osmotického tlaku gelu v retikulu (PGR) v důsledku rovnováhy Donnanovy membránové rovnováhy.

Blok 94. Výpočet celkového koloidního osmotického tlaku tekutiny uvnitř gelu (PGC), součtem samotného retikula (PGR) a bílkovin v gelu (PGP).

Blok 95. Výpočet čistého rozdílu tlaků na povrchu gelu (PG2) způsobeného pohybem tekutiny do gelu. Využitím těchto faktorů: přičtení všech koloidních osmotických tekutin v gelu (PGC), přičtení tlaku v intersticiu (PIF), a odečtení koloidního osmotického tlaku volných tekutin v intersticiu (PTC), a odečtení čisté mechanické síly vyvolávající pohyb tekutiny v gelu vypočtené z bloku 92.

Bloky 96 a 97 počítají vliv koncentrace kyseliny hyaluronové (CRY) na zhoršení koloidního osmotického tlaku působením na bílkoviny v gelu, který je výstupem z bloku 97.

Blok 98. Výpočet faktoru aktivity bílkovin (PGX) v intersticiu gelu součtem vlivu koncentrace bílkovin v gelu (CPG) a zhoršením aktivity způsobené kyselinou hyaluronovou, která je výstupem z bloku 97.

Blok 99, určí koloidní osmotický tlak bílkovin v gelu (PGA) násobením aktivity proteinů v gelu a konstantou.

Blok 100. Výpočet rychlosti pohybu kapaliny mezi gelem a intersticiem. Součinem čistého tlakového rozdílu na povrchu gelu a součinitelem odporu V2D získáme čistou rychlost pohybu (VGD).

Blok 101. Integrací čistého pohybu tekutiny na povrchu gelu (VGD) dostaneme okamžitý objem gelu (VG).

Blok 102. Výpočet rychlosti změny proteinů ve volných tekutinách intersticia (DPI), přičtením rychlosti pohybu proteinu do intersticia přes kapilární membránu (DPC), odečtením návratnosti plazmatických bílkovin lymfou (DPL) a odečtením rychlosti pohybu

proteinů z intersticiální tekutiny do gelu (GPD).

Blok 103, integrace nárůstu bílkovin ve volných tekutinách (DPI) za účelem vyčíslení aktuálního množství bílkovin v tekutině intersticia (IFP).

Blok 104 počítá koncentraci bílkovin ve volné intersticiální tekutině (CPI). Podílem množství bílkovin (IFP) a objemu volné tekutiny (VIF).

Blok 105. Výpočet koloidního osmotického tlaku volné intersticiální tekutiny (PTC).

Vynásobení koncentrace proteinu a konstantního faktor (který je nastaven na nižší hodnotu, než pro výpočet koloidního osmotického tlaku v plazmě, protože mezi koncentrací proteinů a koloidním osmotickým tlakem platí nelineární vztah).

Blok 106. Výpočet řízení tlaku pro pohyb tekutiny lymfatickým systémem (PLD). Přičtením tlaku volné tekutiny v intersticiu (PIF), odečtením celkového tlaku v tkáních (PTT) a přičtením konstantního faktoru – lymfatické pumpy (celkový tlak v tkáních brání toku lymfy, protože komprese lymfatického systému a intersticiálního tlaku tekutiny je považována za podporu toku lymfy).

Blok 107. Výpočet rychlosti proudění lymfou (VTL), který nesmí klesnout pod nulu – v diagramu zabezpečeno diodou, je určen podílem řízení tlaku lymfatického toku (PLD) a rezistencí lymfatického systému, která je nastavena jako konstantní.

Blok 108. Výpočet návratnosti proteinů z intersticia do plazmy (POV). Součinem rychlosti toku lymfy (VTL) a koncentrace proteinu ve volné intersticiální tekutině (CPI).

Blok 109. Výpočet rozdílu bílkovin mezi intersticiální tekutinou (CPI) a aktivním gelem (PGX), pro určení faktoru aktivity bílkovin a jejich pohyb v gelu (GPI).

Blok 110. Korekce rozdílu aktivity bílkovin mezi volnou tekutinou a gelem (GP2). Korekce na základě objemu gelu (VG).

Blok 111. Výpočet rychlosti pohybu proteinu do gelu (GPD). Součinem rozdílu aktivit mezi tekutinou a gelem (GP2) a konstanty.

Blok 112. Integrace rychlosti pohybu proteinu v gelu (GPD) určí množství proteinu v gelu (GPR).

Blok 113. Podíl množství proteinu v gelu (GPR) a objemu gelu (VG) dává koncentrace proteinu v gelu (CPG).

#### 4.3.2.5 ELECTROLYTES AND CELL WATER (ELEKTROLYTY A VODA)

Blok 114. Přičtení objemu plazmy (VP), objemu tekutiny v intersticiu oběhového systému (VTS), a objemu kapaliny v intersticiu plic (VPF) dává objem extracelulární tekutiny (VEC).

Blok 115. Součet objemu extracelulární tekutiny (VEC) a objemu intracelulární tekutiny (VIC) dává celkové množství vody v těle (VTW).

Blok 116. Součin základního příjmu sodíku (NID) a faktoru chuti způsobující zvýšený příjem soli (STH), dává skutečný příjem sodíku.

Blok 117. Součet příjmu sodíku z bloku 116 a sodíku vyloučeného močí (NOD) určuje míru změny sodíku v extracelulární tekutině (NED).

Blok 118. Integrace míry změny sodíku v extracelulární tekutině (NED) vyjadřuje skutečné množství sodíku v extracelulární tekutině (NAE).

Blok 119. Podíl množství sodíku v extracelulární tekutině (NAE) a objemu extracelulární tekutiny (VEC) definuje koncentraci sodíku v extracelulární tekutině (CNA).

Blok 120. Součin dílčí hmotnosti ledvin v těle (REK) a základní vylučování draslíku normální ledviny, jak je vypočítáno z bloku 126, určuje skutečnou rychlost vylučování draslíku (KOD).

Blok 121, přičtení rychlosti příjmu draslíku (KID), odečtení míry ztráty draslíku močí (KOD) a odečtení rychlosti pohybu draslíku do buněk (KCD) dává míru změny draslíku v intersticiální tekutině (KED).

Blok 122, integrací rychlosti změny úrovně draslíku v extracelulární tekutině (KED) získáme celkové množství draslíku v extracelulární tekutině (KE).

Blok 123. Podíl celkového množství draslíku v extracelulární tekutině (KE) a objemu extracelulární tekutiny (VEC) určuje koncentraci draslíku v extracelulární tekutině (CKE).

Blok 124. Výpočet aldosteronu řízený (vylučováním draslíku) těmito faktory: koncentrace draslíku v extracelulární tekutině (CKE), multiplikativní faktor aldosteronu (AM) a konstanta.

Blok 125, Výpočet non-aldosteronové části řízené (vylučováním draslíku). Vynásobením koncentrace draslíku v extracelulární tekutině (CKE) a konstantou

Blok 126. Součet aldosteronu a non – aldosteronu, který závisí na vylučování draslíku, určuje celkové vylučování draslíku při normální funkci ledvin.

Blok 127. Součin koncentrace draslíku v extracelulární tekutiny (CKE) a konstanty dává množství draslíku v intracelulární tekutiny, která je závislá na extracelulární koncentrace draslíku (KE1).

Blok 128. Součet draslíku v intracelulární tekutině, který je závislý na extracelulární koncentraci draslíku (KE1) a konstantní hodnoty draslíku v buňkách, která není závislá na extracelulární koncentrace draslíku, dává celkové předpokládané množství draslíku v intracelulární tekutině za rovnovážných podmínek (KIR).

Blok 129. Rozdíl mezi očekávanou rovnovážnou hladinou draslíku v intracelulární tekutině (KIR) a aktuální hladinou draslíku v intracelulární tekutině (KI), určuje gradient draslíku, který způsobuje pohyb draslíku do buněk (KIE).

Blok 130. Výpočet rychlosti pohybu draslíku přes buněčné membrány (KCD) vynásobením gradientu draslíku (KIE) a konstantou difúze draslíku.

Blok 131. Integrace rychlosti pohybu draslíku v intracelulární tekutině (KCD) určuje skutečně množství draslíku v intracelulární tekutiny (KI).

Blok 132. Podíl skutečného množství draslíku v intracelulární tekutině (KI) a objemu intracelulární tekutiny (VIC) počítá koncentraci draslíku v intracelulární tekutině (CKI).

Blok 133. Přičtení koncentrace draslíku v intracelulárních tekutinách (CKI), jako indikace osmolarity v buňkách, a odečtení koncentrace sodíku v extracelulární tekutině (CNA), jako indikace osmolarity tekutin v extracelulárních tekutinách, počítá faktor rozdílu mezi osmolaritou dvou kapalin (CCD).

Blok 134. Součin rozdílu osmolarity mezi intracelulární tekutiny (CCD) a konstanty, určuje rychlost pohybu vody z extracelulární tekutiny do buněk (VID).

Blok 135. Integrace rychlosti pohybu vody do buněk (VID) vypočítá skutečný objem vody v buňkách (VIC).

#### 4.3.2.6 PULMONARY DYNAMICS AND FLUIDS (DYNAMIKA PLICNÍCH TEKUTIN)

Blok 136. Násobení plicního arteriálního tlaku (PPA) a konstanty, určuje část kapilárního tlaku v plicích, který je způsoben plicním arteriálním tlakem.

Blok 137. Násobení tlaku v levé síni (PLA) konstantou dává část kapilární tlak v plicích, který je způsoben tlakem levé síně.

Blok 138. Součet výstupů z bloků 136 a 137, určuje skutečný kapilární tlak v plicích (PCP).

Blok 139. Součet sil na kapilární membráně v plicích - plicní kapilární tlak (PCP), koloidní osmotický tlak plazmy (PPC), koloidní osmotický tlak plicního intersticia (POS) a tlak intersticiální tekutiny (PPI) počítá tlakovou diferencí na kapilární membráně plic, která je způsobena pohybem tekutin přes tyto membrány.

Blok 140. Součin čistého rozdílu tlaku z bloku 139 a koeficientu plicní kapilární filtrace (CPF), určuje rychlost pohybu tekutin přes plicní kapilární membránu (PFI).

Blok 141. Součet pohybu tekutin z plicních kapilár do intersticiálního prostoru (PFI), rychlosti pohybu tekutiny z intersticiálního prostoru plic do pulmonální lymfy a odtud do plazmy (PLF), dává čistou míru změny tekutiny v intersticiu plic (DFP).

Blok 142. Integrace rychlosti změny tekutiny v plicním intersticiu (DFP) určí skutečný objem volné tekutiny v intersticiu plic (VPF). (Všimněte si, že neexistuje žádný výpočet v plicní intersticiální tekutině pro gel.)

Blok 143. Výpočet objemu volné tekutiny v intersticiu plic (VPF) ze znalosti tlaku volné tekutiny v plicním intersticiu (PPI).

Blok 144. Výpočet řízení tlaku na pulmonální tok lymfy součtem tlaku volné intersticiální tekutiny plic (PPI) a konstanty.

Blok 145. Součin řízení tlaku pulmonální lymfy z bloku 144 a konstanty určí pulmonální lymfatický tok (PLF).

Blok 146. Přičtení plazmatické koncentrace proteinu (CCP) a odečtení koncentrace proteinu v plicní intersticiální tekutině (CPN), dává proteinovou diferencí kapilární membrány plic.

Blok 147, rozdílu bílkovin napříč kapilární membránou plic, vypočtená z bloku 147, přenásobený konstantou, určuje rychlost pohybu proteinů přes kapilární membrány plic do intersticiálního prostoru (PPN).

Blok 148. Přičtením pohybu proteinů do intersticiálního prostoru skrz kapilární membrány (PPN) a odečtení proteinů odstraněných z intersticiálního prostoru lymfou (PPO) určuje míru změny množství proteinu v intersticiální tekutině plic (PPD).

Blok 149. Integrace míry změny proteinu v intersticiu plic (PPD) vypočte množství bílkovin v plicním intersticiálním prostoru (PPR).

Blok 150. Podíl množství bílkovin v plicním intersticiálním prostoru (PPR) objemu volné tekutiny v plicích (VPF) spočte koncentraci bílkovin ve volných tekutinách plic (CPN).

Blok 151. Součin koncentrace bílkoviny ve volné tekutině plic (CPN) a konstanty dává koloidní osmotický tlak bílkovin ve volných tekutinách plic (POS).



Blok 152. Součin pulmonální lymfy (PLF) a koncentraci proteinů ve volné tekutině plic (CPN), určuje míru odstranění proteinů z intersticiálního prostoru plic lymfatickým systémem (PPO).

#### 4.3.2.7 ANGIOTENSIN CONTROL (REGULACE ANGIOTENZINEM)

Blok 153. Součin průtoku krve ledvinami při jejich normální funkci (RFN) a míru poškození ledvin (REK), vede k vylučování reninu a následné vytvoření angiotensinu (ANP). (Všimněte si, že vstup PA je špatně).

Blok 154. Rozdíl koncentrace sodíku v extracelulární tekutině (CNA) a konstanty určuje faktor koncentrace sodíku pro řízení sekrece angiotensinu (CNE).

Blok 155. Koncentrace sodíku faktorem řízení angiotensinu (CNE) přenásobená konstantou měřítka určí přiměřený účinek sodíku v řízení sekrece angiotensinu (ANN).

Blok 156. Součet průtoku krve ledvinami (ANP) a plazmatické koncentrace sodíku (ANN) počítá celkový faktor řízení angiotensinu (AN1).

Bloky 157, 158 a 159 jsou obvody časového zpoždění při nahromadění koncentrace angiotensinu v oběhu. ANT faktor určuje časová konstanta tohoto zpoždění, a koncentrace angiotensinu v tekutinách je ANC.

Bloky 160, 161, 162, a 163 představují mechanismus pro převod křivky koncentrace angiotensinu (ANC) na stupeň účinek angiotensinu, tzv. multiplikátor angiotensin (ANM), který je přímo úměrný exponenciální koncentraci angiotensinu a je limitován dvěma konstantami, kde dolní limit je stanovený diodou na výstupu bloku 163.

#### 4.3.2.8 ALDOSTERONE CONTROL (REGULACE ALDOSTERONEM)

Blok 164. Funkce křivka pro určení dílčího vlivu arteriálního tlaku (PA) na sekreci aldosteronu (AMP).

Blok 165. Stanovení poměru (KNL) - extracelulární koncentrace draslíku v tekutině (CKE) a koncentrace sodíku (CNA) spolu s křivkou z bloku 166 (plus usměrňovač na výstupu - Blok 166, zamezuje nabytí záporných hodnot) dává částečný účinek tohoto poměru na řízení sekrece aldosteronu (AMR).

Blok 167. Výpočet celkového účinku na řízení sekrece aldosteronu (AM1). Vynásobením dílčích vlivů: poměru draslíku a sodíku (AMR), účinkem tlaku (AMP) a stimulačním účinkem angiotensinu (ANM).

Bloky 168, 169 a 170. Zpožďovací obvod pro stanovení rychlosti nahromadění aldosteronu v intersticiální tekutině na požadovanou úroveň stanovenou faktorem (AM1). Časová konstanta pro zpoždění tohoto obvodu je určena faktorem AMT a koncentrace aldosteronu je AMC (vyjádřena jako poměr koncentrace a normální hodnoty).

Bloky 171, 172, 173 a 174 jsou mechanismem křivek pro transformaci koncentrace aldosteronu (AMC) na stupeň účinku aldosteronu vyjádřené jako násobek aldosteronu (AM), který je vypočten exponenciální funkcí koncentrace aldosteronu. (Všimněte si, že znaménko v bloku 173 je dělení místo násobení.)



#### 4.3.2.9 ANTIDIURETIC HORMONE CONTROL (REGULACE ANTIDIURETICKÝM HORMONEM)

Blok 175. Koncentrace sodíku v extracelulární tekutině jako míra osmolarity extracelulární tekutiny (CNA) mínus referenční hodnota (CNR) určuje vliv osmolarity extracelulární tekutiny na vylučování antidiuretického hormonu (CNB), tento faktor nemůže nabývat záporných hodnot – usměrňovač na výstupu bloku 175.

Blok 176. Součin faktoru osmolarity (CNB) a citlivostní konstanty (CNZ) určí poměrný vlivu osmolarity v řízení sekrece antidiuretického hormonu.

Blok 177. Součin tlaku pravé síně (PRA) a konstanty dává dílčí vliv tlaku v pravé síni na řízení sekrece antidiuretického hormonu (AHZ).

Blok 178, 179 a 180. Obvody časového zpoždění pro korekci tlaku v pravé síni. Výstupem obvodu je faktor AH7, který tvoří výsledný efekt na sekreci antidiuretického hormonu a míru variabilní adaptace AHY, k níž došlo v nějakém daném okamžiku.

Blok 181. Rozdíl autonomního multiplikátoru (AU) a konstanty, stanovuje vliv autonomní stimulace na rychlosti sekrece antidiuretického hormonu (AH8). Faktor nemůže být záporný - usměrňovače v obvodu.

Blok 182. Sumace faktorů, které způsobují sekreci antidiuretického hormonu: faktor sodíku vypočten blokem 176, tlak v pravé síni (AH7) a autonomní faktor (AH8). (Všimněte si, že blok by měl faktor AH8 přičítat namísto odečítání). Výstupem bloku 182 je rovnovážná řízená hodnota sekrece antidiuretického hormonu (AH), která bude vždy nezáporná.

Blok 183. Součin rovnovážné hodnoty antidiuretického hormonu (AH) a konstanty dává hodnotu normální sekrece antidiuretického hormonu, vyjadřující normální úroveň.

Bloky 184, 185 a 185a představují obvody zpoždění pro výpočet úrovně nahromaděné koncentrace antidiuretického hormonu (AHC) v tělních tekutinách, je-li sekreci změněna na novou hodnotu. Konstanta v bloku 185a určuje časová konstantu nahromadění.

Bloky 186, 187, 188, a 189 představují transformaci křivek antidiuretického hormonu na míru vlivu antidiuretického hormonu (AHM), násobitel antidiuretického hormonu, která je jednotně stanovena pro normální činnost. Tato hodnota je exponenciální funkcí koncentrace antidiuretického hormonu (AHC).

#### 4.3.2.10 THIRST AND DRINKING (POCIT ŽÍZNĚ A PITÍ)

Bloky 190 a 191. Mechanismus křivek pro transformaci multiplikátoru antidiuretického hormonu (AHM) na jednotku, která současně vyvolá žízeň. (čili stejné faktory, které řídí sekreci antidiuretického hormonu, hrají stejnou roli při vyvolávání žízně, jejich výstup je výstupem z bloku 191).

Bloky 192 a 193. Mechanismus křivek pro určení vlivu prokrvení tkání (vyjádřená okysličováním tkání (POT)) na mechanismus žízně a apetitu soli (STH). (Všimněte si, hodnota je 8,25 Z10 a Z11 jsou na 4,0).

Blok 194. Součin centra pro žízeň (výstup 191) a faktoru prokrvení pro stimulace žízně (STH), definuje rychlost příjmu vody (TVD). Faktor TVD nemůže klesnout pod nulu - usměrňovač ve výstupu bloku 194.

#### 4.3.2.11 KIDNEY DYNAMICS AND EXCRETION (DYNAMIKA LEDVIN A EXKRECE)

Bloky 195, 196 a 197. Obvod pro nastavení citlivosti autonomní jednotky a jejího vlivu na funkci ledvin. Vstupem obvodu je AUM (autonomní multiplikátor) a faktor pro zvýšení nebo snížení vlivu autonomního řízení ledvin je ARF. Nulová hodnota ARF určuje nulovou citlivost.

Blok 198. Výpočet odporu aferentních arteriol (AAR) vynásobením konstanty, autonomní jednotky (výstup bloku 197), viskozity krve (VIM) a faktor rezistence, který je způsoben zpětnou vazbou autoregulace z macula densa (GF3).

Blok 199. Výpočet renální vaskulární rezistence od středu glomerulů do renální vény (VVR) vynásobením viskozity krve (VIM) a konstanty.

Blok 200. Součet odporu aferentních arteriol (ARR) a eferentního odporu (EVR) určuje celkový odpor ledvin (RR).

Blok 201. Podíl arteriálního tlaku (PA) a renálního odporu (RR) dává průtok krve ledvinami (RFN), za předpokladu normální funkce ledvin. (Všimněte si, že blok 201 by měl být děličkou místo násobičky)

Blok 202. Součin normálního průtoku krve ledvinami (RFN) a odporu aferentních arteriol (ARR), určuje pokles tlaku v aferentních arteriolách (APD).

Blok 203. Rozdíl tlaku aferentních arteriol (APD) a arteriálního tlaku (PA), počítá glomerulární tlak (GLP).

Blok 204. Výpočet tlaku glomerulární filtrace (PFL). Přičtením glomerulárního tlaku (GLP) a odečtením koloidního osmotického tlaku plazmy (PPC) a odečtením konstanty, která reprezentuje tlak v Bowmanově váčku.

Blok 205. Výpočet glomerulární filtrace za předpokladu normální funkce ledvin (GFN). Součin glomerulárního tlaku (PFL) a konstanty reprezentující koeficient glomerulární filtrace.

Blok 206. Součin glomerulární filtrace normálních ledvin (GFN) a míry poškození ledvin (REK) určuje skutečnou rychlost glomerulární filtrace (GF).

Blok 207. Součin průtoku krve (normálními) ledvinami (RFN) a míry poškození ledvin (REK) spočte skutečný průtok krve ledvinami (RBF).

Bloky 208, 209, 210 a 211 představují výpočet zpětné vazby glomerulární filtrace (GFN) pro kontrolu míry autoregulační zpětné vazby macula-densa (GF3), jež řídí odpor aferentních arteriol (ARR) v bloku 198. Stupeň citlivosti této zpětné vazby řídí faktor GF4, který je tvořen zpětnovazebním ziskem autoregulační smyčky. Meze zpětné vazby jsou řízeny dvěma usměrňovači na výstupu bloku 211.

Blok 212. Výpočet množství glomerulárního filtrátu, který vstřebává, bez ohledu na ovládání aldosteronu a antidiuretického hormonu. (To je považováno za přibližně 80 procent z celkového počtu GFR).

Blok 214. Výpočet maximálního množství tekutiny, která může být reabsorbována tubuly každou minutu. V gesci aldosteronu a antidiuretického hormonu.

Bloky 213 a 215 spočítají množství tekutiny, které může být řízena dvěma hormony. Nejedná se však o reabsorpci tubuly. Vstupy do obvodu jsou aldosteronový multiplikátor (AM) a

multiplikátor antidiuretického hormonu (AHM).

Blok 216. Rozdíl množství nevstřebané tekutiny, jež může být řízena aldosteronem a ADH, z maximálního množství, které lze řídit (výkon bloku 214), dává celkové množství tekutiny vstřebané z tubulů, která byla pod kontrolou ADH a aldosteronu (výstup bloku 216).

Blok 217, výpočet celkové tubulární reabsorpce (TRR) součtem reabsorpce řízené aldosteronem a ADH (výstup bloku 216) plus množství reabsorbovaného glomerulárního filtrátu, který nebyl řízen těmito dvěma hormony (výstup bloku 212).

Blok 218. Rozdíl celkové tubulární reabsorpce (TRR) a glomerulární filtrace (GFR), určuje rychlost vylučování urey (VUD). Usměrňovač na výstupu bloku 218 zabraňuje poklesu vylučování moči pod hranici oligurie – 400 ml/den.

Bloků 219 a 220 vypočítají rychlost ztráty sodíku v moči (NOD), za předpokladu normální koncentrace sodíku v moči (100 mmol/litr), a za předpokladu existence tří faktorů, které tento výstup ovlivňují: objem moči vytvořené každou minutu (VUD), multiplikační efekt aldosteronu (AM) a "třetí faktor" (výstup bloku 221).

Bloky 221 a 222. Stanovení "třetího faktoru" - účinek ztráty sodíku močí, počítáno faktorem změny koncentrace sodíku v extracelulární tekutině (CNE) a dvěma stálými faktory (CNX) a (CNY).

#### **4.3.2.12 MUSCLE BLOOD FLOW CONTROL AND PO<sub>2</sub> (PRŮTOK KRVE SVALEM A ŘÍZENÍ PO<sub>2</sub>)**

Blok 223. Výpočet dílčího odkysličení arteriální krve. Součinem množství volné tekutiny v plicích (VPF) a konstantního faktor.

$$ALO = VPF * 0,5$$

Blok 224. Výpočet saturace arteriální krve kyslíkem v aortě (OSA). Rozdíl množství odkysličení z bloku 223 a maximální saturace 1.

$$OSA = 1 - ALO$$

Blok 225. Výpočet množství kyslíku na litr arteriální krve aorty (OVA). Součin saturace arteriální krve kyslíkem (OSA) a hematokritu (HM) a konstanty.

$$OVA = 5 * HM * OSA$$

Blok 226. Výpočet množství kyslíku dodaného svalovým buňkám (O<sub>2</sub>AM) vynásobením množství kyslíku na litr (OVA) a prokrvení svalů (BFM).

$$O_2AM = OVA * BFM$$

Blok 227. Výpočet množství kyslíku dodaného vénám (O<sub>2</sub>VM) rozdílem míry využití kyslíku v tkáních (RMO) a míry dodávky kyslíku do artérií (O<sub>2</sub>AM - výstup bloku 226).

$$O_2VM = O_2A - RMO$$

Blok 228. Výpočet saturace vén kyslíkem po ustálení rovnováhy, která je určena jako podíl rychlosti dodávky kyslíku do vén (O<sub>2</sub>VM - výstup bloku 227), průtoku krve svalovinou (BFM), hematokritem (HM) a konstantou.

$$OVSEQ = O_2M / BFM / HM / 5$$

Bloky 229, 230 a 231 představují zpoždění obvodu pro určení časového intervalu, který je potřebný pro saturaci vén kyslíkem a vede k rovnovážné hodnotě. Výstup z bloku 231 (OVS) dává aktuální venózní saturaci krve kyslíkem. (Všimněte si, že na obrázku je chybně

uvedeno DVS). Konstanta Z6 řídí časové zpoždění tohoto obvodu.

$$\text{der (OVS)} = (\text{OVSEQ-OVS}) / 0,5$$

Blok 232 vypočítává venózní tlak kyslíku (PVO) vynásobením venózní saturace (OVS) a konstanty (která představuje linearizovaný sklon křivky saturace kyslíkem).

$$\text{PVO} = \text{OVS} * 57,14$$

Blok 233 vypočítává rozdíl tlaku (PGRM) mezi kyslíkem v kapilárách svalů a kyslíkem ve svalových buňkách (PMO). Za předpokladu, že kyslík v kapilárách je roven kyslíku ve venózní krvi (PVO).

$$\text{PGRM} = \text{PVO} - \text{PMO}$$

Blok 234. Výpočet množství dodaného kyslíku z kapilár do svalových buněk (RMO) vynásobením rozdílu tlaku mezi kapilárami a svalovými buňkami (PGRM - výstup bloku 233) a konstanty (PM5). Děleno součinitel odporu, který závisí na počtu otevřených kapilár v daném okamžiku (RDOM - výstup bloku 236).

$$\text{RMO} = \text{PGRM} * \text{PMS} / \text{RDOM} = (\text{PVO} - \text{PMO}) * \text{PMS} / \text{RDOM}$$

Blok 235. Výpočet rychlosti změny kyslíku ve svalových buňkách (DQOM) rozdílem rychlosti kyslíku z kapilár (RMO) a míry využití kyslíku v buňkách (MMO).

$$\text{DQOM} = \text{RMO} - \text{MMO}$$

Bloky 236 a 237. Proces výpočtu křivky svalové kapilarity a výpočet průměrné vzdálenosti od kapilár do buněk a výpočet rezistence kyslíkové difúze, která je způsobená vzdáleností (RDOM - výstup bloku 236), jež je jedním z faktorů stanovujících úroveň přenášeného kyslíku z kapilár do svalových buněk.

$$\text{PM1} = \text{PMO} - \text{PMO} - \text{li} < 0,001 = 0,001 \text{ pak } \text{PM1}$$

$$\text{PK3} = \text{PM1} ^ 2$$

$$\text{RDOM} = \text{PK3} - \text{PM4}$$

Blok 238. Integrace rychlosti dodávky kyslíku do buněk (DQOM - výstup bloku 235) spočte celkové množství kyslíku uchovaného v buňkách (QOM). (Všimněte si, že QOM představuje kyslík uchovaný ve všech jeho formách energie včetně rozpuštěného kyslíku, kyslíku svázaného s myoglobinem a kyslíkové ekvivalenty energie látek jako je ATP a kreatin fosfát).

$$\text{der (QOM)} = \text{DQOM} - \text{RMO} - \text{MMO}$$

Bloky 239 a 240. Procesu výpočtu tlaku křivky kyslíku ve svalových buňkách (PMO) z množství kyslíku v buňkách (QOM). Všimněte si také, že tlak kyslíku nemůže klesnout pod 0,001 mm Hg.

$$\text{PMO} = (\text{QOM} - \text{PK1}) / \text{PK2}$$

Bloky 241, 242, 243 a 244. Výpočet vlivu poklesu kyslíku ve svalovině (PO2) na snižování rychlosti metabolismu v buňce (PDOM). Křivka předpokládá, že hladina kyslíku musí padnout téměř až k nule, než dojde k velmi podstatnému snížení rychlosti metabolismu. Ukazatel svalové hypoxie (PO2) vyjadřuje úroveň PO2 ve svalech. Pokud hodnota PMO klesne pod 8, pak je PO2 = 8,0

$$\text{P20} = \text{PMO} - \text{PMO} - \text{li} < 8 \text{ pak } \text{P20} = 8$$

$$\text{PDOM} = (1 - (8,0001 - \text{P20}) ^ 3) / 512$$

Bloky 245, 246 a 247. Vypočítají účinek míry autonomní stimulace (AU) na rychlost

metabolismu. Vyjádřena jako autonomní multiplikační efekt metabolismu (AOM). Citlivost vlivu autonomní stimulace metabolismu je dána konstantou bloku 246, O2A.

$$AOM = O2A * (1-AU) + 1$$

Blok 248. Výpočet míry využití kyslíku buňkami (MMO) vynásobením autonomního vlivu na využití kyslíku (AOM), vlivu zátěže na míru využití kyslíku (EXC), vlivu poklesu koncentrace kyslíku ve svalových buňkách a jeho využitím (PDOM - výstup bloku 244) a základní úroveň využití kyslíku svalovými buňkami (OMM). (Všimněte si, že běžná hodnota MMO je 60 oproti 340 uvedené v grafu.)

$$MMO = OMM * PDOM * EXC * AOM$$

Bloky 249 až 254 vypočítají faktor pro řízení rezistence průtoku krve svalovinou (AMM) a to pomocí změn PO2 ve svalech.

Blok 249, rozdíl mezi kapilárním PO2, za předpokladu rovnosti venózní PO2 (PVO), a konstantní hodnotu 40 vypočítá kontrolní hodnoty

Blok 250 je řízení citlivosti pro zpětnovazebné řízení kyslíku. Konstanta POM řídí stupeň citlivosti.

Blok 251 převádí řízený výstup bloku 250 na rovnovážný výstup při normálním kapilárním PO2 = 40. Výstup z bloku 251 má dolní mez.

$$POE = 1 + (POV-40) * POM$$

$$\text{If } POE < 0,005 \text{ then } POE = 0,005$$

Bloky 252, 253 a 254 představují zpoždění obvodu pro nastavení do rovnováhy. A4K je časová konstanta tohoto obvodu. Jeho výstup, AMM, je koeficient autoregulace pro oběh ve svalech. Je jedním z faktorů, které určují rezistenci ve svalech (RSM) v bloku 36.

$$\text{Der (AMM)} = (POE-AMM) A4K$$

#### **4.3.2.13 NON-MUSCLE OXYGEN DELIVERY (DODÁVKA KYSLÍKU DO NESVALOVÝCH TKÁNÍ)**

Blok 255. Součin objemu kyslíku v každém litru arteriální krve (OVA) a průtok krve v svalové tkáni (BFN), dává rychlost transportu kyslíku artériemi v těchto tkáních (O2ART).

$$O2ART = OVA * BFN$$

Blok 256. Výpočet množství transportu kyslíku do tkání rozdílem míry využití kyslíku v tkáních (DOB) a rychlosti dodávky kyslíku do tepen (O2ART - výstup bloku 255).

$$O2VEN = O2ART-DOB$$

Blok 257. Výpočet rovnovážné venózní saturace kyslíkem, v závislosti na rychlosti dodávky kyslíku do vén (výstup bloku 256) děleno přítokem krve do tkání (BFN), děleno hematokritem (HM) a děleno konstantou.

$$OSVEQ = O2VEN/BFN/HM/5$$

Bloky 258, 259, a 260 jsou zpožďovací obvody pro výpočet úrovně aktuální venózní saturace (OSV), při níž dochází k rovnováze (výstup bloku 257). Z7 časová konstanta tohoto obvodu je určena v bloku 259.

$$\text{der (OSV)} = (OSVEQ-OSV) / 5$$

Blok 261. Výpočet venózního PO2 (POV), součinem saturace venózního kyslíku (OSV) a konstanty (která představuje linearizovaný sklon křivky saturace kyslíkem).

$$POV = OSV * 57,14$$

Blok 262. Výpočet tlakového rozdílu (PGRN) mezi kyslíkem v tkáňových kapilárách, kde se předpokládá rovnost PO<sub>2</sub> ve vénách (POV), a kyslíkem v tkáňových buňkách (POT).

$$PGRN = POV - POT$$

Blok 263. Výpočet množství transportovaného kyslíku z kapilár do buněk tkání (DOB) součinem rozdílu tlaku mezi kapilárami a buňkami (PGRN - výstup bloku 262) konstanty a to celé podělíme rezistencí pro difúzi kyslíku (RDO), která je určena počtem otevřených kapilár. (Všimněte si, že konstantní hodnota je 2688 místo 3161, jak je uvedeno v grafu)

$$DOB = 2688 * PGRN / RDO$$

Blok 264. Výpočet míry akumulace kyslíku v tkáňových buňkách. Rozdílem míry využití kyslíku v buňkách (MO<sub>2</sub>) a rychlosti dodávky kyslíku do buněk (DOB).

$$DO2N = DOB - MO2$$

Blok 271. Integrace míry akumulace kyslíku v buňkách (DO<sub>2</sub>N - výstup bloku 264) určuje skutečné množství kyslíku nahromaděného v buňkách v konkrétním okamžiku (QO<sub>2</sub>). (Všimněte si, že QO<sub>2</sub> představuje kyslík nahromaděný v některé z jeho forem energie - rozpuštěný kyslík, kyslík svázaný s látkami v buňkách a energetický ekvivalent ve formě ATP a kreatin fosfátu.)

$$der(QO2) = DO2N$$

Blok 272. Výpočet PO<sub>2</sub> tkáňových buněk vynásobením množství kyslíku nahromaděného v buňkách konstantou.

$$POT = 0,003333 * QO2$$

Blok 265. Výpočet odporu difúze kyslíku z kapilár do buněk (RDO), za předpokladu, že větší počet kapilár je otevřených a odpor klesá spolu s PO<sub>2</sub> v tkáni (POT).

$$RDO = POT ^ 3$$

$$\text{If } RDO < 50 \text{ then } RDO = 50$$

Bloky 266 až 269 vypočítají účinek na snížení PO<sub>2</sub> v buňce (PDON) způsobující depresi buněčného metabolismu. Tento obvod předpokládá pád PO<sub>2</sub> téměř na nulu, než dojde k depresi

$$\text{if } POT > 8 \text{ THEN then } P1O = 8 \text{ else } P1O = POT$$

$$PDON = 1 - (8.0001 - P1O)^3 / 512$$

Blok 270 určuje míra využití kyslíku v buňkách (MO<sub>2</sub>) vynásobením základní úroveň využití kyslíku (O<sub>2</sub>M), autonomního stimulačního účinek (AOM) a tkáňového PO<sub>2</sub>, který ovlivňuje využití kyslíku (PDON - výstup bloku 269).

$$MO2 = AOM * O2M * PDON$$

#### 4.3.2.14 NON-MUSCLE LOCAL BLOOD FLOW CONTROL (ŘÍZENÍ PRŮTOKU KRVE V NESVALOVÝCH TKÁNÍCH)

Blok 273 odečítá referenční hodnotu (POR) od kapilárního PO<sub>2</sub> v nesvalové tkáni, za předpokladu rovnosti venózního PO<sub>2</sub> (POV), určuje tlakový gradient, který slouží jako řídicí faktor autoregulace toku krve v nesvalových tkáních (POD).

Bloky 274 a 275. Obvody řízení citlivosti pro nastavení zesílení rychlé autoregulace. Zesílení



nastavuje faktor POK. Výstup bloku 275 má usměrňovačem nastavenou dolní mez. (Všimněte si, že záměny znamének v bloku 274 – dělička místo násobičky.)

Bloky 276, 277 a 278. Obvody časového zpoždění pro nahromadění rychlé autoregulace. A1K je časová konstanta. Výstup z bloku 278, ARL, představuje multiplikátor rychlé autoregulace.

Bloky 279 až 283 jsou přesně stejné jako bloky 274 až 278, s výjimkou různých konstant.

Faktor PON řídí zisk středního času autoregulace. Faktor A2K nastavuje časovou konstantu pro střední dobu autoregulace. Výstup z bloku 283, AR2, představuje multiplikátor autoregulace pro střední čas autoregulace.

Bloky 284 až 289 spočtou dlouhodobou konstantu autoregulace (AR3). Zpětná vazba je nastavena faktorem POZ v bloku 285. Časová konstanta je dána faktorem A3K v bloku 288.

Blok 284 násobí zisk obvodu konstantou 0.33, pokud je jeho vstup nižší než nula.

Blok 290. Násobení tří faktorů autoregulace, krátkodobé (ARL), střednědobé (AR2) a dlouhodobé (AR3), určuje celkový faktor autoregulace (ARM), který je pak použit pro součin v základní rezistenci non-renálních tkání v bloku 35.

#### **4.3.2.15 AUTONOMIC CONTROL (ŘÍZENÍ AUTONOMNÍM NERVOVÝM SYSTÉMEM)**

Bloky 291 a 292 vypočítají účinek arteriálního tlaku (PA) a tkáňového PO<sub>2</sub> (POQ), který je v rozmezí hodnot 4 a 8, pro určení autonomních řídicích faktorů, za předpokladu, že tkáňové PO<sub>2</sub> ovlivňuje nastavení tlaku skrze centrální nervový systém autonomní zpětnou vazbou.

Vliv PO<sub>2</sub> působí prostřednictvím přímého vlivu na vazomotorické centrum, účinkem CO<sub>2</sub>, který se mění společně s PO<sub>2</sub>, prostřednictvím srdečních a další periferních receptorů, které jsou odpovědné za průtok krve a tkáňové PO<sub>2</sub>

Bloky 293 až 297 počítají účinky úrovně zátěže (EXC) a svalového PO<sub>2</sub> (P2O), ke ovlivnění nastavení autonomních jednotek v centrálním nervovém systému. Ovlivnění je vyjádřeno jako faktor, EXE, který je za normálních okolností nulový, ale roste se stupněm zátěže či snížením svalového P2O. Vliv svalového P2O je pravděpodobně zprostředkována přes takové faktory, jako uvolňování kyseliny mléčné a možná pH, CO<sub>2</sub>, P2O krevních změn ze svalů do oblasti chemoreceptorů.

Blok 298. Součet faktorů zátěže a okysličování tkání způsobuje ovlivnění faktoru pro řízení autonomních výstupů, výstup tohoto bloku (PAL) roste nebo klesá se změnami výše uvedených faktorů. Čili řídí autonomní systém nahoru nebo dolů.

Blok 299. Vliv řídicího faktoru na vazomotorické centrum (PAL) který je řízen z autonomního systému tlakem chemoreceptorů (AUC). Tato funkce je vyjádřena algebraicky v křivce pomocí dvou hraničních hodnot - 80 a 40. Autonomní řízení se definuje buď jako pozitivní - sympatické anebo jako negativní - parasympatické

Blok 300. Obdobnou funkce jako v bloku 299, ale tentokrát je řídicí veličinou tlak prostřednictvím stimulace autonomního systému baroreceptory. Hraniční body jsou 170 a 40. Výstup (AUB) představuje pozitivní sympatické a negativní parasympatické řízení.

Blok 301. Nastavení citlivosti baroreceptoru, výstup je vyjádřen jako AIB.

Bloky 302 až 305. Adaptace baroreceptorů. Časová konstanta pro úpravu je dána konstantou AUK v bloku 304. Výstupem tohoto systému je AU6, hodnota, která vždy, vlivem časové

adaptace, přibližuje hodnotě 1.

Blok 306. Podobné autonomní řízení jako v blocích 299 a 300, ale tentokrát pro odezvu centrální nervové ischemie, s výstupem AUN. I to se projevuje jako sympatické a parasympatické řízení. S hraničními body 50 a 20 v bloku 306. (Normální výstupní úroveň AUN je 0).

Blok 307. Součet autonomní stimulace chemoreceptorů (AUC), baroreceptorů (AU6) a CNS ischemické odpovědi (AUN), dává celkové autonomní řízení DAU. DAU představuje konečnou rovnováhu ve smyslu součtu jednotlivých efektů.

Bloky 308 až 310 představují obvody zpoždění obvod pro finální realizace autonomního řízení. Výstup bloku 310 (AUJ) se blíží konečné rovnováze (DAU) a časová konstanta je dána faktorem Z8.

Blok 311. Exponenciální výpočet změnu citlivosti autonomního řízení na cirkulaci. Výstup tohoto bloku (AU) představuje pozitivní sympatické a záporné parasympatické řízení. To znamená, že tento faktor představuje tendenci ke zvýšení celkové funkční aktivity srdce a zvýšení vasokonstrikce v celém těle.

Bloky 312 až 320 představují obvody pro nastavení úrovně řízení autonomního nervového systému v různých částech krevního oběhu. Bloky 312 a 313 nastavují citlivost pro řízení venózního vaskulárního objemu (VVR), jak je stanoveno sympatickou stimulací systémových vén v bloku 7.

Bloky 314 a 315 určují citlivost srdce na autonomní řízení (AUH).

Bloky 316 a 317 spočtou citlivost autonomní jednotky ovlivňující řízení rezistence arteriol ve svalech a nesvalových částech krevního oběhu, a také řízení stupně stimulace aferentních arteriol v ledvinách (AUM).

Bloky 318 až 320 nastavují citlivost autonomní jednotky (AVE) pro řízení venózní rezistence v nesvalových a non-renálních tkáních.

#### **4.3.2.16 HEART RATE AND STROKE VOLUME (FREKVENCE SRDCE A SYSTOLICKÝ OBJEM)**

Blok 321. Výpočet srdeční frekvence určuje autonomní jednotka (AU).

Blok 322. Vliv tlaku v pravé síni (PRA) způsobuje reflexní účinek na srdeční frekvenci.

Blok 323. Sumace základních faktorů srdeční frekvence (konstanta), reflex tlaku v pravé síni (výstup bloku 322), a efekt autonomní jednotky (výstup bloku 321) dává aktuální srdeční frekvenci srdce v normálním stavu.

Bloky 324 až 326. Výpočet vlivu poškození srdce na srdeční frekvenci. Vstup (HMD) představuje míru normality srdce. Citlivost tohoto efektu je dána konstantním násobitelem z bloku 325.

Blok 327. Výpočet aktuální tepové frekvence srdce součinem normálního srdečního tepu a faktoru poškození srdce.

Blok 328. Výpočet tepového objemu. Podíl srdečního výdeje (QLO) a tepové frekvence (HR) dává tepový objem (SVO).



#### 4.3.2.17 RED CELLS AND VISCOSITY (ČERVENÉ KRVINKY A VISKOZITA)

Bloky 329 a 330. Výpočet vlivu PO<sub>2</sub> v nesvalové tkáni (POT) pro řízení tvorby červených krvinek. Řízení je rovno nule, pokud se POT rovná konstantnímu faktoru POI a zvýší se když PO<sub>2</sub> tkání klesne pod tuto hodnotu. Minimální hodnota je stanovena usměrňovačem na výstupu bloku 329. Citlivost obvodu je dána faktorem POY. Výstup bloku 330 představuje míru tvorbu červených krvinek (RCL).

Blok 331 přičte rychlost tvorby červených krvinek (RCL) a odečte rychlost destrukce červených krvinek (RC2) a spočte tak čistou míru změny červených krvinek v oběhu (RCD). (Všimněte si, že rozdíl je v tomto bloku zaměněn součtem).

Blok 332 integruje rychlost změny objemu červených krvinek (RCD) a spočte objem červených krvinek v oběhu (VRC).

Blok 333. Součin množství červených krvinek v oběhu (VRC) a konstanty (RKC) určuje míru destrukce červených krvinek (RC2).

Bloky 334 a 335 počítají hematokrit (HM) podílem objemu červených krvinek (VRC) a objemem krve (VB) a přenásobením 100.

Blok 336 spočte kvadrát hematokritu (ve schématu nesprávně označen jako integrace) pro stanovení HMK, za předpokladu, že viskozita krve roste přibližně s druhou mocninou hematokritu.

Blok 337 počítá aktuální viskozitu krve ovlivněnou hematokritem (VIE) součinem HMK a konstanty. (Všimněte si, že dělička zde není namístě.)

Blok 338 určuje celkovou relativní viskozitu krve (za předpokladu, že viskozita vody je rovna jednotce) součtem viskozity způsobené červenými krvinkami (VIE) a konstanty reprezentující viskozitu plazmy.

Blok 339 spočte multiplikátor viskozity (VIM) součinem relativní viskozity a konstanty. Určuje tedy relativní změnu vaskulární rezistence se změnami viskozity za normálních podmínek.

#### 4.3.2.18 HYPERTROPHY OR DETERIORATION (HYPERTROFIE A POŠKOZENÍ SRDCE)

Blok 340. Arteriální tlak (PA) podělen konstantou a síla levé komory (HSL) definuje řídicí faktor pro hypertrofii levé komory (PA4).

Blok 341. Exponenciální faktor pro stanovení citlivosti řízení levé srdeční komory.

Bloky 342 až 344 představují zpoždění obvodu pro určení hypertrofie levé komory (HPL) na rovnovážné hodnotě hypertrofie (výstup bloku 341). (Všimněte si, že odečítání bloku 342 by měl být připojeno k proměnné HPL.) Časová konstanta tohoto zpoždění obvodu je dána konstantním vstupem bloku 343.

Blok 345. Plicní arteriální tlak (PPA), podělen silou pravého srdce (HSR) a konstantou definuje řídicí faktor pro hypertrofii pravé komory (PP3).

Blok 346. Exponenciální koeficient citlivosti na nastavení řídicí úrovně hypertrofie. Výstup bloku 346 představuje poslední stupeň hypertrofie, které bude dosaženo v reakci na hypertrofii pravého srdce (PP3).

Bloky 347 až 349. Časová prodleva pro rozvoj hypertrofie. Výstup tohoto obvodu (HPR) je

ovlivněn aktuální mírou hypertrofie pravého srdce a rovnovážnou hodnotou z bloku 346.

Časová prodleva je určena vstupní konstantou bloku 348.

Bloky 350 až 352 představují poškození srdeční tkáně v důsledku snížení PO<sub>2</sub> (POT), za předpokladu, že koronární cirkulace sdílí tkáňové PO<sub>2</sub>.

Bloky 350 a 351 představují křivky indikující postupný růst míra poškození srdce s klesajícím PO<sub>2</sub> v tkáních pod 6 mm Hg. Konstantní vstup bloku 351 omezuje míru poškození. Výstup bloku 351 (DHM) představuje skutečnou míru poškození.

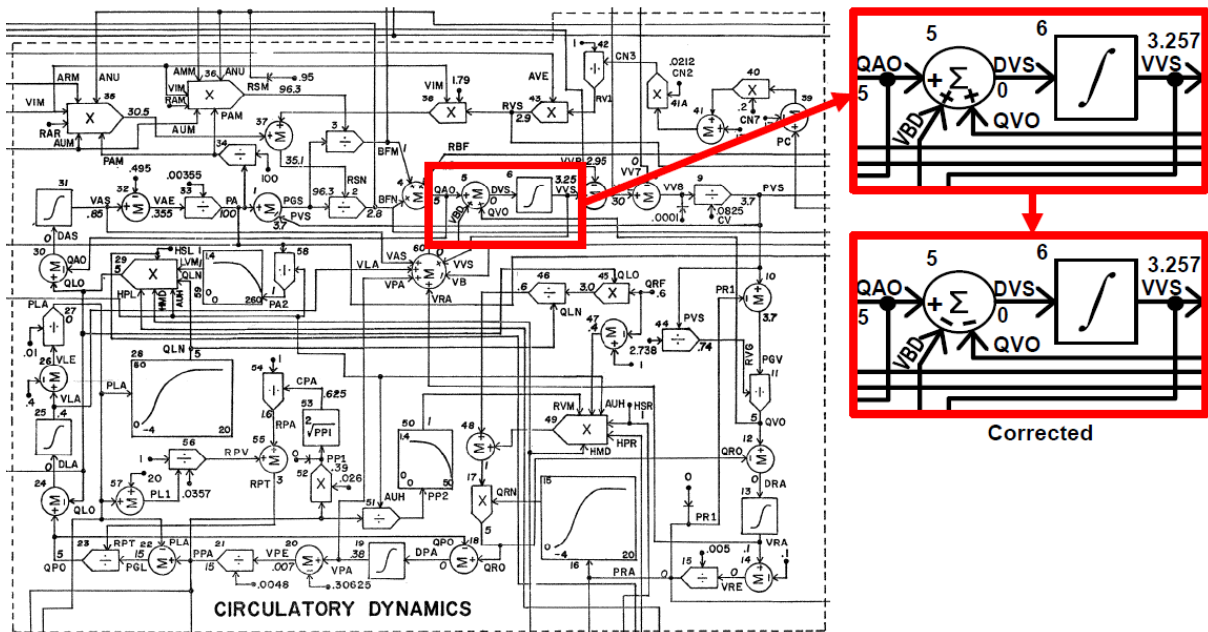
Blok 352 integruje rychlost poškození (DHM) aby určil multiplikativní faktor sílu obou komor (HMD) v závislosti na stupni poškození. Tento faktor nikdy nevrstí nad jednotku, díky usměrňovači ve výstupu bloku 352, ale může spadnout na libovolnou hodnotu pod jedničkou a tím snížit sílu obou komor.

### 4.3.3 CHYBY V DIAGRAMU

Složitý diagram původně vznikl jako výkres, vlastní model byl implementován ve Fortranu. Je přirozené, že v takto rozsáhlém schématu se mohou vyskytnout nepřesnosti. Ačkoliv byl diagram již mnohokrát přetiskován v různých publikacích, bylo na přítomnost chyb upozorněno teprve v článku (Kofránek, et al., 2007) u příležitosti pětatřicetiletého výročí publikování Guytonova diagramu při implementaci tohoto diagramu v prostředí Simulink. Z tohoto článku a z článku (Kofránek a Rusz, 2010) jsou převzaty i obrázky v této kapitole.

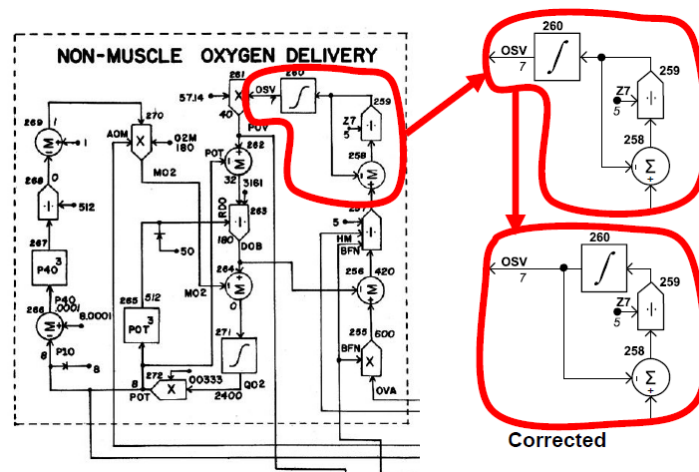
Některé chyby jsou způsobeny záměnou výpočetních bloků. Např.: záměna násobičky za děličku a obráceně, prohozené polarity jednotlivých vstupů do sčítaček, záměna hodnot konstant. Závažnější chyby jsou způsobeny špatnými zpětnými vazbami, které způsobí nestabilitu modelu. Některé chyby jsou viditelné na první pohled a jiné až po špatné simulaci.

Blok 5 počítá míru nárůstu venózního vaskulárního objemu krve (DVS) a to tak, že udělá rozdíl mezi krevním objemem přitékajícím a odtékajícím. Přitékající krev je ze systémových artérií (QAO). Odtok krve ze systémových věn do pravého atria (QVO). Změna objemu vaskulárního systému (VBD) se vypočítá z rozdílu mezi součtem celkového objemu vaskulárních částí a krevního objemu - tedy VBD je rychlost odtoku, nikoliv přítoku, a sčítačka tedy musí mít záporné znaménko, tak jak to vyjadřuje obrázek níže.



Obrázek 4.25: Chyby ve výpočtu DVS v Circulatory Dynamics systému

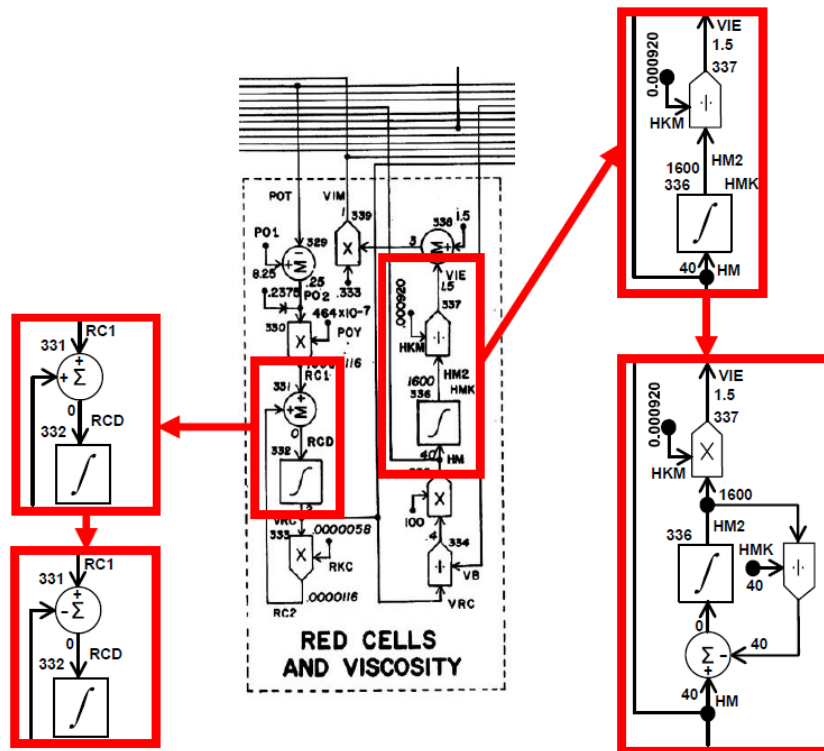
Blok 258 má špatnou zpětnou vazbu, která je na obrázku dána hodnotou OSV. Integrátor, který je příjemcem tohoto výstupu by rostl rychle nade všechny meze a model by se stal nestabilním. Zpětnou vazbu tedy opravíme tak, že přivedeme integraci proměnné OVS. Viz Obrázek 3.26.



Obrázek 4.26: Chybná zpětná vazba

Blok 331 - míra změny červených krvinek (RCD) je dána rozdílem mezi jejich produkcí a zánikem. Bloku 336 schází řízení v podobě záporné zpětné vazby. Při výpočtu části viskozity krve způsobené červenými krvinkami (VIE) z hodnoty hematokritu (HK), tak podle obrázku musí viskozita neustále růst, protože hodnota HM2 neustále roste (HK je vstup do integrátoru). Dle diagramu je hodnota proměnné  $HM2 = 1600$  - ve stabilní situaci a za normálních podmínek. Pokud budeme dělit tuto hodnotu konstantním parametrem  $HKM = 0,000920$ , měli bychom dospět k běžné hodnotě VIE. Běžná hodnota VIE by měla být 1,5. A pokud vynásobíme hodnoty HM2 a HKM namísto dělení, pak tuto hodnotu získáme. Pro

stabilní hodnotu proměnné HM2 musí mít vstup do integrátor nulovou hodnotu (blok č. 336). Z tohoto důvodu je zřejmé, že zobrazení zpětné vazby byl vynechán v diagramu.



Obrázek 4.27: Chyby v části Red cells and viscosity

Blok 184. Při stabilních podmínkách je dle diagramu:

$$0,3333 \cdot AH = 1 \quad (4.1)$$

$$AHC = 1 \quad (4.2)$$

Tzn., že integrátor 185 nebude mít nulovou hodnotu a systém nebude v ustáleném stavu. Kde je chyba? Levá strana rovnice (4.1) představuje normalizovanou rychlost tvorby antidiuretického hormonu (poměr aktuální rychlosti tvorby vůči normě). AHC je normalizovaná koncentrace tohoto hormonu. Jak je počítána? V subsystému hormonů se aldosteron a angiotensin počítá z rychlosti přítoku hormonu (normalizované jako relativní číslo podle normy) a koncentrace hormonu (opět normalizovaná jako relativní číslo podle normy). Uvažujme sekreci hormonů do celého těla ve výši  $F_i$  (syntetizováno) a depleci ve výši  $F_o$ . Množství hormonu  $M$  v tělesném prostoru závisí na rovnováze mezi sekrecí a deplecí tohoto hormonu.

$$F_i - F_o = \frac{dM}{dt} \quad (4.3)$$

Rychlost deplece hormonu pro je úměrná jeho koncentraci  $c$ :

$$F_o = k \cdot c \quad (4.4)$$

Koncentrace hormonu  $c$  závisí na celkovém množství hormonu  $M$  a na schopnosti distribuce prostoru  $V$ :

$$c = \frac{M}{V} \quad (4.5)$$

Po dosazení vztahu (4.5) do rovnice (4.3):

$$F_i - \frac{k \cdot M}{V} = \frac{dM}{dt} \quad (4.6)$$

Za předpokladu, že kapacita distribuční oblasti  $V$  je konstantní, budeme nahrazovat poměr  $K/V$  pro konstantou  $k_1$  a po dosazení získáme:

$$F_i - k_1 \cdot M = \frac{dM}{dt} \quad (4.7)$$

Guyton v modelu počítá koncentraci hormonu  $c_0$  normalizované jako poměr aktuální koncentrace do své normální hodnoty  $c_{norm}$ :

$$c_0 = \frac{c}{c_{norm}} \quad (4.8)$$

Při neměnné oblasti distribuce  $V$  je poměr koncentrací stejný jako poměr celkového aktuálního množství hormonu  $M$  k celkovému množství hormonu za normálních podmínek  $M_{norm}$ :

$$c_0 = \frac{c}{c_{norm}} = \frac{M}{M_{norm}} \quad (4.9)$$

Formulací rychlosti normalizovaného průtoku (v poměru k normálu), pak za normálních podmínek platí:

$$F_i = 1; \quad \frac{dM_{norm}}{dt} = 0; \quad 1 - k_1 M_{norm} = 0 \quad (4.10)$$

Normální množství hormonu  $M_{norm}$  bude:

$$M_{norm} = \frac{1}{k_1} \quad (4.11)$$

A proto může být relativní koncentrace hormonu  $c_0$  formulována:

$$c_0 = \frac{M}{M_{norm}} = k_1 \cdot M \quad (4.12)$$

$$M = \frac{c_0}{k_1} \quad (4.13)$$

Dosazením do diferenciální rovnice (4.3) získáme po úpravách tento výraz:

$$(F_i - c_0)k_1 = \frac{dc_0}{dt} \quad (4.14)$$

Podle této rovnice se normalizovaná koncentrace hormonu  $c_0$  vypočítá z normalizovaného přítoku hormonu  $F_i$ . V Guytonově diagramu je normalizovaná koncentrace aldosteronu a angiotensinu vypočtená tímto způsobem. V případě ADH je zde chyba.

Normalizovaná rychlost sekrece ADH:

$$F_i = 0,3333 \cdot AH \quad (4.15)$$

Normalizovaná koncentrace hormonu:

$$c_0 = AHC \quad (4.16)$$

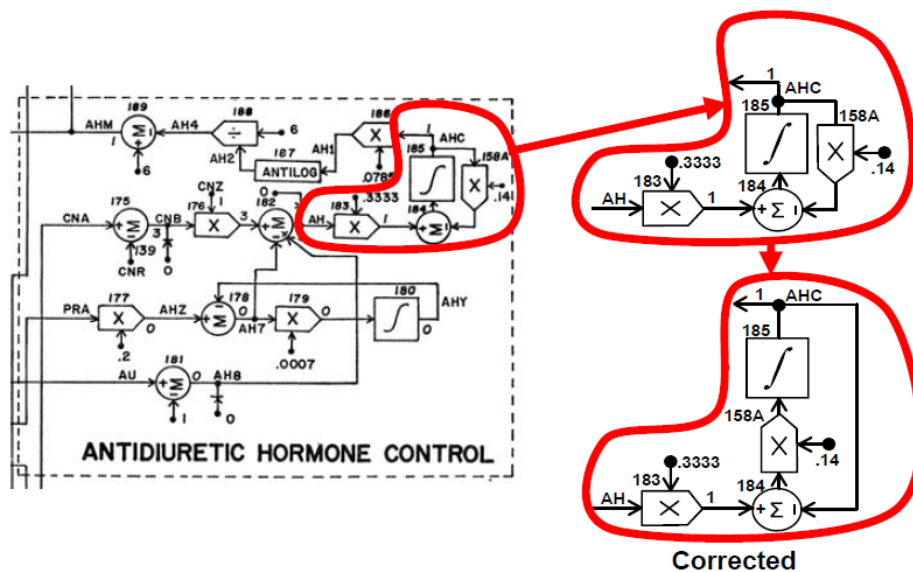
Koeficient  $k_1 = 0.14$ . Místo vyobrazení vztahu 4.14 nalezneme na diagramu vztah tento:

$$F_i - c_0 \cdot k_1 = \frac{dc_0}{dt} \quad (4.17)$$

Korektní vztah v případě ADH vypadá takto:

$$(0,3333 \cdot AH - AHC) \cdot 0,14 = \frac{dAHC}{dt} \quad (4.18)$$

Rovnice (4.18) odpovídá opravě na obrázku 4.28. V diagramu jsou ještě další, už méně závažné chyby.



Obrázek 4.28: Chyba v Antidiuretic hormone control

V bloku 70, kde se počítá rychlost změny objemu plazmy (VPD), schází vstup pro návrat objemu lymfatickým systémem VTL. V bloku 92 - výpočet mechanické síly vyvolávající pohyb tekutiny do gelu, je odečítán elastický zpětný tlaku sání gelem, který má být správně přičítán. Blok 153 pro výpočet průtoku krve ledvinami při jejich normální funkci přičítán arteriální tlak (PA), se kterým počítat nemá. Výstup bloku 231 je špatně označen rychlostí změny objemu v systémových žilách (DVS) a přitom počítá aktuální venózní saturaci kyslíkem (OVS). Výstup bloku 248, míra využití kyslíku v buňkách, je uvedena špatná

nominální hodnota 340 oproti korektní 60. Blok 263 počítající míru transportu kyslíku do tkání požívá špatnou konstantu 3161 oproti korektní 2688. Blok 274 určující citlivost pro řízení rychlé autonomní regulace by měl své vstupy násobit oproti vyobrazené děličce na diagramu. Blok 342 reprezentující časové zpoždění projevu hypertrofie levého srdce, by měl mít zápornou zpětnou vazbu z bloku 342, který počítá hypertrofii levého srdce. Poslední nalezenou chybou je špatný výpočet základní rezistence venózního systému (RVS), kdy se v diagramu zanedbává viskozita krve (VIM) a je uvažována až v následujícím bloku 38.

Nutno podotknout, že výše uvedené chyby jsou pouze na diagramu. Samotný model naprogramovaný v jazyce Fortran funguje bezchybně. Problém tedy nastává pouze při rekonstrukci originálního diagramu. Pokud se do tohoto procesu pustí člověk bez znalostí fyziologie, je pravděpodobnost zprovoznění modelu mizivá. Sami autoři poskytovali původní zdrojové kódy ve Fortranu a dodnes jsou jejich modely svobodně šířeny.

Existují implementace pokročilejších a složitějších modelů Guytonovy pracovní skupiny, např. z roku 1986 nebo 1992. Jejich implementace v Simulinku včetně příslušných popisů jsou dostupné na webu laboratoře biokybernetiky Ústavu patologické fyziologie 1. LF UK <http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/dokumenty/guyton>. Nejnovější model Guytonovy pracovní skupiny HumMod je dostupný na webu <http://www.hummod.org>, „pražská implementace“ modelu HumMod v Modelice (HumMod-Golem edition) je dostupná na webu <http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/hummod/hummod>.

Pokročilejší modely jsou rozsáhlejší a složitější než původní klasický Guytonuv model z roku 1972, nicméně základní strukturální principy zobrazující řízení oběhu a dynamiky tělních tekutin zůstaly stejné. Klasický Guytonuv model je dostatečně podrobný, ale zároveň je ještě srozumitelně jednoduchý pro vysvětlování základních fyziologických regulací. Proto je např. vhodný pro výuku fyziologických regulací pro biomedicínské inženýrské specializace. Mým cílem je proto také zpřístupnit moji implementaci modelu co nejširší veřejnosti pro jeho další využití.



## 5 IMPLEMENTACE GUYTONOVA MODELU

Guytonův model jsem implementoval v jazyce Modelica dvojitým způsobem. V první verzi jsem využil signálové kauzální vztahy s využitím signálového propojení instancí tříd, které implementovaly základní počítačí prvky (sumátory, násobičky/děličky, integrátory, konstanty, funkční bloky aj.). Vstup jednoho prvku byl výstupem jiných prvků propojené počítačí sítě, a proto zde hovořím o kauzální implementaci. Je nutno ale poznamenat, že "kauzální implementace" není zcela přesný termín, protože v Guytonově diagramu na několika místech dochází k algebraickým smyčkám. Aby byl přesně (kauzálně) určen postup výpočtu, je nutno tyto smyčky, např. v simulinkové implementaci, přerušit. V modelicové implementaci to dělat nemusíme, v signálových vazbách může docházet k algebraickým smyčkám a překladač modelicy je vyřeší na pozadí.

Schéma v „kauzální implementaci“ tak mohlo i vizuálně přesně odpovídat podobě publikovaného Guytonova diagramu (po opravě výše zmíněných grafických „překlepů“).

V akauzální implementaci se využívají schopnosti jazyka Modelica naplno – struktura modelu je reprezentována propojenými ikonkami a podstatně věrněji odráží vlastní strukturu modelované reality než signálově propojené počítačí prvky.

### 5.1 KAUZÁLNÍ IMPLEMENTACE

Kauzální implementace je na první pohled složitá. Její struktura se zaměřuje na algoritmus výpočtu, který tak vytlačuje do pozadí modelovanou realitu. Výhodou této formy je možnost analýzy výpočtu modelu poskytující tak prostor pro optimalizaci modelu či vytvoření odlišného výpočetního postupu. Tyto výhody však předpokládají hlubokou znalost nejen Guytonova modelu ale také fyziologických regulací.

Kauzální implementaci Guytonova modelu mám ve dvou variantách:

- flat model, totožný s diagramem (Obrázek 4.42),
- blokový model, kdy jednotlivé subsystémy jsou členěny do bloků (Obrázek 4.43).

Při obou implementacích jsem se snažil o zachování původního návrhu včetně grafické reprezentace výpočetních bloků a jejich rozmístění. V některých případech jsou tedy ikony tvořeny obrázky z původního modelu. Pro tvorbu modelu bylo nutné vytvořit si knihovnu výpočetních a funkčních bloků. Po úspěšné verifikaci knihovny započala práce na nejjednodušším subsystému - *Vascular stress relaxation*. Když byl subsystém hotov, ověřil jsem nepřítomnost singularit a jiných problémů, které většinou brání úspěšné verifikaci. Před samotnou simulací jsem na vstupy systému připojil očekávané hodnoty vstupních proměnných, v podobě bloku konstant, které jsou zapouzdřeny do modelu "Vascular Stress Relaxation Inputs". Simulací jsem ověřil očekávané výstupní hodnoty, případně opravil sémantické problémy vzniklé během implementace - záměna vstupů, polarity, aritmetické operace atd.



Při tvorbě rozsáhlých modelů je vhodné postupovat od velmi zjednodušeného modelu k podrobnějšímu (Mateják, a další, 2008). Už jen pro míru adaptace problému do simulačního prostředí. Průběžné „zesložňování“ modelu je vodítkem pro nalezení chyb. Pokud v daném kroku nepřicházejí očekávané výsledky lze se snadno vrátit o úroveň zpět a detekovat zdroj chyby.

### 5.1.1 KNIHOVNA PRO GUYTONUV MODEL

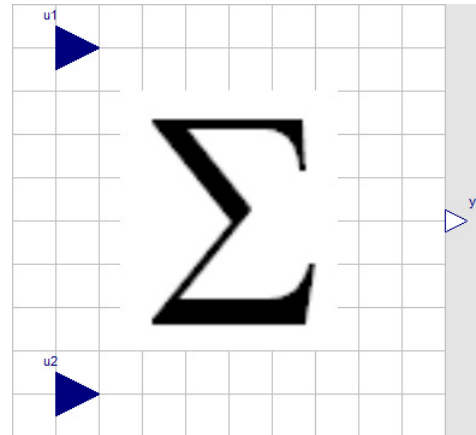
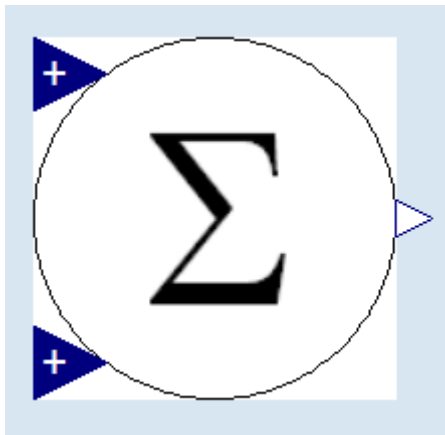
Tvorba knihovny je poměrně snadná, z algebraických operací si vystačíme se součtem, násobením a dělením. Tyto tři základní třídy budeme dále modifikovat dle počtu operátorů a u sčítání i dle polaritý sčítaného vstupu. Konstanty, mocniny a exponenciální funkce jsou rovněž rutinní záležitostí. Integrál lze použít ze standardní Modelica knihovny.

Zvláštní oblastí jsou „if-then“ rozhodovací bloky, kdy lze zdědit vzhledy bloků ale jejich rovnice vyžadují specifický přístup. Pozornost si zaslouží i usměřňovače. Zde je možné využít „Limiter“ ze standardní Modelica knihovny a pro naše účely jej upravit.

Posledním prvkem, který se vyskytuje v kauzální implementaci jsou funkční bloky realizující popisy převodních křivek. Jejich implementace obsahuje bikubickou interpolaci a algoritmus řešení je na první pohled komplikovaný. O této implementaci se rozepíšu později.

### 5.1.1.1 ARITMETICKÉ BLOKY

Pro aritmetické operace lze využít bloky ze standardní Modelica knihovny. Jejich grafická reprezentace je však pro rekonstrukci Guytonova schématu nevhodná včetně volby polarity vstupů. Tvorba vlastní sčítačky je jednoduchá. Následuje obrázek, který zachycuje sčítačku s dvěma kladnými vstupy ve všech třech režimech - ikona (nahore vlevo), diagram (nahore vpravo) a kód (dole).



```
model SumPP "Sumator, 2 vstupy + +"
  extends Interfaces.SumIcon;

  Interfaces.RealInput_P u1 annotation (Placement(transformation(extent={{-100,60},
    {-60,100}}), iconTransformation(extent={{-100,60},{-60,100}})));
  Interfaces.RealInput_P u2 a;
  Interfaces.RealOutput y a;
equation
  y = u1+u2;
  a;
end SumPP;
```

Obrázek 5.29: Sčítačka - dva kladné vstupy

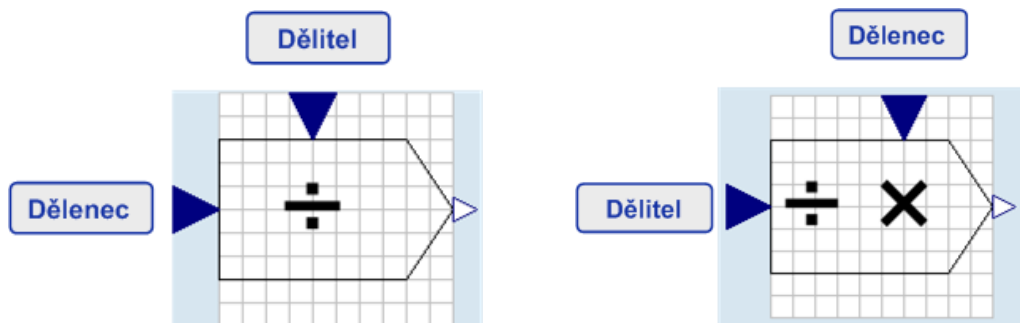
Tato implementace sčítačky je navržena s ohledem na původní schéma. Jedna z nesporných výhod jazyku Modelica je velký stupeň volnosti při tvorbě ikon. Tato grafická tvárnost nám zabezpečuje dosažení požadované úrovně vizuální vrstvy. Při duplikování třídy je možné ponechat diagram a pozměnit pouze ikonu.

Sčítačku se třemi vstupy vyrobíme ve třech krocích. Nejprve duplikujeme model SumPP. Z knihovny přidáme v diagramu další vstup (třetí, kladný). V textovém režimu rozšíříme rovnici v části equation.

Když se podíváme zpět na textový režim sčítačky, zjistíme, že práce v grafickém režime je provázána s textovým režimem. Čili přidání třetího vstupu způsobí vznik řádku nad sekci rovnic → `Interfaces.RealInput_P u2`.

Symbol `a` představuje grafickou anotaci (zdroj obrázku, poloha, rotace atp.), která je většinou zabalená. Po rozkliknutí jejího symbolu se zobrazí stejné informace jako u `RealInput_P u1`. Na stejném principu jsou postaveny násobičky a děličky. U děliček je potřeba odlišit dělence

od dělitele. V komplikovaných strukturách nebo při rotaci bloku je možné použít grafickou notaci odvozenou z prostředí Simulink, kde vstup se znakem  $\div$  představuje dělitele a vstup se znakem  $\times$  dělence.



Obrázek 5.30: Dělička klasická a Simulinková

Integrátor jsem převzal ze standardní knihovny Modelica a upravil jeho grafickou vrstvu. Jeho ikona, diagram a kód vypadají následovně.



```

block Integrator "Output the integral of the input signal"
  import Modelica.Blocks.Types.Init;
  parameter Real k=1 "Integrator gain";

  /* InitialState is the default, because it was the default in Modelica 2.2
     and therefore this setting is backward compatible
  */
  parameter Modelica.Blocks.Types.Init initType=Modelica.Blocks.Types.Init.InitialState
    "Type of initialization (1: no init, 2: steady state, 3,4: initial output)"
    @;

  parameter Real y_start=0 "Initial or guess value of output (= state)"
    @;
  extends Guyton_1972.Library.Blocks.Interfaces.SISO(y(start=y_start));

initial equation
  if initType == Init.SteadyState then
    der(y) = 0;
  elseif initType == Init.InitialState or
    initType == Init.InitialOutput then
    y = y_start;
  end if;
equation
  der(y) = k*u;
  @;
end Integrator;

```

Obrázek 5.31: Implementace integrátoru

Konstanta a její ikona, diagram a zdrojový kód jsou na obrázku 5.32. Defaultní hodnota konstanty je přednastavena na 0.



```

block RealExpression
  "Set output signal to a time varying Real expression"

  Modelica.Blocks.Interfaces.RealOutput y=0.0 "Value of Real output"
  a;

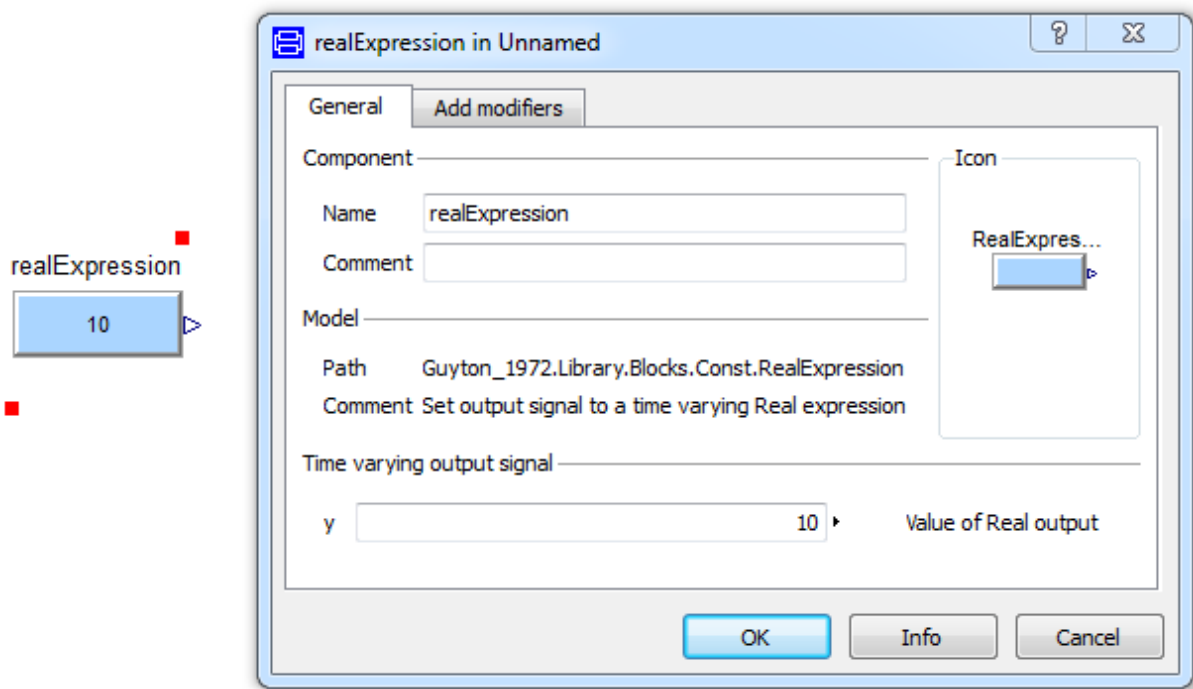
  b;

end RealExpression;

```

Obrázek 5.32: Implementace konstanty

Konstantu při tvorbě nového modelu v diagramu lze editovat dvojitým kliknutím levým tlačítkem myši. Alternativně lze vlastnosti objektu zobrazit z kontextové nabídky, po jednom kliknutí levého tlačítka myši. Tímto způsobem lze editovat vlastnosti u libovolného objektu.



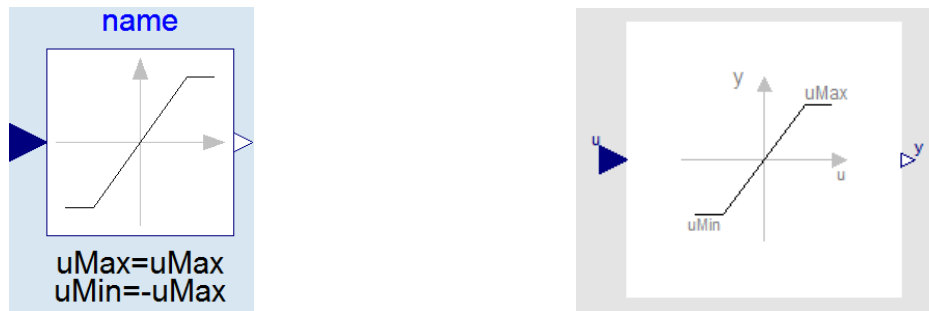
Obrázek 5.33: Vlastnosti objektu realExpression

Je vhodné v sekci *Component* vyplnit položky *Name* a *Comment*. Usnadňují při simulaci výběr toho či kterého bloku a komentář by měl poskytovat odpověď na otázku co daný blok realizuje. Z aritmetických bloků se omezím pouze na výše uvedené. Poskytují dostatečně ilustrativní popis a jejich složitější varianty (s více vstupy apod.) jsou z těchto odvozeny.

### 5.1.1.2 ROZHODOVACÍ BLOKY

Do této sekce patří „if-then-else“ elementy a také usměrňovače. I když usměrňovače realizují nelineární funkci, zařadil jsem je do rozhodovacích bloků právě pro volbu jejich dolní či horní meze. Tedy rozhodovací úrovně.

Usměrňovač jsem převzal ze standardní knihovny Modelica a provedl jeho úpravu zobrazení, protože defaultně se zobrazuje pouze horní mez. Potřeboval jsem zobrazit oba limity. Následuje ikona, diagram a zdrojový kód.



```

block Limiter "Limit the range of a signal"
  parameter Real uMax(start=1) "Upper limits of input signals";
  parameter Real uMin= -uMax "Lower limits of input signals";
  parameter Boolean limitsAtInit = true
    "= false, if limits are ignored during initialization (i.e., y=u)";
  extends Modelica.Blocks.Interfaces.SISO;

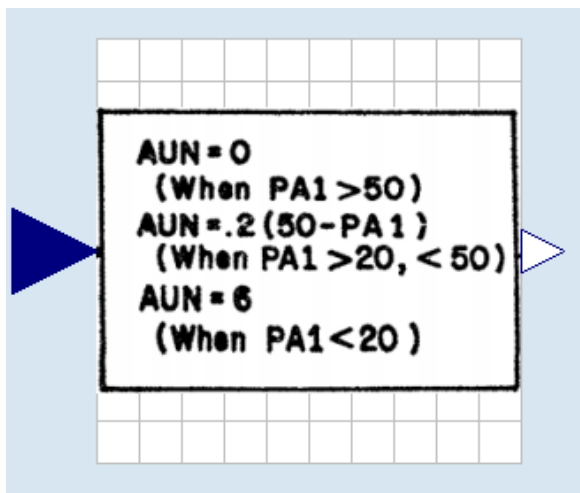
equation
  assert(uMax >= uMin, "Limiter: Limits must be consistent. However, uMax (= " + String(uMax) +
    ") < uMin (= " + String(uMin) + ")");
  if initial() and not limitsAtInit then
    y = u;
    assert(u >= uMin - 0.01*abs(uMin) and
      u <= uMax + 0.01*abs(uMax),
      "Limiter: During initialization the limits have been ignored.\n"+
      "However, the result is that the input u is not within the required limits:\n"+
      " u = " + String(u) + ", uMin = " + String(uMin) + ", uMax = " + String(uMax));
  else
    y = smooth(0,if u > uMax then uMax else if u < uMin then uMin else u);
  end if;
  B;
end Limiter;

```

Obrázek 5.34: Implementace usměrňovače

Rozhodovací „if-then-else“ element se v diagramu nachází celkem čtyřikrát. Jednou v bloku *Non-muscle local blood flow control* a třikrát v bloku *Autonomic control*. Tento rozhodovací blok je oproti doposud uvedeným zdrojovým kódům odlišný. Všechny využívaly sekci *equation* pro zápis rovnic. Vzhledem k tomu, že Modelica umožňuje mít i sekci *algorithm* sloužící pro přiřazení hodnot proměnným, nikoliv však jejich kauzální řešení. Tuto vlastnost s výhodou využívám pro tyto čtyři rozhodovací funkční bloky.

Ukázku zdrojového kódu včetně původní ikony převzaté z Guytonova diagramu budu ilustrovat na bloku 306 z části autonomního řízení. Záměrně vypouštím zobrazení diagramu, kde jsou jen vstup a výstup.



```

model AUN_306 "AUN Calculation"

  Library.Blocks.Interfaces.RealInput u1
      a;

  Library.Blocks.Interfaces.RealOutput y
      a;

algorithm
  when u1 <= 20 then
    y := 6;
  elseif 20 < u1 and u1 < 50 then
    y := 0.2*(50 - u1);
  elseif u1 >= 50 then
    y := 0;
  end when;

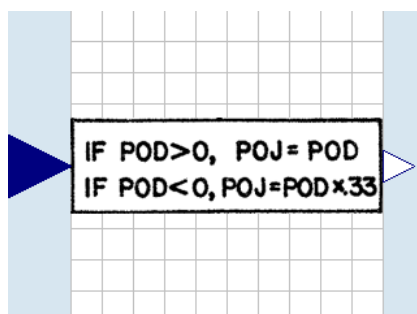
equation

  a;
end AUN_306;

```

Obrázek 5.35: Implementace rozhodovacího bloku 306

V části autonomního řízení jsou rozhodovací bloky téměř totožné, liší se pouze svými úrovněmi. Při detailním pohledu zjistíme, že Guyton definoval rozhodovací podmínku klausulí *when*. Čemuž odpovídá i moje implementace. V části Non-muscle oxygen delivery je rozhodnutí implementováno příkazem *if-then-else*. Uvádím tedy další ukázkou implementace rozhodovacího bloku 284 tímto příkazem a to v sekci *equation*.



```

model POJ_284 "if (POD<0) {POJ=PODx0.33}"

  Library.Blocks.Interfaces.RealInput u1
      a;

  Library.Blocks.Interfaces.RealOutput y
      a;

equation
  y = if u1<0 then u1*0.33 else u1;
  a;
end POJ_284;

```

Obrázek 5.36: Implementace rozhodovacího bloku 284

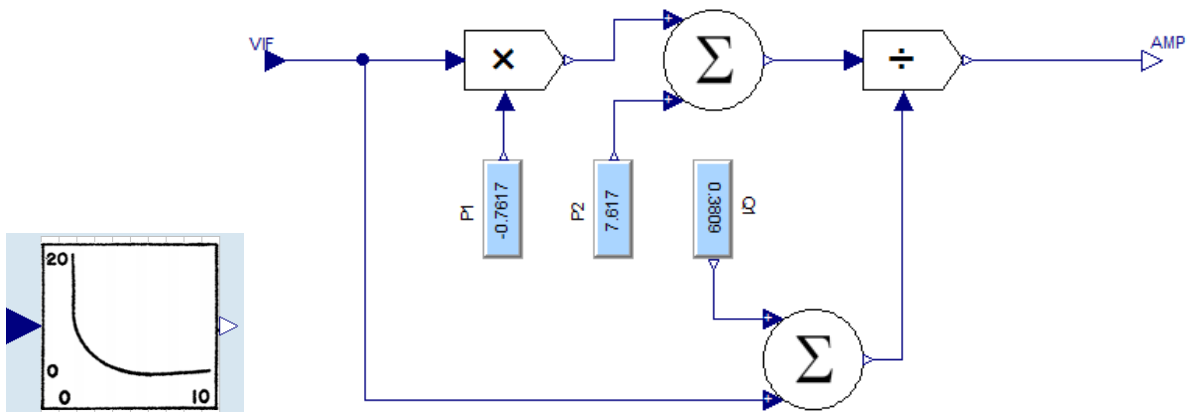
Implementace těchto rozhodovacích bloků je v jazyku Modelica uživatelsky přívětivá. Lze využít zápis podmínky v sekcích *equation* anebo *algorithm*. Vytvoření vlastní ikony dává punc originality každému bloku.

### 5.1.1.3 FUNKČNÍ BLOKY

V diagramu se nachází celkem šest funkčních bloků. První z nich, blok 87, je součástí subsystému *Capillary membrane dynamics*. Druhý náleží subsystému *Aldosterone Control*. Zbýlé čtyři patří do subsystému *Circulatory dynamics*. V bloku 87 jsem implementoval funkci pomocí aritmetických bloků. V ostatních blocích je využita bikubická křivka, jejíž vstupy tvoří body na ose X a očekávané hodnoty na souřadnici Y. Blok tedy provede výpočet tvaru

křivky pro věrohodné převodní vlastnosti. Většinou se jedná o převod tlaku na jinou veličinu.

Blok 87 vytváří křivku tlaku v tkáních (PTS), která je závislá na volném objemu tekutin v intersticiálním prostoru (VIF). Následující obrázek ukazuje ikonu, diagram a zdrojový kód. Povšimněte si řádků v sekci *equation*. Rovnice tohoto bloku jsou určeny propojením jednotlivých bloků.



Obrázek 5.37: Implementace bloku 87,  $PTS=f(VIF)$

```

model PTS_87 "PTS = f (VIF)"

  Library.Blocks.Mult.Multiplication multiplication a;
  Library.Blocks.Sum.SumPP sumPP a;
  Library.Blocks.Div.Division division a;
  Library.Blocks.Interfaces.RealInput VIF a;
  Library.Blocks.Interfaces.RealOutput AMP a;
  Library.Blocks.Const.RealExpression P1(y=-0.7617) a;
  Library.Blocks.Const.RealExpression P2(y=7.617) a;
  Library.Blocks.Sum.SumPP sumPP1 a;
  Library.Blocks.Const.RealExpression Q1(y=0.3809) a;
equation
  connect(multiplication.y, sumPP.u1) a;
  connect(sumPP.y, division.u1) a;
  connect(division.y, AMP) a;
  connect(VIF, multiplication.u1) a;
  connect(P1.y, multiplication.u2) a;
  connect(P2.y, sumPP.u2) a;
  connect(sumPP1.y, division.u2) a;
  connect(Q1.y, sumPP1.u1) a;
  connect(sumPP1.u2, VIF) a;
  a;
end PTS_87;

```

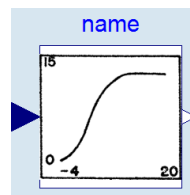
Obrázek 5.38: Zdrojový kód bloku 87

Blok 164 v *Aldosterone control* slouží pro převod úrovně arteriálního tlaku (PA) na sekreci aldosteronu (AMP), čili  $AMP = f(PA)$ .

Blok 16 určuje výkon pravé síně při normální zátěži (QRN), který je ovlivněn tlakem v pravé síni (PRA). Blok 50 definuje vztah mezi plicním arteriálním tlakem přenásobeného autonomním efektem (PP2) a poklesem účinnosti pumpy pravé komory (RVM) v důsledku zátěže.

Blok 28 určuje výkon levé síně při normální zátěži (QLN), který je ovlivněn tlakem v levé síni (PLA). Blok 59. znázorňuje vliv arteriálního tlaku levé komory na účinnosti pumpy (LVM) včetně závislosti na zátěži.

Následuje obrázek ikony a zdrojového kódu, který ilustruje princip tvorby převodních křivek. Konkrétně pro blok 16. Ostatní bloky používají analogický postup.



```

block QRN_16
extends Curve(x=[-10,-9, -8,-7,-6, -3, -1, 2, 4, 8,8.5, 9,10,11,12,13],
              yValues=[0,0, 0,0,0,0.75,2.6,9.8,12.1,13.5,13.5,13.5,13.5,13.5,13.5,13.5]);
  a;
end QRN_16;

```

Obrázek 5.39: Implementace převodní křivky bloku 16,  $QRN=f(PRA)$

Z kódu výše je vidět, že blok 16, zdědil třídu *Curve*, která je zodpovědná za realizaci křivky.

```

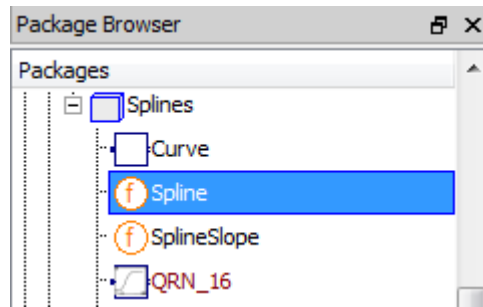
block Curve
  extends Modelica.Blocks.Interfaces.SISO;
  parameter Real[1, :] x = [0,1];
  parameter Real[1, :] yValues = [0,1];
algorithm
  y := Spline(u, x, yValues);
end Curve;

```

Obrázek 5.40: Zdrojový kód bloku *Curve*

Blok *Curve* má hodnoty X a Y z bloku QRN jako vstupní parametry a předá je funkci *Spline*, která provede výpočty pro interpolaci funkce. Funkce *Spline* je uvnitř odkázána na funkci *SplineSlope*, která provádí výpočet bodů pro bikubickou interpolaci. Následují vložené zdrojové kódy funkcí *Spline* a *SplineSlope*. Obecně jsou funkce v Modelice reprezentovány pouze textovým režimem. K dispozici je standardní ikona, kterou jsou funkce označeny v *Package Browser.*, přesně jako na obrázku 5.41.





Obrázek 5.41: Funkce Spline v Package Browser

## Funkce *Spline*

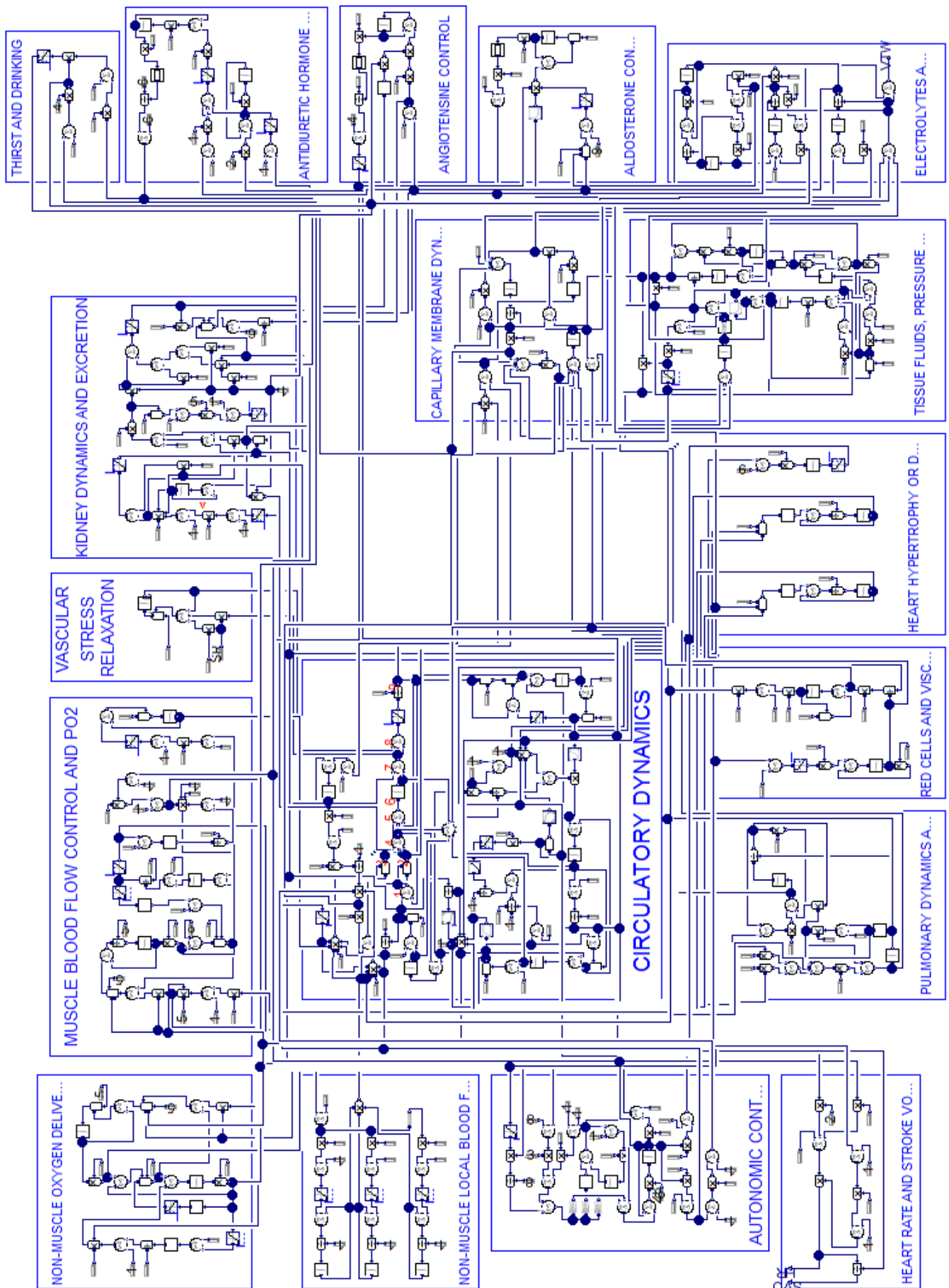
```

function Spline
  input Real u;
  input Real[1, :] x; // = [0,1];
  input Real[1, :] yValues; // = [0,1];
  output Real y;
protected
  Real[1, size(x,2)] slope;
  Integer index;
algorithm
  slope[1,1] :=(yValues[1, 2] - yValues[1, 1])/(x[1, 2] - x[1, 1]);
  index :=2;
  while (index<size(x,2)) loop
    slope[1,index] :=(yValues[1, index
      + 1] - yValues[1, index - 1])/(x[1, index + 1] - x[1, index - 1]);
    index:=index+1;
  end while;
  slope[1,size(x,2)] :=(yValues[1,size(x, 2)] - yValues[1, size(x, 2) -
  1]) / (x[1, size(x, 2)] - x[1, size(x, 2) - 1]);
  y := SplineSlope(
    x,
    yValues,
    slope,
    u);
end Spline;

```

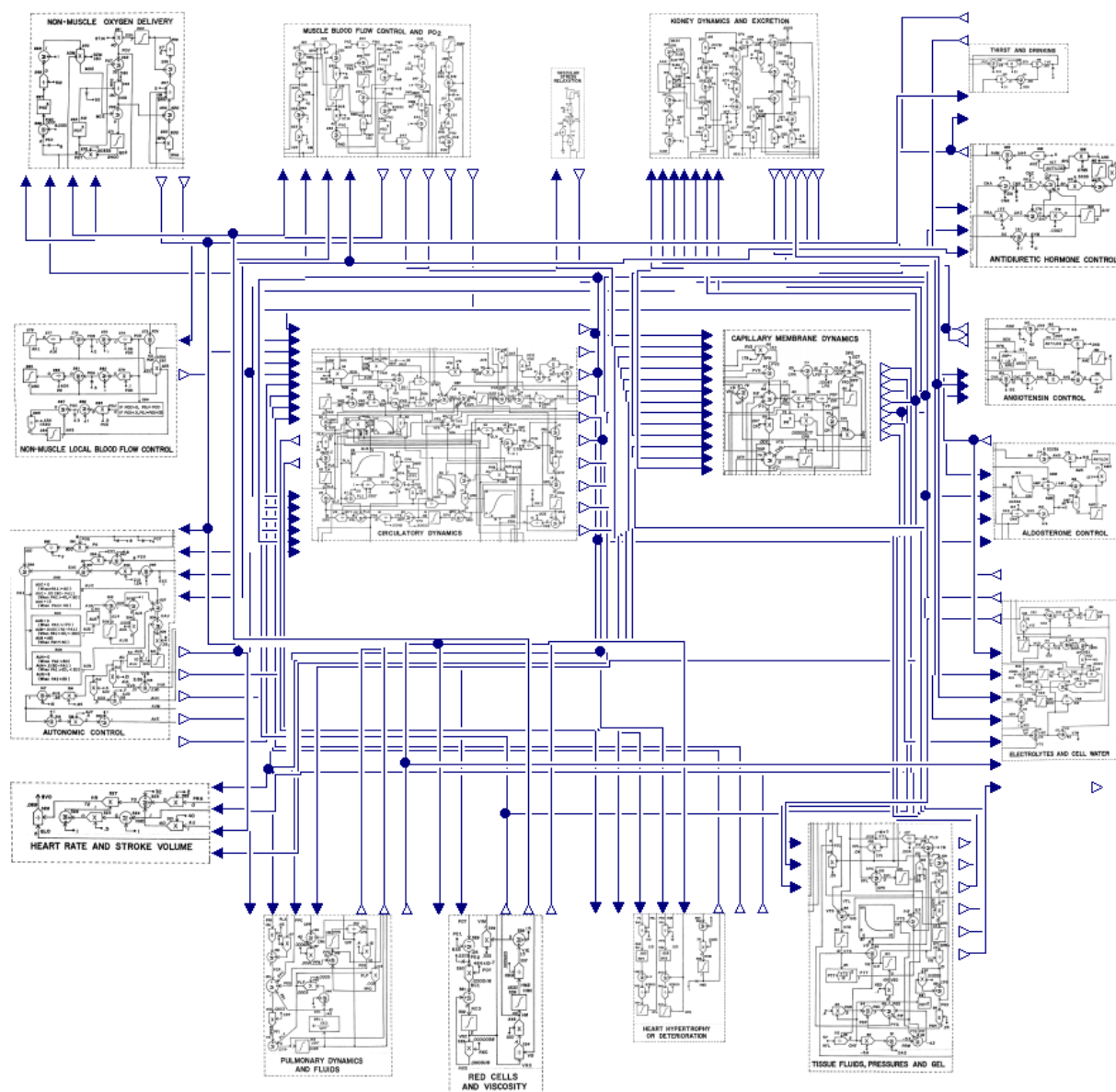
## Funkce *SplineSlope*

```
function SplineSlope
  input Real[1, :] x;
  input Real[1, :] y;
  input Real[1, :] slope;
  input Real xVal;
  output Real yVal;
protected
Integer index;
Integer endI;
Real a1;
Real a2;
Real a3;
Real a4;
Real x1;
Real x2;
Real y1;
Real y2;
Real slope1;
Real slope2;
algorithm
  // Najdi interval, ve kterem se nachazi xVal
  endI := size(x,2);
  if (xVal<= x[1,1]) then
    yVal :=(xVal)*slope[1,1] + y[1,1]- x[1,1]*slope[1,1];
  elseif (xVal>=x[1,endI]) then
    yVal :=(xVal)*slope[1,endI] + y[1,endI]-(x[1,endI]*slope[1,endI]);
  else
    index :=1;
    while ( xVal>x[1,index] and index <= endI) loop
      index:=index+1;
    end while;
    x1:=x[1,index-1];
    x2:=x[1,index];
    y1:=y[1,index-1];
    y2:=y[1,index];
    slope1:=slope[1,index-1];
    slope2:=slope[1,index];
    a1:=(-x2*slope2 - x2*slope1 + slope2*x1 + slope1*x1 + 2*y2 -
2*y1)/(x2 - x1)^3;
    a2:=(-x2^2*slope2-2*x2^2*slope1-3*x2*y1+x2*slope1*x1+3*x2*y2-
x2*slope2*x1-3*y1*x1+slope1*x1^2+3*y2*x1+2*slope2*x1^2)/(x2-x1)^3;
    a3:=(-slope1*x2^3-2*x2^2*slope2*x1-
x2^2*slope1*x1+x2*slope2*x1^2+2*x2*slope1*x1^2+6*x2*x1*y2-
6*x2*x1*y1+slope2*x1^3)/(x2-x1)^3;
    a4:=(-slope1*x2^3*x1+y1*x2^3-slope2*x1^2*x2^2+slope1*x1^2*x2^2-
3*y1*x2^2*x1+3*y2*x1^2*x2+slope2*x1^3*x2-y2*x1^3)/(x2-x1)^3;
    yVal :=a1*(xVal)^3 + a2*(xVal)^2 + a3*(xVal) + a4;
  end if;
end SplineSlope;
```



Obrazek 5.42: Implementace Guytonova modelu ve flat variantě

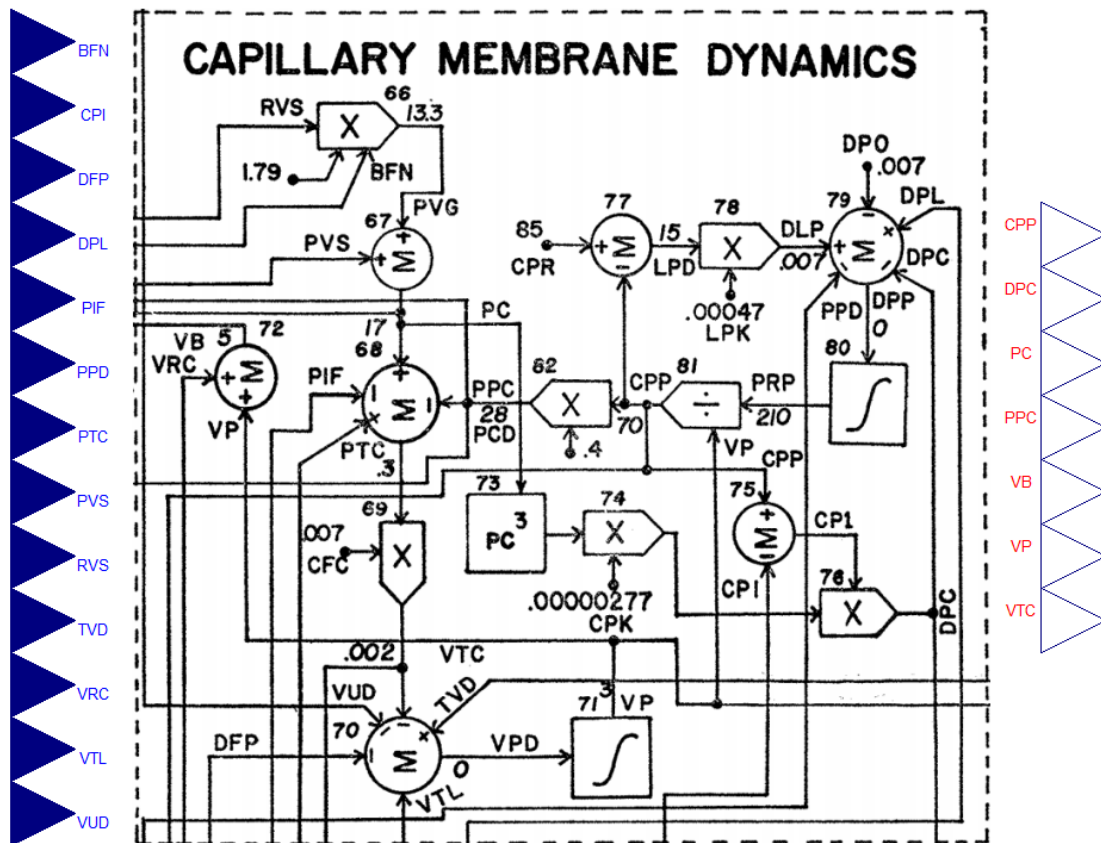
## 5.1.2 VÝSLEDNÁ KAUZÁLNÍ IMPLEMENTACE GUYTONOVA MODELU



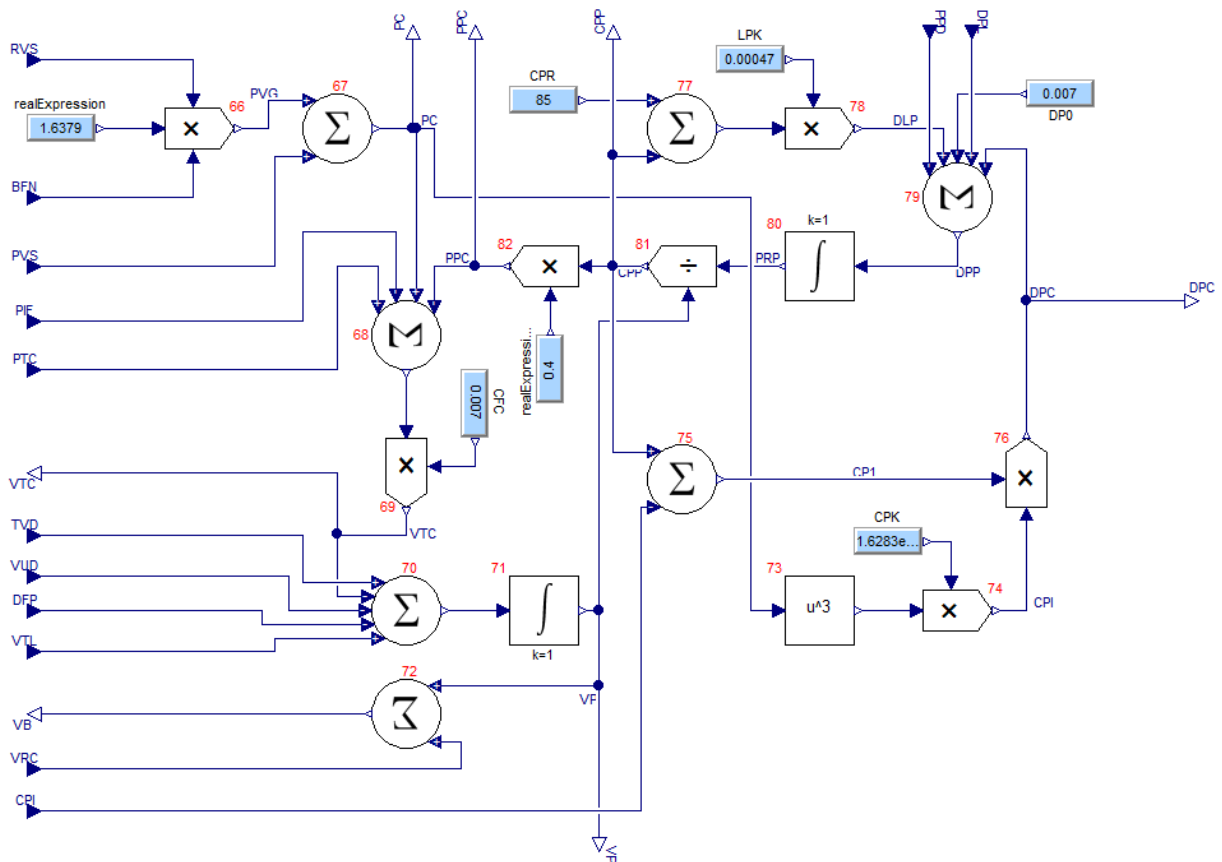
Obrázek 5.43: Implementace Guytonova modelu v blokové variantě

V blokově orientovaném schématu lze vidět vstupní a výstupní proměnné. Oproti schématu na obrázku 5.42 je zde přehlednější struktura jednotlivých propojení. Ve srovnání s originálním diagramem na obrázku 3.24 se mi zhoršilo prostorové uspořádání. Výsledek je trochu kompromis. Při snaze zachovat přehlednost modelu, kdy vstupy a výstupy budou vždy na jedné straně a zachování přehledného propojení došlo k větším rozstupům mezi jednotlivými bloky. Jedná se však jen o kosmetickou vadu. Hlavní benefitem modelu je jeho přístupnost přes internet. Počítačová grafika a možnost přiblížení vykoupí tento diskomfort způsobený vtištěním na papír.

Pro úplnost ještě uvedu ukázkou implemetace subsystému *Capillary membrane dynamics*. Ostatní subsystémy vypadají analogicky.



Obrázek 5.44: Ikona subsystému Capillary membrane dynamics



Obrázek 5.45: Diagram subsystému Capillary membrane dynamics

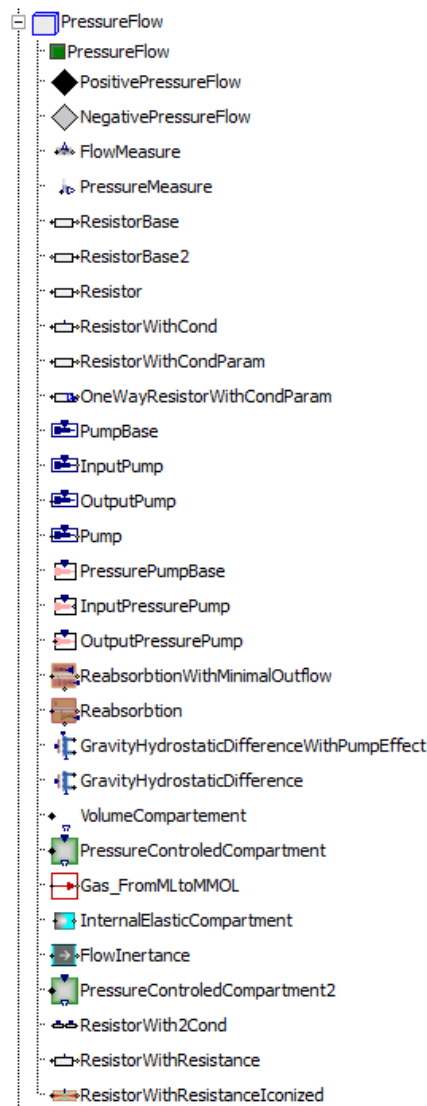
## 5.2 AKAUZÁLNÍ IMPLEMENTACE

Akuazální implementace je od kauzální velmi odlišná. Knihovna kauzálních výpočetních bloků zde nemá využití. Nechceme totiž modelovat algoritmus výpočtu ale fyzikální (v případě Guytonova modelu fyziologickou) realitu.

Pro implementaci jsem využil knihovnu Physiobrary, která vznikla na našem pracovišti v rámci projektu Hummod (Mateják, a další, 2011). Naším cílem je implementovat postupně všechny Guytonovy modely právě s pomocí této knihovny a demonstrovat postupný vývoj těchto modelů a rozdíly mezi jednotlivými verzemi.

### 5.2.1 KNIHOVNA PHYSIOBRARY

V kapitole 2.2.3 Akauzální modelování, jsem hovořil o zobecněných vlastnostech reálného světa. Knihovna Physiobrary je na těchto akauzálních vlastnostech založena. Jsou zde k dispozici bloky pro různé fyziologické domény včetně konektorů, pump, kompartmentů a dalších funkčních bloků atd.



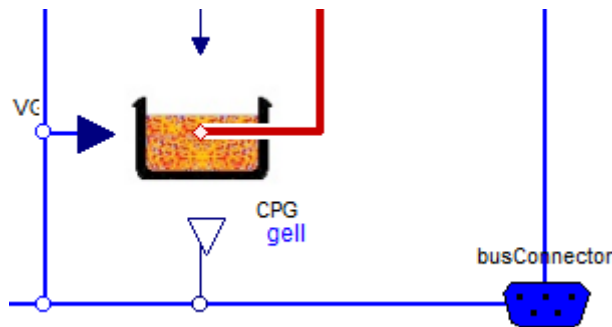
Obrázek 5.46: Ukázka vybavenosti Pressure flow z Physiobrary

Tabulka 5.4: Domény v knihovně Physiobrary

| Doména             |
|--------------------|
| Pressure flow      |
| Volume flow        |
| Concentration flow |
| Saturation flow    |
| Solute flow        |
| Heat flow          |

### 5.2.2 BUSCONNECTOR

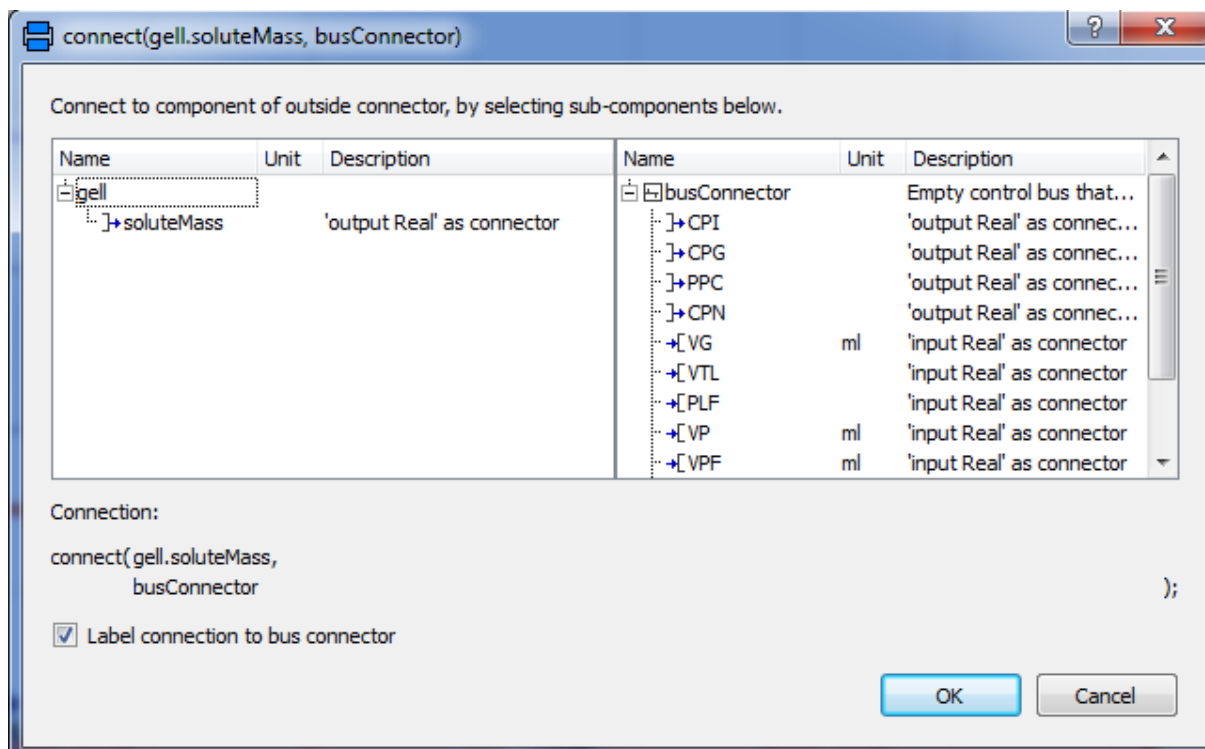
Jednotlivé bloky jsou propojovány akauzálními konektory, které slouží ke sdružování signálových proměnných. Při propojování jednotlivých bloků si lze z konektoru „vytáhnout“ potřebnou proměnnou. *BusConnector* zobrazuje přehled použitých proměnných a zabraňuje tak duplicitním implementacím.



Obrázek 5.47: Ukázka BusConnectoru

Dle konvencí silné modré čáry odpovídají proměnným, které z konektoru „vystupují“ a jsou dále v diagramu použity jako vstupy do bloků. Tenkou tmavě modrou čarou jsou značeny proměnné do konektoru „vstupující“. Při implementaci jsem se snažil vodiče proměnných „skládat“ na sebe aby v diagramu nebylo „překabelováno“. Proto se tenké a tlusté čáry vzájemně překrývají. Funkčně je to však v pořádku. Příjemnou vlastností je opětovné použití proměnné, která již jednou byla nakonektorována, v dalších blocích. Což vnáší do modelu přehlednost.

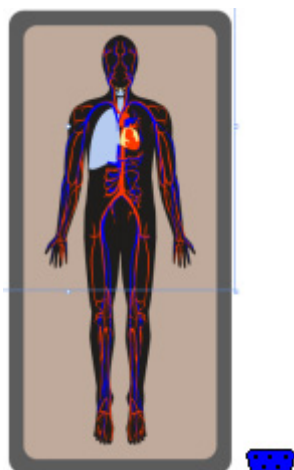
Práci s *BusConnectorem* osvětluje následující obrázek. Při propojení proměnné s konektorem se objeví dialog s dvěma okny, kde z prvního máme možnost si zvolit konkrétní veličinu, kterou chceme připojit. V druhém okně ji lze buď přiřadit již nějaké existující veličině anebo vytvořit veličinu novou, pokud ještě není v konektoru definována.



Obrázek 5.48: Dialog pro BusConnector

### 5.2.3 VYBRANÉ KOMPONENTY AKAUZÁLNÍHO GUYTONOVA MODELU

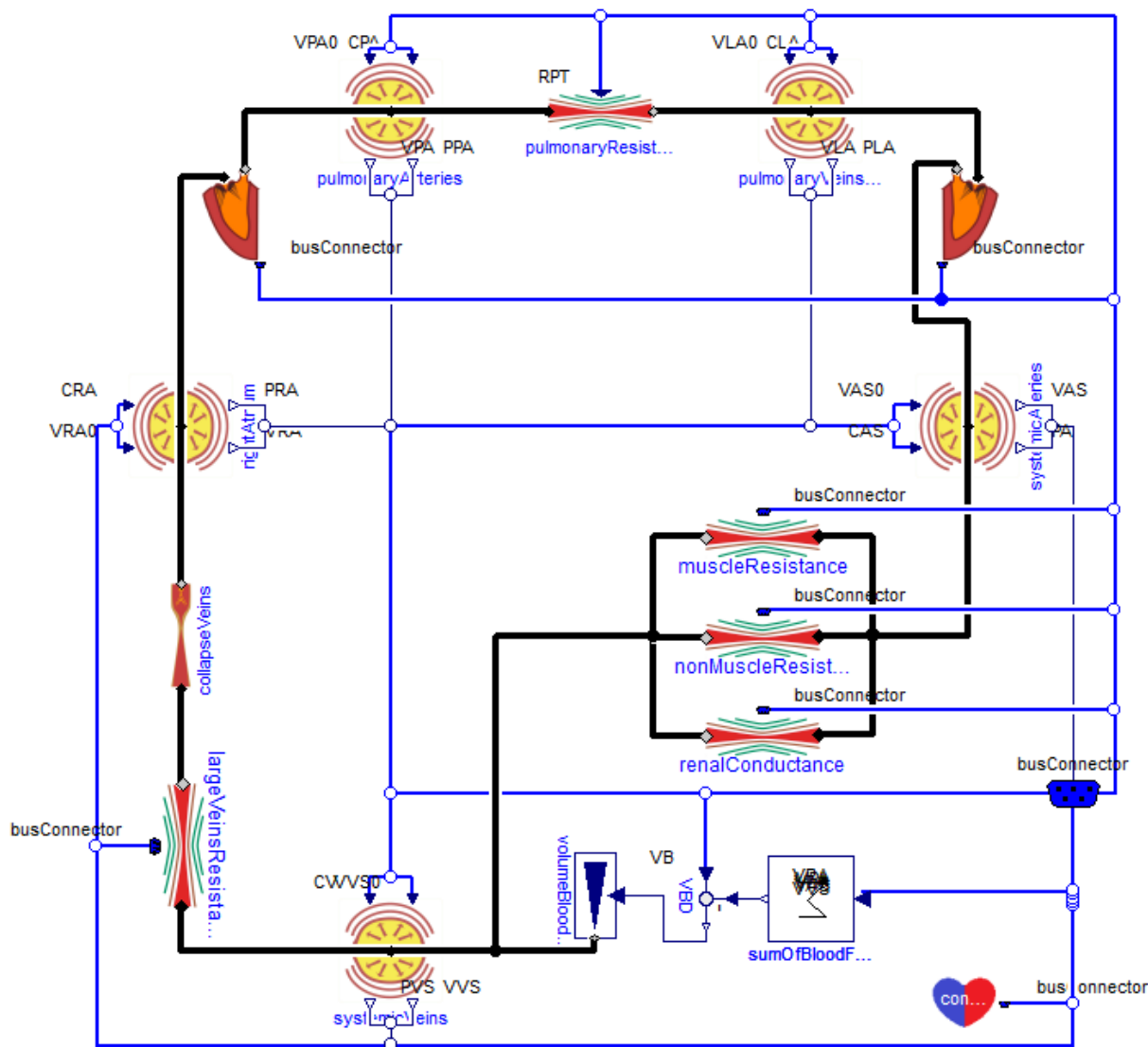
Jak už jsme zmiňoval v předchozích kapitolách, jsou jednotlivé části modelu vytvořeny z knihovny Physiobrary. Podívejme se na implementaci submodelu *Circulatory dynamics*. Postupně od ikony k nejspodnějším detailům výpočtu, které jsou uchovány v modelované realitě a nikterak ji nezastiňují.



Obrázek 5.49: Ikona submodelu Circulatory dynamics

Z kontextové nabídky, po klepnutí pravého tlačítka myši, rozkrýváme volbou *Show component model* do hloubky.





Obrázek 5.50: Diagram submodelu Circulatory dynamics

Obrázek řekne více než tisíc slov a tak na první pohled vidíme provázanost cirkulační dynamiky. Silnou tlustou čarou jsou vyjádřeny *flow* proměnné. *BusConnector* již dobře známe, distribuuje řídicí proměnné, které regulují vlastnosti rezistencí, kompartmentů a čerpadel.

### 5.2.3.1 ODPOR KOLABOVANÝCH VELKÝCH ŽIL

Odpor kolabovaných velkých žil lze modelovat usměřovačem. Na obrázku níže vlevo ikona a vpravo diagram.



Obrázek 5.51: Odpor kolabovaných velkých žil

```

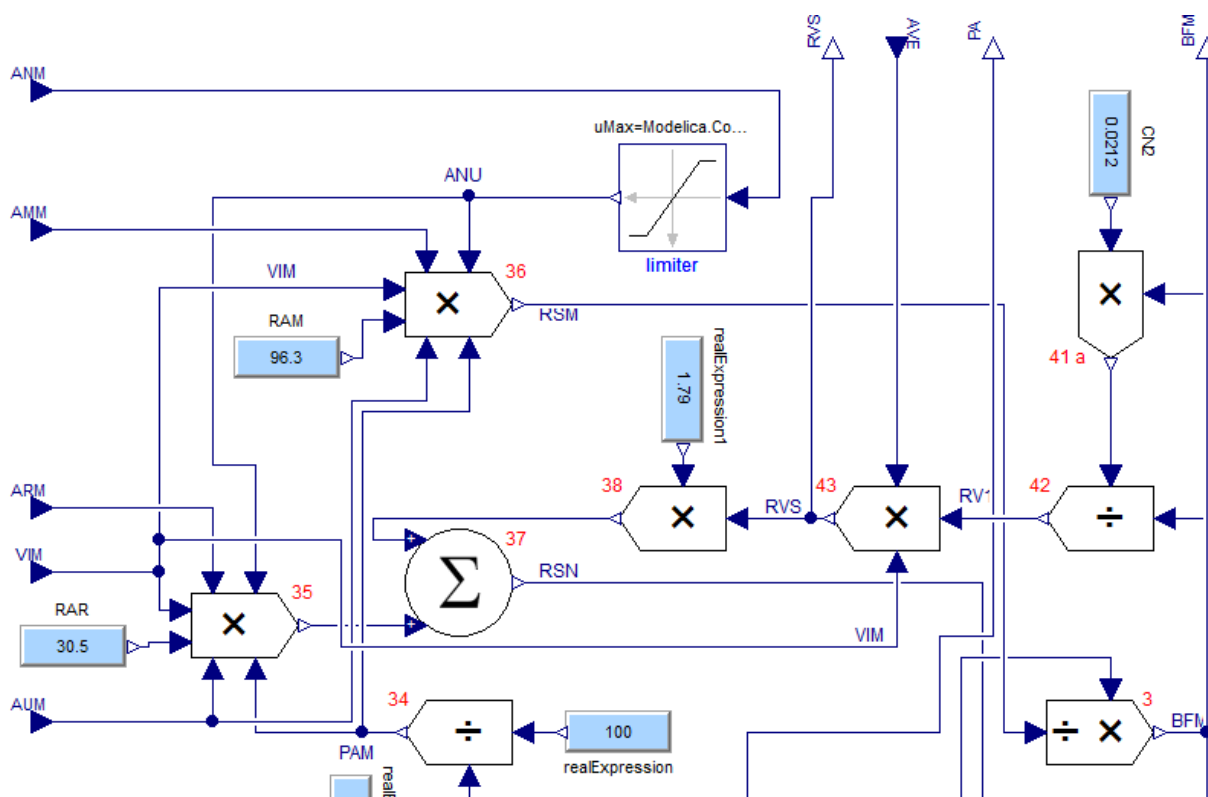
model CollapseVeins
  PhysiLibrary.PressureFlow.PositivePressureFlow q_in a;
  PhysiLibrary.PressureFlow.NegativePressureFlow q_out a;
equation
  q_in.q + q_out.q = 0;
  q_in.pressure = if q_out.pressure < 0 then 0 else q_out.pressure;
a;
end CollapseVeins;

```

Obrázek 5.52: Zdrojový kód odpor kolabovaných velkých žil

### 5.2.3.2 ODPOR VE SVALECH

Odpor ve svalech je v Guytonově diagramu počítán od bloku 36 (včetně jeho vstupů) až po blok 3. Celá tato struktura je součástí diagramu. Posuďte sami, která z forem je Vám bližší, zda klasická kauzální či strukturovaná v Modelice.

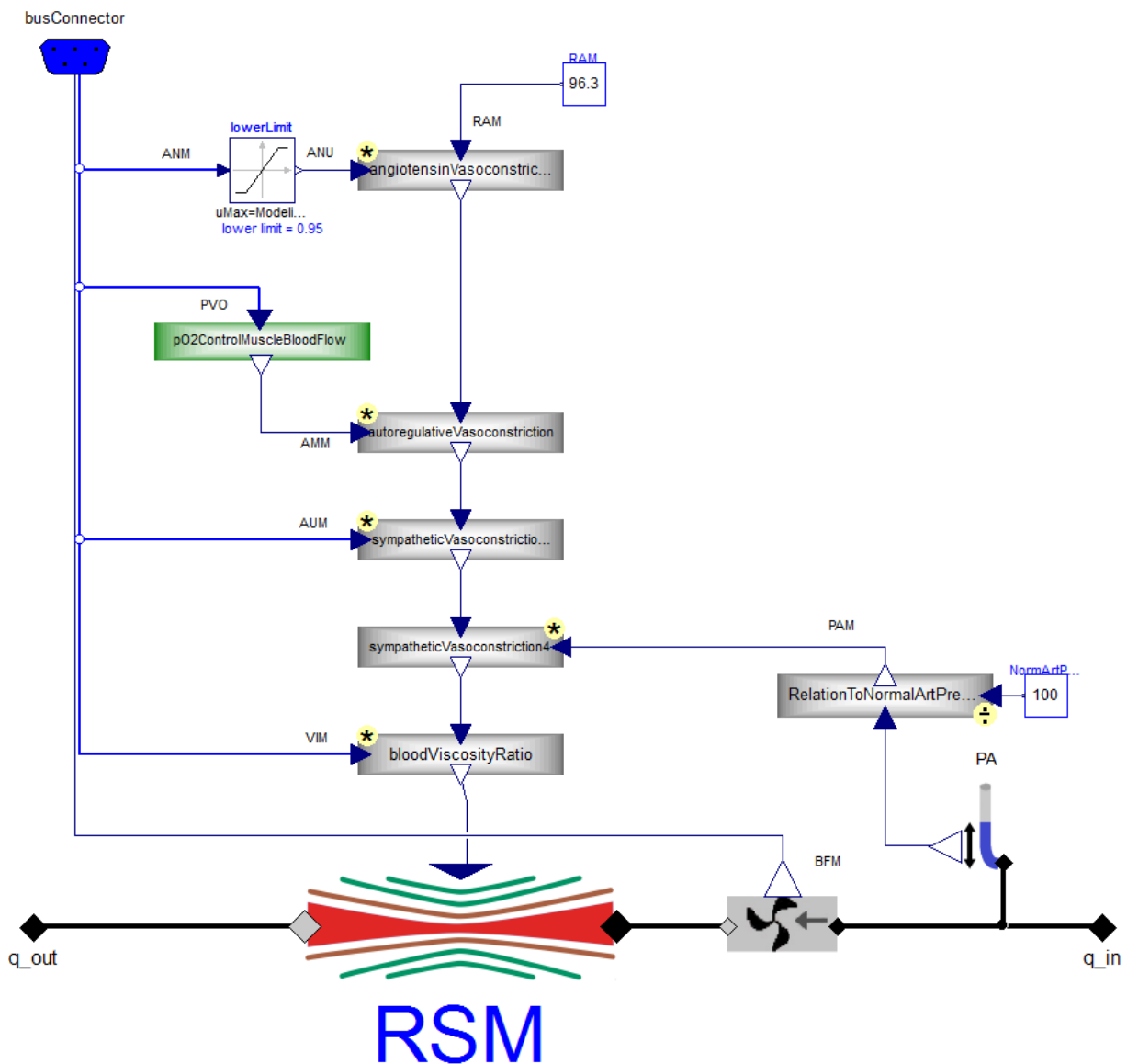


Obrázek 5.53: Kauzální výpočet odporu ve svalech

Výše uvedená struktura jistě chytne za srdce každého elektrotechnika ale medika spíše vyděsí. V Modelice jsme schopni spojení z bloku 36, včetně vstupů do něj připojených, do bloku 3 schovat pod sympatickou ikonu rezistence a v případě potřeby zobrazit diagram, který zřetelněji popíše strukturu výpočtu odporu ve svalových tkáních.



Obrázek 5.54: Ikona rezistence



Obrázek 5.55: Diagram výpočtu odporu ve svalech

V diagramu máme možnost zřetelně pojmenovat jednotlivé aritmetické operace a získat tak pojmenování faktoru, který se podílí na řízení odporu regulujícího průtok krve ve svalových tkáních. Výpočet ostatních rezistencí je analogický.

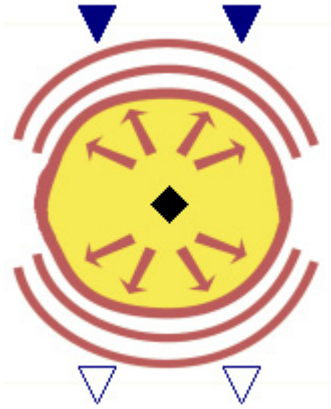
Jak je vidno z diagramu - arteriální tlak (PA) je *effort* veličinou. V elektrotechnické doméně se jedná o určení napětí. Průtok krve ve svalových tkáních je *flow* veličinou. V elektrotechnické doméně by se jednalo o elektrický proud. Stejně jako v elektrotechnice, tak i ve fyziologii modelované v akauzálním prostředí platí Kirchhoffovy zákony.



Obrázek 5.56: Komponenty pro měření průtoku (vlevo) a tlaku (vpravo)

### 5.2.3.3 ELASTICKÝ KOMPARTMENT SYSTÉMOVÝCH ARTÉRIÍ

Elastický kompartment systémových artérií představuje akumulaci krevního objemu v systémových artériích. Jedná se vlastně o integraci zobecněného toku, jehož výsledkem je akumulace objemu. V tomto případě objem krve uchovaný v systémových artériích krevního oběhu.



Obrázek 5.57: Ikona kompartmentu

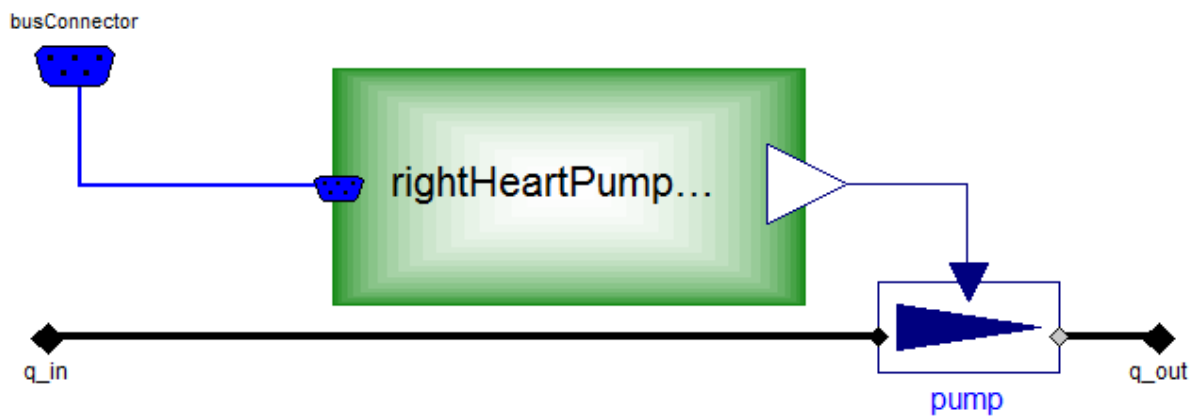
Kompartment je řízen poddajností systémových artérií (CAS) a nezatíženým arteriálním objemem (VAS0). Jeho výstupy tvoří arteriální tlak (PA) a aktuální objem v systémových artériích. Další kompartmenty jsou analogické.

### 5.2.3.4 PRAVÉ SRDCE

Pravé srdce čerpá krevní objem do oběhu. Z mechanického pohledu se jedná o pumpu. Efektivita této pumpy je závislá na mnoha faktorech. Na hypertrofii srdce, poškození srdce, základní síle srdce (0-100%), autonomním řízení ale také i na ovlivnění od levého srdce. Závislost faktorů nejlépe vystihuje diagram. Klasické kauzální schéma zde nebudu uvádět, protože je rozděleno do více subsystémů.

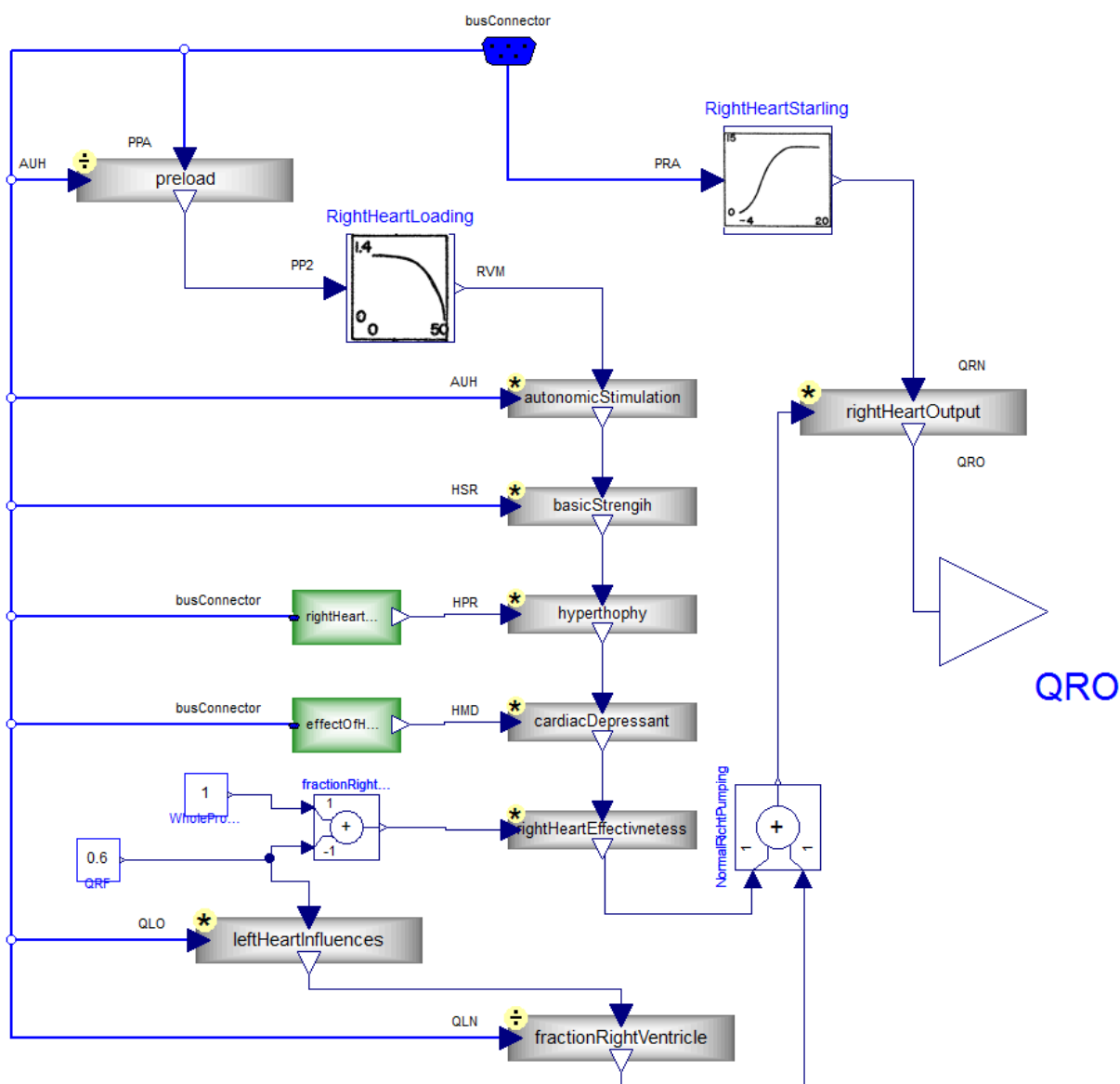


Obrázek 5.58: Ikona srdce



Obrázek 5.59: Diagram pravého srdce

Z diagramu vidíme, že srdce je řízenou pumpou. Procházením modelu do hloubky zjistíme, jaké faktory ovlivňují řízení pravého srdce.



Obrázek 5.60: Faktory řízení pravého srdce

V digramu faktorů řízení srdce jsou ještě dva zelené výpočetní bloky, které počítají veličiny ovlivňující efektivitu pumpy. Jedná se o vlivy:

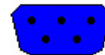
- poškození pravého srdce,
- efekt hypoxie na koronární systém.

Výstupní veličinou diagramu je aktuální srdeční výdej pravé komory (QRO), který je dán součinem výdeje pravé komory při normálních podmínkách a míry poškození, která je dána faktory uvedenými výše v textu či na diagramu.

#### 5.2.4 VÝSLEDNÁ AKAUZÁLNÍ IMPLEMENTACE GUYTONOVA MODELU

Kauzální model má jako ikonu původní Guytonuv diagram z obrázku 3.24. Akauzální model přivítá uživatele touto ikonou. Jeho struktura lépe vystihuje modelovanou realitu než v případě *flat* modelu.

## Guyton model (1972)

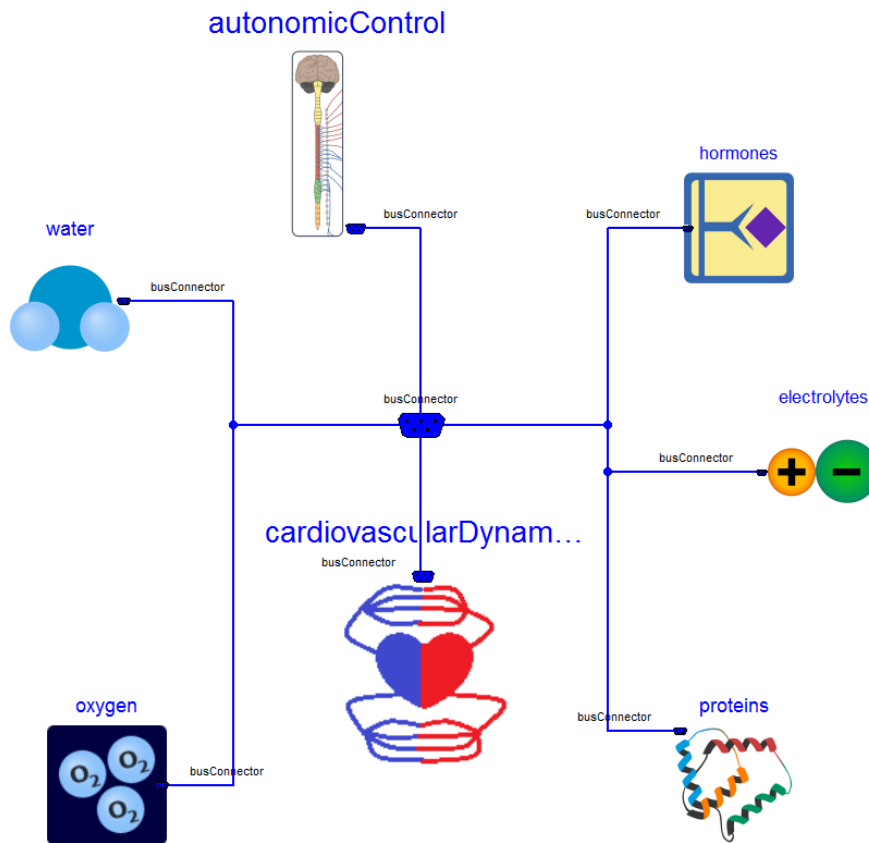


Dedicated to all guytonians.

If we, as his former students, have achieved success in our fields, it is because we have stood on the shoulders of a giant.

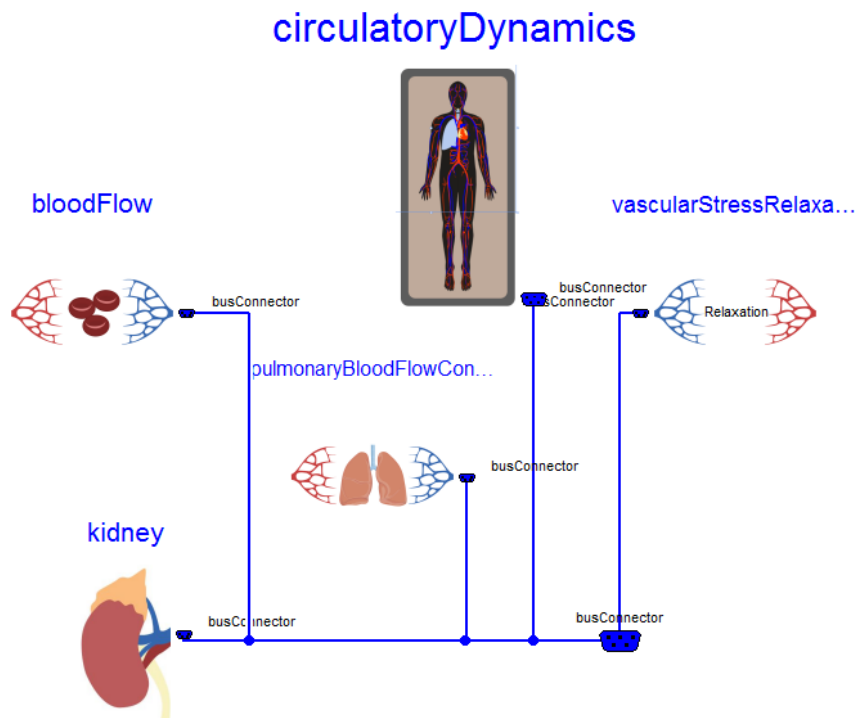
Obrázek 5.61: Ikona akauzálního modelu

Pohled pod ikonu nám poskytne přehled základním členění modelu na jednotlivé subsystémy, kterých je celkem sedm.



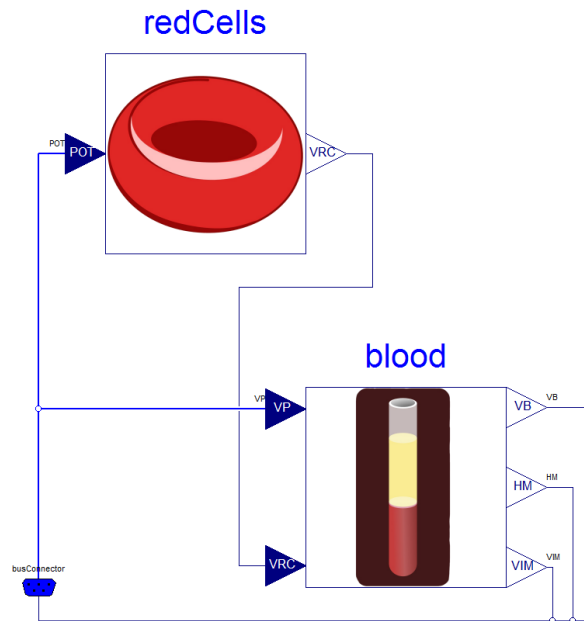
Obrázek 5.62: Akauzální struktura Guytonova modelu

Nejdůležitější je subsystém *Cardiovascular Dynamics*. Z původního Guytonova diagramu v sobě obsahuje nejvíce subsystémů.



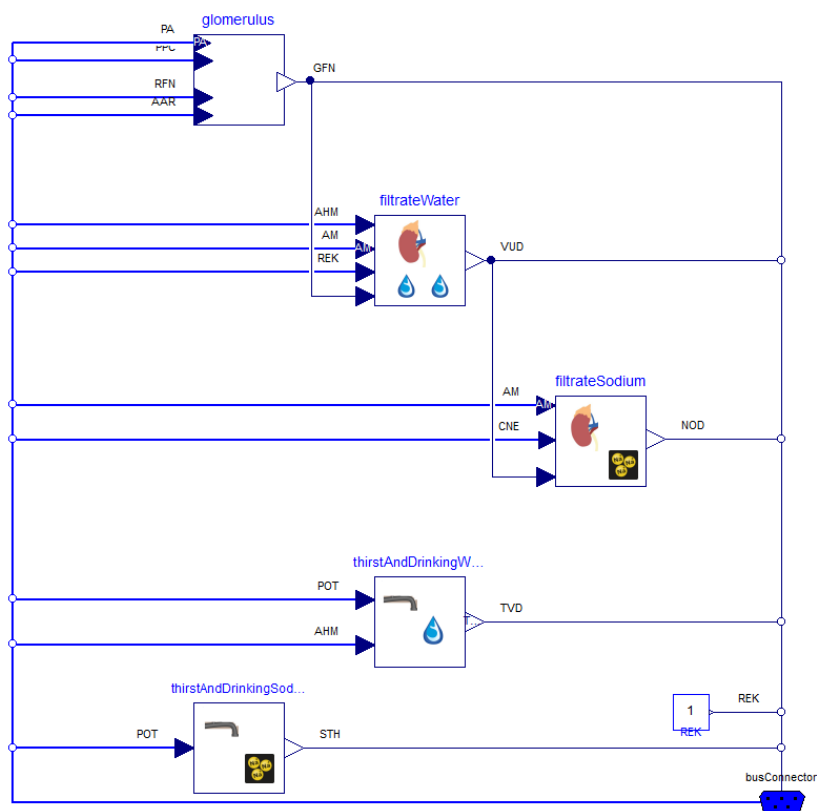
Obrázek 5.63: Diagram subsystému Cardiovascular dynamics

Subsystem *Circulatory dynamics* již známe. V části *Blood flow* je počítán objem červených krvinek (VRC), objem krve (VB), hematokrit (HM) a viskozita krve (VIM).



Obrázek 5.64: Diagram Blood flow

Subsystem *Kidney* určuje glomerulární filtraci (GFN), objem urey (VUD), exkrece sodíku moči (NOD), příjem tekutin pitím (TVD), faktoru chuti pro zvýšení příjmu soli (STH) a míru poškození ledvin (REK).

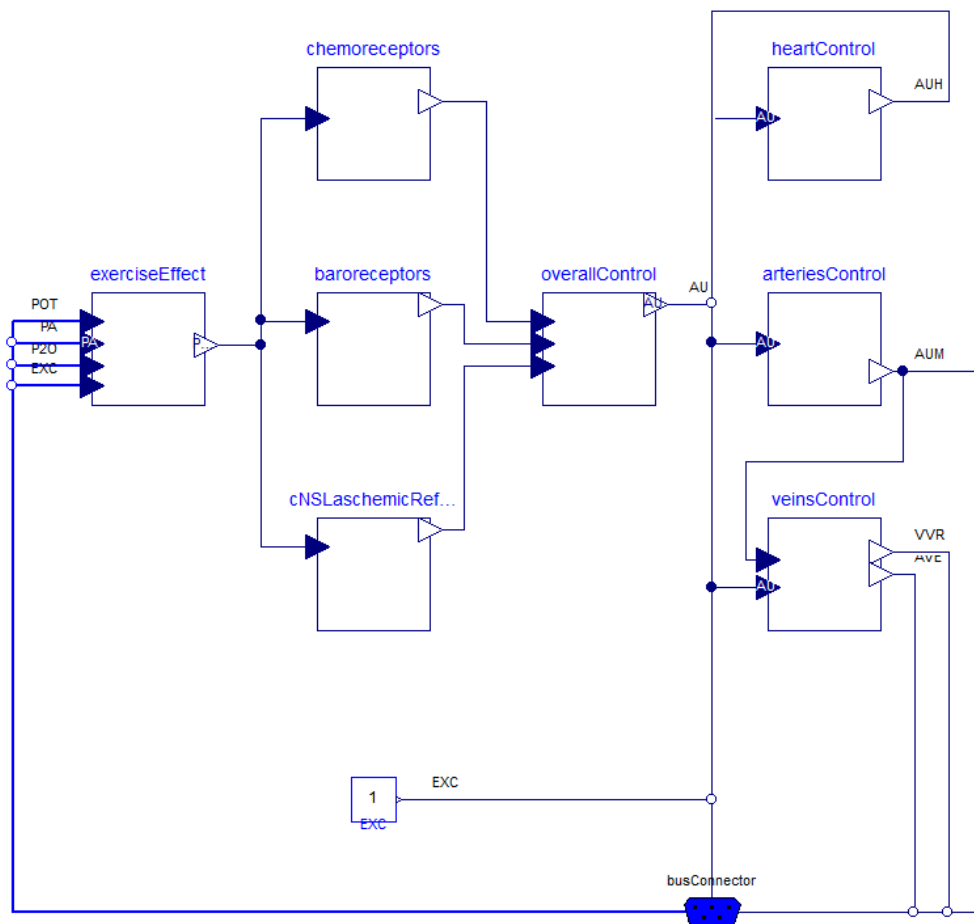


Obrázek 5.65: Diagram systému Kidney



Subsystem *Pulmonary blood flow control* vypočítá rezistenci pulmonárního oběhu (RPT). V části *Vascular stress relaxation* se definuje koeficient uvolnění námahy (VVS0). Tyto dva systémy nejsou obsáhlé proto uvádím pouze jejich slovní popis.

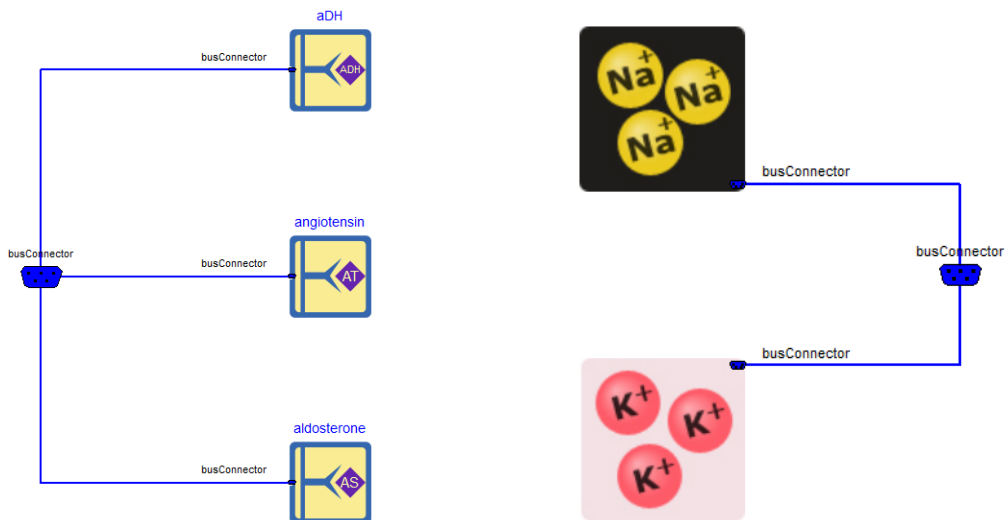
Další z rozsáhlých systémů je *Autonomic control*. Zajišťuje autonomní řízení pomocí sympatického a parasympatického nervového spojení. Jeho diagram je čistě blokový a výstupy z tohoto bloku jsou: autonomní řízení (AU) pozitivní sympatické a negativní parasympatické, stupeň autonomní stimulace levé komory (AUH), multiplikátor autonomní stimulace (AUM), citlivost autonomní stimulace pro řízení venózní rezistence v nesvalových a neledvinových tkáních (AVE), míra zátěže (EXC), a objem krve při nulovém venózním tlaku (VVR).



Obrázek 5.66: Diagram Autonomic control

Model hormonů (*Hormones*) je zodpovědný za výpočet antidiuretického hormonu (AHM), angiotensinu (ANM), sodíkem řízenou sekreci angiotensinu (CNE) a aldosteron (AM).

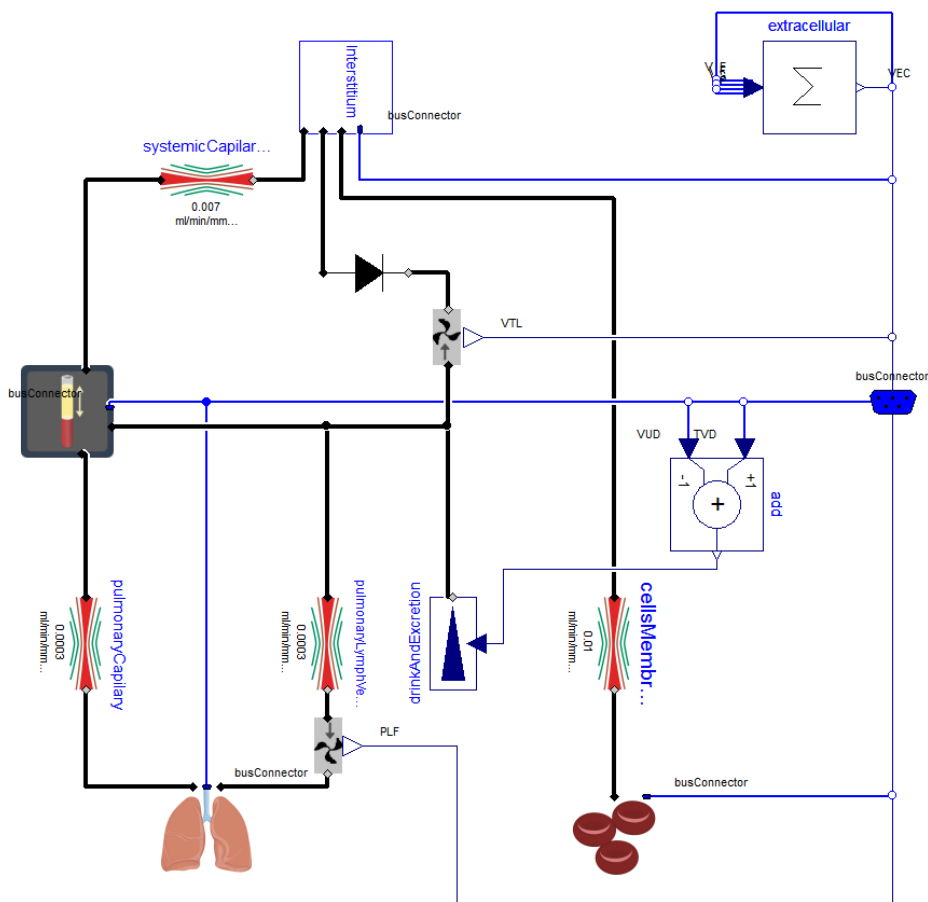
Model elektrolytů (*Electrolytes*) počítá koncentraci sodíku v extracelulární tekutině (CNA) a koncentraci draslíku v intracelulární tekutině (CKI).



Obrázek 5.67: Diagramy hormonů a elektrolytů

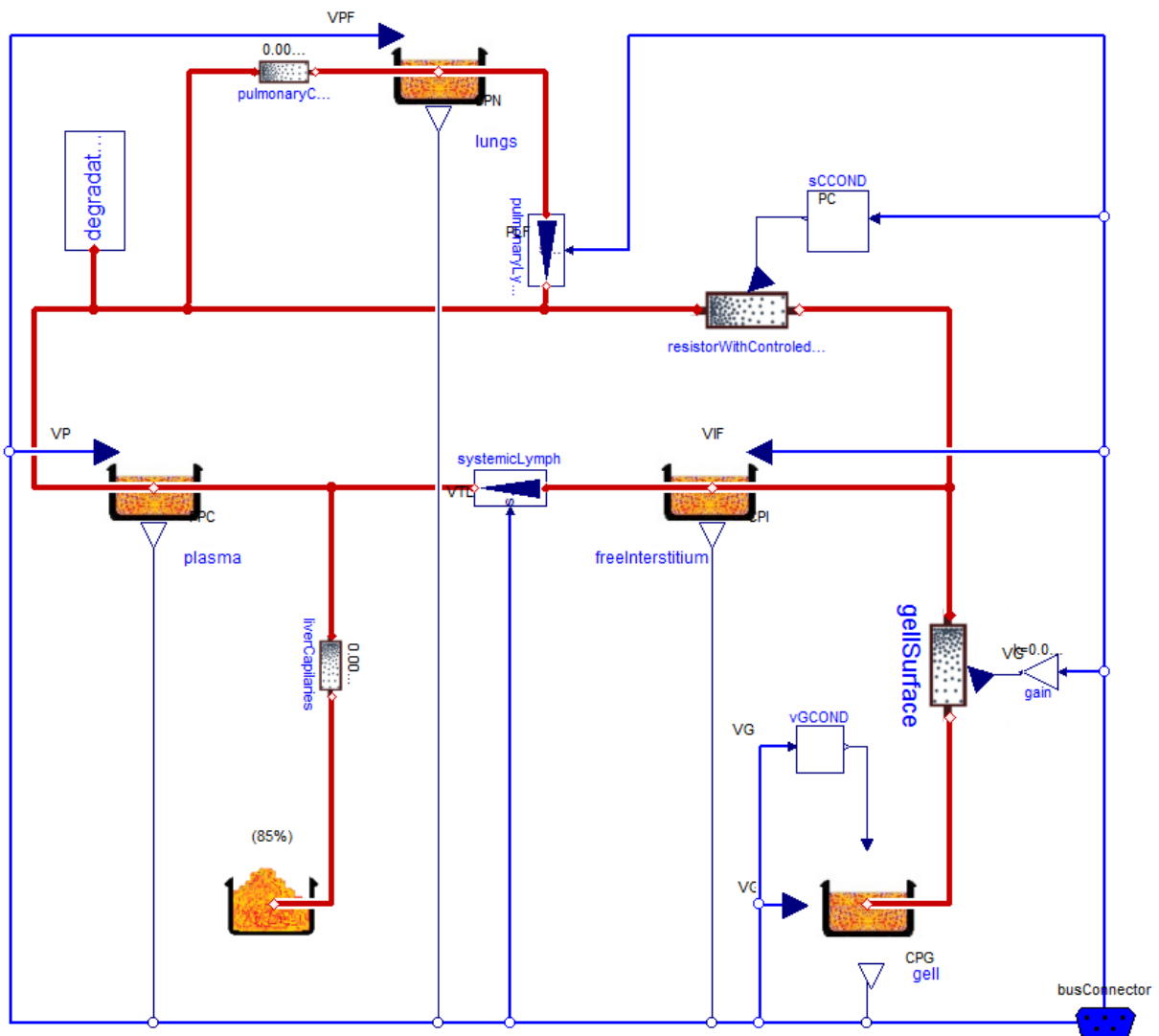
Subsystem *Oxygen* je ryze blokový, jeho výstupy jsou: saturace arteriální krve kyslíkem v aortě (OSA), okysličováním tkání (POT), koncentrace P2O ve svalových tkáních (P2O), venózní tlak kyslíku (PVO).

Model *Water* definuje objem extracelulární tekutiny (VEC), návrat objemu lymfatickým systémem (VTL) a pulmonární lymfatický tok (PLF).



Obrázek 5.68: Diagram vody

Poslední subsystém, který představím se nazývá *Proteins*. Jeho výstupem jsou proměnné: koloidní osmotický tlak plazmy (PPC), koncentrace proteinu v plicním intersticiu (CPN), celková koncentrace proteinu v intersticiu (CPI) a koncentrace proteinu v gelu (CPG).



Obrázek 5.69: Diagram bílkovin

### 5.3 IMPLEMENTACE MODELU V INTERNETOVÉM PROHLÍŽEČI

Vývoj software v současné době směřuje od desktopových aplikací do tenkých klientů. Tlustý klient má dnes ve srovnání s webovými aplikacemi stejné vlastnosti. Navíc v oblasti modelování je důležité zpřístupnit model co nejširší veřejnosti. Jednak za účelem jeho poznání ale také jako zpětná vazba v podobě reakcí normálních uživatelů, kteří nemají hluboké znalosti o modelu jako jeho autor.

Pro tuto implementaci jsem využil technologií dvou projektů:

- Might Editor,
- Open Modelica.

Might Editor je projekt, který původně vznikl na MMF UK za účelem vzniku editoru jazyku Modelica, který by pracoval v prohlížeči. Bohužel tento projekt již nepokračuje a nebyl nikdy dokončen. V rámci tohoto projektu vznikl *parser* v jazyce F#, pro překlad modelů z jazyka Modelica do jiných jazyků. Všechny zdroje z tohoto projektu jsou volně šiřitelné. Další informace lze získat na webu projektu.

<http://my-trac.assembla.com/ModelicaEditor/wiki/WikiStart>

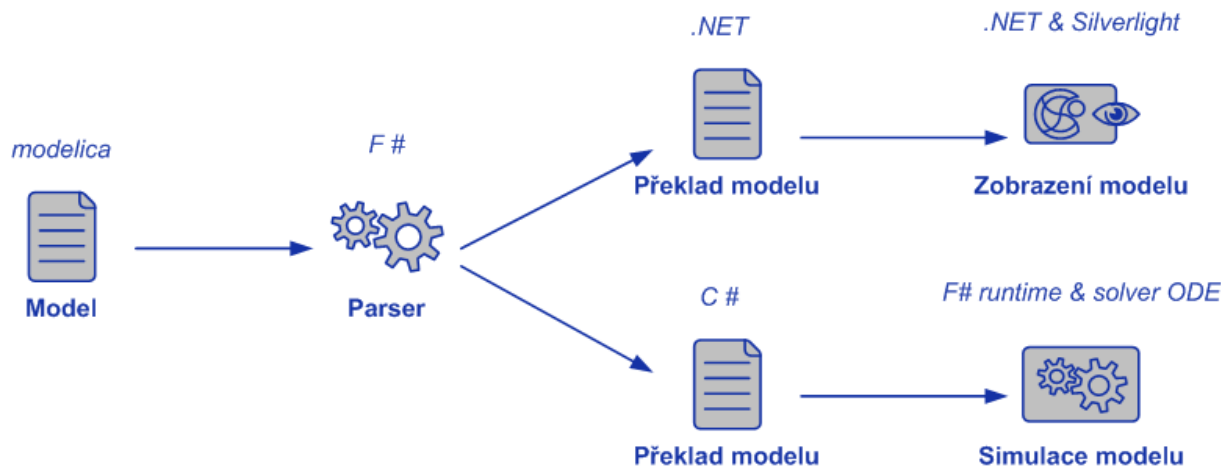
Open Modelica je projekt našeho pracoviště, které je členem Open modelica consortium (OMC). V rámci tohoto projektu vznikla technologie pro simulaci modelů s využitím F# runtime. Ve zdrojovém kódu je volána funkce ODE, počítající derivace. Zdrojové kódy z tohoto jsou zatím uzavřené. Doplňující informace lze získat na OMC.

<http://www.openmodelica.org/index.php>

Pro zobrazení modelu ve webovém prohlížeči s využitím technologie *Silverlight* je nutné mít přeložený model v jazyce .NET. Pro simulaci modelu je nutné zajistit jeho překlad do jazyka C#.

Když si shrneme výše uvedené informace, tak pro zobrazení modelu v prohlížeči jsem využil spojení technologií, které vznikly v rámci dvou projektů. Projekt Might editor, z něhož využíváme *parser* pro překlad modelu a jeho zobrazení ve webovém prohlížeči. Projekt Open modelica, odkud využíváme runtime pro simulaci modelů ve webovém prohlížeči.

Vzhledem k tomu, že model využívá zobrazení pomocí technologie *Silverlight*, která je defaultně součástí prostředí Windows7, je výskyt problémů se zobrazením modelů v různých prohlížečích minimální ne-li žádný. Další výhodou je projekt Mono, který zajišťuje vývoj .NET pro Unixové systémy. Díky projektu Mono budou *silverlight* modely multiplatformní.



Obrázek 5.70: Technologie webové implementace Guytonova modelu

Popíšu zde implementaci Guytonova modelu v jeho *flat* variantě. Uživatel má možnost si ve *Variable Browser*, který je vlevo, zobrazit si průběh libovolné proměnné. Tlačítkem *Simulate* se spouští simulace, jejíž průběh se vykresluje do grafu níže. Tlačítkem *Pause* simulaci zastavíme.

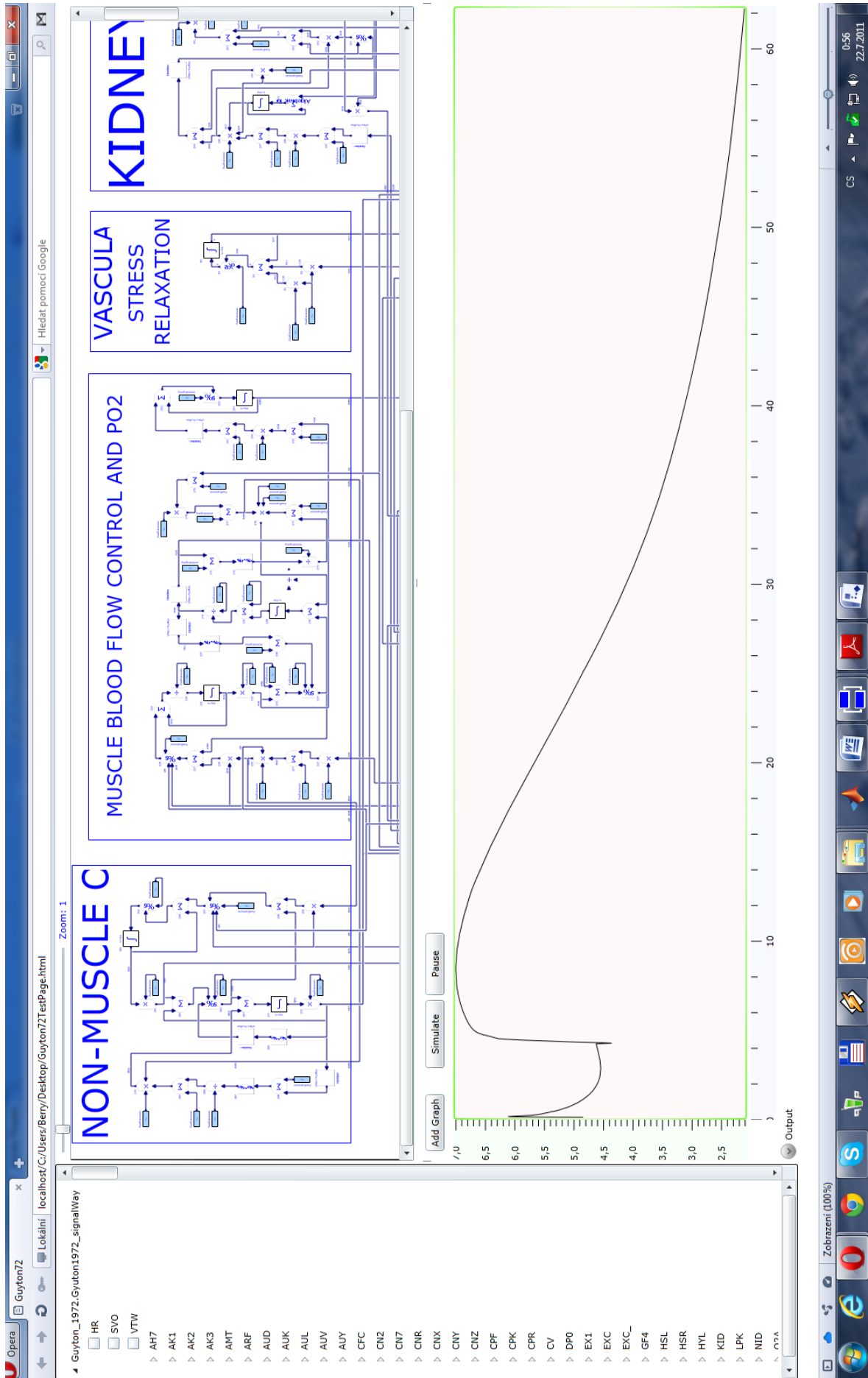
Do grafu lze přidávat další průběhy, případně lze přidat další graf. Volbu simulované proměnné lze provést dvěma způsoby:

- výběrem ze stromového adresáře,
- kliknutím v diagramu na konkrétní spojení (vodič).

Opětovným kliknutím na ten samý vodič v diagramu křivku z grafu odebereme. Graf se během simulace automaticky přizpůsobuje rozsahu křivky. Pro zobrazení celého průběhu v plném rozsahu stačí dvojitý klik myši do oblasti grafu. Rolováním myši v oblasti grafu měníme velikost měřítka. Další funkce je posun os pomocí držení levého tlačítka myši.

Nahoře je *slider* pro změnu přiblížení diagramu. Další čtyři *slidery* zde slouží pro nastavení úrovně parametrů REK (normální funkce ledvin), EXC (zátěž), HSR (síla pravého srdce) a HSL (síla levého srdce). Ty mohou nabývat hodnot 0,0-1,0. Vyjadřují míru normality (0-100%). S jejich změnou lze zkoumat chování modelu při nejrůznějších patologiích.

Práce s grafy ale i s modelem je velmi intuitivní a pohodlná. Pevně věřím, že svou přívětivostí bude lákat uživatele ke zkoumání chování modelu.



Obrázek 5.71: Implementace Guytonova modelu v internetovém prohlížeči

## 6 SIMULACE A EXPERIMENTY

Chování modelu by mělo být ověřeno experimenty. Pokusím se zde nastínit experimenty při hypertenzi, nefróze, atrioventrikulární fistuli a svalové zátěži.

### 6.1 HYPERTENZE V DŮSLEDKU PŘEBYTKU SOLI A INSUFICIENCI LEDVIN

V tomto experimentu byly provedeny tyto operace: První den je pacient v normálním stavu. Po prvním dni klesla normalita ledvin na 0,3 nastavením  $REK = 0,3$ . Po dvou dnech, byl příjem soli zvýšen na pětinasobek normálního nastavením,  $NZD = 0,5$ . Celkový čas experimentu byl 8 dní a byly monitorovány tyto veličiny:

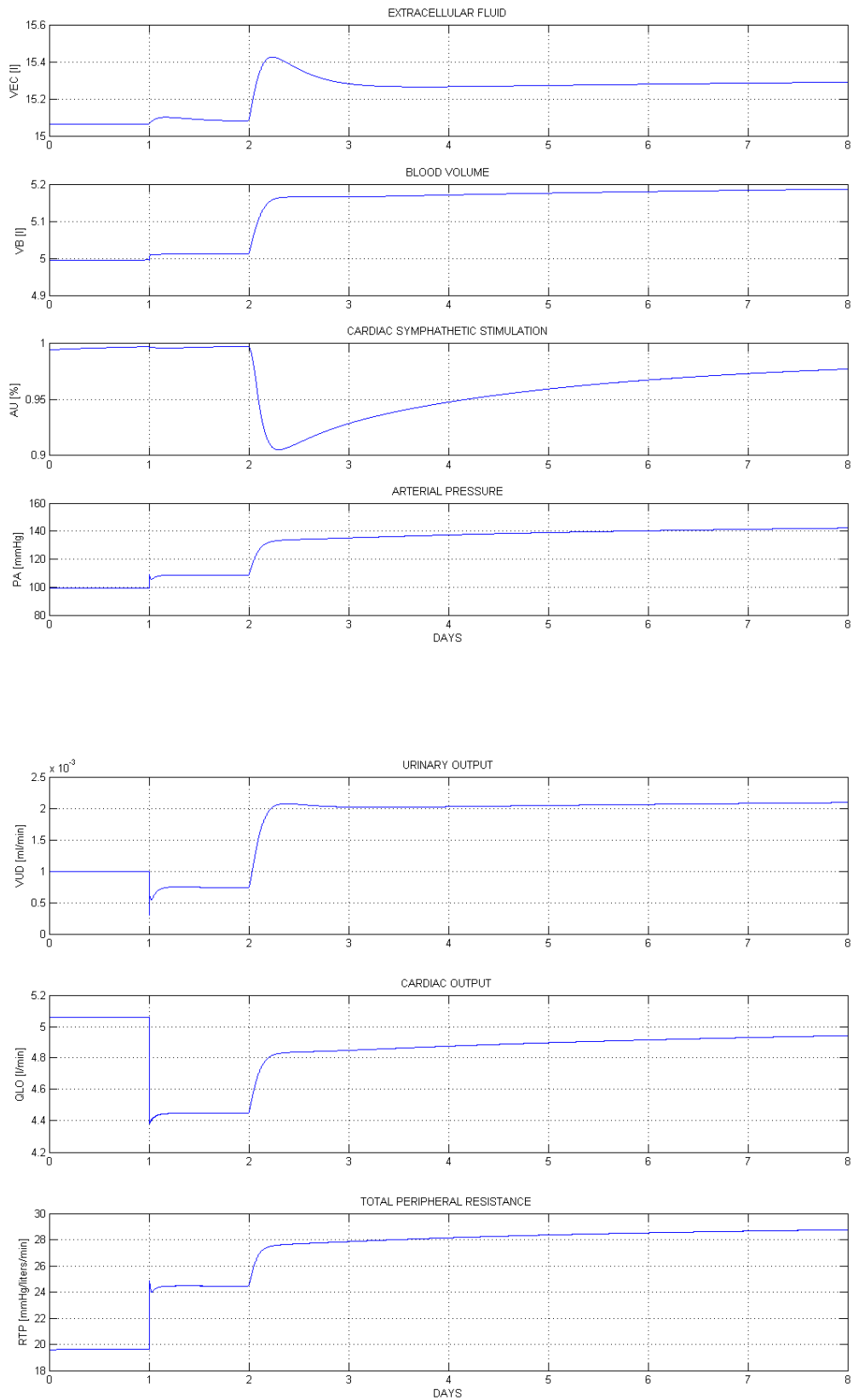
- VEC objem extracelulárních tekutin (l)
- VB objem krve (l)
- AU sympatická stimulace (poměr k normálu)
- QLO srdeční výdej (l/min)
- RTP celková periferní rezistence (mm Hg/l/min)
- PA střední arteriální tlak (mm Hg)
- ANC koncentrace angiotensinu (poměr k normálu)
- VUD objem urey (ml/min)

#### 6.1.1 ZÁVĚRY

Počáteční poškození ledvin mělo jen nepatrný vliv na sledované proměnné s výjimkou mírného poklesu srdečního výdeje a současného zvýšení celkové periferní rezistence. Arteriální tlak byl vzrostl jen nepatrně.

Zvýšená koncentrace soli působí silnými účinky. Vzrostl extracelulární objem a objem krve, náhle se zvýšil srdeční výdej a poté se stabilizoval, přičemž celkový periferní odpor poklesl. S nárůstem minutového objemu srdečního se nemění periferní rezistence ale zvyšuje se arteriální tlak.

Arteriální tlak pokračoval v růstu, který demonstruje i zvýšení celkové periferní rezistence, čili srdeční výdej nebyl zodpovědný za dlouhodobé zvýšení arteriálního tlaku.



Obrázek 6.72: Grafy experimentu hypertenze



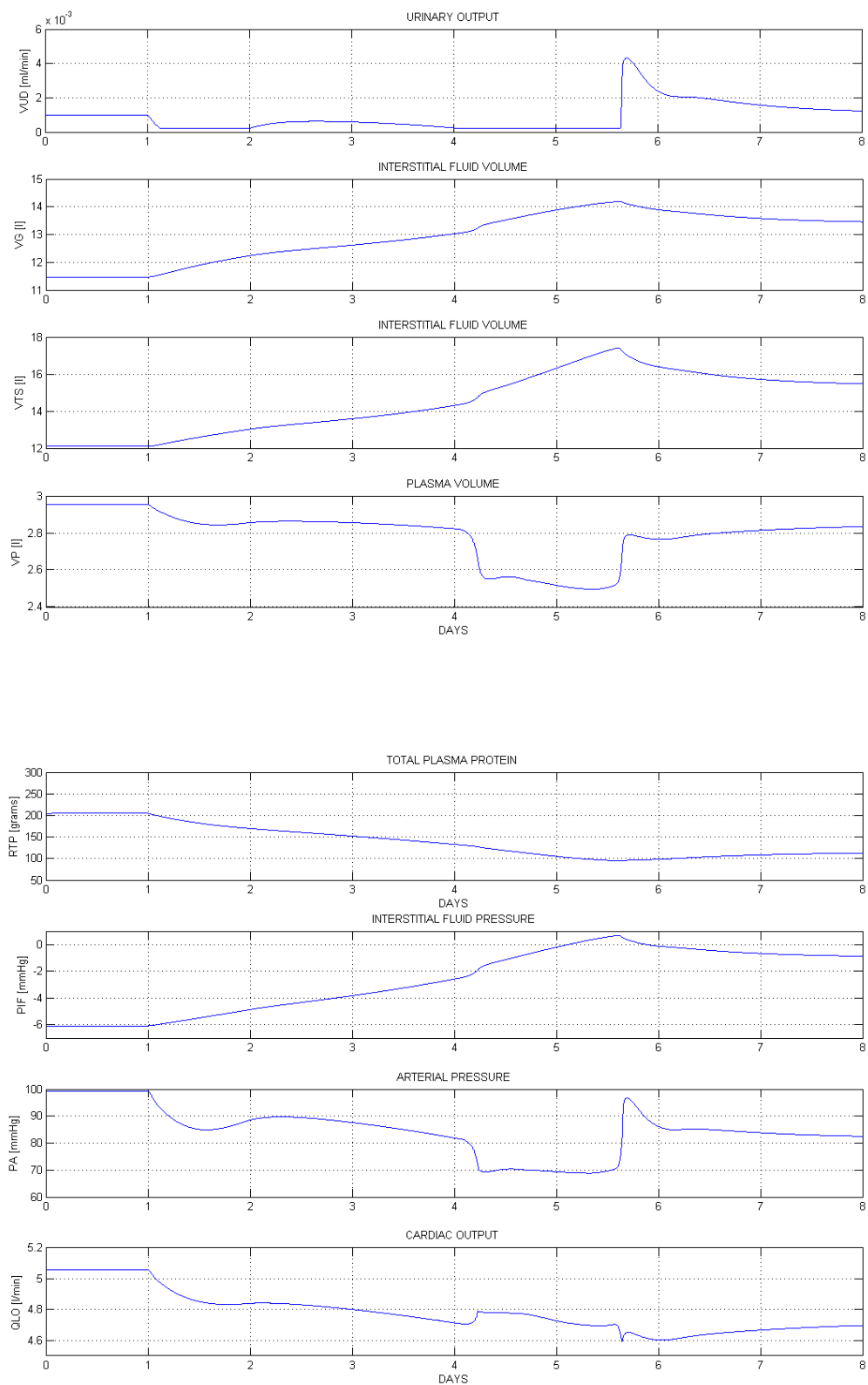
## 6.2 ROZVOJ NEFROTICKÉHO SYNDROMU ZTRÁTAMI BÍLKOVIN V PLAZMĚ

V tomto experimentu byla provedeny tyto operace: První den je pacient v normálním stavu. Po prvním dni vzrostla míra ztráty plazmatické bílkoviny asi sedmkrát, z původního  $DPO = 0,007 \text{ g / min}$  na  $DPO = 0,050 \text{ g / min}$ . Po 5 dnech byla míra ztráty plazmatické bílkoviny snížena na trojnásobek normální úrovně ( $DPO = 0,021 \text{ g / min}$ ). Celkový čas experimentu byl 8 dní. Byly sledovány tyto veličiny:

- VUD vylučování moči (ml/min)
- VG objem intersticiálního gelu (l)
- VTS objem intersticiálních tekutin (l)
- VP objem plazmy (l)
- PRP množství plazmatických bílkovin (g)
- PIF tlak intersticiální tekutiny (mm Hg)
- PA střední arteriální tlak (mm Hg)
- QLO srdeční výdej (liters/min)

### 6.2.1 ZÁVĚRY

Počáteční pokles plazmatických bílkovin způsobí mírný pokles v arteriálního tlaku a srdečního výdeje a výrazný pokles v tvorbě moči. Zadržovaná tekutina způsobí otok intersticiálního gelu. Objem volné intersticiální tekutiny (VTS-VG), zůstane relativně stabilní, doté doby než se v intersticiální tekutině zvýší tlak. Poté se vytvořené otoky projeví v souvislosti s prudkým poklesem srdečního výdeje. Když by se míra ztráty bílkovin ledvinami zvýšila na takovou úroveň, která by zvýšila jejich úroveň v játrech, došlo by k rozpuštění edému v důsledku vysoké diurézy a zvýšeného srdečního výdeje.



Obrázek 6.73: Grafy experimentu nefrózy

### 6.3 ATRIOVENTRIKULÁRNÍ PÍŠTĚL

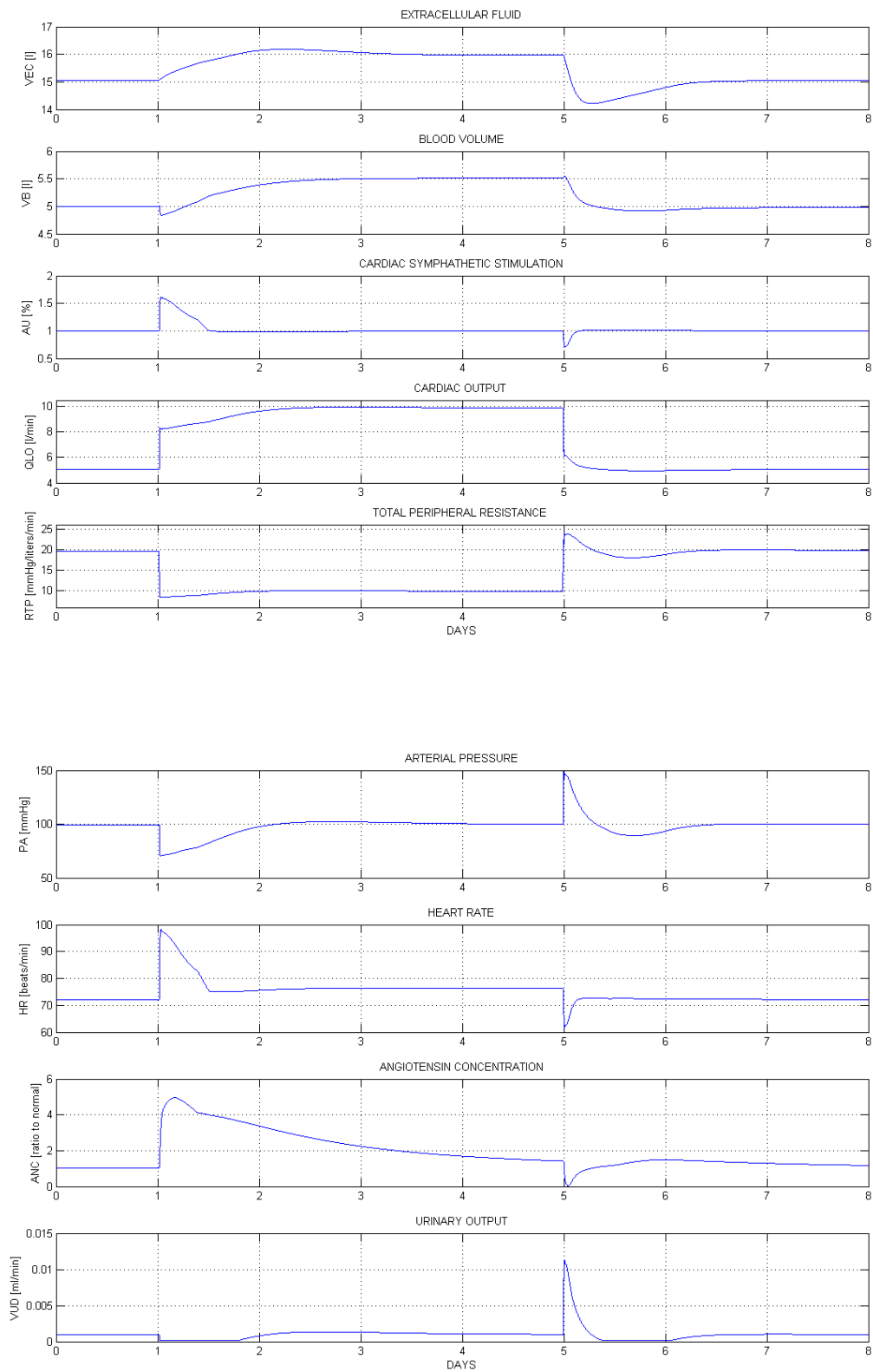
V tomto experimentu byly provedena tyto operace: První den je pacient v normálním stavu. Po prvním dni byla píštěl otevřena nastavením FIS = 0,05. Vzrostl tedy srdeční výdej na dvojnásobek. Po 5 dnech byl píštěl opět uzavřen (FIS = 0). Celkový čas experimentu byl 8 dní a byly monitorovány tyto veličiny:

- VEC extracelulární objem tekutin (l)
- VB objem krve (l)
- AU sympatetická stimulace (poměr ku normálu)
- QLO srdeční výdej (l/min)
- RTP celková periferní rezistence (mm Hg/l/min)
- PA střední arteriální tlak (mm Hg)
- HR srdeční tep (ozvy/min)
- ANC koncentrace angiotensinu (poměr ku normálu)
- VUD tvorba moči (ml/min)

#### 6.3.1 ZÁVĚRY

Otevření píštěle (po jednom dni) způsobí okamžité a výrazné změny srdečního výdeje, celkové periferní rezistence a srdeční frekvence. Tvorba moči snížila na polovinu povinné úrovně. Tělo se přizpůsobilo - objem extracelulární tekutiny a krevní objem se zvýšil pro kompenzaci píštěle. Po několika dnech arteriální tlak, srdeční frekvence a tvorba moči byly na normální úrovni, zatímco srdeční výdej se zdvojnásobil a periferní odpor poklesnul na polovinu.

Když se píštěl po pěti dnech uzavřela, nastaly opět dramatické efekty s rychlým poklesem srdečního výdeje, rychlým nárůstem periferní rezistence, mírným zvýšením arteriálního tlaku a mírným poklesem srdeční frekvence. Diuréza snížila objem extracelulární tekutiny a krevní objem na normu. Po několika dnech byl pacient téměř normální.



Obrázek 6.74: Grafy experimentu atrioventrikulární fistule

## 6.4 TĚŽKÁ SVALOVÁ ZÁTĚŽ

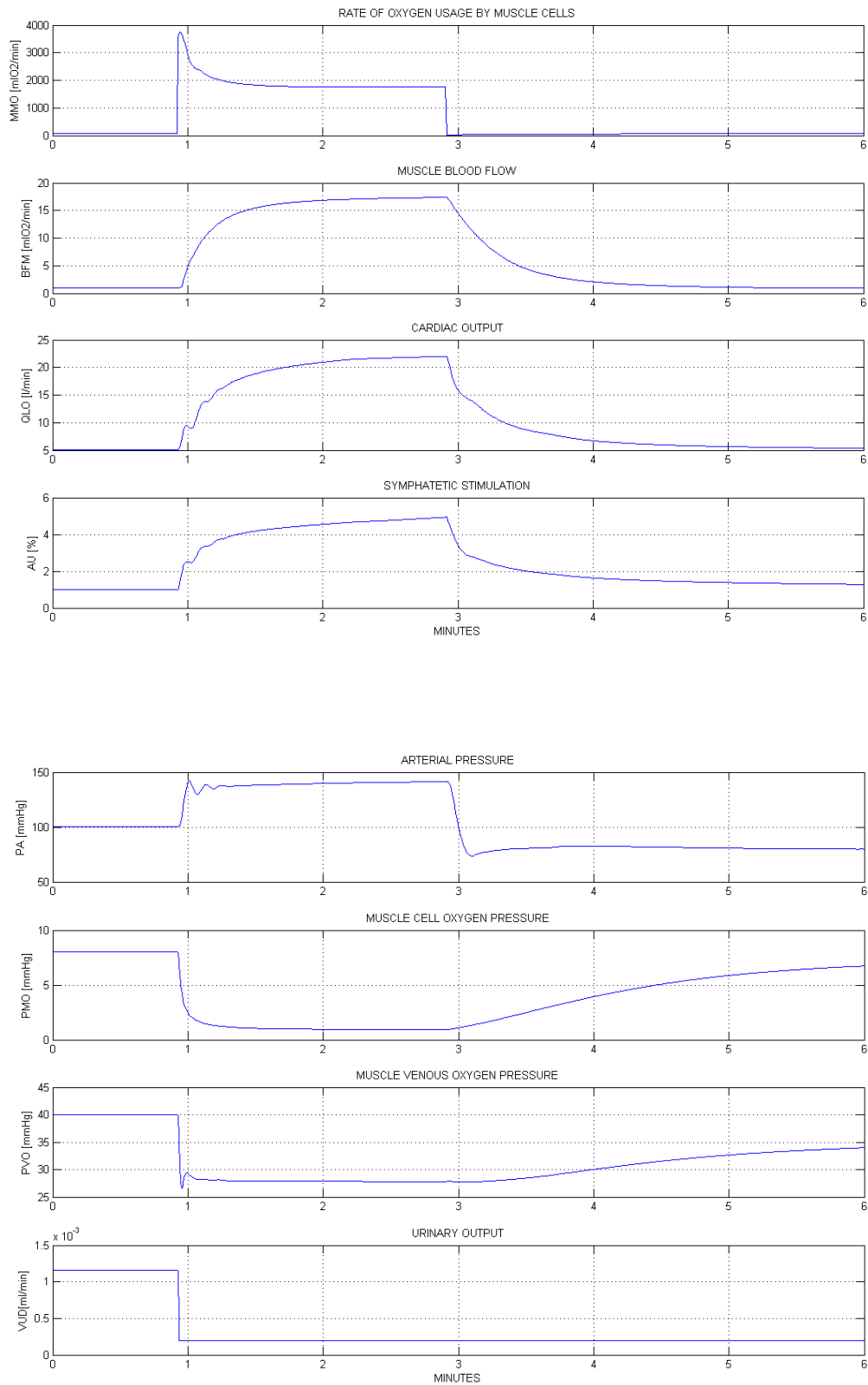
V tomto experimentu byly provedeny tyto operace: Po jedné minutě byl změněn parametr výkonu na šedesáti násobek normální hodnoty ( $EXC = 60.$ ), což odpovídá zvýšení metabolisme přibližně patnáctkrát. Ve stejné době byla časová konstanta pro lokální cévní reakce na metabolickou aktivitu snížena o  $1/40$  ( $A4K = 0,025$ ). Po 3 minutách se hodnota  $EXC$  vrátila k normálu ( $EXC = 1$ ). Celkový čas experimentu byl 6 minut a byly sledovány tyto veličiny:

- VUD tvorba moči (ml/min)
- PVO tlak kyslíku ve svalových vénách (mm Hg)
- PMO tlak kyslíku v buňkách (mm Hg)
- PA střední arteriální tlak (mm Hg)
- AUP sympatetická stimulace (poměr ku normálu)
- QLO srdeční výdej (l/min)
- BFM průtok krve svalovinou (l/min)
- MMO míra využití kyslíku svalovými buňkami (ml  $O_2$ /min)

### 6.4.1 ZÁVĚRY

Na začátku cvičení se během několika sekund značně zvýšil srdeční výdej a průtok krve svalovinou. Tvorba moči poklesla na své úroveň, zatímco arteriální tlak mírně vzrostl. Svalové buněk a venózní  $P_{O_2}$  kleslo rychle. Svalový metabolismus ukázal okamžité zvýšení, ale pak výrazně poklesl v důsledku rozvoje metabolického deficitu ve svalech.

Když bylo cvičení ustalo, metabolická aktivita svalů klesla pod normální úroveň, ale srdeční výdej, svalové prokrvení a arteriální tlak zůstaly zvýšené po dobu splácení kyslíkového dluhu.



Obrázek 6.75: Grafy experimentu svalové zátěže

## 7 DISKUZE

Guytonův model je bezpochyby přelomovým dílem. Položil základ pro mezioborovou spolupráci. Jeho analýza se neobejde bez mediků ani bez techniků a jeden bez druhého nedokážou modelu porozumět tak jako autor sám. Model představuje nejen inspiraci ale i chaos. S tím souvisí i existence *Guytonians* aneb studenti A. C. Guytona, kteří rozvíjeli nově vzniklý obor - integrativní fyziologie. Žijeme v uspěchané době, která nás obklopuje složitými systémy a novými technologiemi. Člověk uvažuje lineárně a objemy informací, které nedokážeme důkladně vstřebat, narůstají geometrickou řadou. Náš život se nachází v chaosu a pro jeho zvládnutí je důležitý nejen systémový přístup ale i systémové chování. Pro mě znamená Guytonův model výzvu, jak si vytříbit smysl pro systém. A kde jinde začít než u nás samotných? Lidské tělo je systém, který si zasluhuje pozornost a poznání jeho funkce přináší spoustu odpovědí na dosud nepoložené otázky. Základem úspěchu je nepřít se přírodě. Ještě výhodnější je nechat se jí inspirovat. V případě, že chci vytvořit poměrně stabilní systém, tak jistě existuje kolem nás nějaký, který bude vyhovovat našim potřebám. Tyto systémy bývají prověřeny již po mnoho let. Ale bez znalosti systémového přístupu se jen stěží definují.

Příští rok bude čtyřicáté výročí opublikování článku A. C. Guytona a jeho modelu. Při této příležitosti chceme přijít s článkem, který bude stejně inovativní, jako ten před devětatřiceti lety. Co vše by v něm mohlo být obsaženo? Rozsáhlý přehled modelů publikovaných A. C. Guytonem. Naším cílem je mít všechny modely implementované pomocí jediné knihovny a v jednom nástroji pro objektově orientovaný modelovací jazyk Modelica. Implementací všech modelů od A. C. Guytona chceme ilustrovat jejich přehled. Toto *review* bude popisovat vývoj těchto modelů, postupná optimalizace výpočtů, která vyjadřuje zdokonalení systémového popisu lidského těla. Tvzení, že 100% obraz reality již není modelem, je pravdivé, protože při modelování si vždy realitu zjednodušujeme. Ačkoliv lidské tělo je tím systémem, o jehož chování nevíme dosud vše. Naším posláním je pozdvihnout úroveň lidského vzdělanosti. Obzvláště v době kdy lidé umírají z neznámých příčin na civilizační choroby.

Naše pracoviště se zabývá dlouhodobě vývojem lékařských simulátorů a v tomto oboru má více než dvacetiletou tradici. V současnosti mezi naše vize patří vývoj editoru jazyka Modelica v internetovém prohlížeči, tvorba webových lékařských simulátorů a virtuálních simulátorů pro výuku medicíny.

Editor v prohlížeči je v souladu s dnešními trendy vývoje software, kdy se upouští od desktopových klientů na úkor tenkých klientů. Tento trend ještě posiluje v posledních letech díky nástupu chytrých mobilních telefonů a tabletů, které vytlačují klasické počítače ze svých pozic. S chytrými telefony a tablety se přes internet chceme kdekoliv a s kýmkoliv spojit, mít z libovolného místa přístup ke konzistentní pracovní složce, s jejímž obsahem spolupracuje více lidí a jejich spolupráce přináší užitnou hodnotu. Čili trendy jsou v podstatě dva.

Schopnost fungovat on-line a schopnost synchronizace. Tyto dva předpoklady splňuje náš editor spustitelný v prohlížeči. Přístupný odkudkoli a téměř nezávislý na softwarové a hardwarové konfiguraci.

Poslední vizí našeho pracoviště je virtuální pacient. Ve spolupráci s různými firmami vzniká lékařský simulátor virtuálního pacienta. Jehož teoretickým podkladem bude rozsáhlý matematický model člověka, který bude napojen na robota a ten bude navenek vypadat jako figurína. Tato figurína však bude „živou“ reprezentací spojením matematického modelu s robotem. Vznikne tak nový rozměr výuky medicíny a budoucí medicí se zdokonalí v získávání nových informací. Obživne tak Komenského krédo: „Škola hrou.“



## 8 ZÁVĚR

Cílem mojí diplomové práce bylo implementovat Guytonuv model. Hlavní cílem bylo zpřístupnění tohoto modelu pro výuku medicíny. Výsledkem jsou čtyři odlišné implementace modelu.

První implementace – *flat* model. Vyjadřuje algoritmus výpočtu a je sestaven s ohledem na původní Guytonuv diagram. Při analýze modelu a práci s jeho prvky bylo rozhodnuto o vytvoření další verze tedy druhé implementaci, která je bloková. Oproti *flat* modelu jsou zde jednotlivé subsystémy vnořeny do bloků a výsledný model poskytuje dokonalejší přehled jednotlivých vstupů a výstupů pro daný subsystém. Tyto dvě implementace jsou kauzální a mají předpoklad uplatnit se ve výuce techniků, protože se zaměřují na algoritmus výpočtu.

V přiloženém CD jsou dostupné v souboru Guyton\_1972\_OriginalDiagram.mo.

- Gyuton1972\_signalWay (*Flat* model)
- Gyuton1972\_signalWay\_subModels (blokový model)

Třetí implementace je kauzální. Zobrazuje dokonale modelovanou realitu ve srovnání s kauzálními modely. Tento model se využije při výuce mediků. Dokonale totiž ilustruje modelovaný problém.

V přiloženém CD je akauzální model v souboru Guyton\_1972\_withPhysioLibrary.mo

Poslední implementace je tenký klient pro zobrazení a simulaci *flat* modelu v internetovém prohlížeči. Předností této implementace je nezávislost na vývojovém prostředí. Model může být zkoumán v libovolném webovém prohlížeči, který podporuje technologii Silverlight. Tato implementace má největší pravděpodobnost penetrace.

V přiloženém CD je internetový model Guytona ve složce G72onWEB a spouští se souborem Guyton72index.html

Čtvrtá implementace splnila vedlejší cíl. Navázala na dlouhodobý záměr pracoviště a vytvořila tak interaktivní diagram. Zobrazení modelu v prohlížeči včetně volby vykreslení jednotlivých průběhů kliknutím myši a uživatelská přívětivost webového rozhraní.

Všechny implementace byly po vývoji odladěny a úspěšně verifikovány. Důkazem verifikace jsou výsledky experimentů – hypertenze v důsledku přebytku soli a insuficience ledvin, rozvoj nefrotického syndromu ztrátami bílkovin v plazmě, atrioventrikulární píštěl a těžká svalová zátěž. Výsledky experimentů jsou v souladu fyziologickými poznatky.

Implementace Guytonova modelu je velmi cennou zkušeností pro modelování.

## 9 PRAMENY

Abram, S. R., Hodnett, B. L., Summers R. L., Coleman, T. G., Hester RL. Quantitative Circulatory Physiology: an integrative mathematical model of human physiology for medical education. *Adv Physiol Educ.* 2007 Jun;31(2):202-10.

Amosov, N. M., Palec, B. L., Agapov, G. T., Ermakova, I. I., Ljabach, E. G., Packina, S. A., a další. (1977). *Těoretické studie fyziologických systémů*. Kiev: Naukova Dumka.

Brands, M. W., Schumacher L. Active learning strategies to teach renal-cardiovascular integration with high student-to-teacher ratios. *Adv Physiol Educ.* 2009 Dec;33(4):282-5.

Brauer, F. and Castillo-Chavez, C. 2000. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. s.l. : Springer, 2000.

cellML. (2010). Description of Guyton 1992 Full Cardiovascular Circulation Model. [Online] [http://models.cellml.org/exposure/cd10322c000e6ff64441464f8773ed83/Guyton\\_Model\\_1-0.cellml/view](http://models.cellml.org/exposure/cd10322c000e6ff64441464f8773ed83/Guyton_Model_1-0.cellml/view)

Coleman, T. G., & Summers, R. L. (1997). Using mathematical models to better understand integrative physiology. *Journal of Physiology and Biochemistry* , 53, stránky 45–46.

Coleman, T. G., & Randall, J. E. (1983). HUMAN. A comprehensive physiological model. *The Physiologist* , 26, str.. 15-21.

Comenius, J. A. (1656). *Schola Ludus, seu Encyclopaedia Viva*. Sarospatak.

Dukátová, Z., Kofránek, J.: Samotný simulátor nestačí. Medsoft. - Roztoky u Prahy: Creative Connections s. r. o., 2010. - stránky 34-44.

Freedman, H. I. 1980. *Deterministic mathematical models in population ecology*. New York : Marcel Dekker, Inc., 1980.

Fritzon, P. (2003). *Principles of object-oriented modeling and simulation with Modelica 2.1*. Wiley-IEE Press.

Goodstein J. R. The Volterra chronicles. The life and times of an extraordinary mathematician, 1860--1940. 2007. American Mathematical Society/London Mathematical Society.

Guyton, A. C., Coleman, T. G., & Grander, H. J. (1972). Circulation: Overall Regulation. *Ann. Rev. Physiol.* , 41, stránky 13-41.

Guyton, A. C., Jones, C. E., & Coleman, T. G. (1973). *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia, London, Toronto: WB Saunders Company.

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.

Guyton, A. C. The suprising kidney-fluid mechanism for pressure control – its infinite gain! *Hypertension*. 1990, pp. 725-730.

Hester, R. L., Iliescu, R., Summers, R. L., Coleman, T. G. Systems Biology and Integrative Physiological Modeling. *J Physiol*. 2010 Dec 6. [Epub ahead of print] PMID: 21135044

Hester, R., Brown, A., Husband, L., Iliescu, R., Pruett, W. A., Summers, R. L. and Coleman, T. (2011). HumMod: A modeling environment for the simulation of integrative human physiology. *Front. Physio*. 2:12. doi: 10.3389/fphys.2011.00012

Hodgkin, A. L. and Huxley, A. F. 1952. *The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo*. 1952. *Journal of Physiology*. pp. 473-496.

Ikeda, N., Marumo, F., & Shirsataka, M. (1979). A Model of Overall Regulation of Body Fluids. *Ann. Biomed. Eng.* , 7, stránky 135-166.

Kingsland, S.E. (1985). *Modeling nature: episodes in the history of population ecology*. Chicago : University of Chicago.

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.

Kofránek, J., Matejác, M., Privitzer, P.: Web simulator creation technology. In: *MEFANET report 03* (Dušek, Vladimír Mihál, Stanislav Štípek, Jarmila Potomková, Daniel Schwarz, Lenka Šnaidrová, Eds.). Institute of Biostatistics and Analysis. Masaryk University, 2010, ISSN 1004-2961, vol. 3, pp. 52-97.

Kofránek, Jiří, Matejác, Marek, Privitzer, Pavol: Large scale physiological models in Modelica. *Proceedings of 8th. International Modelica conference 2011*, internetový sborník [https://www.modelica.org/events/modelica2011/Proceedings/pages/papers/23\\_poster\\_ID\\_175\\_a\\_fv.pdf](https://www.modelica.org/events/modelica2011/Proceedings/pages/papers/23_poster_ID_175_a_fv.pdf) , 12 str.

Kofránek, J., Matoušek, S., Ruzs, J., Stodulka, P., Privitzer, P., Matejác, M., Tribula M.: *The Atlas of physiology and pathophysiology: web-based multimedia enabled interactive simulations*. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* (2011) doi:10.1016/j.cmpb.2010.12.007

Kofránek, J, Privitzer, P, Matejác, M,, Matoušek, S.: Use of web multimedia simulation in biomedical teaching. In *Proceedings of the 2011 International Conference on Frontiers in Education: Computer Science & Computer Engineering*, Las Vegas, July 18-21, 2011, (H. R.

Arabia, V. A. Cincy, L. Deligianidis, Eds.), ISBN 1-60132-180-5, CSREA Press, Las Vegas, Nevada, 2011, 282-288.

Kofránek J., Ruzs J.: Restoration of Guyton's diagram for regulation of the circulation as a basis for quantitative physiological model development. *Physiological Research*, 59(6):897-908, 2010

Kofránek, J., Ruzs, J., Matoušek, S.: Guyton's Diagram Brought to Life - from Graphic Chart to Simulation Model for Teaching Physiology. In *Technical Computing Prague 2007. 15th Annual Conference Proceedings. Full paper CD-ROM proceedings. (P. Byron Ed.)*, Humusoft s.r.o. & Institute of Chemical Technology, Prague, ISBN 978-80-7080-658-6, 1-13, 2007.

Downloadable from

[http://dsp.vscht.cz/konference\\_matlab/MATLAB07/prispevky/kofranek\\_rusz/kofranek\\_rusz.pdf](http://dsp.vscht.cz/konference_matlab/MATLAB07/prispevky/kofranek_rusz/kofranek_rusz.pdf)

Mangourova, V., Ringwood, J., & Van Vliet, B. (2010). Graphical simulation environments for modelling and simulation of integrative physiology. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, pp. Article in press, doi:10.1016/j.cmpb.2010.05.001, 10 pp.

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>.

Modelica Association et al. 2010. Modelica® - A Unified Object-Oriented Language for Physical Systems Modeling Language Specification. *Modelica Association*. [Online] March 24, 2010. [Cited: Srpen 9, 2011.] <https://www.modelica.org/documents/ModelicaSpec32.pdf/view?searchterm=modelica%203.2%20specification>.

Pelánek, R.: Modelování a simulace komplexních systémů. Brno : Nakladatelství Masarykovy univerzity, 2011.

Rocchetti, M. (2001). A Design for a Simulation-based Multimedia Learning Environment. *Simulation*, 76, stránky 214-221.

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, stránky 304-311.

Rosen, K. R. (2008). The history of medical simulation. *Journal of Critical Care*, 23, stránky 157-166.

Smith, N. T., Starko, K., & Davidson, T. (1996). PC-based anesthesia simulators. V K. Ikeda (Editor), *Anesthesia: Implications for the Coming Century* (stránky 1-14 (plus CD ROM)). Tokyo: Churchill Livingstone.

- Summers, R. L., Coleman, T. G.. Computer Systems Analysis of the Cardiovascular Mechanisms of Reentry Orthostasis in Astronauts. *Comput Cardiol*. 2002;29:521-525.
- Summers, R.L. and T. Coleman. Integrative computer model for the analysis of physiologic adaptations to microgravity. *Aviation, Space, Environmental Medicine* 75(4):B40 – 188, 2004.
- Summers, R. L., Martin, D. S., Meck, J. V., Coleman, T. G. Mechanism of Spaceflight Induced Changes in Left Ventricular Mass. *Am J Card* 2005; 95:1128-1130.
- Summers, R., T. Coleman, P. Steven and D.Martin. Systems analysis of the mechanisms of cardiac diastolic function changes after microgravity exposure. *Acta Astronautica*. 63:722-726, 2008.
- Summers, R. L., Coleman, T. G., Meck, J. V. Development of the digital astronaut program for the analysis of the mechanisms of physiologic adaptation to microgravity: Validation of the Cardiovascular Module. *Acta Astronautica* 2008;63:758-762
- Summers, R. L., Martin, D. S. , Meck, J. V., Coleman, T. G. Computer systems analysis of spaceflight induced changes in left ventricular mass. *Comput Biol Med*. 2007 Mar;37(3):358-63. Epub 2006 Jun 30.
- Summers, R. L., Computer Model for Determination of the Physiologic Correlates of the Impedance Cardiovasculogram Associated with Acute Heart Failure. *Comp Cardiol* 2007; 34:593-595.
- Summers, R. L., Coleman, T. G., Hester, R. L. An analysis of the interface between lunar habitat conditions and an acclimatized human physiology as defined by the Digital Astronaut Program. *Lunar Settlements*. Editor: Haym Benaroya. CRC Press 2010; 233-240, ISBN: 9781420083323.
- Summers, R. L., Platts, S., Myers, J. G., Coleman, T. G. Theoretical analysis of the mechanisms of a gender differentiation in the propensity for orthostatic intolerance after spaceflight. *Theor Biol Med Model*. 2010 Mar 18;7:8.
- 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, pp. 3175-3197.
- Wilensky, Uri. Wolf Sheep Predation. *NetLogo Models Library: Sample Models/Biology*. [Online] 1997. [Cited: srpen 7, 2011.]  
<http://ccl.northwestern.edu/netlogo/models/WolfSheepPredation>.