

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Formalizace Integrativní Fyziologie

Marek Mateják

2015

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Fyziologie a Patofyziologie Člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště: Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

Školitel: doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

ABSTRAKT

Nové informační technologie přinášejí možnosti jak exaktně popsat a simulovat komplexní fyzikální systémy. Pokrok v tomto směru umožnila standardizace jazyka Modelica neziskovou celosvětovou asociací firem, univerzit a jednotlivců Modelica Association. Standard jazyka umožnil v této disertaci vytvořit chemické, hydraulické, tepelné a populační komponenty pro základní principy fyziologie člověka. Tyto nové Modelikové knihovny byly nazvány PHYSIOLIBRARY a CHEMICAL. Jejich základní komponenty je možné v Modelice graficky propojovat a tak vytvářet komplexnější komponenty fyziologických systémů, obdobně jako se v Modelice vytvářejí modely elektronických obvodů ze základních prvků elektronických komponent. Disertace ukazuje, jak lze obdobným způsobem vytvořit i tak komplexní modely jakým je model integrativní fyziologie člověka HumMod 1.6 který má více než 5000 proměnných. A nejen to, tyto modely je potom možné velmi intuitivně modifikovat a rozšiřovat. Disertační práce tak model amerických autorů HumMod 1.6 (www.hummod.org) nejen implementovala, ale i rozšířila o vlastnosti krve a hemoglobinu, které původní model neměl. Při reimplementaci modelu bylo odhaleno (a americkým autorům reportováno) 30 logických, matematických a fyziologických chyb, na které se při důkladné analýze modelu narazilo.

Byl vytvořen a integrován nový model acidobazické rovnováhy a transportu krevních plynů. Toto rozšíření modelu HumMod mnohem věrohodněji popisuje stav acidobazické rovnováhy krve a přenosu krevních plynů i v respiračních a metabolických acidobazických poruchách. Díky integračnímu přístupu byl také navržen nový pohled na přenos krevních plynů pomocí hemoglobinu A. Tento integrační model dokáže popsat nejen disociační křivku hemoglobinu pro kyslík, ale i pro oxid uhličitý a dokonce i pro kyslíkem propojené vodíkové ionty, které se významně podílejí na udržování pH v krve při výměně krevních plynů.

Prakticky i teoreticky pomocí exaktních definic je v práci ukázáno, že integrace nových poznatků do jednoho komplexního modelu lidské fyziologie je možná a přínosná. Jeho jazykem by mohla být právě Modelica s novými, prací vytvořenými, knihovnami fyziologických komponent díky podpoře velkého množství komerčních i nekomerčních nástrojů.

ABSTRACT

New information technologies bring with them new possibilities for defining and simulating complex physical systems. A huge amount of progress was made in this field with the Modelica language standard, developed by the worldwide nonprofit Modelica Association. Using the Modelica language specification, new chemical, hydraulic, thermal and population components for human physiology were designed for the implementation of the physiological principles in this thesis. Similarly to the electrical circuits already implemented in the Modelica Standard Library, it is also possible to connect the components of these libraries to the diagrams and, in this way, define more complex components of physiological systems. Using this kind of implementation, this thesis presents an extension and improvement of the HumMod version 1.6 model, developed at the University of Mississippi Medical Center (Jackson, MS), which has more than 5,000 variables. As a result of the use of graphical diagrams, our implementation is more expandable and more modifiable at each point. The precise rules of connections lead to fewer implementation errors. In addition, the visual verification of the model is achieved, because the physiological connections of diagrams are self-describing, which allows them to be directly examined and presented in the form in which they are implemented.

A new acid-base model for blood gas transport was here designed and integrated. This extension of HumMod 1.6 was more appropriate for describing the status of blood during oxygen and carbon dioxide transport, even during respiratory or metabolic acid-base disorders. The presented theory of multiple ligands binding to hemoglobin A is used to describe the equilibrium of oxygenation, carboxylation and oxygen-linked (de)protonation. This integrative approach not only shifts the oxygen-hemoglobin dissociation curve, it can also be used to calculate the carbon dioxide saturation and changes of linked protonation, which are significant for maintaining the pH of blood during blood gas exchange.

As a language for this complex physiological integrations, Modelica can be used—with new proposed physiological libraries behind it—thanks to the already established commercial and noncommercial support.

OBSAH

1	Úvod.....	6
2	Hypotézy a cíle práce.....	12
3	Materiály a metodika.....	14
4	Výsledky.....	18
5	Diskuse.....	24
6	Závěry	27
7	Použitá literatura	30

1 Úvod

Integrativní fyziologie je relativně mladé odvětví fyziologie, které by mělo sloužit ke komplexnímu pochopení propojených mechanismů a regulačních funkcí fyziologických subsystémů na všech úrovních (od molekulární, buněčné, tkání a orgánů až po úroveň celého organismu). A protože veškeré fyziologické znalosti pocházejí ze zkoumání a pozorování funkčnosti živých organismů a přírody, tak i základem integrativní fyziologie by měly být experimenty a data, nad kterými je možné zobecňovat vzorce funkčnosti. Disertační práce proto v 4-té sekci formálně definuje reprodukovatelný experiment, který lze popisovat fyziologickým modelem (str. 40-44). Tento model je považován za tím lepší, čím více reálných experimentů dokáže popsat. Lze tedy teoreticky i prakticky ukázat, že modely je možné integrovat tak, aby výsledný model byl alespoň tak dobrý jako původní modely před integrací. Obvykle tato integrace představuje nalezení nové teorie, která popisuje všechny požadované jevy. Jejím identifikováním s konkrétními experimenty v konkrétních nastaveních je pak možné tuto novou teorii považovat za model, který popisuje dané experimenty v dané přesnosti.

Tento fyzikálně založený integrační přístup zdaleka není úplnou novinkou. Dokonce i myšlenka, že komplexní fyziologii člověka je možné integrovat do jednoho komplexního modelu, je v samotné podstatě ukrytá ve vývoji integrativních modelů propojených fyziologických subsystémů, nebo jinak řečeno, jednoho komplexního integrativního modelu tzv. Guytonovy školy na Univerzitě Mississippi. Jedním z prvních modelů, které odstartovaly tento integrační vývoj na daném pracovišti, byl model kardiovaskulárního systému s integrovanými objemovými, hormonálními i nervovými regulacemi (Guyton, et al., 1972). Model byl podložen daty velmi zjednodušené funkce srdce (Guyton, 1965); perfúze plic, ledvin a svalů; nervové a hormonální regulace; a objemové rovnováhy a přenosu kyslíku. Model mimo jiné ukázal souvislosti regulace oběhu, krevního tlaku a objemu a patofyzi-

ologické mechanismy vedoucí k poruchám krevního tlaku Pro ověření chování modelu Guyton pak navrhl další experimenty založené na nefrektomii u psů, které dokazovaly předpokládané chování modelu (Guyton, et al., 1972). Model byl dále rozšiřován a zpřesňován o další a další data a experimenty, které dokázal reprodukovat. Vznikly tak verze s názvem "Human" (Coleman and Randall, 1983), "Quantitative Circulation Physiology - QCP" (Abram, et al., 2007), "Digital Human", "Quantitative Human Physiology - QHP" (Hester, et al., 2008) a nakonec model "HumMod" (Hester, et al., 2010; Hester, et al., 2011). Integrace dostupných fyziologických znalostí je tak dlouhodobě jedním z hlavních cílů pracoviště integrativní fyziologie v Guyton Research Centre na University of Mississippi Medical Centre. Této teoretické fyziologii se věnují lidé se širokým matematicko-chemicko-fyzikálně-fyziologickým vzděláním. Výsledkem jejich mnohaleté práce je jeden komplexní integrační model fyziologie člověka. A jak je na akademické půdě dobrým zvykem, tak HumMod verze 1.6 je volně přístupný pro další akademický vývoj pod GPL licencí i mimo Univerzitu Mississippi.

Z našeho pohledu je největším nedostatkem modelu HumMod 1.6 subsystém **acidobazické homeostázy a přenosu krevních plynů**. Velmi zjednodušené počítání acidobazického stavu krve je tak nutné nahradit přesnějším modelem acidobazické regulace (pH), transportu kyslíku (O₂) a oxidu uhličitého (CO₂). Mississippiský model např. vůbec neváže CO₂ na hemoglobin; neuvolňuje žádné Bohrovy protony (Bohr, et al., 1904) a nepočítá žádné pufrací vlastnosti nebikarbonátových pufrů. Požadovaný nový model acidobazického statusu krve by měl reagovat takovým způsobem, aby popisoval alespoň následující vybrané experimenty nad hemoglobinem A (HbA)¹:

1. Disociační křivka HbA pro O₂.

¹ Hemoglobin A tvoří 97% hemoglobinu u dospělého člověka. Je to protein - tetramer tvořený dvěma alfa a dvěma beta podjednotkami kódovanými geny HbA1, HbA2 na 16-tém chromozómu a HBB na 11-tém chromozómu. Uprostřed každé ze čtyř podjednotek je hemové jádro s atomem železa.

2. Návaznost CO_2 na oxy-HbA₂ a deoxy-HbA pro různé pH.
3. Uvolňování H^+ při změně deoxy-HbA na oxy-HbA
4. Změny vázání O_2, CO_2 a H^+ na HbA při různých teplotách

Model vazby kyslíku na hemoglobin se dá dnes matematicky popsat minimálně pěti rozdílnými způsoby: alosterickým modelem (Eaton, et al., 2007; Monod, et al., 1965), Adairovým modelem (Adair, 1925), Hillovým modelem (Hill, 1913), aproximací hyperbolickým tangens (Siggaard-Andersen and Siggaard-Andersen, 1990) nebo aproximací výrazem (Severinghaus, 1979): $s\text{O}_2 = (23400 * (\text{pO}_2^3 + 150 \text{ pO}_2)^{-1} + 1)^{-1}$. Křivka každého modelu přitom dobře popisuje saturaci kyslíku ($s\text{O}_2$) v závislosti na parciálním tlaku kyslíku (pO_2) za pevně daných normálních podmínek teploty, pH, CO_2 , DPG, a jiných faktorů. Bohužel jen alosterický a Adairův přístup je založený na fyzikálním popisu chemických procesů. Ostatní tři modely jsou jen matematickými aproximacemi dat, což nevadí do té doby, než se model začne rozšiřovat o další ligandy. Tato komplikovaná rozšíření daných aproximací o vliv CO_2 a pH posunem saturační křivky vlevo a vpravo (Dash and Bassingthwaite, 2010; Rees and Andreassen, 2005; Severinghaus, 1979; Siggaard-Andersen and Siggaard-Andersen, 1990) však selhávají, pokud se zároveň vychýlí z normálu hodnota CO_2 i hodnota pH. Procesy jsou totiž natolik provázané, že vliv CO_2 na SO_2 je silně závislý na tom jaké je zrovna pH a naopak (Siggaard-Andersen, 1971). Žádná z daných aproximací nedokáže reflektovat zároveň stav saturace hemoglobinu s CO_2 a titrační změnu náboje. Proto se domníváme, že model je mnohem lépe popisovat fyzikálními a chemickými teoriemi, které lze snadněji rozšiřovat a integrovat, protože reflektují mnohem komplexnější stav daného systému.

Morrow a spol. (Matthew, et al., 1977) prokázali, že CO_2 se karboxylují amino konce všech čtyř podjednotek HbA. Rozdílná afinita pro oxy-HbA a deoxy-HbA formy tetrameru způsobuje jeho na první pohled kompetitivní

² Oxy-HbA je hemoglobin A s navázanými čtyřmi O_2 na každý ze čtyř atomů Fe^{2+} v každém hemu každé podjednotky. Deoxy-HbA je HbA bez O_2 .

vlastnosti s vázáním O_2 . Ve skutečnosti se však o kompetitivní vazbu nejedná, protože O_2 a CO_2 se vážou na rozdílná místa a tak mohou být najednou navázány na každé podjednotce. Díky hemoglobinu je krev schopna přenášet téměř o 25% CO_2 více. Z toho asi 10-11% je způsobeno přímo vazbou na hemoglobin v podobě karboxylace amino-terminálů bílkovin (Bauer and Schröder, 1972) a zbytek je výsledkem změny Bohrova protonů (tj. Zvýšením kapacity krve pro bikarbonát). Pro zjišťování množství karboxylových amino-konců podjednotek existují minimálně dva typy experimentů jeden sledováním parciálního tlaku CO_2 (Bauer and Schröder, 1972) a druhý přímo sledování navázaných izotopů $^{13}CO_2$ na konkrétní podjednotku pomocí NMR³ (Matthew, et al., 1977; Morrow, et al., 1976).

Hemoglobin dokáže velmi elegantně udržovat acidobazickou homeostázu mezi arteriální a žilní krví. V tkáních, kde hrozí snížení pH zvýšením koncentrace CO_2 , totiž s uvolňováním kyslíku reguluje i pH tím, že deoxy-HbA má na více místech větší afinitu na vázání protonů (H^+) než forma oxy-HbA (Bohr, et al., 1904; Siggaard-Andersen, 1971). Těchto míst, která mění afinitu pro H^+ při změně tvaru HbA způsobené navázáním nebo uvolněním O_2 bylo identifikováno více než 10, kde většina z nich jsou postranní řetězce aminokyselin umístěné mezi beta-podjednotku (Perutz, et al., 1980; Zheng, et al., 2013). Nicméně ukazuje se, že pro zjednodušení je lze v běžných fyziologických podmínkách nahradit dvěma fiktivními místy (Antonini, et al., 1965).

Dnes existuje množství experimentů ukazující posun disociační křivky HbA pro O_2 způsobený změnou teploty (Reeves, 1980; Weber and Campbell, 2011; Weber, et al., 2014). Avšak nejen přímo vazba kyslíku je závislá na konkrétní teplotě, jsou to i vazby Bohrových protonů i vazba CO_2 . Proto přišli (Atha and Ackers, 1974) s návrhem jak eliminovat vliv Bohrova efektem určením entalpie chemické vazby s kyslíkem za experimentálních podmínek, kdy se žádné Bohrovy protony neuvolňují.

³ NMR - Nukleární Magnetická Rezonance

Entalpii vázání CO_2 je možné vyjádřit jednodušeji, protože experiment (2.) již není závislý na Bohrových protonech a pak stačí určit disociační konstanty ve dvou rozdílných teplotách (Chipperfield, et al., 1967; Weber and Campbell, 2011; Weber, et al., 2014).

Dalším nedostatkem modelu HumMod 1.6 je nestandardní forma zápisu. Zápis sice odděluje "fyziologické definice", ty však nejsou rovnicemi v pravém slova smyslu ale pouze přiřazením, kdy se do příslušné proměnné ukládá hodnota vypočítávaná nějakým výrazem. Celý model HumMod je implementován tzv. „kauzálně“ – tj. podle určitého algoritmu se do jednotlivých proměnných pomocí přiřazení ukládají hodnoty získané výpočtem nějakého výrazu, a takto získané hodnoty mohou být opět použity v nějakých dalších výrazech. Nejedná se tedy o zápis rovnic, ale vždy o zápis postupu výpočtu nějakých hodnot proměnných (proto se hovoří o kauzální implementaci). Pak se ale často dostáváme (zvláště u složitých modelů) do situací, kdy nějaké je zapotřebí aby hodnoty proměnných odpovídaly nějaké rovnici, avšak tyto hodnoty není možné získat jednoduchou posloupností výpočtů a pro nalezení těchto hodnot je nutno zvolit nějaký iterační výpočet – HumMod pro tyto případy přichází s konstruktem tzv. Implicitních rovnic. Za velkou slabost zápisu je dnes možné považovat i to, že vztahy jsou v modelu opakované na tolika místech, na kolika byly použity. Základní pravidlo informatiky je přitom nekopírovat obsahy funkcí a objektů, ale místo toho je definovat jen jednou a používat je referencí s různými vstupy. Jazyk, kterým je HumMod 1.6 implementován sám o sobě tak trpí velkými nedostatky, které se projevují při zdlouhavé, nečitelné, chybové a velmi neefektivní implementaci a modifikaci modelů v něm implementovaných. Zápis struktury modelu je navíc rozdělen do stovek souborů, a proto není divu, že řada výzkumných týmů, zabývajících se tvorbou komplexních fyziologických modelů (v rámci projektu Physiome) raději rozšiřuje a modifikuje starší a jednodušší modely.

Ideálním jazykem na zápis komplexních systémů je jazyk, Modelica, původně vyvinutý pro formalizovaný popis zejména fyzikálních jevů

(www.modelica.org). Modelica umožňuje zapisovat rovnice v jejich přirozené neupravené formě (<http://book.xogeny.com>). Tento jazyk umožňuje postupně vytvářet definice jednotlivých komponent, navenek reprezentovanými grafickými ikonkami, na jejichž pozadí se definují příslušné rovnice. Tyto komponenty je možné grafickým způsobem propojovat a vytvářet z nich další, hierarchicky vyšší komponenty. Struktura modelů v Modelice pak vypadá jako schematizované hierarchicky uspořádané obrázky, jejichž struktura vystihuje strukturu modelovaného reálného systému – například pospojováním komponent z modelikové knihovny elektrických prvků je možné vytvářet modely elektrických obvodů. Obdobně např. pomocí základních chemických reakcí mezi různými chemickými formami si můžeme navrhnout model receptoru spřaženého s G-proteinem. Nové komponentě můžeme přiřadit ikonku, která ho bude reprezentovat při použití. Vytvořila se tak univerzální fyziologická část, kterou již není nutné opakovaně definovat. Při použití stačí pouze referenci na tento receptor správně spojit na různých místech v těle s různými ligandy a s různou intracelulární odpovědí. V každém případě tak budou použity ty samé rovnice, avšak s lokálními hodnotami a v lokálním kontextu

Podstatné je, že tvůrce modelu se nemusí starat o způsob, kterým se budou ze sady vstupních proměnných v modelu vypočítávat výstupní proměnné – to už je úloha pro počítač a o to se stará příslušný překladač jazyka Modelica (hovoří se o tzv. akauzálních modelech – nalezení kauzality je úlohou překladače).

Není proto divu, že jazyk Modelica v současné době získává stále větší rozšíření v celé řadě průmyslových aplikací (od automobilového a leteckého průmyslu až po konstrukci robotů, návrh elektráren) a v současné době existuje několik komerčních, ale i nekomerčních (např. OpenModelica) softwarových prostředí využívajících tento jazyk. V jazyce Modelica vznikla řada nekomerčních i komerčních knihoven obsahující komponenty usnadňující tvorbu modelů pro nejrůznější zejména průmyslové aplikace. Nabízela se proto otázka, zda v jazyce Modelica vytvořit knihovnu pomocí které

bude možné snadno vytvářet, rozšiřovat a modifikovat modely ve fyziologii včetně rozsáhlého modelu HumMod.

2 HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Hypotéza 1 (formalizační):

Modelica, jako jazyk pro formalizaci komplexních systémů v technických odvětvích, je vhodným jazykem na formalizaci integrativní fyziologie.

Hypotéza 2 (integrační):

Všechny reálné fyziologické experimenty nad jedním pacientem je možné integrovat do jednoho komplexního modelu, který bude vždy alespoň tak dobrý jako všechny samostatné modely popisující jednotlivé experimenty

První hypotéza pochází z pozorování, že Modelica dokáže popisovat i velmi komplexní modely v technických vědách. Jazyk Modelica je při-tom určen tak obecně, že je v něm možné definovat fyzikální jednotky, fyzikální veličiny, fyzikální vztahy, komponenty fyzikálních schémat i jejich vzájemné propojení. Tím je možné na úrovni modelovacího jazyka vytvořit podporu ve formě relativně malého množství komponent reprezentujících všeobecně uznávané matematické vztahy pro elementární fyzikální zákony. To, že je tato podpora vhodná i na formalizaci integrativní fyziologie, by mělo být prokázáno formulováním, analyzováním a zaváděním právě základních fyziologických principů komplexního modelu HumMod 1.6, který je považován za jeden z největších modelů integrativní fyziologie (<http://hum-mod.org>). Téměř výhradně by tak pomocí těchto grafických komponent pro elementární fyziologické procesy mělo být možné nejen zpětně implementovat samotný HumMod 1.6, ale umožnit i jeho rozšiřování a implementování jiných fyziologických modelů.

Cílem práce je tak vytvořit kompaktní softwarovou knihovnu takových generalizovaných fyziologických komponent, které budou sloužit k implementaci modelu HumMod 1.6 a jiných fyziologických modelů pomocí diagramů v jazyce Modelica.

I přes tisíce integrovaných vztahů však HumMod 1.6 stále nedokáže exaktně popsat množství fyziologických procesů, na jejichž integraci je nutné vynakládat další a další úsilí. Jedním s cílů práce proto bylo tento původní model vylepšit o exaktnější modelování acidobazické rovnováhy a přenosu krevních plynů, protože právě zde jsme pozorovali významné nedostatky simulačních výsledků modelu v porovnání s experimenty a popisem daných vlastností krve do Siggaard-Andersena a jiných (Siggaard-Andersen, 1971; Siggaard-Andersen, et al., 1972; Siggaard-Andersen and Salling, 1971; Siggaard-Andersen, et al., 1972). Původní řešení acidobazické rovnováhy v modelu HumMod 1.6 například bere v úvahu při výpočtu pH plasmy pouze rozdíl silných iontů (SID) a parciální tlak oxidu uhličitého. Siggaard-Andersen však v reálných experimentech ukazuje, že pH by mělo být závislé i na hematokritu a dokonce významně závislé i na tom, zda je krev nasycena kyslíkem plně (arteriální krev) nebo jen částečně (žilní krev).

Dalším cílem je proto integrování experimentů, které sledují acidobazický a kyslíkový stav krve, s implementovaným modelem HumMod 1.6 v jazyce Modelica.

Výsledná integrace modelu, jakož i samotný předchozí vývoj modelu však implicitně předpokládají, že integrovaný model bude alespoň tak dobrý jako modely, z nichž vychází. To je předpoklad, který byl zvolen jako druhou velmi významnou hypotézou pro vytváření a využití velkých komplexních modelů fyziologie. Integrace modelů není samozřejmostí a stále existuje debata o tom, zda je lepší malý nebo velký model (Gavaghan, et al., 2006). Proto odpověď na druhou hypotézu by měla nejen teoretické avšak i praktické dopady. Pokud je opravdu možné vždy vytvořit novou teorii (model), která bude popisovat všechny reálné experimenty zvolených předchozích teorií, tak by měla práce poukázat i ukázky pravidel a postupů,

kteřé je třeba dodržet, aby byl výsledný integrovaný model alespoň tak dobrý jako jeho předchůdci (tj. separátní modely, které popisují navzájem různé typy experimentů).

Hlavním teoretickým cílem práce tak bude poukázat na to, že všechny modely je možné integrovat a vytvořit tak nový model, který bude popisovat všechny reálné měření popisované danými integrovanými separátními modely.

3 MATERIÁLY A METODIKA

Práce si zakládá hodně na exaktnosti definic, které nesmějí vést k nejednoznačností. Protože jedině tak je možné matematicky definovat teorii fyziologie člověka formalizovatelnou v počítačovém jazyce určenou na počítačovou simulaci. Exaktností definic se zde rozumí to, že každý jeden parametr a každá jedna proměnná musí mít pevně daný význam; to že každá jedna komponenta je fyzikální i matematicky dobře definována; to že každý jeden typ spojení musí generovat pevně dané vztahy mezi přepojováním proměnnými.

Význam proměnných lze exaktně definovat pomocí **fyzikálních veličin a fyzikálních jednotek**. Fyzikální veličiny jako tlak, teplota, objem, hmotnost,... jsou celosvětově uznávané pojmy, které se velmi přesně vážou na popis jak vstupních parametrů tak i výstupních proměnných modelu. Obvykle se fyzikální veličiny vážou na konkrétní objekty nebo oblasti, což bývá nutné dále anatomicky a fyziologicky specifikovat - např. tlak krve v levé srdeční komoře, objem celkové krevní plazmy, atd. Bohužel i při přesné definici fyzikální veličiny její hodnota v konkrétním případě není dána jednoznačně. Důvodem jsou různé fyzikální jednotky. Fyzika tento problém vyřešila elegantně - zavedením mezinárodní soustavy fyzikálních veličin a jejich jednotek (SI). A kvůli jednoznačnosti hodnot proměnných práce tento systém plně respektuje i přesto, že některé hodnoty jsou extrémně malé (např. $1 \text{ ml} = 10^{-6} \text{ m}^3$) a některé hodnoty jsou z pohledu fyziologie a

medicíny velmi nezvyklé (např. Kelvin pro teplotu nebo náboj elektrolytů v Coloumbech).

Fyzikální definice a vztahy mezi proměnnými jsou formulovány vždy pro hodnoty, které jsou SI. Z matematických principů vyplývá, že pro jednoznačné řešení množiny rovnic je nutné, aby počet nezávislých rovnic byl stejný jako počet neznámých proměnných. S toho přímo vyplývá, že je teoreticky možné každé neznámé přiřadit jednu rovnici. Bohužel ne pro každou proměnnou je za všech okolností možné vždy disjunktně vybrat právě jeden a ten samý vztah jako její definici. Matematické vztahy jsou navíc tak spleťité, že bez dalšího algebraického nebo numerického řešení není možné dostat řešení pouze čistým dosazením parametrů. Algebraické řešení mnoha obyčejných diferenciálních rovnic dokonce ani nemusí být známe. V našem případě definování fyzikálních vztahů pomocí hybridních obyčejných diferenciálních rovnic však není nutné určovat, který vztah je definicí které proměnné ani algebraické řešení soustavy rovnic. Je však nutné dobře porozumět matematickým a fyzikálním principům zápisu daných vztahů.

Časově náročné fáze vývoje, které se týkaly matematického řešení již formalizovaných vztahů, je dnes už možné téměř úplně přeskočit právě díky počítačovým jazykům jako je **Modelica** (Tummescheit, 2002). Komplexní systém zapsaný tímto jazykem je vstupem pro kompilátor, který je vyvíjen nezávislým týmem matematiků a informatiků tak aby dokázal automaticky vyřešit co největší třídu úloh (Engelson, et al., 1999; Mattson, et al., 1997). Proto je možné vývoj v integrativní fyziologii omezit hlavně na formalizaci jednotlivých zákonitostí ve fyziologii.

Modelica umožňuje definovat **fyzikální konektor**, který obsahuje dvojici proměnných – (zobecněné) úsilí a tok. Při spojení komponent pomocí takového konektoru jsou vždy na pozadí vygenerovány rovnosti pro všechna navzájem propojená úsilí a jedna rovnice toku pro každý uzel propojení. Tato obecná rovnice toku říká, že součet toků v daném uzlu je nula. To znamená, že žádný tok se nám v daném schématu nesmí ztratit a to co z

nějakých komponent vyteče, musí vtéci do jiných komponent spojených konektory v jednom uzlu. Takový přístup je natolik obecný, že se již v Modelica běžně používá například pro elektrické komponenty jako je odpor, cívka, kondenzátor (Mattsson, et al., 1998); pro tepelné komponenty jako je tepelný vodič a tepelný kondenzátor (Elmqvist, et al., 2003); nebo mechanické komponenty jako je pružina, tlumič a setrvačnick (Engelson, et al., 1999).

Už to, že je možné vytvořit jakýsi exaktní formalizovaný zápis komplexního modelu je obrovskou výhodou, protože to umožňuje vysvětlit mnoho regulačních a synergických fenoménů, které není možné sledovat jako samostatné elementární procesy. Ukazuje se, že počítačová simulace v technice má obrovské uplatnění a to nejen v základním výzkumu ale i ve vývoji konkrétních produktů a aplikací. Obrovský rozvoj v informatice dovolil vyvinout nástroje, ve kterých nejenže je možné zapisovat přímo matematické rovnice bez nutnosti jejich manuálního algebraického řešení, ale i z hierarchických grafických schémat přímo generovat rovnice modelu. Například uživatel může pomocí počítačové myši sestavit z předpřipravených komponent ve velmi krátkém čase i poměrně složitý elektrický obvod v podobě jeho přirozeného schématu a na pozadí se automaticky vygenerují rovnice modelu, popisující tento obvod. Po zadání jednotlivých parametrů pak uživatel může spustit simulaci a přímo sledovat změny jeho proměnných v čase.

Uživatel může graficky sestavovat („naklikat“) model z jednotlivých komponent tak, že stiskem levého tlačítka komponentu v knihovně komponent uchopí, pohybem myši ji přemístí a puštěním tlačítka nad diagramem modelu se komponenta umístí jako její další použití v modelu pod novým názvem. Podobným principem se tak pospojují i konektory daných komponent v diagramu. Protože algebraická řešení určité skupiny rovnic jsou plně automatizovatelná (Fritzson and Engelson, 1998), uživatel nemusí být zblhlý v matematice, aby mohl navrhovat a pracovat s předpřipravenými

stavebními komponentami komplexních modelů. Počítačový jazyk Modelica umožňuje uživateli takovýmto způsobem definovat složitější komponenty různým přepojováním komponent jednodušších a dokonce i přímo textově definovat základní komponenty reprezentující elementární fyzikální zákony (Mattson, et al., 1997). Tento jazyk je navržen tak obecně, že by mělo být možné do něj implementovat všechny základní fyzikální zákony z HumModu, obecní komponentu chemické speciace (pro modely alosterických efektů jako je náš model equilibria⁴ více ligandů na hemoglobinu) i vztahy z fyzikální chemie.

Pro srovnání Dr. Tom G. Coleman (hlavní autor a designér HumModu) zvolil na implementaci modelů QHP a HumMod nestandardní vlastní XML jazyk, který není možné na první pohled pochopit a intuitivně s ním pracovat bez poměrně složité expertní znalosti. Na zviditelnění vztahů v daném modelu jsme vyvinuli speciální skript, který transformuje tento XML jazyk do čitelnější podoby webového prohlížeče. Tak bylo možné tisíce vztahů analyzovat a roztřídit. To umožnilo identifikovat jen několik fyzikálních zákonů, z nichž je možné model schematicky opět složit v nové dekomponované hierarchii, která je například vyskytuje ve fyziologických knihách při rozdělení na kapitoly, podkapitoly, sekce a konkrétní fyziologické termíny.

Vzhledem k tomu, že tyto základní komponenty se ukázaly být opravdu velmi široce použitelné. Jedním s hlavních integračních výstupů této práce jsou proto i knihovny těchto komponent použitých na finální komplexní model zvaný Physiomodel, který integruje HumMod s novým modelem acidobazické rovnováhy a přenosu krevních plynů. A právě díky tomu, že naše knihovna Physiobrary (Mateják, et al., 2014) dokázala integrovat základní vztahy z komplexního modelu HumMod do velmi malého počtu komponent, získala v roce 2014 hlavní cenu v soutěži volných Modelicových knihoven, čímž se stala součástí mnoha softwarových nástrojů pracu-

⁴ Chemické equilibrium je stav uzavřeného systému, kde každý elementární chemický proces dosáhl svého equilibria.






jících s jazykem Modelica, např. OpenModelica, Simulation X, a jiné. Věříme, že podobné úspěchy bude mít i naše knihovna Chemical, pomocí které jsme vyřešili mnohé nedostatky předchozích teorií. Ta původně vznikala za účelem popsání osmotických (Ahlqvist, 2003), Donnanových (Donnan, 1911) a Nernstova rovnováh (Nernst, 1996) na membráně erytrocytu. Avšak použité vztahy z fyzikální chemie, které vyrovnávají elektrochemické potenciály, se ukázaly být univerzálně použitelné i pro ostatní chemické, zda elektrochemické procesy. Je tak možné z poměrně malého počtu komponent (např. homogenní chemický roztok, chemická substance, chemická reakce, či pasivní membránový kanálek) poskládat i komplexní více-kompartimentové (elektro) chemické dráhy. A to dokonce takovým způsobem, že jednotlivé substance si uživatel vybere jen podle názvu z předdefinované sady dat a všechny equilibrační koeficienty a změny entalpie jsou odvozeny již přímo z těchto dat. Vytváření chemických a elektrochemických modelů se tak může natolik zjednodušit, že na plné definování simulačního experimentu postačuje po „naklikání“ a propojení základních komponent už jen nastavení skupenství, chemického názvu a iniciálního množství každé použité chemické substance.

4 VÝSLEDKY

Výsledky práce lze rozdělit na tři skupiny: formalizovanou teorii vývoje modelu; komplexní model, který rozšiřuje HumMod 1.6 o nový model acidobazické homeostázy a model přenosu krevních plynů; a v neposlední řadě knihovny na podporu vývoje integrujících fyziologických modelů v jazyce Modelica.

Právě návrh nových univerzálních Modelicových knihoven umožňuje velmi elegantně a jednoduše modifikovat, rozšiřovat i velmi komplexní fyziologické modely. Na zobecnění fyzikálních zákonů byly definovány (Tabulka 1) tři nové fyzikální konektory: chemický, hydraulický a populační (Mateják, 2014a).

Tabulka 1, Použité fyzikální konektory, kurzívou jsou nové konektory navržené v práci. Pomocí konektorů se spojují komponenty do schémat, tak že každé spojení znamená rovnost úsilí a součet propojených toků roven nule.

Konektor	Úsilí	Tok ⁵
 Elektrický	elektrický potenciál	elektrický proud
 Termální	teplota	tok tepelné energie
 Chemický	<i>elektrochemický potenciál</i>	<i>molární tok</i>
 Hydraulický	<i>tlak</i>	<i>objemový tok</i>
 Populační	<i>Velikost populace</i>	<i>změna populace</i>

Nad těmito konektory jsou v disertační práci navrženy fyzikální komponenty, které slouží k vymezení elementárních dějů ve fyziologii (Mateják, 2014b). Ty jsou obvykle velmi obecné a jsou popsány jednou nebo velmi malým počtem rovnic. Některé jsou analogií ke standardním komponentám elektrického obvodu. Například odpor je definován jako Ohmův zákon, akumulace je diferenciální rovnicí nahromadění toku, a setrvačnost představuje reakci úsilí na změnu rychlosti toku. Avšak mnohé komponenty jako chemická reakce, ideální radiátor nebo změny populace v přepočtu na jedince, jsou natolik doménově specifické, že je nelze takto obdobně srovnávat přes jednotlivé fyzikální domény (Mateják, et al., 2014). Každá komponenta má přitom grafickou ikonku, která reprezentuje jeho použití v schématech jinak nazývaných i diagramy nebo obvody. Ze schémat se pak generují matematické rovnice, které jsou ukryty v jednotlivých spojeních a v komponentách.

⁵ Tok přitékající směrem do komponenty má hodnotu kladnou, tok odtékající z komponenty má hodnotu zápornou. Konektory a jejich spojení udržují toky tak aby se nikde neztrácely - tj. vždy musí v každém schématu pro každý typ konektoru platit, že to co jedněmi konektory vyteče musí jinými konektory vtéci.

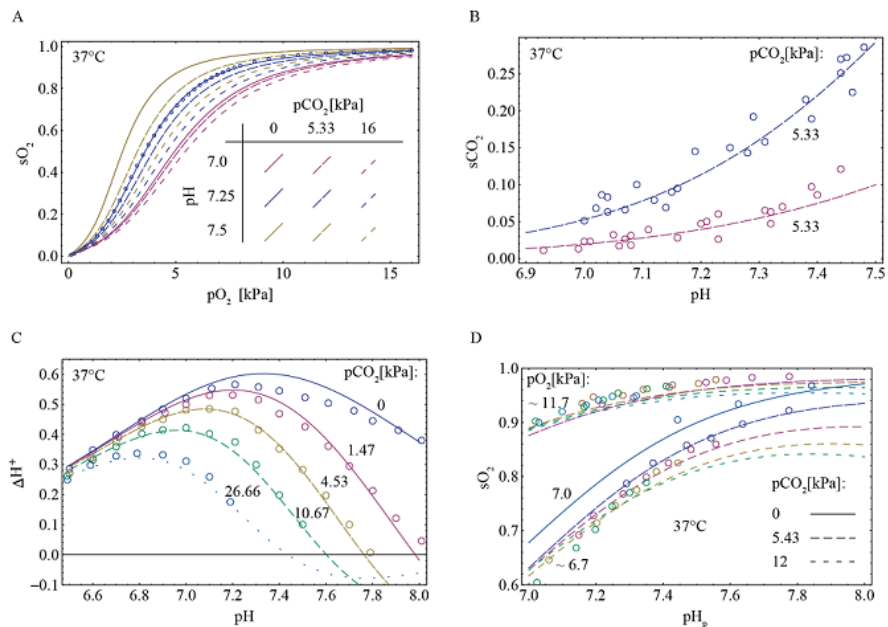
Hlavním účelem grafického překrytí matematických vztahů je zavést přehlednost, čitelnost, omezit chybovost, a hlavně umožnit snadné rozšiřování modelů (Mateják, et al., 2008). Zápis modelu do jazyka Modelica je však až třetí etapou vývoje. Tou první je zajištění dostatečného množství **experimentů a dat**, které by měl výsledný model s danou přesností popsat. Druhou nejpodstatnější etapou je návrh nové teorie (hypotézy), kterou bude daný model reprezentovat.

Na začátku disertační práce byly první pokusy o re-implementování rozsáhlých modelů v prostředí Matlab / Simulink (od firmy MATHWORKS, US). Tento postup se však ukázal velmi zdlouhavý a nepraktický, protože nezjednodušoval ani nezprehledňoval původní zápisy modelů, navíc nebylo možné takto implementované části jednoduše modifikovat a rozšiřovat. Proto jsme od Simulinku upustili a hledali jsme nové možnosti implementování rozsáhlých modelů (Mateják, et al., 2008). To, že Modelica plně vyhovovala těmto kritériím, ukázalo již implementování původního Guytonova modelu z roku 1972 (Mateják, et al., 2009). O rok později už byl v jazyce Modelica implementován i komplexní model integrativní fyziologie (předchůdce modelu HumMod) - Quantitative Human Physiology (QHP) (Mateják and Kofránek, 2010). Tento model byl i jedním z hlavních výstupů velmi úspěšného projektu "e-Golem: lékařský výukový simulátor fyziologických funkcí člověka jako podklad pro e-learningovou výuku medicíny akutních stavů" (2006-2009, MSM / 2C, 2C06031). Dalším výsledkem byla již implementace samotného modelu HumMod 1.6 (Mateják and Kofránek, 2011). Tím vznikl podklad na integraci nových teorií acidobazické homeostázy, přenosu krevních plynů a kardiovaskulárního oběhu. Roku 2012 byla do modelu implementována teorie výpočtu acidobazického stavu krve podle Siggaard-Andersona (Siggaard-Andersen and Siggaard-Andersen, 1990). Model tak dokázal simulovat například podporu umělé ventilace, a dokonce přístrojové extravaskulárního okysličení krve (Mateják, et al., 2012). Tyto a mnohé další vstupy v podobě infuzí, dialýzy, transfuze nebo krvácení byly navrženy pro výukové simulace v projektu "Virtuální pacient - trenažér pro lékařskou výuku" (2011-2014, MPO / FR, FR-Ti3 /

869). V podobném duchu výukových simulací byly v modelu testované i různé respirační i metabolické poruchy, např. scénáře ketoacidózy (Mateják, 2013), kde již bylo zahrnut nový model acidobazické homeostázy jako důsledek elektroneutrality při modelování jednotlivých chemických substancí. Posledním největším pokrokem v implementované práci je zmíněna vyčleněna Modelicová knihovna Physiobrary (Mateják, et al., 2014) a nakonec nový komplexní model hemoglobinu (Mateják, 2015; Mateják, et al., 2015). Výsledný komplexní model fyziologie, zvaný Physiomodel, je implementován pomocí komponent z knihovny Physiobrary a integruje model HumMod 1.6, model hemoglobinu spolu s modelem acidobazické rovnováhy. Jeho detailní struktura a podsystémy jsou popsány v práci v sekci 4.

Vývoj modelu hemoglobinu procházel také různými neúspěchy. Ukázalo se, že absolutně není vhodné rozšiřovat modely založené na matematických aproximacích jako například Hillův, Siggaardův, či Severinghausův model. Taková rozšíření velmi rychle vedla ke sporu v případě, že existovalo několik pohledů na provázané procesy. V našem případě jsme pro hemoglobin zvolili pohled na saturaci kyslíku (Severinghaus, 1979), karboxylaci (Bauer and Schröder, 1972) a Bohrovu titraci (Siggaard-Andersen, 1971) při různých hodnotách pH a hladinách O_2 a CO_2 . V každém pohledu se tak zafixují dvě z daných tří veličin a sleduje se stav při měnící se třetí veličině. Matematicky je na tento problém možné nahlížet jako na soustavu tří rovnic se třemi neznámými, kterými jsou změny průměrného titračního náboje na hemoglobinu; saturace O_2 ; a saturace CO_2 . Všechny tři rovnice jsou však navzájem nelineárně propojeny tak, že je není možné rozdělit. Proto samostatné sbližování jednotlivých neznámých nikdy nebude dostačující k popisu těchto propojení. Existuje tedy spor - nastavení systému, které nevyhovuje daným aproximacím. Pokud se však vychází z fyzikálních reakcí jednotlivých ligandů (Mateják, et al., 2015) je model připravený na rozšíření i jiných ligandů jako je 2,3-difosfoglycerát, chlorid, či

jiné fosfáty. Navíc náš model popisuje vazbu, hromadění a uvolňování jednotlivých molekul (Obrázek 1), což umožňuje jeho snadné integrování do velkých komplexních modelů



Obrázek 1, Zrovnání naměřených dat (kroužky) hemoglobinové oxygenace (Severinghaus, 1979), karboxylace (Bauer and Schröder, 1972), Bohrovy titrace (Siggaard-Andersen, 1971) a Bohrova efektu (Naeraa, et al., 1963) s výstupy (plné a čárkované čáry) prezentovaného integrovaného modelu hemoglobinu (Mateják, et al., 2015) z různých pohledů závislosti mezi veličinami (viz text).

Díky jazyku Modelica je možné tento integrační model hemoglobinu reprezentovat pouze použitím čtyř komponent: chemické substance reprezentující specifické formy celého tetrameru i formy jednotlivých nezávislých vazebných míst na podjednotky; chemické reakce reprezentující každou elementární reakci mezi jednotlivými formami; chemické speciace repre-

zentující výpočet koncentrace konkrétní formy celé makromolekuly z koncentrací vybraných forem jejích nezávislých částí; a chemického roztoku reprezentujícího extenzivně a intenzivně vlastnosti prostředí, ve kterém se systém nachází. Právě tyto komponenty propojitelné pomocí chemického konektoru (Tabulka 1) jsou v práci navrženy jako univerzální stavební kameny chemické domény na tvorbu integrujících fyziologických modelů. Modely je tak možné navzájem propojovat, a kompatibilita hodnot je zachována díky striktnímu dodržování fyzikálních jednotek SI a díky fyziologicky dobře definovaným fyzikálním veličinám

Podobně jako pro chemickou doménu za pomoci vztahů fyzikální chemie, práce definuje i vztahy pro hydraulickou doménu, které dokáží definovat většinu modelů kardiovaskulárního systému. Návrh těchto konektorů v práci byl natolik úspěšný, že podnítil vytváření dalšího množství alternativních modelů kardiovaskulárního systému (Kulhánek, et al., 2014), které popisují v různých detailech pulzující krevní oběh. Bohužel žádný s těchto modelů zatím nebyl integrován s modelem Physiomodel.

Velmi častým dotazem týkajícím se velkých komplexních modelů je, zda má skutečně smysl vytvářet "monstra" s tisícovkami rovnic a proměnných. Odpověď na tuto a další filozofické otázky se skrývá v teoretických důkazech integrační hypotézy této práce, která zní: *"Všechny reálné fyziologické experimenty nad jedním pacientem je možné integrovat do jednoho komplexního modelu, který bude vždy alespoň tak dobrý jako všechny samostatné modely popisující jednotlivé experimenty"*. To, že by to mělo být možné, plyne ze zkušeností i z analýzy vývoje modelů z Mississippi University, z implementování modelů v jazyce Modelica a ze začleňování a vytváření nových integračních modelů. Pro potvrzení tohoto výroku byl ale zvolen exaktnější přístup (v sekci 4), kde práce formalizuje definici reálného experimentu, modelu a částečného uspořádání modelů (operátor "alespoň tak dobrý jako" mezi dvěma modely). Pomocí těchto exaktních definic použitím pravidel matematické logiky vyplývá, že vždy by měl exis-

tovat model alespoň tak dobrý jako dva libovolně zvolené modely. Prakticky to však znamená jen teoretický důkaz, že nová teorie, která popíše všechny zvolené experimenty, musí existovat. Její nalezení však bohužel není zautomatizovatelné a mnohdy vyžaduje mnohem větší nadhled než jen porozumění samostatných popisovaných experimentů.

5 DISKUSE

Kromě komplexních modelů fyziologie z Mississippi University jako je HumMod (Hester, et al., 2011) dnes existují celé repositáře implementovaných modelů. Většina daného výzkumu byla financována z mezinárodního projektu Physiome (Bassingthwaighte, 2000; Hunter, et al., 2002; Hunter, et al., 2006). Modely jsou rozděleny do úzkých oblastí fyziologie, kterých se týkají. Například pro modely srdce tak vznikl dokonce samostatný podprojekt Cardiome (Bassingthwaighte, 1997). V Evropě se projekt EuroPhysiome (Fenner, et al., 2008) oficiálně nazývá Virtual Physiology Human - VPH (Díaz-Zuccarini, et al., 2014; Hunter and Viceconte, 2009). Cíle projektu jsou však stejné a dokonce i účast je celosvětová. Na formalizaci fyziologie jsou vyvíjeny počítačové jazyky System Biology Markup Language - SBML a Cellular Markup Language - CellML (Smith, et al., 2013). A to i přesto, že Evropa financuje zároveň projekty určené pro vývoj univerzálního modelovacího jazyka Modelica a nástrojů s ním spojených (75 Mill. € v letech 2007-2015 přes ITEA2 projekty EUROSYSLIB, MODELISAR, OPENPROD, and MODRIO). Technicky i prakticky jazyk Modelica daleko převyšuje možnosti nejen jazyků SBML, zda CellML, ale dokonce i užívaných komerčních nástrojů. Pro udržení kroku tak například firma MATHWORKS (US) přichází s Modelice velmi podobným systémem Simscape v programovém prostředí Matlab, avšak s obrovskou nevýhodou, že zápis modelu není standardizovaný a tím je nepřenosný mezi jinými prostředími. Mezinárodní firmy jako Dassault Systemes, Wolfram nebo MAPLESOFT zvolili opačnou strategii a jejich komerční produkty již

jazyk Modelica podporují natolik, že je ho možné propojovat s dalšími softwarovými možnostmi jako jsou CAD⁶ systémy nebo jiné optimalizační a matematické nástavby. Jazyk Modelica je tak úspěšný, že se dnes dostává na první příčky v simulačních prostředích v automobilovém i energetickém průmyslu. Z akademického hlediska je však podstatné, že vedle komerčních nástrojů se začínají prosazovat i nekomerční volně šiřitelné nástroje jazyka Modelica jako je OpenModelica, ve kterém je naše knihovna Physiology testována a plně podporována. Dokonce naše implementace modelu HumMod Golem Edition slouží jako jeden z testů pro sledování efektivitu překladače OpenModelica (Kofránek, et al., 2011).

Udržovat velké množství navzájem nepropojitelných modelů je mnohem jednodušší, než modely spolu integrovat v jeden velký komplexní celek. Opačný postup, tj. vytvoření specifických konkrétních modelů pro konkrétní vstupy a výstupy z jednoho velkého komplexního modelu by však mělo být teoreticky plně automatizovatelné. Tento silný potenciál velkých komplexních modelů však zůstává skrytý do doby, než bude možné modely navzájem integrovat a formalizovat pomocí hierarchických (objektově-orientovaných) jazyků s pevně specifikovaným na rovnicích založeným (equation based) významem. Právě Modelica přináší dané možnosti - např. možnosti skládat fyzikální zákony v tak komplexní celky jako jsou fyziologické systémy. Modelica je však jen jakási robustní nadstavba nad matematikou hybridních diferenciálních rovnic, kterými je daný systém popsatelný. Bez ohledu na jazyk zápisu nadále zůstává tou nejpodstatnější prací integrativní fyziologie nacházení nových teorií, které budou schopny komplexně vysvětlit pozorované děje. Děje, které například nastávají v krvi při průchodu kapilár plicních sklípcích nebo při průchodu kapilár v jednotlivých tkáních.

⁶ CAD – Computer Aided Drafting = počítačem podporované 2D alebo 3D technické kreslenie

Integrace komplexního přenosu krevních plynů s HbA musí zastřešovat všechny tři nelineární provázané procesy jako je vazba kyslíku, oxidu uhličitého a Bohrových protonů. I přesto, že separátně jsou tyto procesy dobře známy, tak až tato disertační práce jako první přináší teorii vázání všech tří ligandů do kapilár plicních alveol nebo při průchodu kapilár v jednotlivých tkáních (O_2 , CO_2 , H^+) s HbA. Využívá přitom zásadně fyzikálních vztahů chemického equilibria na hemoglobinu, kde jednotlivé ligandy jsou mezi sebou alostericky propojeny.

Dnes nejuznávanějšími modely vazby kyslíku na hemoglobin jsou modely (Eaton, et al., 2007), které vycházejí s původního alosterického Monod-Wyman-Changeux (MWC) modelu (Monod, et al., 1965). Avšak tyto modely vysvětlují pouze vázání kyslíku při pevně daných podmínkách a nevysvětlují doprovodné změny vázání CO_2 nebo H^+ . Model v práci je sice založen na starším Adairově principu postupného vázání O_2 na tetramer ve čtyřech krocích, avšak vysvětluje zároveň i dané doprovodné děje. A to do takové míry, že je možné z modelu přesně vyjádřit množství konkrétní formy HbA určené formami podjednotek (tím, zda jsou na ni dané ligandy navázané nebo ne).

Tento teoretický nadhled na equilibrium na makromolekule, které podléhá chemickému principu detailní rovnováhy, je možné zobecnit a tak jsme vytvořili komponentu chemické speciace jako jeden ze základních principů chemické domény. Pomocí dané komponenty je možné implementovat model makromolekuly s libovolným množstvím ligandů, které se vážou nezávisle na konkrétní kvarterní strukturní formu makromolekuly. Kvarterní formy makromolekuly je přitom možné také libovolně na sebe provázat pomocí chemických reakcí. Komponenta tedy umožňuje velmi přehledně zapisovat libovolné alosterické procesy s libovolným množstvím ligandů.

Zápis pomocí grafických schémat přitom může ukrývat i množství informací, které jsou automaticky odvozeny z jednotlivých zapojení. Například každá chemická reakce má svou entalpii, tj. teplo, které zkonsumuje jeden stechiometrický mol reaktantů při přeměně na jeden stechiometrický mol

produktů. Pokud je tato entalpie záporná mluvíme o exotermní reakci, pokud je kladná mluvíme o reakci endotermické. Ze základních principů termodynamiky plyne, že pokud je chemická reakce reverzibilní, tak teplo, které v jednom směru zkonzumuje, musí v opačném směru vypustit. Ukaže se, že vázání O_2 na HbA je reakce endotermická (tj. teplo vyzařuje) a tedy naopak odvázaný O_2 v metabolicky aktivních tkáních navazuje teplo, které takto přenáší do plic (Mateják, et al., 2015; Weber and Campbell, 2011; Weber, et al., 2014). Tím přispívá náš model i zlepšení výpočtu termoregulace.

6 ZÁVĚRY

Jednoznačným závěrem je, že fyziologické modely člověka je možné integrovat do jednoho komplexního modelu, který by měl popisovat všechny experimenty původních modelů. Toto tvrzení práce dokazuje teoreticky pomocí exaktně definovaných pojmů a zároveň ukazuje příklad integrace nového přístupu formalizovaného popisu acidobazické rovnováhy a přenosu krevních plynů s velkým komplexním modelem HumMod 1.6.

Nový prací vypracovaný přístup k modelování acidobazické rovnováhy založený na komplexní znalosti všech elektrolytů, signifikantních zásad a kyselin bere v úvahu titrační křivky daných acidobazickou pufrů. Z totálních koncentrací všech těchto chemických látek tak určí kyselost roztoku (pH) tak, aby platila elektroneutralita roztoku a chemické equilibrium na každé acidobazické reakci. A to jak v plazmě, tak v intersticiální tekutině, tak i v buňkách. Jedinou výjimkou v našem integrovaném komplexním modelu je hemoglobin, jehož titrační křivka se mění s množstvím navázaného O_2 i CO_2 . Právě vlastnosti hemoglobinu přímo určují stav krve při přenosu krevních plynů. Ukázalo se, že je možné využitím chemické detailní rovnováhy (Alberty, 2004) vysvětlit vzájemné propojení afinit O_2 , CO_2 a H^+ a vysvětlit tak přenosové vlastnosti hemoglobinu A při všech možných kombinacích fyziologických a patofyziologických hodnot pO_2 , pCO_2 a pH, které mohou

nastat při přenosu krevních plynů i během respiračních nebo metabolických acidobazických poruch. Navíc integrační přístup pomocí jednotlivých chemických reakcí na konkrétních místech na makromolekule umožňuje sledovat i tepelné vlivy a exotermické-endotermické vlastnosti. Tím bylo možné náš model rozšířit i o vlivy vázání tepla jednotlivými reakcemi. Potvrdilo se i pozorování, že hemoglobin je schopen přenést asi 5% vyprodukovaného tepla z metabolicky aktivní tkáně do plic aniž tento typ přenosu tepla měl vliv na změnu teploty krve (Mateják, et al., 2015).

Úkolem integrativní fyziologie není vytvářet nové matematické rovnice, naopak využívat aktuální fyzikální vztahy na popis fyziologických systémů. Práce ukazuje, že aproximaci dat křivkami nelze rozvíjet dalšími aproximacemi, protože takový přístup by znamenal identifikovat n -dimenzionální funkce s nefyzikálními parametry, což by vyžadovalo k^n naměřených bodů, kde k je počet bodů v jedné dimenzi. Například pokud by postačovalo 100 bodů pro každý experiment nad hemoglobinem měřící vliv jedné veličiny na druhou veličinu (tj. například pro křivky $sO_2(pO_2)$, $sCO_2(pH)$, $\Delta_B H^+(pH)$), tak počet bodů na podobně přesnou identifikaci trojrozměrné aproximace ($[sO_2, sCO_2, \Delta_B H^+] = f(pO_2, pCO_2, pH)$) by musel být $100^3 = 10^6$. Tento počet by navíc exponenciálně narůstal s každým novým ligandem, nemluvě o tom, že parametry daných funkcí by neměly žádný fyzikální význam, takže jejich hodnoty by nebylo možné využít v dalším vývoji. Proto by měly být nefyzikální aproximace použity pouze v krajním případě a to pouze k určení vztahu mezi dvěma veličinami. K propojeným závislostem je již potřeba přistupovat jinak - přes fyzikální a chemické vztahy, které umožňují pracovat na rozdíl od daných aproximací s libovolným počtem rovnic / proměnných. Práce se proto nezabývá metodami identifikace množství nefyzikálních parametrů z komplexních experimentů. Naopak předpokládá, že všechny parametry nebo aproximace vztahů mezi dvojicemi veličin jsou přímým výsledkem konkrétních měření.

Fyzikální veličiny a fyzikální zákony jsou definovány příliš elementární a univerzální. Ve fyziologii je běžné, že i fyziologický jev, který se vysvětluje

jedním pojmem, je ve skutečnosti násobné využití několika fyzikálních veličin ve více fyzikálních dějích. Právě propojení pojmů z fyziky a z fyzikální chemie s pojmy fyziologie je krok správným směrem, protože jedině tak je možné využívat připraven aparát z těchto exaktně rozvinutých věd. To, že na první pohled dané komponenty navržené v práci vypadají primitivně a intuitivně je obrovským úspěchem toho, že se dané propojení vydařilo a nabídlo tak silný a univerzální aparát v podobě softwarových knihoven na hierarchické definování komplexních fyziologických modelů. Tyto Modelikové knihovny Physiobrary a Chemical jsou publikovány jako výsledek této práce pod Modelica Licencí 2 pod Univerzitou Karlovou, což znamená, že je může využít každý na vlastní riziko pro nekomerční i komerční účely.

Na rozdíl od daných knihoven, které již získaly svou téměř finální podobu, tak komplexní integrační model člověka je teprve jakýmsi prvním nástřelem. Zdaleka nepopisuje dopodrobna všechny známé jevy ve fyziologii. Physiomodel vyžaduje ještě velké množství úsilí, aby byl schopen vysvětlit další a další patofyziologické stavy. Avšak jak teoreticky ukazuje práce, tak jeho další vývoj je možný až do takové míry, že bude schopen dávat odpovědi i na velmi komplexní a propojené fyziologické problémy. Akumulace znalostí do jedné rozsáhlé teorie uchopitelné jak pro počítač⁷, tak pro člověka⁸, má obrovský potenciál, který dosud nebyl možný.

⁷ Uchopitelností pro počítač se myslí, že dokáže daný model numericky řešit - pro dané nastavení dokáže simulovat stav každé proměnné modelu v čase.

⁸ Uchopitelnost pro člověka znamená hierarchické schémata, které jsou velmi intuitivní, je možné je libovolně přeskupovat a jejich komponenty jsou parametrizovatelné a mnohonásobně použitelné.

7 POUŽITÁ LITERATURA

Abram, S.R., *et al.* Quantitative circulatory physiology: an integrative mathematical model of human physiology for medical education. *Advances in Physiology Education* 2007;31(2):202-210.

Adair, G.S. The hemoglobin system VI. The oxygen dissociation curve of hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1925;63(2):529-545.

Ahlqvist, J. Plasma protein osmotic pressure equations for humans. *Journal of Applied Physiology* 2003;94(3):1288-1289.

Alberty, R.A. Principle of Detailed Balance in Kinetics. *J. Chem. Educ.* 2004;81(8):1206.

Antonini, E., *et al.* Studies on the relations between molecular and functional properties of hemoglobin V. The influence of temperature on the Bohr effect in human and in horse hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1965;240(3):1096-1103.

Atha, D.H. and Ackers, G.K. Calorimetric determination of the heat of oxygenation of human hemoglobin as a function of pH and the extent of reaction. *Biochemistry* 1974;13(11):2376-2382.

Bassingthwaighe, J.B. Design and strategy for the Cardionome Project. In, *Analytical and Quantitative Cardiology*. Springer; 1997. p. 325-339.

Bassingthwaighe, J.B. Strategies for the physiome project. *Annals of Biomedical Engineering* 2000;28(8):1043-1058.

Bauer, C. and Schröder, E. Carbamino compounds of haemoglobin in human adult and foetal blood. *J. Physiol.* 1972;227(2):457-471.

Bohr, C., Hasselbalch, K. and Krogh, A. Concerning a biologically important relationship—the influence of the carbon dioxide content of blood on its oxygen binding. *Skand. Arch. Physiol* 1904;16:402.

Coleman, T.G. and Randall, J.E. HUMAN. A comprehensive physiological model. *Physiologist* 1983;26(1):15-21.

Dash, R.K. and Bassingthwaite, J.B. Erratum to: Blood HbO₂ and HbCO₂ dissociation curves at varied O₂, CO₂, pH, 2, 3-DPG and temperature levels. *Ann. Biomed. Eng.* 2010;38(4):1683-1701.

Díaz-Zuccarini, V., Thiel, R. and Stroetmann, V. The European Virtual Physiological Human Initiative. *Managing EHealth: From Vision to Reality* 2014:244.

Donnan, F.G. Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nicht dialysierenden Elektrolyten. Ein Beitrag zur physikalisch-chemischen Physiologie. *Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie* 1911;17(14):572-581.

Eaton, W.A., *et al.* Evolution of allosteric models for hemoglobin. *IUBMB Life* 2007;59(8-9):586-599.

Elmqvist, H., Tummescheit, H. and Otter, M. Object-oriented modeling of thermo-fluid systems. In, *3rd International Modelica Conference*. 2003. p. 269-286.

Engelson, V., Larsson, H. and Fritzson, P. A design, simulation and visualization environment for object-oriented mechanical and multi-domain models in Modelica. In, *Information Visualization, 1999. Proceedings. 1999 IEEE International Conference on*. IEEE; 1999. p. 188-193.

Fenner, J.W., *et al.* The EuroPhysiome, STEP and a roadmap for the virtual physiological human. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*:

Mathematical, Physical and Engineering Sciences 2008;366(1878):2979-2999.

Fritzson, P. and Engelson, V. Modelica—A unified object-oriented language for system modeling and simulation. In, *ECOOP'98—Object-Oriented Programming*. Springer; 1998. p. 67-90.

Gavaghan, D., *et al.* Mathematical models in physiology. 2006.

Guyton, A.C. Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. *The American Journal of the Medical Sciences* 1965;249(1):122.

Guyton, A.C. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 1990;259(5):R865-R877.

Guyton, A.C., Coleman, T.G. and Granger, H.J. Circulation: overall regulation. *Annual review of physiology* 1972;34(1):13-44.

Hester, R., *et al.* HumMod: An integrative model of integrative biomedicine. In, *The Interservice/Industry Training, Simulation & Education Conference (I/ITSEC)*. NTSA; 2010.

Hester, R.L., *et al.* HumMod: a modeling environment for the simulation of integrative human physiology. *Frontiers in Physiology* 2011;2.

Hester, R.L., Coleman, T. and Summers, R. A multilevel open source integrative model of human physiology. *The FASEB Journal* 2008;22(1_MeetingAbstracts):756.758.

Hill, A.V. The combinations of haemoglobin with oxygen and with carbon monoxide. I. *Biochem. J.* 1913;7(5):471.

Hunter, P., Robbins, P. and Noble, D. The IUPS human physiome project. *Pflügers Archiv* 2002;445(1):1-9.

Hunter, P.J., *et al.* Multiscale modeling: Physiome project standards, tools, and databases. *Computer* 2006;39(11):48-54.

Hunter, P.J. and Viceconti, M. The VPH-physiome project: standards and tools for multiscale modeling in clinical applications. *Biomedical Engineering, IEEE Reviews in* 2009;2:40-53.

Chipperfield, J., Rossi-Bernardi, L. and Roughton, F. Direct calorimetric studies on the heats of ionization of oxygenated and deoxygenated hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1967;242(5):777-783.

Kulhánek, T., Kofránek, J. and Mateják, M. Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: Object-oriented and acausal approach. *Computers in Biology and Medicine* 2014;54(0):137-144.

Mateják, M. Simulovanie ketoacidózy. In, *Medsoft 2013*. 2013. p. 140-150.

Mateják, M. Physiobrary - fyziológia v Modelice. In, *Medsoft 2014*. 2014.

Mateják, M. Physiology in Modelica. *MEFANET Journal* 2014;2(1):10-14.

Mateják, M. Adairove viazanie O₂, CO₂ a H⁺ na hemoglobín In, *Medsoft 2015*. 2015. p. 140-149.

Mateják, M. and Kofránek, J. Rozsáhlý model fyziologických regulací v Modelice. In, *Medsoft 2010*. 2010. p. 126-146.

Mateják, M. and Kofránek, J. HumMod–Golem Edition–Rozsáhlý model fyziologických systémů. In, *Medsoft 2011*. 2011. p. 182-196.

Mateják, M., Kofránek, J. and Ruzs, J. Akauzální" vzkříšení" Guytonova diagramu. In, *Medsoft 2009*. 2009. p. 105.

Mateják, M., Kulhánek, T. and Matoušek, S. Adair-based hemoglobin equilibrium with oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion activity. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* 2015:1-8.

Mateják, M., *et al.* Physiobrary - Modelica library for Physiology. In, *10th International Modelica Conference*. Lund, Sweden; 2014.

Mateják, M., *et al.* Model ECMO oxygenátoru. *Medsoft* 2012:205-2014.

Mateják, M., Privitzer, P. and Kofránek, J. Modelica vs. blokovo-orientované jazyky matematického modelovania. In: Janech, J., editor, *OBJEKTY 2008*. Žilina, SR: Edis Žilina; 2008. p. 79-94.

Matthew, J.B., *et al.* Quantitative determination of carbamino adducts of alpha and beta chains in human adult hemoglobin in presence and absence of carbon monoxide and 2, 3-diphosphoglycerate. *J. Biol. Chem.* 1977;252(7):2234-2244.

Mattson, S.E., Elmqvist, H. and Broenink, J.F. Modelica: An international effort to design the next generation modelling language. *Journal A* 1997;38(3):16-19.

Mattsson, S.E., Elmqvist, H. and Otter, M. Physical system modeling with Modelica. *Control Engineering Practice* 1998;6(4):501-510.

Monod, J., Wyman, J. and Changeux, J.-P. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *Journal of Molecular Biology* 1965;12(1):88-118.

Morrow, J., *et al.* Carbon 13 resonances of $^{13}\text{CO}_2$ carbamino adducts of alpha and beta chains in human adult hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1976;251(2):477-484.

Nernst, I.E. Electrotonic Membrane Potentials. *Clinical Neurophysiology* 1996;46:50.

Perutz, M., *et al.* Identification of residues contributing to the Bohr effect of human haemoglobin. *J. Mol. Biol.* 1980;138(3):649-668.

Rees, S.E. and Andreassen, S. Mathematical models of oxygen and carbon dioxide storage and transport: the acid-base chemistry of blood. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2005;33(3).

Reeves, R.B. The effect of temperature on the oxygen equilibrium curve of human blood. *Respir. Physiol.* 1980;42(3):317-328.

Severinghaus, J.W. Simple, accurate equations for human blood O₂ dissociation computations. *J. Appl. Physiol.* 1979;46(3):599-602.

Siggaard-Andersen, O. Oxygen-Linked Hydrogen Ion Binding of Human Hemoglobin. Effects of Carbon Dioxide and 2, 3-Diphosphoglycerate I. Studies on Erythrolysate. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1971;27(4):351-360.

Siggaard-Andersen, O., *et al.* Oxygen-Linked Hydrogen Ion Binding of Human Hemoglobin. Effects of Carbon Dioxide and 2, 3-Diphosphoglycerate: IV. Thermodynamical Relationship between the Variables. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1972;29(3):303-320.

Siggaard-Andersen, O. and Salling, N. Oxygen-linked hydrogen ion binding of human hemoglobin. Effects of carbon dioxide and 2, 3-diphosphoglycerate. II. Studies on whole blood. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1971;27(4):361-366.

Siggaard-Andersen, O., *et al.* Oxygen-Linked Hydrogen Ion Binding of Human Hemoglobin. Effects of Carbon Dioxide and 2, 3-Diphosphoglycerate: III. Comparison of the Bohr Effect and the Haldane Effect. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1972;29(2):185-193.

Siggaard-Andersen, O. and Siggaard-Andersen, M. The oxygen status algorithm: a computer program for calculating and displaying pH and blood gas data. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1990;50(S203):29-45.

Smith, L., *et al.* SBML and CellML translation in Antimony and JSim. *Bioinformatics* 2013:btt641.

Tummescheit, H. Design and implementation of object-oriented model libraries using modelica. 2002.

Weber, R.E. and Campbell, K.L. Temperature dependence of haemoglobin–oxygen affinity in heterothermic vertebrates: mechanisms and biological significance. *Acta Physiologica* 2011;202(3):549-562.

Weber, R.E., Fago, A. and Campbell, K.L. Enthalpic partitioning of the reduced temperature sensitivity of O₂ binding in bovine hemoglobin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 2014.

Zheng, G., Schaefer, M. and Karplus, M. Hemoglobin Bohr Effects: Atomic Origin of the Histidine Residue Contributions. *Biochemistry* 2013;52(47):8539-8555.

PUBLIKACE AUTORA, KTERÉ JSOU PODKLADEM DISERTACE

a) s impact faktorem (uvést hodnotu IF)

1. Mateják Marek, Kulhánek Tomáš, Matoušek Stanislav. Adair-based hemoglobin equilibrium with oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion activity. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, **IF: 2.009**, ISSN: 0036-5513 (print), 1502-7686 (electronic).
2. T. Kulhánek, J. Kofránek, and M. Mateják. Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: Object oriented and acausal approach. Computers in Biology and Medicine, Received 15 May 2014, Accepted 22 August 2014, Available online 1 September 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2014.08.025>, **IF: 1.475**, ISSN: 0010-4825

b) bez IF

3. T. Kulhanek, M. Matejak, J. Silar, and J. Kofranek. Parameter estimation of complex mathematical models of human physiology using remote simulation distributed in scientific cloud. In Biomedical and Health Informatics (BHI), 2014 IEEE EMBS International Conference on, pages 712–715, June 2014.

4. Marek Mateják, Tomáš Kulhánek, Jan Šilar, Pavol Privitzer, Filip Ježek, Jiří Kofránek: [Physiolibrary -Modelica library for Physiology](#), In Conference Proceeding, 10th International Modelica Conference 2014, March 12, 2014 ([1st price](#))
5. Tomáš Kulhánek, Marek Mateják, Jan Šilar, Jiří Kofránek: Identifikace fyziologických systémů, sborník příspěvků MEDSOFT 2014, ISSN 1803-8115, 148-153
6. Marek Mateják: Physiolibrary - fyziológia v Modelice, sborník příspěvků MEDSOFT 2014, ISSN 1803-8115, 165-172
7. Filip Ježek, Anna Doležalová, Marek Mateják: Vývoj modelu pro výukovou aplikaci ECMO, sborník příspěvků MEDSOFT 2014, ISSN 1803-8115, 82-89
8. Mateják, M.: Krvné plyny, acidobáza a hemoglobín. 19. Konferencia Slovenských a Českých Patofyziológov, Lekárska fakulta MU Brno, 5.-6. září 2013, GRIFTART s.r.o. Brno, ISBN 978-80-905337-3-8
9. Mateják, Marek: Simulovanie ketoacidózy. In MEDSOFT 2013, (Milena Ziethamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha, str.140-150, ISSN 1803-8115.
10. Mateják, Marek, Nedvědová, Barbora, Doležalová, Anna, Kofránek, Jiří, Kulhánek, Tomáš: Model ECMO oxygenátoru. In MEDSOFT 2012, (Milena Ziethamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha, str. 205-214, ISSN 1803-8115.
11. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: HumMod - large scale physiological model in Modelica. 8th International Modelica Conference 2011, Dresden.
12. Marek Mateják, Jiří Kofránek: HUMMOD - GOLEM EDITION - ROZSÁHLÝ MODEL FYZIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ. In Medsoft 2011
13. Jiří Kofránek: KOMPLEXNÍ MODEL FYZIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ JAKO TEORETICKÝ PODKLAD PRO VÝUKOVÉ SIMULÁTOR. In Medsoft 2011
14. Filip Ježek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Simulace tlakových a průtokových křivek u různě velikých pacientů s pulsatilní srdeční podporou. In Medsoft 2011

15. Mateják,M., Kofránek,J.: Quantitative human physiology – rozsiahly model fyziologických regulácií ako podklad pre lekárske výukové simulátory. 18. Konferencia Slovenských a Českých Patofyziológov, Lekárska fakulta UPJŠ Košice, 9.-10. september 2010, (Roman Beňačka Ed.), Equilibria s.r.o. Košice
16. Privitzer,P., Mateják,M., Šilar,J., Tribula,M., Kofránek,J.: Od modelu k simulátoru v internetovom prehliadači. 18. Konferencia Slovenských a Českých Patofyziológov, Lekárska fakulta UPJŠ Košice, 9.-10. september 2010, (Roman Beňačka Ed.), Equilibria s.r.o. Košice
17. Marek Mateják, Jiří Kofránek: Rozsáhlý model fyziologických regulací v modelice. MEDSOFT 2010. Praha: Agentura Action M, Praha 2010, str. 66-80. ISSN 1803-81115
18. Jiří Kofránek, Matoušek Stanislav, Marek Mateják: Modelování acidobazické rovnováhy. MEDSOFT 2010. Praha: Agentura Action M, Praha 2010, str. 66-80. ISSN 1803-81115
19. Jiří Kofránek, Marek Mateják: Electrophysiology in Modelica, Introduction to large models: Quantitative Human Physiology; Modeling Multiscale Cardiovascular and Respiratory System Dynamics, Physiome Project – National Simulation Project. August 23-27,2010, N140 William H.Foege Building, University of Washington, Seattle, WA 98195; http://www.physiome.org/Course/Session_1/index.html
20. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Dřinu strojům – moderní softwarové nástroje pro tvorbu simulačního jádra výukových programů, MEFANET 2009, 3. Konference lékařských fakult ČR a SR s mezinárodní účastí na téma e-learning a zdravotnická informatika ve výuce lékařských oborů, Masarykova Univerzita, Brno, 2009, ISBN 978-80-7392-118-7
21. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Kreativní propojení objektových technologií pro tvorbu výukových biomedicinských simulátorů. OBJEKTY 2009, Ročník konference, Hradec Králové, 5.-6.11.2009, (Pavel Kříž Ed.), Gaudeamus, Hradec Králové, s. 1-21. ISBN 978-80-7435-009-2
22. Jiří Kofránek, Pavol Privitzer, Marek Mateják, Martin Tribula: Akauzální modelování – nový přístup pro tvorbu simulačních her. MEDSOFT

2009. (Milena Zeithamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha 2008, str. 31-37. ISBN 978-80-904326-0-4
23. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Causal or acausal modeling: labour for humans or labour for machines. In Technical Computing Prague 2008, 16th Annual Conference Proceedings. (Cleve Moler, Aleš Procházka, Robert Bartko, Martin Folin, Jan Houška, Petr Byron Eds). Humusoft s.r.o., Prague, 2008, ISBN 978-80-7080-692-0. CD ROM, str. 1-16, [Online] http://www2.humusoft.cz/kofranek/058_Kofranek.pdf.
 24. Marek Mateják, Jiří Kofránek, Jan Rusz: Akauzální „vzkříšení“ Guytonova diagramu. MEDSOFT 2009. (Milena Zeithamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha 2008, str. 105-120. ISBN 978-80-904326-0-4
 25. Jiří Kofránek, Jan Rusz, Marek Mateják: From Guyton's graphic diagram to multimedia simulators for teaching physiology. (Resurrection of Guyton's Chart for educational purpose) Proceedings of the Jackson Cardiovascular-Renal Meeting 2008. (Stephanie Lucas Ed.), CD ROM, 11. pp.
 26. Marek Mateják, Jiří Kofránek: Modelica vs. blokovo-orientované jazyky matematického modelovania. In OBJEKTY 2008 (Žilina SR): Žilinská Univerzita, 20.-21.11.2008, (Jan Janech Ed.), Edis, Žilina, s. 79-94. ISBN 978-80-8070-923-3
 27. Marek Mateják: SVK 9/ Jazyky pre fyziologické modelovanie
 28. Kofránek Jiří, Andrlík Michal, Mateják Marek, Matoušek Stanislav, Privitzer Pavol, Stodulka Petr, Tribula Martin, Vacek Ondřej: Škola (multimediální simulační) hrou: využití multimediálních aplikací a simulačních modelů ve výuce patologické fyziologie, Sborník 17. Konference českých a slovenských patofyziologů, 11-12. září 2008, ISBN 978-80-254-0863-6, CD ROM příloha

PUBLIKACE AUTORA BEZ VZTAHU K TÉMATU DISERTACE

a) s IF (uvést hodnotu IF)

1. Jiří Kofránek, Stanislav Matoušek, Jan Rusz, Petr Stodulka, Pavol Privitzer, Marek Mateják, Martin Tribula,: Atlas of physiology and pathophysiology - web-based multimedia teaching tool with simulation games. Computer Methods and Programs in Biomedicine 2011, **IF: 1.516**, ISSN: 0169-2607.

b) bez IF

2. Kulhánek T., Mateják M., Šilar J.,Privitzer P., Tribula M., Ježek F., Kofránek J.: Hybridní architektura pro webové simulátory. MEDSOFT 2013, str. 115-121, ISSN 1803-8115
3. Šilar J., Staváček K., Mateják M., Privitzer P., Nagy J.: Modeling with Partial Differential Equations - Modelica Language Extension Proposal. OpenModelica Annual Workshop February 3, 2014
4. Kulhánek T.,Mateják M., Šilar J.,Privitzer P., Tribula M., Ježek F., Kofránek J.: RESTful web service to build loosely coupled web based simulation of human physiology: IEEE EMBC 2013, Osaka, Japan 3-7 July 2013, late breaking research poster, published in August 2013, Trans JSMBE, ONLINE ISSN: 1881-4379
5. Kulhánek T, Mateják M., Šilar J.,Privitzer P., Tribula M., Ježek F., Kofránek J. Hybrid architecture for web simulators of pathological physiology. EFMI STC 2013 Prague 17-19 April 2013. WS1 workshop.
6. Privitzer P., Šilar J., Kulhánek T., Mateják M., Kofránek J.:Simulation Applications in Medical Education. EFMI STC 2013 Prague 17-19 April 2013. WS1 workshop.
7. Ježek, Filip, Kroček, Tomáš, Mateják, Marek, Kofránek, Jiří: Zkušenosti z inovace výuky modelování a simulace na FEL ČVUT. In MEDSOFT 2012, (Milena Ziethamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha, str. 139-146, ISSN 1803-8115.

8. Jiří Kofránek, Pavol Privitzer, Marek Mateják, Stanislav Matoušek: Use of Web Multimedia Simulation in Biomedical Teaching, Worldcomp 2011, Las Vegas.
9. Martin Tribula, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Webový simulátor ledvin. MEDSOFT 2010. Praha: Agentura Action M, Praha 2010, str. 201-210. ISSN 1803-81115
10. Jiří Kofránek, Pavol Privitzer, Marek Mateják, Ondřej Vacek, Martin Tribula, Jan Rusz: Schola ludus in modern garment: use of web multimedia simulation in biomedical teaching. Proceedings of the 7th IFAC Symposium on Modeling and Control in Biomedical Systems, Aalborg, Denmark, August 12-14, 2009, 425-430
11. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Stanislav Matoušek, Pavol Privitzer, Martin Tribula, Ondřej Vacek: School as a (multimedia simulation) play: use of multimedia applications in teaching of pathological physiology. In MEFANET 2008. (Daniel Schwarz, Ladislav Dušek, Stanislav Štípek, Vladimír Mihál Eds.), Masarykova Univerzita, Brno, 2008, ISBN 978-80-7392-065-4, CD ROM, str. 1-26, [Online] <http://www.mefanet.cz/res/file/articles/prispevek-mefanet-anglicky-kofranek.pdf>
12. Kofránek Jiří, Mateják Marek, Matoušek Stanislav, Privitzer Pavol, Stodulka Petr, Tribula Martin, Vacek Ondřej, Hlaváček Josef: Škola (simulační) hrou. Sborník 17. Konference českých a slovenských patofyziologů, 11-12. září 2008, str.14
13. Kofránek Jiří, Privitzer Pavol, Stodulka Petr, Tribula Martin, Mateják Marek: Metodologie tvorby webových výukových simulátorů. Sborník 17. Konference českých a slovenských patofyziologů, 11-12. září 2008, str.19-20