**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



Integratívna fyziológia v Modelike

Marek Mateják

2015

**Doktorské studijní programy v biomedicíně**

*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a Patofyziologie Člověka

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

Školicí pracoviště: Ústav patologické fyziologie 1. LF UK

Školitel: doc. Mudr. Jiří Kofránek, CSc.

Obsah

[1 Úvod 4](#_Toc420546199)

[2 Hypotézy a ciele práce 8](#_Toc420546200)

[3 Materiály a metodika 8](#_Toc420546201)

[4 Výsledky 9](#_Toc420546202)

[5 Diskusia 10](#_Toc420546203)

[6 Závery 10](#_Toc420546204)

[7 Použitá literatúra 11](#_Toc420546205)

*Obsah*

*Abstrakt (jednostránkový souhrn) v češtině*

*Abstract (jednostránkový souhrn) v angličtině*

# Úvod

Integratívna fyziológia je relatívne mladé odvetvie fyziológie, ktoré by malo slúžiť na komplexné uchopenie širokých znalostí o jednom organizme. A keďže všetky fyziologické znalosti pochádzajú zo skúmania a pozorovania funkčnosti živých organizmov a prírody, tak i základom integratívnej fyziológie by mali byť experimenty a dáta, nad ktorými je možné zovšeobecňovať vzorce funkčnosti. Práca preto v 5-tej sekcii formálne definuje reprodukovateľný experiment, ktorý je možné popisovať fyziologickým modelom (str. 54-55). Tento model je považovaný za tým lepší, čím viac reálnych experimentov dokáže popísať. Práca teda teoreticky i prakticky ukazuje, že modely je možné integrovať tak aby výsledný model bol lepším než pôvodné modely pred integráciou. Obvykle táto integrácia predstavuje nájdenie novej teória, ktorá popisuje všetky požadované javy. Jej identifikovaním s konkrétnymi experimentami v konkrétnych nastaveniach je potom možné túto novú teóriu považovať za model, ktorý popisuje dané experimenty v danej presnosti.

Nemalým takýmto výstupom tejto práce je integratívny model hemo-globínu, ktorý integruje viazanie kyslíku (O2), oxidu uhličitého (CO2), Bohrových protónov a hemoglobínu A. I napriek tomu, že saturácia každého tohto ligandu pri fixných podmienkach ostatných ligandov bola dobre známa, tak až náš integratívny prístup dokázal vysvetliť akým spôsobom je možné zrátať koncentráciu ľubovoľne zvolenej formy tetraméru hemoglobínu A s vybranými lidagandmi na každej so štyroch podjednotiek pri ľubovoľných fyziologických hodnotách O2, CO2, kyslosti (pH) a teploty (T). Výstupom tak je nielen posun saturačnej krivky O2, ale aj posuny saturačnej krivky CO2, zmeny pH pri viazaní O2 a CO2, či dokonca prenosy tepla v chemických väzbách tak ako sú tieto separátne experimenty popísané a namerané v mnohých vedeckých prácach.

Integratívny prístup zďaleka nie je úplnou novinkou. Dokonca i myšlienka, že komplexnú fyziológiu človeka je možné integrovať do jedného komplexného modelu, je v samotnej podstate ukrytá vo vývoji integratívnych modelov alebo lepšie povedané jedného komplexného integratívneho modelu tzv. Guytonovej školy na Mississippskej Univerzite. Jedným z prvých modelov, ktoré odštartovali tento integratívny vývoj na danom pracovisku bol model prezentovaný A.C.Guytonom a jeho spolupracovníkmi v roku 1972. Kardiovaskulárna časť modelu bola podložená dátami veľmi zjednodušenej funkcie srdca; perfúzie pľúc, ľadvín a svalov; nervovej a hormonálnej regulácie; a objemovej rovnováhy. Dokonca sám Guyton navrhol ďalšie experimenty založené na nefroktómii u psov, ktoré dokazovali predpokladané správanie modelu. Model bol ďalej rozširovaný a spresňovaný o ďalšie a ďalšie dáta a experimenty, ktoré dokáže popísať. Vznikli tak verzie s názvom „Human“ , „Quantitative Circulation Physiology (QCP)“, „Digital Human“, „Quantitative Human Physiology (QHP)“ a nakoniec model „HumMod“. Dnes už sa pracovisko integratívnej fyziológie v Guyton Research Centre na University of Mississippy Medical Centre zmenilo takmer na výlučne teoretické pracovisko, kde integráciou dostupných fyziologických znalostí vytvárajú ľudia so širokým matematicko-chemicko-fyziologickým vzdelaním komplexný integratívny model fyziológie človeka. A ako je na akademickej pôde dobrým zvykom, tak HumMod 1.6 bol voľne prístupný pre ďalší akademický vývoj pod GPL licenciou i mimo Mississipskú univerzitu. Nanešťastie autor tohto modelu Dr. Tom G. Coleman zvolil na jeho reprezentáciu neštandardný vlastný xml-jazyk, ktorý nie je možné na prvý pohľad uchopiť a intuitívne s ním pracovať bez pomerne zložitej expertnej znalosti. Na zviditeľnenie vzťahov v danom modeli sme vyvinuli špeciálny skript, ktorý transformuje tento xml jazyk do čitateľnejšej podoby webového prehliadača. Tak bolo možné tisíce vzťahov rozanalyzovať a roztriediť. To umožnilo identifikovať len zopár fyzikálnych zákonov, z ktorých je možné pri model schematicky opäť v dekomponovanej hierarchii, ktorá sa typicky vyskytuje vo fyziologických knihách pri rozdelení na kapitoly, podkapitoly a ich sekcie.

Už to, že je možné vytvoriť akýsi exaktný formalizovaný zápis takto komplexného modelu je obrovskou výhodou, pretože to umožňuje vysvetliť mnohé synergické fenomény in vivo, ktoré takmer nebolo možné sledovať in vitro. Dnešná doba však poskytuje nástroje, ktoré už pomerne robustne s podobne komplexnými modelmi pracujú. Ukazuje sa, že počítačová simulácia v technike má obrovské uplatnenie a to nielen v základnom vývoji ale i vo vývoji konkrétnych produktov a aplikácií. Obrovský rozvoj v informatike dovolil vyvinúť nástroje, v ktorých nielenže je možné zapisovať priamo matematické rovnice bez nutnosti ich manuálneho algebrického riešenia ale aj umožňujú tieto rovnice generovať priamo z hierarchických grafických schém. Napríklad užívateľ tak môže naklikať[[1]](#footnote-1) vo veľmi krátkom čase i pomerne zložitý elektrický obvod v podobe jeho prirodzenej schémy a po zadaní jednotlivých parametrov priamo sledovať zmeny jeho premenných v čase. A to ešte raz podotýkam, že bez algebrického riešenia daných hybridných obyčajných diferenciálnych rovníc. Znie to takmer neuveriteľne avšak algebrické riešenia určitej skupiny rovníc sú plne automatizovateľné, takže užívateľ dokonca takmer nemusí byť zbehlý v matematike aby mohol navrhovať a pracovať s takýmito predpripravenými stavebnými komponentami komplexných modelov. Počítačový jazyk, ktorý umožňuje užívateľovi takýmto spôsobom definovať zložitejšie komponenty rôznym prepájaním komponent jednoduchších a dokonca i priamo textovo definovať tie úplne základné komponenty reprezentujúce elementárne fyzikálne zákony, je Modelica. Tento jazyk je navrhnutý tak všeobecne, že bolo možné do neho implementovať všetky základné fyzikálne zákony s HumModu, obecnú komponentu chemickej speciácie (pre modely allosterisckých effektov ako je náš model equilibria viacerých ligandov na hemoglobíne) i vzťahy z fyzikálnej chémie. Vzhľadom k tomu, že tieto základné komponenty sa ukázali byť naozaj veľmi široko použiteľné, tak ako jedným s hlavných integračných výstupov tejto práce sú i knižnice týchto komponent, ktoré boli použité na finálny komplexný model zvaný Physiomodel, ktorý integruje HumMod s novým modelom acidobázy a prenosu krvných plynov. A práve vďaka tomu, že naša knižnica Physiolibrary dokázala integrovať základné vzťahy z komplexného modelu HumMod do veľmi malého počtu komponent, získala v roku 2014 hlavnú cenu v súťaži voľných Modelikových knižníc, čím sa stala súčasťou mnohých software-ových nástrojov pracujúcich s jazykom Modelica, napr. OpenModelica, Simulation X, a iné. Veríme, že podobné úspechy ak nie väčšie bude mať i naša knižnica Chemical, pomocou ktorej sme vyriešili mnohé nedostatky predchádzajúcich teórií. Tá pôvodne vznikala za účelom popísania osmotických a Donnanových a Nernstových rovnováh na membráne erytrocytu. Avšak použité vzťahy z fyzikálnej chémie, ktoré vyrovnávajú elektrochemické potenciály, sa ukázali byť univerzálne použiteľné i pre ostatné chemické, či elektrochemické procesy. Je tak možné z pomerne malého počtu komponent (napr. homogénny chemický roztok, chemická substancia, chemická reakcia, či pasívny membránový kanálik) poskladať i komplexné viac-kompartmentové (elektro)chemické dráhy. A to dokonca takým spôsobom, že jednotlivé substancie si užívateľ vyberie len podľa názvu z preddefinovanej sady dát a všetky equilibračné koeficienty a zmeny enthalpie sú odvodené už priamo z týchto dát. Vytváranie chemických a elektrochemických modelov sa tak môže natoľko zjednodušiť, že na plné definovanie simulačného experimentu postačuje po naklikaní a prepojení základných komponent už len nastavenie skupenstva, chemického názvu a inicálneho množsta každej použitej komponenty chemickej substancie.

# Hypotézy a ciele práce

1. Modelika, ako jazyk pre formalizovanie komplexných systémov v technických odvetviach, je vhodným jazykom na formalizáciu integratívnej fyziológie.

2. Všetky reálne fyziologické experimenty nad jedným pacientom je možné integrovať do jedného komplexného modelu, ktorý bude aspoň tak dobrý ako samostatné modely popisujúce jednotlivé experimenty.

# Materiály a metodika

Fyzikálne veličiny a fyzikálne jednotky

Fyzikálne definície a vzťahy

Modelikové princípy – vytváranie znovu-použiteľných komponent s fyzikálnym rozhraním, hierarchické komponenty

Fyzikálna chémia

Hydraulika

Thermodynamika

Populačné modely

Obyčajné diferenciálne rovnice

Hybridné sústavy obyčajných diferenciálnych rovníc

# Výsledky

Physiomodel

Integrovanie modelu hemoglobínu (Identifikovanie modelu nad experimentmi)

Ako príkladom integratívneho modelu je model viazania krvných plynov na hemoglobín A (Hb). Tento model integruje experimenty ako sú:

* saturácia Hb kyslíkom (O2) pri pevne danej kyslosti (pH) a pri pevne danom parciálnom tlaku oxidu uhličitého (pCO2)
* saturácia plne oxygenizovaného a plne deoxygenizovaného hemoglobínu s oxidom uhličitým (amino-karboxilácia)
* zmena voľných titrovateľných vodíkových iontov pri zmene hemoglobínu z deoxy na oxy formu (ΔBH+ .. Bohrove protóny)

Tieto na prvý pohľad rozdielne vlastnosti hemoglobínu je však možné popísať jedným integrovaným modelom, ktorý je možné identifikovať tak, že s danými parametrami popisuje všetky tri typy experimentov a to pri ich ľubovoľných nastaveniach. Paradoxne je takýto spoločný model, ktorý popisuje viacej prepojených fenoménov mnohokrát jednoduchší a elegantnejší ako modelovanie každého fenoménu samostatne. V našom prípade bolo napríklad equilibrium nad hemoglobínom popísané pomocou elementárnych reakcií viazania jednotlivých ligandov, kde sú rozlíšené podjednotky hemoglobínu na ktorých je naviazaný kyslík od deoxy-podjednotiek.

Physiolibrary

Chemical library

# Diskusia

HumMod, Physiome, VPH, CellML

# Závery

Vytvorenie teórie pre vývoj modelov.

Potvrdenie hypotéz.

Vytvorenie komplexného modelu fyziológie človeka nad knižničnými komponentami.

Knižnice Chemical a Physiolibrary = veľké uľahčenie vytváranie a rozširovania modelov.

Identifikovanie modelov nad experimentmi

# Použitá literatúra

*Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání:*

1. publikace *in extenso,* které jsou podkladem disertace
2. s impact factorem (uvést hodnotu IF)
3. 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).
4. 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>, ISSN: 0010-4825 IF=1.475

b) bez IF

1. 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.
2. Marek Mateják, Tomáš Kulhánek, Jan Šilar, Pavol Privitzer, Filip Ježek, Jiří Kofránek: [Physiolibrary -Modelica library for Physiology](http://www.researchgate.net/publication/259892318_Physiolibrary_-Modelica_library_for_Physiology), In Conference Proceeding, 10th International Modelica Conference 2014, March 12, 2014 ([1st price](http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/_media/modelicafreelibraryaward2014.pdf))
3. Tomáš Kulhánek, Marek Mateják, Jan Šilar, Jiří Kofránek: Identifikace fyziologických systémů, sborník příspěvků MEDSOFT 2014, ISSN 1803-8115, 148-153
4. Marek Mateják: Physiolibrary - fyziológia v Modelice, sborník příspěvků MEDSOFT 2014, ISSN 1803-8115, 165-172
5. Filip Ježek, Anna Doležalová, Marek Mateják: Vývoj modelu pro výukovou aplikaci ECMO, sborník příspěvků MEDSOFT 2014, ISSN 1803-8115, 82-89
6. 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
7. Mateják, Marek: Simulovanie ketoacidózy. In MEDSOFT 2013, (Milena Ziethamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha, str.140-150, ISSN 1803-8115.
8. Mateják, Marek, Nedvědová, Barbora, Doležaloví, 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.
9. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: HumMod - large scale physiological model in Modelica. 8th International Modelica Conference 2011, Dresden.
10. Marek Mateják, Jiří Kofránek: HUMMOD - GOLEM EDITION - ROZSÁHLÝ MODEL FYZIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ. In Medsoft 2011
11. Jiří Kofránek: KOMPLEXNÍ MODELY FYZIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ JAKO TEORETICKÝ PODKLAD PRO VÝUKOVÉ SIMULÁTORY. In Medsoft 2011
12. Filip Ježek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Simulace tlakových a průtokových křivek u různě velikých pacientů s pulsatilní srdeční podporou. In Medsoft 2011
13. Mateják,M., Kofránek,J.: Quantitative human physiology – rozsiahly model fyziologických regulácií ako podklad pre lekársky výukový simulátor. 18. Konferencia Slovenských a Českých Patofyziológov, Lekárska fakulta UPJŠ Košice, 9.-10. september 2010, (Roman Beňačka Ed.), Equilibria s.r.o. Košice
14. 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
15. Marek Mateják, Jiří Kofránek: Rozsáhlý model fyziologických regulací v modelice. MEDSOFT 2010. Praha: Agentura Action M, Praha 2010, str. 66-80. ISSN 1803-81115
16. Jiří Kofránek, Matoušek Stanislav, Marek Mateják: Modelování acidobazické rovnováhy. MEDSOFT 2010. Praha: Agentura Action M, Praha 2010, str. 66-80. ISSN 1803-81115
17. 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, Univesity of Washington, Seattle, WA 98195; <http://www.physiome.org/Course/Session_1/index.html>
18. 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 Univezita, Brno, 2009, ISBN 978-80-7392-118-7
19. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Kreativní propojení objektových technológií pro tvorbu výukových biomedicínkých 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

1. 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
2. Jiří Kofránek, Marek Mateják, Pavol Privitzer: Causal or acausal modeling: labour for humans or labour for machines. In **Technical Conmputing 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.
3. Marek Mateják, Jiří Kofránek, Jan Rusz: Akauzální „vzkřísení“ Guytonova diagramu. MEDSOFT 2009. (Milena Zeithamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha 2008, str. 105-120. ISBN 978-80-904326-0-4
4. Jiří Kofránek, Jan Rusz, Marek Mateják: From Guyton’s graphic diagram to multimedia simulators for teaching physiology. (Resurection of Guyton’s Chart for educational purpose) **Proceedings of the Jackson Cardiovascular-Renal Meeting 2008**. (Stephanie Lucas Ed,), CD ROM, 11. pp.
5. Marek Mateják, Jiří Kofránek: [Modelica vs. blokovo-orientované jazyky matematického modelovania.](http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/_media/modelica_vs.pdf?id=nase_publikace&cache=cache) 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
6. Marek Mateják: SVK 9/ Jazyky pre fyziologické modelovanie
7. 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
8. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace
9. s IF (uvést hodnotu IF)

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, ISSN: 0169-2607. IF=1.516

1. 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., Stavåker 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

1. Naklikaním sa myslí pretiahnutie komponenty z knižnice komponent do diagramu pomocou počítačovej myši, kde stlačením ľavého tlačítka sa komponent uchopí, pohybom myši sa premiestni a pustením tlačítka nad diagramom modelu sa komponent umiestni ako jeho ďalšie použitie v modeli pod novým názvom. Podobný princípom sa tak pospájajú i konektory daných komponent v diagrame. [↑](#footnote-ref-1)