

## WEBOVÝ SIMULÁTOR LEDVIN

Martin Tribula, Marek Mateják, Pavol Privitzer, Jiří Kofránek

### Anotace

Ledviny jsou důležitý regulační orgán vnitřního prostředí. Funkce ledvin je dynamický proces. Pro jeho lepší pochopení je velmi užitečné využívat výukový simulátor umožňující simulovat funkci jednotlivých částí nefronu a jednotlivé regulační vlivy (od řízení glomerulární filtrace, přes tubuloglomerulární rovnováhu až po vliv jednotlivých hormonů). Ve výukovém simulátoru bude možné rozpojovat jednotlivé regulační smyčky, a sledovat vliv jednotlivých regulací odděleně, což přispívá k lepšímu pochopení regulačních vztahů v ledvinách i způsobu jejich ovlivnění. Základem webového simulátoru je rozsáhlý model ledvin, vytvořený v prostředí simulačního jazyka Modelica, který popisujeme v tomto příspěvku.

### Klíčová slova:

*e-Learning, Ledviny, Model, Výukový simulátor, Web*

### 1. Úvod

Ledviny jsou základním regulačním orgánem vnitřního prostředí. Vylučováním vody, iontů regulují objem, osmolaritu a iontové složení extracelulární tekutiny, vylučováním titrovatelné acidity a amonných iontů regulují metabolickou složku acidobazické rovnováhy. Sekrecí erythropoetinu v závislosti na parciálním tlaku kyslíku ledviny také regulují hemopoezu.

Ledviny také ovlivňují oběh - regulace objemu cirkulující krve je úzce propojena s regulací krevního tlaku.

Pro pochopení funkce ledvin bude velmi užitečným pomocníkem výukový simulátor. Na výukovém modelu bude možné simulovat funkci jednotlivých částí nefronu, zapojovat a rozpojovat jednotlivé regulační smyčky a ozřejmit si jednotlivé funkční fyziologické závislosti.

Podkladem budovaného výukového simulátoru ledvin je model ledvin, který je součástí modelu fyziologických regulací **Quantitative Human Physiology - Golem Edition** implementovaného v jazyce Modelica [6].

Struktura modelu navazuje na práci amerických autorů [1], kteří vytvořili výukový simulátor **Quantitative Circulation Physiology (QCP)**, později rozšířený na **Human Physiology (QHP)** [2, 3]. Na rozdíl od simulátoru QCP, jehož struktura je před uživateli skryta, je struktura simulátoru QHP volně šířena jako Open Source. Určitým problémem ale je, že zdrojový kód simulátoru QHP se skládá z **2833 XML souborů** rozmístěných v **772 složkách**.

My jsme model QHP implementovali v akauzálním prostředí jazyka Modelica, což přineslo mnohem větší přehlednost vlastního modelu. Na rozdíl od blokově orientovaných simulačních prostředí (jakým je např. Simulink) struktura simulátoru v Modelice mnohem lépe vyjadřuje fyzikální podstatu

modelované reality.

To nám umožnilo odstranit některé chyby v původním modelu amerických autorů a celý rozsáhlý model v některých směrech modifikovat a rozšířit.

Struktura celého modelu je uložena na doprovodném CD ROM. Poslední verzi modelu je možno také nalézt na webových stránkách našeho projektu „eGolem“ (<http://physiome.cz/eGolem>).

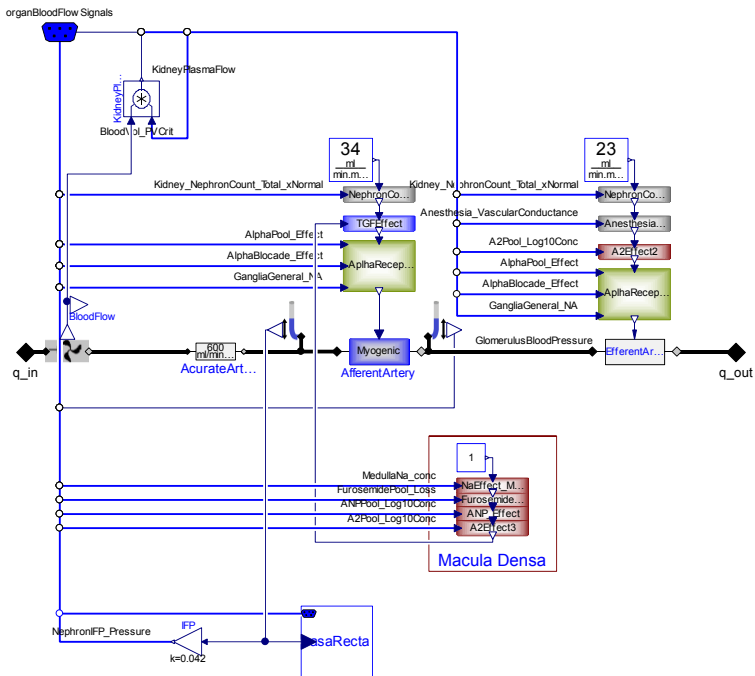
## 2. Modelování regulace průtoku krve ledvinami

Tok krve ledvinami je modelován v bloku Blood.OrganFlow.Kidney.

Hlavní částí bloku (Obrázek 1) jsou tři odpory simulující odpor obloukové arterie, aferentní arterie a eferentní arterie.

Velikost odporu aferentní arterie je řízena oproti normě efekty zohledňující počet funkčních nefronů v ledvině, signálem z macula densy, a signály z alpha-receptorů.

Velikost odporu eferentní arterie je řízena efekty zohledňujícími počet funkčních nefronů v ledvině, vliv anestetik, vliv angiotensinu 2 a signály z alpha-receptorů. Dále je v tomto bloku modelován vliv koncentrace sodíku v medule, furosemidu, koncentrace ANP a koncentrace angiotensinu 2 na signál z macula densy.

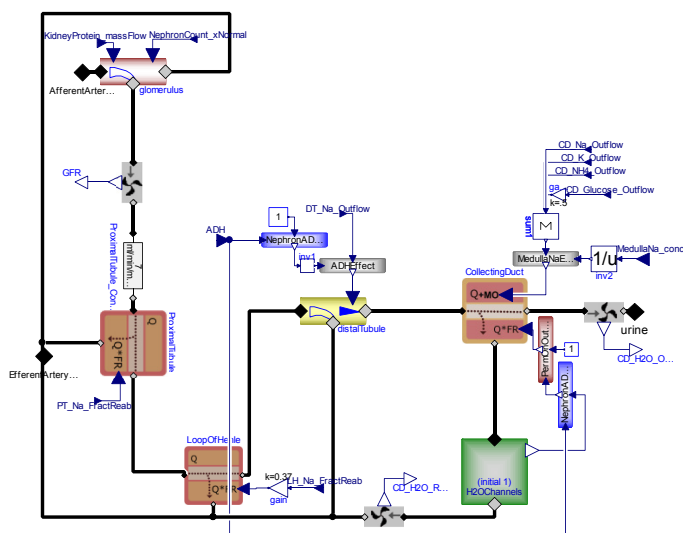


Obrázek 1 - Modelování průtoku krve ledvinami.

## 2. Modelování exkrece vody ledvinami

Exkrece vody ledvinami je modelována v bloku Water.WaterCompartments.Kidney.Nephrons na *Obrázku 2*.

V tomto bloku je modelována filtrace a reabsorbce vody v jednotlivých částech nefronu. Velikost glomerulární filtrace (GFR) je závislá na vstupech do bloku glomerulus (tok plasy do aferentní arterie, počtu funkčních nefronů v ledvině a množství plasmatických proteinů) a vodivosti proximálního tubulu. Bloky modelující reabsorbci vody v proximálním tubulu, Henleho smyčce a sběrném kanálku určují množství reabsorbované vody na základě průtoku daným blokem a velikostí vstupu FR, určující podíl reabsorbované vody. Blok distálního tubulu modeluje vliv ADH na reabsorbci vody. Výstupy bloku jsou velikost glomerulární filtrace, množství reabsorbované vody a množství vody odtékající do moči.



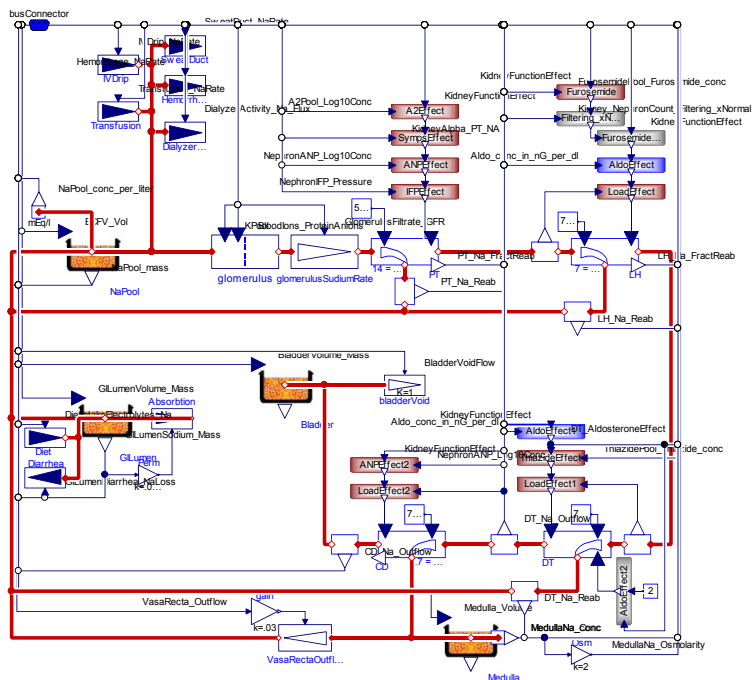
Obrázek 2 - Modelování exkrece vody ledvinami.

## 3. Modelování bilance sodíku

Blok modelující bilanci sodíku (Electrolytes-Sodium.Sodium) je zobrazen na *Obrázku 3*.

Blok NaPool\_mass počítá z parametru udávajícího objem extracelulární tekutiny a aktuálního toku sodíku celkové množství a koncentraci sodíku. Tok sodíku glomerulem je dán koncentrací sodíku podle Donnanovou rovnováhy vytvořené na glomerulární membráně v bloku glomerulus a velikostí glomerulární filtrace GFR na vstupu bloku glomerulusSodiumRate.

Reabsorbce sodíku v blocích proximálního tubulu, Henleho smyčky, distálního



Obrázek 3 - modelování bilance sodíku.

tubulu a sběracího kanálku je modelována pomocí vstupu určující velikost reabsorbce a vstupu efektu ovlivňující tuto hodnotu. V tomto bloku je modelován vliv např. koncentrace angiotenzinu2, ANP, furosemidu, podílu funkčních nefronů a koncentrace aldosteronu.

Výstupy z bloku jsou množství reabsorbovaného sodíku v jednotlivých částech nefronu, reabsorbční frakce sodíku v jednotlivých částech sodíku a množství sodíku vyloučeného močí.

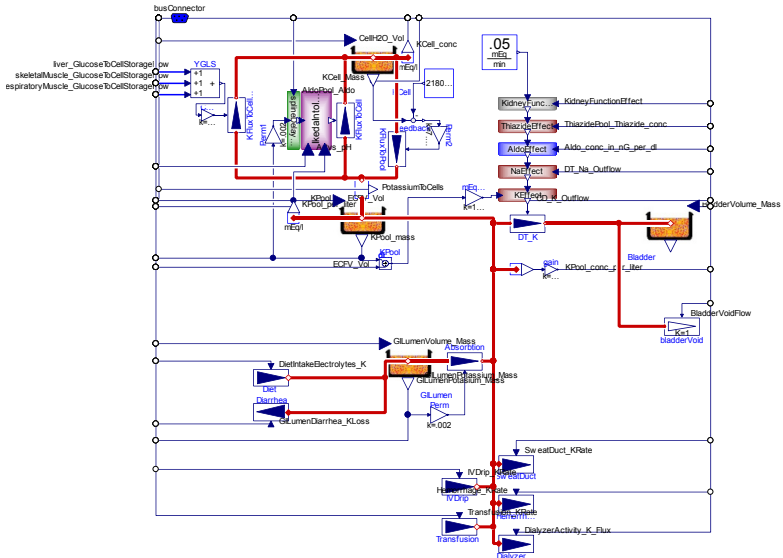
#### 4. Modelování bilance draslíku

Blok modelující bilanci draslíku zobrazuje *Obrázek 4*.

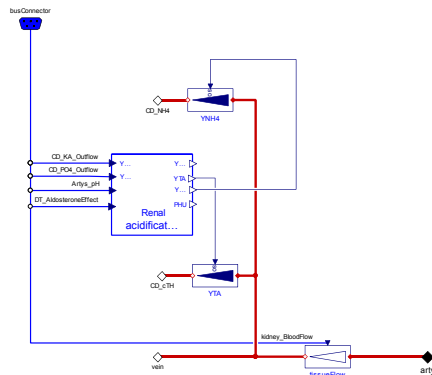
V tomto bloku se ledvin týká jen malá část. Vylučování draslíku ledvinami do moči je počítáno z koncentrace draslíku v extracelulární tekutině a efektů ovlivňující normální hodnotu toku draslíku do moči. Tyto efekty jsou koeficient funkčnosti ledvin, koncentrace thiazidu, koncentrace aldosteronu a vylučované množství sodíku v distálním tubulu.

#### 5. Modelování renální acidifikace moči

Ledviny odpovídají za renální složku regulace acidobazické rovnováhy. Komponenty modelující acidobazickou rovnováhu jsou naší modifikací a



Obrázek 4 - Modelování bilance draslíku.

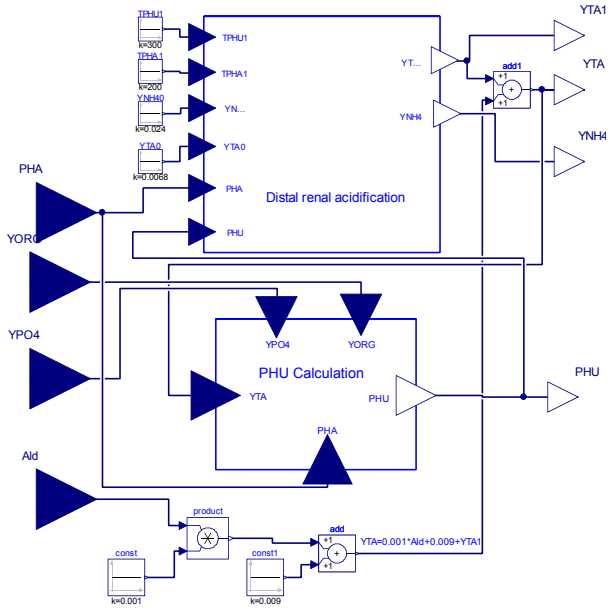


Obrázek 5 - Modelování renální acidifikace moči.

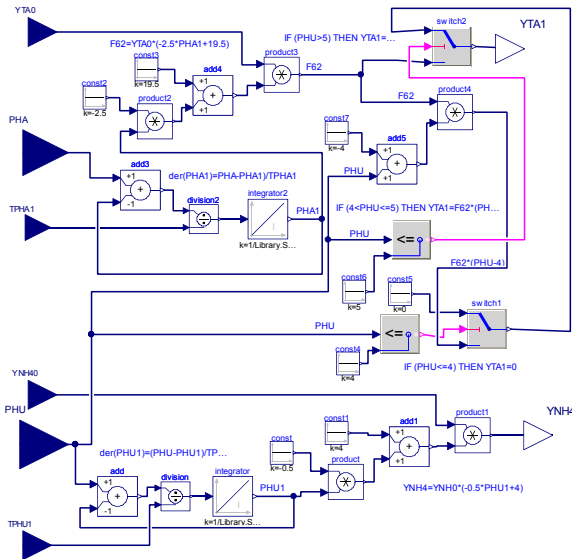
rozšířením původního modelu QHP [6]. Některé bloky a přístupy jsme převzali z našeho původního simulátoru Golem [5] a z [4].

V bloku AcidBase.RenalAcidification (Obrázku 5) se počítá vylučování titrovatelné acidity a amoniaku ovlivňované pH arteriální krve, vylučováním fosfátů, organických kyselin a aldosteronem.

Protože aktivní exkrece vodíkových iontů může probíhat proti určitému maximálnímu gradientu, má na exkreci titrovatelné acidity také vliv pH moči. To závisí na toku fosfátů a organických kyselin (laktátu, a ketolátek), které mohou



Obrázek 6 - Vnitřek bloku renalAcidification z předchozího obrázku.



Obrázek 7 - Vnitřek bloku distal renal acidification z předchozího obrázku.

vázat vodíkové ionty a snižovat aciditu moči. Zpětnovazebný vliv pH moči na vylučování titrovatelné acidity a amonných iontů zobrazují *Obrázek. 6 a 7*.

## 6. Modelování bilance chloridů, sulfátů a fosfátů

Modelování bilance chloridů zobrazuje blok na *Obrázku 8*.

Je uvažována zásoba chloridů v extracelulární tekutině (CIPoolMass), zásoba chloridů v gastrointestinálním traktu (komponenta GILumen), a chloridy vyloučené do moči (komponenta Bladder).

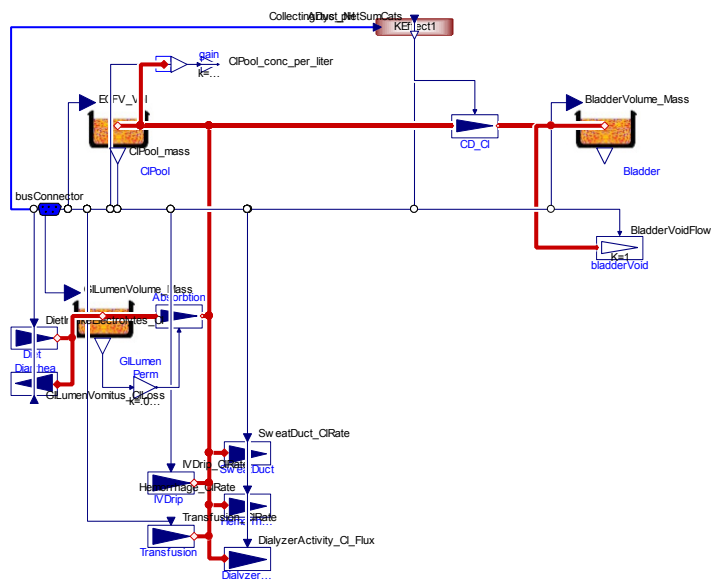
Vylučování chloridů je modelováno jako pasivní, je závislé na hodnotě parametru CollectingDuct\_netSumCasts vyjadřující elektrochemický gradient, ovlivňovaný aktivním vstřebáváním a tubulární exkrecí ostatních iontů.

Modelování bilance sulfátů zobrazuje „vnitřek“ komponenty na *Obrázku 9*. Z koncentrace sulfátů extracelulární tekutině (blok SO4Pool) se v bloku glomerulus na základě Donnanovy rovnováhy vypočte koncentrace sulfátů za glomerulem a z velikosti glomerulární filtrace se pak určí tok vylučovaného sulfátu do moči.

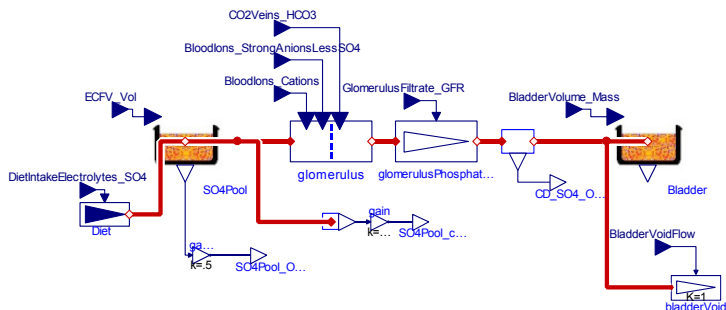
Výstupy bloku jsou tedy množství a koncentrace sulfátů v extracelulární tekutině a vylučované množství sulfátů močí.

Exkrece fosfátů se počítá obdobně jako exkrece sulfátů (viz *Obrázek 10*) - uvažuje se zásoba fosfátů v extracelulární tekutině (blok PO4Pool).

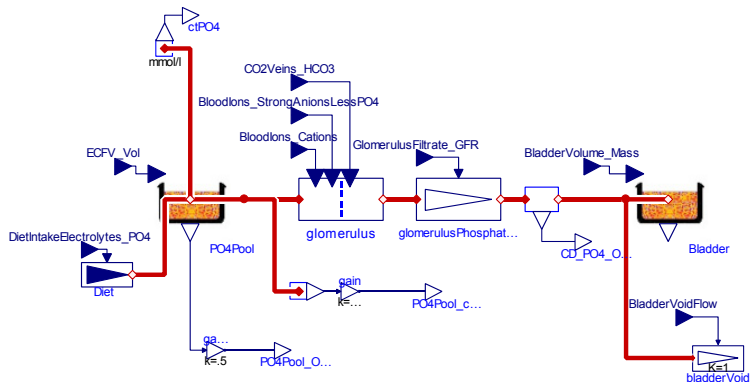
Z extracelulární koncentrace fosfátů se v bloku glomerulus na základě



*Obrázek 8 - Modelování bilance chloridů*



Obrázek 9 - Modelování exkrece sulfátů.



Obrázek 10 - Modelování exkrece fosfátů.

Donnanovy rovnováhy vypočte koncentrace fosfátů za glomerulem a z velikosti glomerulární filtrace se určí tok vylučovaných fosfátů do moči.

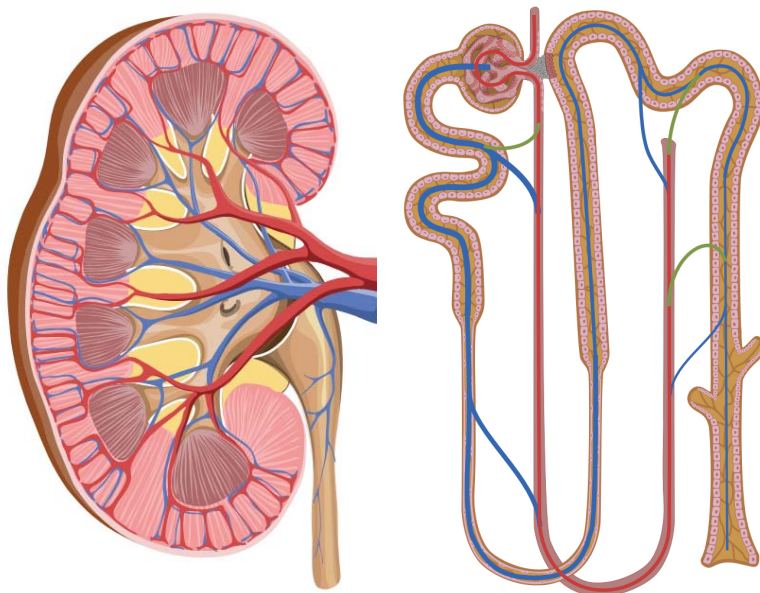
## 7. Od modelu k výukovému simulátoru

Naším cílem je vytvoření výukového simulátoru ledvin spustitelného v internetovém prohlížeči. Odladěný simulační model je jen první (i když důležitý) krok.

Máme rozpracovaný scénář simulačních her s modelem ledvin. V prostředí Nástroje Microsoft Expression Blend nám výtvarníci připravili grafické „loutky“, které budeme využívat ve webovém simulátoru (ukázku uvádí Obrázek 11).

Velké úsilí jsme věnovali vytvoření technologie, která nám umožní z modelu odladěném v Modelice vygenerovat simulační jádro výukového simulátoru a příslušný solver algebraických rovnic pro prostředí .NET a platformu Silverlight [8]. Naše technologie umožní propojit animace se simulačním jádrem modelu. Výsledná aplikace bude spustitelná ve webovém prohlížeči. Výukový simulátor ledvin bude jednou z prvních testovacích aplikací naší nové technologie.





Obrázek 11 - Ukázky animovatelných „graﬁckých loutek“, vytvořených našimi spolupracujícími výtvarníky v nástroji Microsoft Expression Blend a připravených pro využití ve výukovém simulátoru ledvin.

### Poděkování

Tvorba výukových simulátorů a vývoj příslušných vývojových nástrojů byly podporovány granty MŠMT č. 2C06031 „e-Golem“, výzkumným záměrem MSM 0021620806 a společností Creative Connections s. r. o.

### Literatura

- [1.] Abram, S. R., Hodnett, B. L., Summers, R. L., Coleman, T. G., & Hester, R. L. (2007). Quantitative circulatory physiology. An integrative mathematical model of human mathematical model of human physiology for medical education. *Advanced Physiology Education*, 31, stránky 202-210.
- [2.] Coleman, T. G., Hester, R. L., & Summers, R. L. (2009). Quantitative Human Physiology. Načteno z <http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop>.
- [3.] Hester, R. L., Coleman, T., & Summers, R. (2008). A multilevel open source integrative model of human physiology. *The FASEB Journal*, 22, str. 756.
- [4.] Ikeda, N., Marumo, F., & Shirsataka, M. (1979). A Model of Overall Regulation of Body Fluids. *Ann. Biomed. Eng.*, 7, stránky 135-166.
- [5.] Kofránek, J., Anh Vu, L. D., Snášelová, H., Kerekeš, R., & Velan, T. (2001). GOLEM – Multimedia simulator for medical education. V L. Patel, R. Rogers, & R. Haux (Editor), *MEDINFO 2001, Proceedings of the 10th World Congress on Medical Informatics*. 1042-1046. London: IOS Press. Práce je dostupná na adrese <http://www.physiome.cz/references/MEDINFO2001.pdf>.

- [6.] Kofránek, J., Matoušek, S., Mateják, M. (2010). Modelování acidobazické rovnováhy. *Ibid.*
- [7.] Mateják, M., Kofránek, J. (2010). Rozsáhlý model fyziologických regulací v Modelice. *Ibid.*
- [8.] Privitzer, P., Šilar J., Tribula, M., Kofránek, J. (2010). Od modelu k simulátoru v internetovém prohlížeči. *Ibid.*

### **Kontakt:**

**ing. Martin Tribula**  
**Mgr. Marek Mateják**  
**MUDr., Mgr. Pavol Privitzer**  
**MUDr. Jiří Kofránek, CSc.**

Oddělení biokybernetiky a počítačové  
podpory výuky,  
Ústav patologické fyziologie 1.LF UK  
U nemocnice 5, 121 53 Praha 2  
tel: +420 22496 5912  
e-mail: [martin.tribula@gmail.com](mailto:martin.tribula@gmail.com)  
<http://physiome.cz>