

Základní struktura matematického modelu fyziologických funkcí člověka

(modifikace modelu A.C.Guytona ve formě simulačních čipů)

**podrobný popis rovnic simulačního modelu
a odladěná schémata modelu v Simulinku**

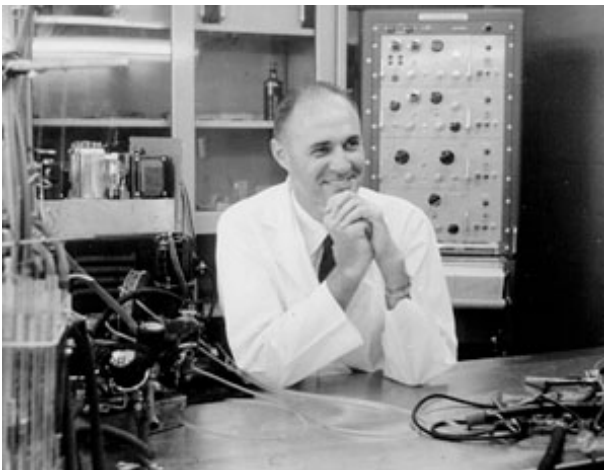
J. Kofránek, leden 2007

kofranek@email.cz

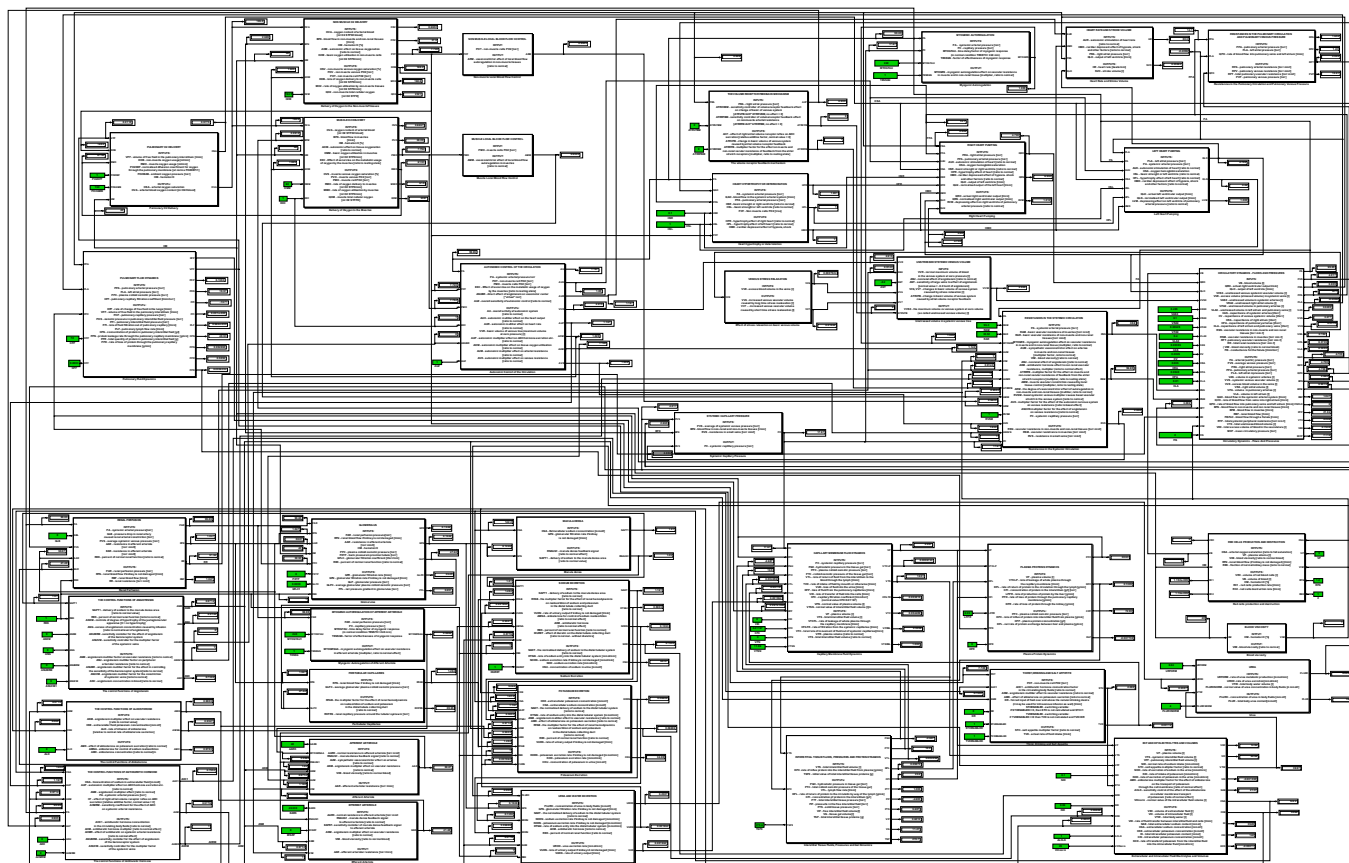
Arthur C. Guyton spolu s T.G.Colemanem a H.J. Granderem v roce 1972 publikoval v časopise *Annual Review of Physiology* zásadní článek: *Circulation: overall regulation*, ve kterém popsal rozsáhlý model fyziologických regulací cirkulačního systému a jeho neuroendokrinní regulaci, včetně jeho návazností na ostatní subsystemy organismu – ledviny, regulaci objemové a elektrolytové rovnováhy. Popis rovnic byl pouze ve formě základního (ale přesto plně ilustrativního) obrázku, komentáře a zdůvodnění formulací těchto vztahů byly velmi stručné. Model byl prvním rozsáhlým modelem propojených fyziologických funkcí organismu a odstartoval problematiku, která je dnes někdy popisována jako integrativní fyziologie. Později skupina A. Guytona tento model dále rozšiřovala a se zájemcům dokonce poskytovala i výpisy programů modelu ve Fortranu (naposledy z roku 1986).

V devadesátých letech, díky rozvoji výpočetní techniky a následné možnosti praktických uplatnění fyziologických modelů se jejich struktura částo stává technologickým know-how a např. firma *Biological Simulators Inc.* (kterou vlastní T. Coleman - jeden z blízkých spolupracovníků A. Guytona) nabízí výukový simulátor, avšak pouze v kompilované formě, bez popisu rovnic a vztahů, které jsou v pozadí tohoto simulátoru.

Následující text podrobně popisuje modifikovaný Guytonův model, fyziologické významy jednotlivých vztahů a implementaci modelu ve formě simulačních čipů v prostředí Matlab/Simulink.



A. C. Guyton (1919-2003) – jeden ze zakladatelů systémového přístupu k fyziologickým regulacím. Následující stránka obsahuje diagram z Guytonovy publikace z roku 1972.



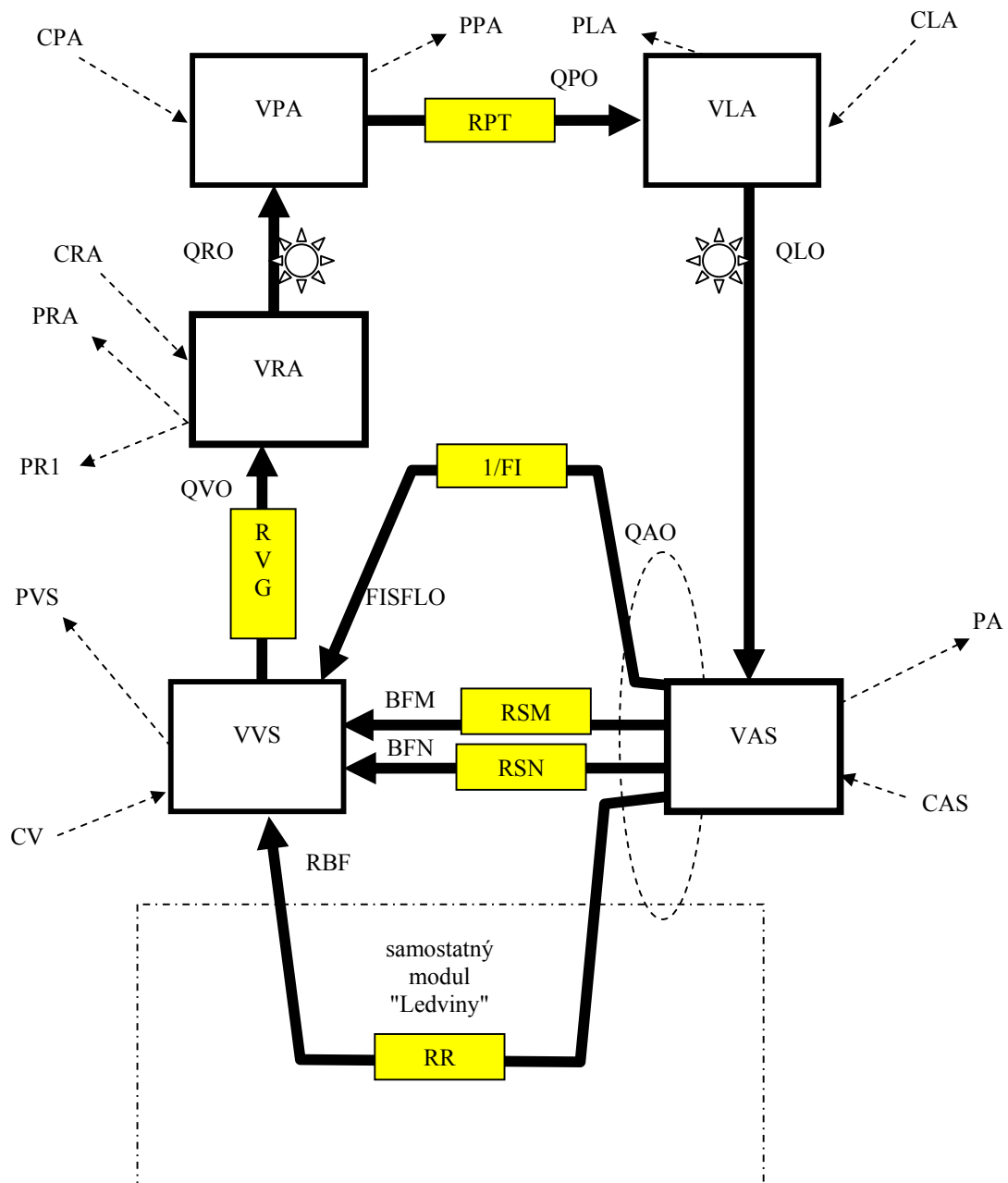
Základní schéma komplexního modelu fyziologických funkcí člověka implementované v prostředí Simulink – skládá se ze 40 navzájem propojených bloků. Obrázek v elektronické verzi obsahuje dostatečné podrobnosti. Při prohlížení elektronické verze tohoto textu na počítači je proto možné využít zvětšení (nástroj Lupa) a podívat se v prohlížeči souborů.pdf (např. Adobe Reader) na veškeré podrobnosti modelu.

Všechny jednotlivé bloky a rovnice modelu jsou rozebírány na následujících stránkách.

MODUL HEMODYNAMIKA

Základní smyčka náplní, průtoků a tlaků v jednotlivých částech krevního řečiště

Krevní řečiště je rozděleno do pěti objemových kompartmentů – aorta a velké artérie (VAS), systémové vény (VVS), pravá síň (VRA), plicní artérie (VPA), plicní žíly a levá síň (VLA).



Při změně objemu krve (VB) z vnějšku cévního řečiště – se tato změna (VBD), počítaná v každém časovém kroku jako rozdíl mezi aktuální hodnotou objemu krve (přicházející jako vnější vstup do modulu) a součtem objemů krve ve všech pěti částech krevního řečiště:

$$VBD=VB-VAS-VVS-VRA-VPA-VLA \quad (\text{HD } 01)$$

rozdistribuuje mezi VAS, VVS, VRA, VPA a VLA v následujících poměrech:

$$DVBD_VAS= 0.261*VBD \quad (\text{HD } 02)$$

$$DVBD_VVS=0.3986*VBD \quad (\text{HD } 03)$$

$$DVBD_VRA=0.0574*VBD \quad (\text{HD } 04)$$

$$DVBD_VPA=0.155*VBD \quad (\text{HD } 05)$$

$$DVBD_VLA=0.128*VBD \quad (\text{HD } 06)$$

Objem v aortě a velkých artériích (VAS) závisí na rozdílu (DAS) mezi přítokem krve z levého srdce – QLO [l/min] a odtokem krve z aorty a velkých artérií - QAO [l/min] a rychlostí změny objemu krve z vnějšíku cévního systému rozděluovanou na arteriální část krevního řečiště (DVBD_VAS):

$$DAS=QLO-QAO \quad (\text{HD } 07)$$

$$VAS = \int (DAS + DVBD_VAS) dt \quad (\text{HD } 08)$$

Objem krve, který napíná aortu a velké artérie (VAE) je rozdíl celkového objemu krve v artériích (VAS) a objemu naplňujícím aortu a velké artérie při nulovém tlaku (VAS0)

$$VAE=VAS-VAS0 \quad (\text{HD } 09)$$

Střední arteriální tlak je pak úměrný objemu napínajícím aortu a nepřímo úměrný poddajnosti arteriálního systémového řečiště:

$$PA=VAE/CAS \quad (\text{HD } 10)$$

Tlakový arterio-venózní gradient v systémové cirkulaci (PGS) je rozdíl mezi tlakem v aortě (PA) a středním tlakem ve velkých systémových žilách (PVS):

$$PGS=PA-PVS \quad (\text{HD } 11)$$

Tok krve zkrze nesvalové části krevního řečiště s výjimkou ledvin (BFN) se počítá z tlakového gradientu v systémovém řečišti mezi aortou a tlakem ve velkých žilách a odporu nesvalové části krevního řečiště (nezahrnujícím ledviny) – RSN:

$$BFN=PGS/RSN \quad (\text{HD } 12)$$

Průtok krve svalovinou (BFM) se rovná arterio-venóznímu tlakovému gradientu v systémové cirkulaci a rezistenci v krevního řečiště ve svalech (RSM):

$$BFM=PGS/RSM \quad (\text{HD } 13)$$

Celková renální rezistence (RR) se počítá v modulu "ledvina" a v modulu hemodynamiky je vstupním parametrem. Renální průtok (RBF) vypočítáme z gradientu v mezi arteriálním a systémovým žilním tlakem (PGS) a renální rezistencí (RR).

$$RBF=PGS/RR \quad (\text{HD } 14)$$

Rychlost výtoku krve z arteriálního řečiště se rovná toku krve svalovinou (BFM), toku krve ledvinami (RBF), toku krve zbylou nesvalovou částí krevního řečiště nezahrnujícího ledviny (BFN), a případně i průtoku krve uměle vytvořenými arteriovenózními spojkami (FISFLO):

$$QAO = BFM + BFN + RBF + FISFLO \quad (\text{HD } 15)$$

Průtok umělým arteriovenózním zkratem je přímo úměrný tlakovému gradientu mezi arterií (PA) a pravou síní (PRA), a vodivosti zkratu (FIS).

$$FISFLO = (PA - PRA) * FIS \quad (\text{HD } 16)$$

Objem v systémových žilách - VVS závisí na rozdílu (DVS) mezi přítokem krve do systémových žil (QAO) a odtokem krve do pravé síně (QVO) a rychlostí změny objemu krve z vnějšku cévního systému rozdělenou na venózní část krevního řečiště (DVBD_VVS):

$$DVS = QAO - QVO \quad (\text{HD } 17)$$

$$VVS = \int (DVS + DVBD_VVS) dt \quad (\text{HD } 18)$$

Objem krve, napínající venózní systémové řečiště VVE je počítán jako rozdíl aktuální hodnoty objemu krve ve velkých žilách (VVS) a hodnoty maximálního objemu krve ve venózním řečišti při nulovém tlaku, tj. takového objemu při kterém se naplňují žíly ale nestoupá tlak (VVS0) :

$$VVE = VVS - VVS0 \quad (\text{HD } 19)$$

Hodnota maximální náplně venózního řečiště, které nemění tlak (VVS0) je součet několika objemů – reziduálního objemu, nezávislého na působení ostatních faktorů (VVR), objemu měnícího se díky tahové relaxaci svaloviny žil způsobené tlakem v žilní stěně (VV6 a VV7), dodatečného objemu vzniklého reflexně zpětnovazebnou relaxací tahovými receptory ze síně (ATRRVFB – když se rozepnou síně, roztáhnou se i velké žíly) a nárůstu objemu díky působení angiotenzinu – (VV_ANU), kde ANU je nerenální účinek angiotenzinu, vyjádřený jako relativní hodnota vzhledem k normální hladině angiotenzinu, a ANY je citlivost velkých žil na angiotenzin¹:

$$VV_ANU = (ANU - 1) * ANY \quad (\text{HD } 20)$$

$$VVS0 = VVR + VV_ANU + VV7 + VV6 + ATRVFB \quad (\text{HD } 21)$$

Průměrný tlak ve venózním systému (PVS) je úměrný objemu napínajícím venózní řečiště (VVE) a nepřímo úměrný poddajnosti venózního systémového řečiště (CV):

$$PVS = VVE / CV \quad (\text{HD } 22)$$

Tlakový gradient pro tok krve z venózního systému do pravé síně (PGV) se rovná rozdílu mezi průměrným tlakem v systémovém žilním řečišti (PVS) a odtokovým tlakem ve velkých žilách v hrudníku (PRI):

$$PGV = PVS - PRI \quad (\text{HD } 23)$$

Rezistence průtoku krve z žilního systému (RVG) se rovná konstantní hodnotě, závislé na viskozitě krve (VIM) dělené průměrným tlakem v žilách (PVS):

$$RVG = 2.738 * VIM / PVS \quad (\text{HD } 24)$$

Rychlost toku krve z venózního řečiště do pravého srdce (QVO) se rovná tlakovému gradientu v žilním systému (PGV) dělenému rezistencí toku krve z žilního systému (RVG):

$$QVO = PGV / RVG \quad (\text{HD } 25)$$

¹ Tyto závislosti jsou realizovány v bloku "Unstressed venous volume"

Objem krve v pravé síni - VRA závisí na rozdílu (DRA) mezi přítokem krve z velkých žil do pravé síně (QVO) a odtokem krve (QRO) a rychlostí změny objemu krve z vnějšku cévního systému rozdělenou na část krevního řečiště v pravé síni (DVBD_VRA):

$$DRA = QVO - QRO \quad (\text{HD 26})$$

$$VRA = \int (DRA + DVBD_VRA) dt \quad (\text{HD 27})$$

Objem krve, napínající krevní řečiště v pravé síni (VRE) je počítán jako rozdíl okamžité aktuální hodnoty objemu krve v pravé síni (VRA) po odečtení konstantní hodnoty objemu krve v pravé síni za podmínek konstantní hodnoty reprezentující reziduální objem krve v pravé síni v případě nulového tlaku (VRA0=0.1 litru):

$$VRE = VRA - VRA0 \quad (\text{HD 28})$$

Tlak v pravé síni (PRA) se rovná objemu krve napínající krevní řečiště v pravé síni (VRE) dělené konstantou představující poddajnost pravé síně (CRA=0.005 torr/l):

$$PRA = VRA / CRA \quad (\text{HD 29})$$

Výpočet tlaku ve velkých odtokových žilách v hrudníku (PR1) je využíván při výpočtu odtoku krve ze žilního systému (viz rovnice HD 23-25). Tento tlak se rovná tlaku v pravé síni (PRA). Pokud je ale tlak pravé síně je negativní, velké žíly v hrudníku kolabují a tlak v nich proto nepoklesne pod určitou minimální hodnotu (PR1LL):

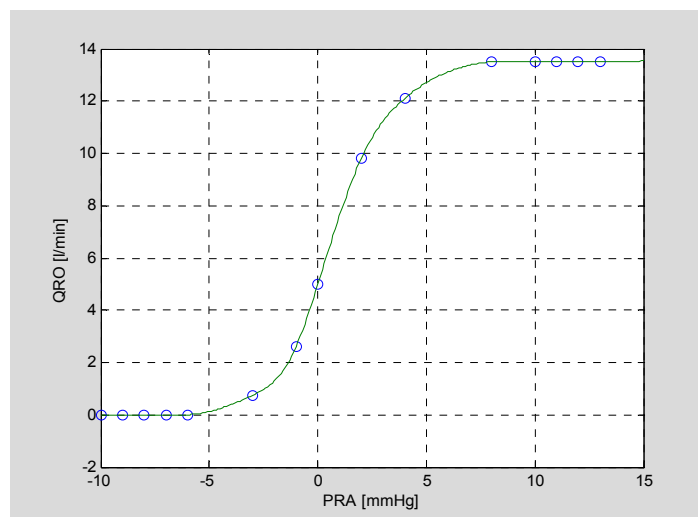
$$\text{když } PRA > PR1LL, \text{ pak: } PR1 = PRA \quad (\text{HD 30a})$$

$$\text{v opačném případě: } PR1 = PR1LL \quad (\text{HD 30b})$$

Závislost mezi odtokem krve z pravého srdce (QRN) na tlaku v pravé síni (PRA) u normalizovaného zdravého srdce (Starlingova křivka) je aproximována proložení uzlových bodů následující tabulky²:

$$QRN = \text{function StarlingRNorm}(PRA) \quad (\text{HD 31})$$

PRA	QRN
<-6	0
-6	0
-3	0.75
-1	2.6
0	5.0
2	9.8
4	12.1
8	13.5
>8	13.5



² Do budoucna bude lépe definovat Starlingovu křivku jako závislost StrokeWork na preloadu /eliminace vlivu afterloadu/.

Výpočet odtoku krve z pravého srdce (QRO) na základě faktoru účinnosti pumpy (HPEF) a odtoku z normalizovaného zdravého srdce (QRN):

$$QRO = QRN * HPEF \quad (HD 32)$$

Objem krve v plicním arteriálním řečišti - VPA závisí na rozdílu (DPA) mezi přítokem krve z pravého srdce (QRO) a odtokem krve z plicního arteriálního řečiště do plicního venózního řečiště (QPO) a rychlostí změny objemu krve z vnějšku cévního systému roz distribuovanou na část plicního krevního řečiště (DVBD_VPA):

$$DPA = QRO - QPO \quad (HD 33)$$

$$VPA = \int (DPA + DVBD_VPA) dt \quad (HD 34)$$

Objem krve, napínající plicní arteriální krevní řečiště (VPE) je počítán jako rozdíl okamžité aktuální hodnoty objemu krve v plicním arteriálním řečišti (VPA) po odečtení hodnoty reziduálního objemu krve v plicním arteriálním řečišti který řečiště zcela naplňuje, ale ještě nezvyšuje tlak z nulové hodnoty (VPA0 = 0.30625 litru) :

$$VPE = VPA - VPA0 \quad (HD 35)$$

Tlak v plicnici (PPA) se rovná objemu krve napínající arteriální plicní krevní řečiště (VPE) dělené konstantou představující poddajnost plicních artérií (CPA=0.0048 l/torr):

$$PPA = VPE / CPA \quad (HD 36)$$

Tlakový gradient mezi středním tlakem v plicních artériích a tlakem v plicních žilách (PGL) počítáme jako rozdíl mezi tlakem v plicnici (PPA) a tlakem v levé síni (PLA):

$$PGL = PPA - PLA \quad (HD 37)$$

Odtok krve z plicního arteriálního do plicního venózního řečiště (QPO) je úměrný tlakovému gradientu mezi arteriálním a venózním plicním řečištěm (PGL) a nepřímo úměrný rezistenci v plicním oběhu (RPT):

$$QPO = PGL / RPT \quad (HD 38)$$

Objem krve v levé síni (a v plicních žilách) - VLA závisí na rozdílu (DLA) mezi přítokem krve z plicního arteriálního řečiště (QPO) a odtokem krve z levé síně do levou srdeční komorou do systémového arteriálního řečiště (QLO). K tomu je zapotřebí připočítat ještě rychlost změny objemu krve z vnějšku cévního systému roz distribuovanou na část plicního krevního řečiště (DVBD_VPA):

$$DLA = QPO - QLO \quad (HD 39)$$

$$VLA = \int (DLA + DVBD_VLA) dt \quad (HD 40)$$

Objem krve který roztahuje a napíná levou síň (a plicní žíly) – VLE je počítán jako rozdíl mezi celkovým objemem krve v levé síni a plicních žilách (VLA) a reziduálním objemem krve v plicních žilách a levé síni (VLA0 = 0.4 l) , který tuto část krevního řečiště zcela zaplňuje ale ještě nezvyšuje tlak:

$$VLE = VLA - VLA0 \quad (HD 41)$$

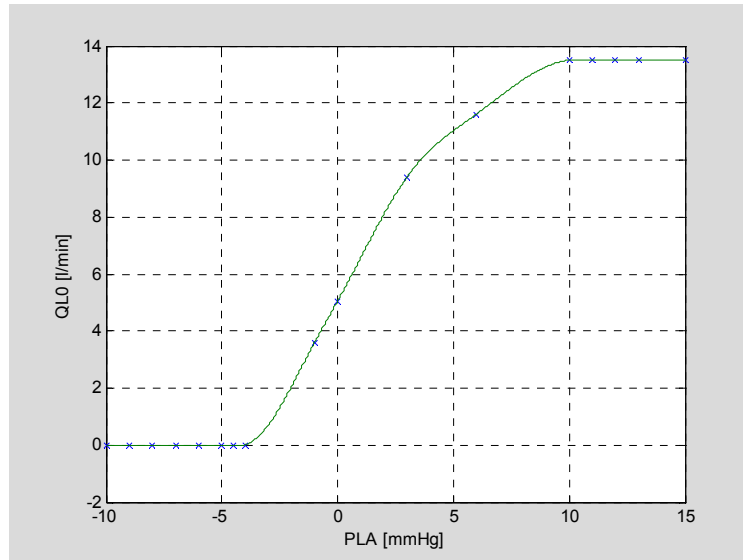
Tlak v levé síni (PLA) se rovná okamžité hodnotě objemu napínajícím plicní žíly a levou síň (VLE) dělenou poddajností levé síně a plicních žil ($CLA=0.01 \text{ l/torr}$):

$$PLA = VLE / CLA \quad (\text{HD } 42)$$

Závislost mezi odtokem krve z pravého srdce (QLN) na plicním tlaku v levé síni (PLA) u normalizovaného zdravého srdce (Starlingova křivka) je aproximována proložení uzlových bodů následující tabulky:

$$QLN = \text{function StarlingLNorm}(PLA) \quad (\text{HD } 43)$$

PLA	QLN
<-4.5	0
-4	0.01
-1	3.6
3	9.4
6	11.6
10	13.5
>10	13.5



Výtok krve z levé komory (QLO) je ovlivňován řadou faktorů kterými se násobí tok krve z levé komory normalizovaného zdravého srdce (QLN). Mezi ně patří – tlakové zatížení srdce (LVM), faktor změny účinnosti při abnormální změně stažlivosti levé komory (HSL), faktor zvyšující stažlivost díky hypertrofii levé komory (HPL), faktor snižující stažlivost myokardu při nízkém průtoku krve (HMD) a faktor měnící stažlivost díky zvýšení nebo snížení autonomní stimulace (AUH):

$$QLO = LVM * QLN * AUH * HSL * HMD * HPL \quad (\text{HD } 44)$$

Výpočty rezistencí v systémové cirkulaci

Princip výpočtu rezistencí spočívá v zahrnutí vlivu nejrůznějších okolností na změnu bazální hodnoty rezistence. Tyto vlivy jsou vyjádřeny jako multiplikační faktory kterými se násobí (nebo dělí) bazální hodnota rezistence³.

Periferní odporové systémovém řečiště je v modelu uvažováno ve třech agregátech: ve svalcích, v ledvinách a v ostatních měkkých tkáních. Periferní odpor a příslušný krevní průtok v ledvinách bude popsán dále v samostatném modulu ledvin. V modulu hemodynamiky se počítají rezistence v krevním řečišti svalů (RSM) a rezistence v ostatních "nesvalových" a "neledvinných" tkání (RSN).

³ Je vhodné se do budoucna zaměřit na otestování možnosti využití fuzzy algebry pro nahrazení pouhého násobení multiplikátorů.

Zvýší-li se tlak v cévním řečišti, a neuvažujeme-li další mechanismy, pak zvýšení tlaku vede k rozšíření (distanzi) cévy a snižuje tím cévní odpor. Vliv hodnoty arteriálního tlaku (PA) na změnu rezistence díky arteriální distenzi je vyjadřován jako poměrný multiplikační faktor (PAM), kterým se dělí bazální hodnota rezistence. Normální hodnota tohoto faktoru je 1. Vliv arteriálního tlaku na tento faktor je exponenciální – počítá se z poměru aktuální hodnoty středního arteriálního tlaku (PA) k normální hodnotě (PA_norm = 100 torr) přes exponenciální faktor (PAEX=1.41):

$$PAM=(PA/PA_norm)^{PAEX} = (0.01*PA)^{1.41} \quad (\text{HD 45})$$

Výpočet společného kumulativního multiplikačního faktoru (R1) ovlivňujícího jak systémovou arteriální rezistenci ve svalech tak i rezistenci v krevním řečišti v měkkých tkáních (nezahrnujících ledviny). Jako vstupní faktory (vyjádřené jako poměr k normě) se zde uplatňují: úroveň autonomní sympatické stimulace (AUM), vliv viskozity (VIM), (nerenální) vliv angionenzinu (ANU), vliv antidiuretického hormonu (AHMR) na rezistenci (proto je vasopresin synonymem pro ADH). Dalším faktorem je zpětnovazebný vliv tahových receptorů v síni (ATRRFB), který vede k vasodilataci, a proto je multiplikační faktor ve jmenovateli stejně jako i distenční faktor vyjadřující přímé působení arteriálního tlaku na roztažení cévy (PAM):

$$R1=AUM*VIM*ANU*AHMR/PAM/ATRRFB \quad (\text{HD 46})$$

Výpočet rezistence v systémovém řečišti svalů (RSM) je počítán jako vliv multiplikačních faktorů na bazální hodnotu rezistence (RAM). K těmto faktorům patří kumulativní multiplikační faktor (R1) z rovnice HD 46 a dále multiplikační faktor vyjadřující lokální autoregulační vliv svaloviny (AMM), a konečně faktor vyjadřující myogenní autoregulaci (MYOGRS), zvyšující rezistenci při zvýšení tenze v arteriolárním řečišti.

$$RSM=R1*AMM*MYOGRS*RAM \quad (\text{HD 47})$$

Systémová rezistence v "nesvalových" a "neledvinových" měkkých tkáních (RSN) se skládá ze složky arteriální (přesněji řečeno arteriolární) části rezistence cévního řečiště (RSNA) a ze složky venózní (resp. venulózní) části rezistence (RSNV).

$$RSN=RSNA+RSNV \quad (\text{HD 48})$$

Rezistence v arteriolární části cévního řečiště měkkých tkání (RSNA) ("nesvalových" a "neledvinových") se vypočítává na základě modifikace bazální hodnoty rezistence (RAR) v těchto tkáních kumulativním multiplikačním faktorem (R1) z rovnice HD 46 a autoregulačním vlivem mikrocirkulace v těchto tkáních (ARM):

$$RSNA=R1*ARM*RAR \quad (\text{HD 49})$$

Pro výpočet venulózní části rezistence v "neledvinových" a "nesvalových" měkkými tkáněmi musíme nejprve znát její bazální hodnotu (RV1), která zohledňuje nastavení napětí cévní stěny venózní části řečiště a mimo jiné závisí na dvou faktorech – na tlaku na začátku venózního systému, tj. na kapilárním tlaku (PC) a na bazálním systémovém venózním multiplikátoru (RVSM) – za normálních okolností rovného 1.0. Poznámka: hodnota kapilárního tlaku (PC) se vypočítává do jisté míry iterativně, protože pro stanovení hodnoty PC potřebujeme znát mimo jiné i hodnotu RVS, která závisí na RV1, který ale závisí na hodnotě PC (viz rovnice HD 54). Tlumivý zpětnovazebný faktor v rovnici HD 50a-b zabraňuje oscilacím v systému:

$$DCN3=(((PC-17.0)*CN7+17.0)*CN2-CN3)*0.1 \quad (\text{HD 50a})$$

$$CN3 = \int DCN3 dt \quad (\text{HD 50b})$$

$$RVI = RVS / CN3 \quad (\text{HD 51})$$

Výpočet aktuální hodnoty venózní rezistence (RVS) závisí na modifikaci bazální hodnoty rezistence ve venózním řečišti (RV1) pozměňovacími multiplikátory vyjadřujícími vliv autonomního nervového systému (AVE), vliv účinku angiotenzinu na tonus venózní část řečiště (ANUVN) a vliv viskozity krve (VIM) na venózní rezistenci:

$$RVS = AVE * VIM * ANUVN * RVI \quad (\text{HD 52})$$

Venózní část rezistence v "neledvinnými" a "nesvalových" měkkými tkáněmi vypočítáváme pomocí aktuální hodnoty venózní rezistence (RVS) vynásobené proporčním faktorem 1.79⁴ (vypočítáváme tím tu část celkové venózní rezistence, která připadá na "neledvinové" a "nesvalové" tkáně – minutový průtok je přibližně 1,79 x větší než je průtok "neledvinnými a nesvalovými tkáněmi"), a zároveň zde uplatníme možnost uplatnění myogenní autoregulace prostřednictvím faktoru (MYOGRS) - tak jako i v arteriální části rezistence (RSNA), kde proměnná MYOGRS byla "schována" v proměnné R1:

$$RSNV = RVS * 1.79 * MYOGRS \quad (\text{HD 53})$$

Výpočet průměrného kapilárního tlaku v tkáních (PC). Kapilární tlak je úměrný rezistenci průtoku krve malými vénami (RVS) a průtoku krve v měkkých "neledvinných a nesvalových" tkání (BFN) vynásobeným koeficientem 1,79 korigujícím průtok "neledvinných a nesvalových" tkání na celkový průtok zahrnujících i průtok svalem a ledvinou plus tlak ve velkých žilách (PVS):

$$PC = RVS * 1.79 * BFN + PVS \quad (\text{HD 54})$$

Celkovou systémovou periferní rezistenci (jako výstupní parametr z hemodynamického modulu) vypočteme z gradientu arteriálního (PA) a pravého atriálního tlaku (PRA) a z odtoku krve z arteriálního řečiště:

$$RTP = (PA - PRA) / QAO \quad (\text{HD 55})$$

Výpočet rezistencí v plicní cirkulaci

Celková rezistence v plicích (RPT) je počítaná jako součet arteriolární a venózní složky rezistence.

Výpočet rezistence průtoku zkrve plicní arterioly RPA je založen na hodnotě plicního arteriálního tlaku (předpokládáme autoregulaci rezistence na tlaku v plicních arteriích). Tato závislost je nelineární. Rovnice 56b ohraničuje hodnoty mezivýsledku. Rovnice 57 počítá exponenciální závislost vodivosti plicních arteriol, a rovnice 58 počítá rezistenci jako převrácenou hodnotu vodivosti:

$$PPI = 0.026 * PPA \quad (\text{HD 56a})$$

$$\text{když } PPI < 0.00001, \text{ pak } PPI = 0.00001 \quad (\text{HD 56b})$$

$$CPA = PPI^{0.5} \quad (\text{HD 57})$$

$$RPA = 1.0 / CPA \quad (\text{HD 58})$$

Výpočet venózní plicní rezistence souvisí s hodnotou tlaku v levé síni (PLA) – vyšší tlak vede k distenzi plicních žil a poklesu jejich rezistence:

⁴ Tuto část bude zapotřebí podrobit revizi – koeficient 1.79 nebude konstantní při redistribucích krve v šokových stavech apod.

$$PL1=PLA+20.0 \quad (\text{HD } 59)$$

$$RPV=1.0/PL1/0.0357 \quad (\text{HD } 60)$$

Celková plicní rezistence je pak součet arteriolární a venózní rezistence:

$$RPT=RPV+RPA \quad (\text{HD } 61)$$

Můžeme ještě vypočítat tlak v plicních žilách (PVP). Z odtoku z plicních arterií do kompartmentu plicních žil a levého artia (QPO) a z odporu plicních žil (RPV) spočítáme příslušný tlakový spád a tuto hodnotu odečteme od tlaku v plicní arterii (PPA):

$$PVP=PPA-QPO/RPV \quad (\text{HD } 62)$$

Výpočet výkonnosti čerpací funkce levého srdce

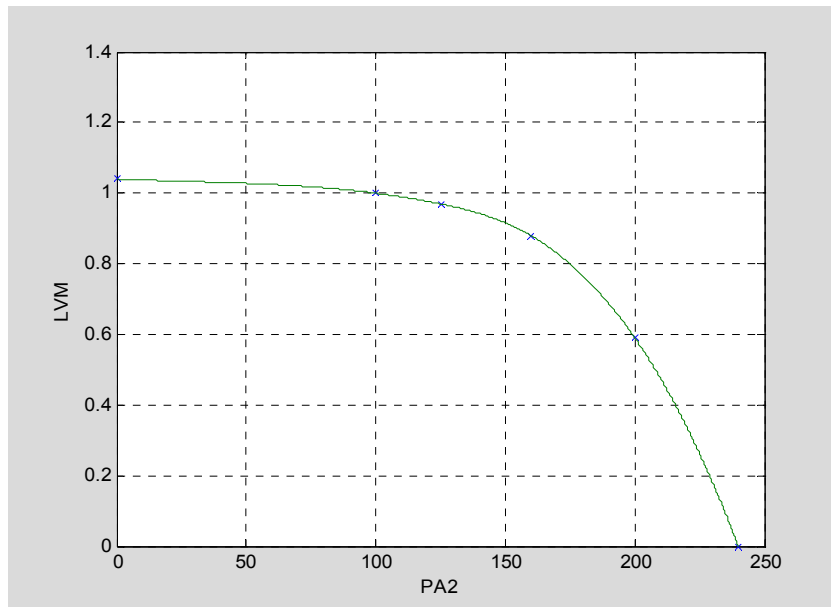
Výpočet multiplikačního faktoru PA2 v závislosti na třech faktorech ovlivňujícím výkonnost levé srdeční pumpy. Prvním z nich je stimulace levého srdce autonomním nervovým systémem (AUH), ovlivnění činnosti myokardu saturací arteriální krve kyslíkem (OSA) a ovlivnění čerpací funkce komory tlakovým zatížením závislejícím na hodnotě arteriálního systémového tlaku (AP):

$$PA2=PA/(AUH*OSA) \quad (\text{HD } 63)$$

Funkční křivka počítá závislost kumulativního parametru charakterizujícím vliv tlakového zatížení levého srdce (LVM) na koeficientu PA2 (koeficient LVM je následně použit v rovnici HD 44). Empirická funkce je aproximována proložením uzlových bodů následující tabulky:

$$LVM=function\ leftHeartLoading(PA2) \quad (\text{HD } 64)$$

PA2	LVM
<0	1.04
0	1.04
70	1.025
125	0.97
160	0.98
200	0.59
240	0
>240	0



Výpočet výkonnosti čerpací funkce pravého srdce

Multiplikační faktor (PP2) kumulativně vyjadřuje schopnost pravého srdce pracovat proti zvýšené zátěži reprezentované zvýšeným tlakem v plicnici (PPA). Tuto schopnost ovlivňuje aktivita sympatické stimulace

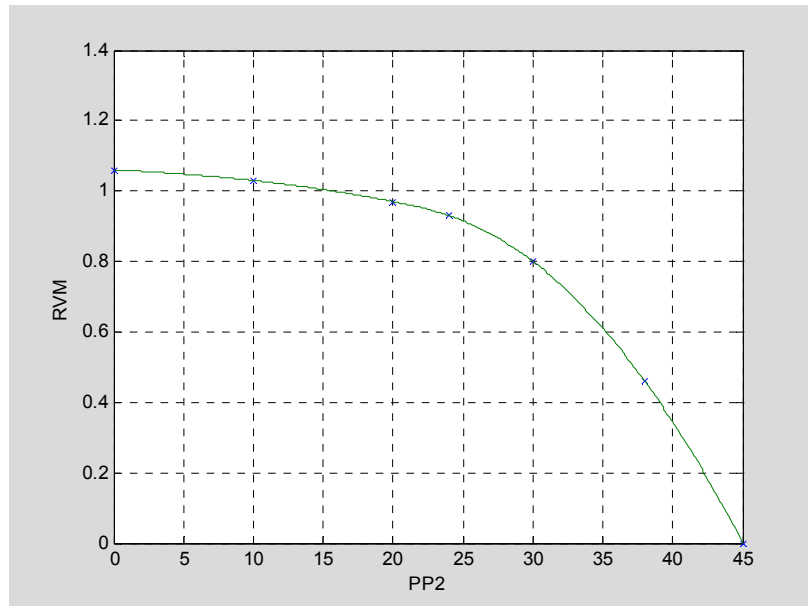
(AUH) a dostupnost kyslíku v koronárních cévách – proto je dalším faktorem arteriální saturace hemoglobinu kyslíkem:

$$PP2 = PPA / (AUH * OSA) \quad (\text{HD } 65)$$

Funkční křivka počítá závislost kumulativního parametru charakterizujícím vliv tlakového zatížení pravého srdce (RVM) na koeficientu PP2 (koeficient RVM je následně použit v následující rovnici HD 66). Empirická funkce je aproximována proložení uzlových bodů následující tabulky:

$$RVM = \text{function rightHeartLoading}(PP2) \quad (\text{HD } 66)$$

PA2	RVM
<0	1.06
0	1.06
10	1.03
20	0.97
24	0.93
30	0.8
38	0.46
45	0
>45	0



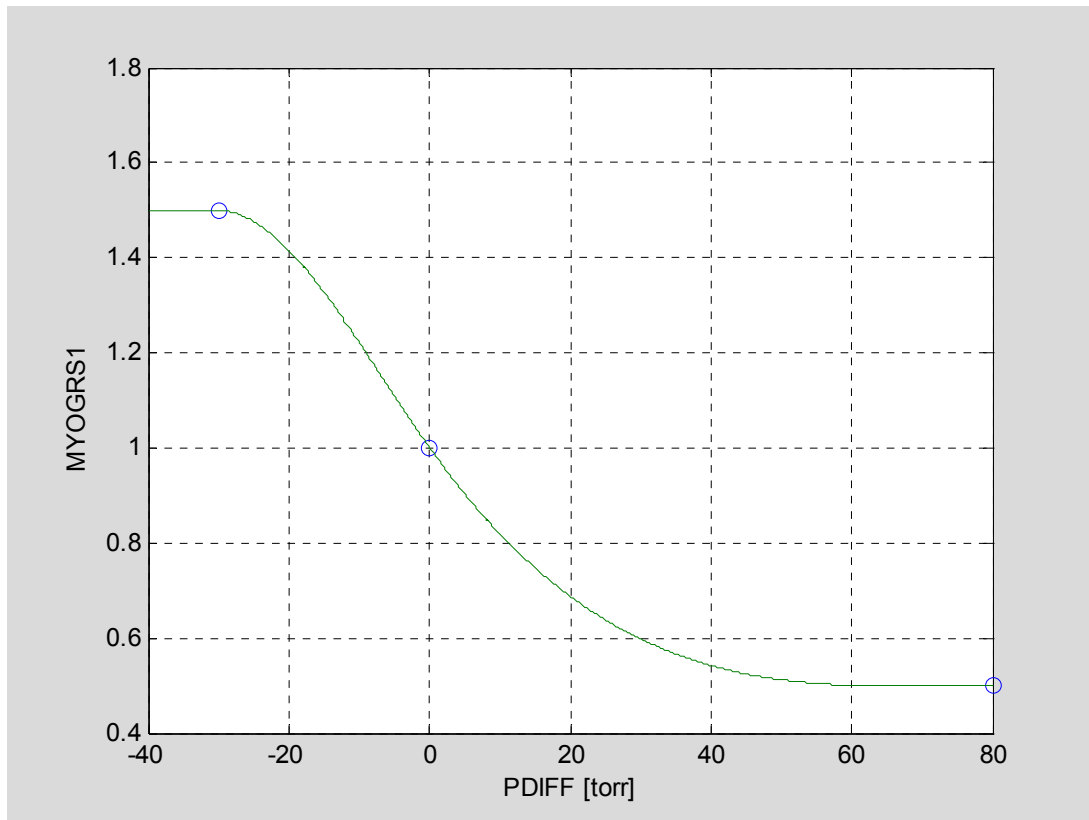
Výpočet kumulativního faktoru čerpací účinnosti pumpy (HPEF), kterým se násobí normalizovaný odtok krve z pravého srdce v rovnici (HD 31). Na tento koeficient má (zhruba z 60%) vliv kontrakční činnost levého srdce – proto se váhový koeficient vlivu levého srdce (QRF=0.6) násobí poměrem okamžité hodnoty srdečního výdeje levé komory (QLO) k normalizované hodnotě (QLN) – normalizované vzhledem k plnicímu tlaku v levé síni – viz rovnici (HD 43). Další část kumulativně počítá vliv faktorů na pravou komoru – vliv tlakového zatížení pravého srdce, vyjádřený faktorem (RVM) – z předchozí rovnice, vliv autonomní stimulace na inotropii pravé komory (AUH), vliv inotropie pravého srdce vyjádřený poměrem k normě (HSR), vliv možného poškození myokardu při šoku a jiných faktorech, vyjádřený koeficientem (HMD) a inotropní vliv hypertrofie pravého srdce (HPR):

$$HPEF = (1 - QRF) * RVM * AUH * HSR * HMD * HPR + QRF * QLO / QLN \quad (\text{HD } 67)$$

Výpočet vlivu myogenní stimulace

Myogenní stimulace spočívá ve zvýšení rezistence arteriol periferních tkání velkého oběhu při zvýšení tlaku. Myogenní stimulace závisí na arteriálním tlaku (PA) a na tlaku v kapilárách (PC). Rychlost myogenní odpovědi ovlivňuje časová konstanta MYOGTAU (normálně je 240 min)). Rozsah vlastní odpovědi je aproximována splinovou funkcí prokládající experimentální data změny vodivosti (obrácená hodnota rezistence) navržená Colemanem. Multiplikační faktor TENSNGN určuje zesílení myogenní odpovědi (normálně TENSNGN=1).

PDIFF	MYOGRS1	SLOPE
-30	1.5	0
0	1	-0.02
80	0.5	0



$$PDIFF=(PA+PC)-PADAPT \quad (HD\ 68)$$

$$DPADAPT=PDIFF/MYOGTAU \quad (HD\ 69)$$

$$PADAPT=\int (DPADAPT) dt \quad (HD\ 70)$$

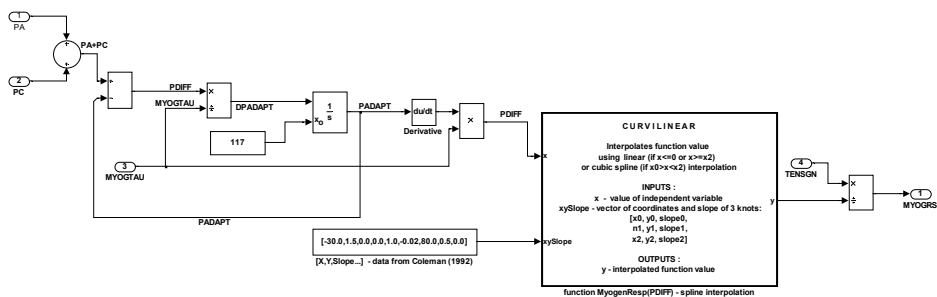
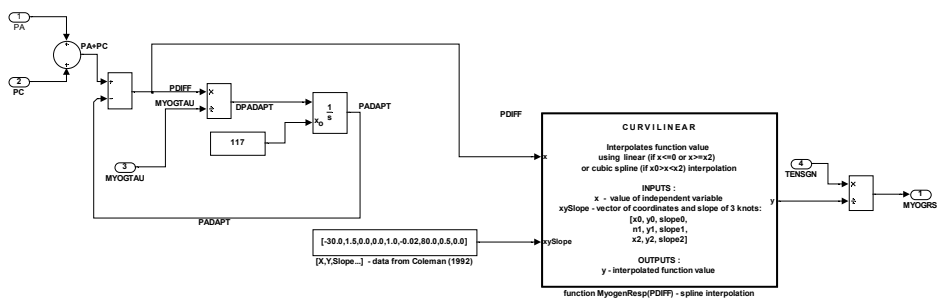
$$MYOGRS1=function\ myogenResp(PDIFF) \quad (HD\ 71)$$

$$MYOGRS=TENSGN/MYOGRS1 \quad (HD\ 72)$$

Implementační poznámka:

Při realizaci komplexního modelu v prostředí Simulink pro zabránění algebraické smyčky zařadíme funkci *myogenResp(PDIFF)* (rovnice HD71) až za integrátor počítající PADPT (v rovnici 70). Proto abychom dostali zpátky hodnotu PDIFF zderivujeme hodnotu PADAPT a výsledek vynásobíme konstantou MYOGTAU:

$$MYOGRS1=function\ myogenResp(PDIFF)=function\ myogenResp((dPADAPT/dt)*MYOGTAU)$$



Původní a upravená implementace myogenní regulace pro odstranění algebraické smyčky

Zavedení tlumení pro numerickou stabilitu při implementaci modelu

Z důvodů zlepšení numerické stability simulačního při změnách průtokových objemů modelu je vhodné při implementaci modelu zavést tlumivé faktory pro plnění pravé a levé síně. Proto v každém integračním kroku, těsně před výpočtem změn objemů krve plicních artériích a v levé síni včetně plicních žil (viz rovnice HD 33-34, HD 39-40) korigujeme aktuálně vypočtenou hodnotu odtoku krve z plicních artérií do plicních žil a levé síně (QPO) s ohledem na momentální hodnotu odtoku krve z levé síně (QLO):

$$QPO = (QPO - QLO) * 0.25 + QLO \quad (HD 73)$$

Obdobně, těsně před výpočtem objemu krve v systémových žilách a v pravé síni (viz rovnice HD7-8 a HD17-18) korigujeme aktuálně vypočtenou hodnotu odtoku krve ze systémových žil do pravé síně (QVO) s ohledem na momentální hodnotu odtoku krve z pravé síně (QRO):

$$QVO = (QVO - QRO) * 0.25 + QRO \quad (HD 74)$$

Srdeční frekvence a systolický objem

Vstupem do modulu je multiplikační koeficient vlivu autonomní stimulace na srdeční frekvenci (AUR), přímý vliv tlaku v pravé síni (PRA) na zvýšení srdeční frekvence – vzestup tlaku o 5 torů vede ke zvýšení frekvence o 10 tepů, multiplikátor (HMD) vyjadřující efekt poškození srdce - depresivní vliv hypoxie, šoku a dalších faktorů na srdce (u nepoškozeného srdce HMD=1, při poškození HMD>1):

$$HR=(32.+40.*AUR+PRA*2.)*((HMD-1.)*.5+1.) \quad (\text{HD } 74)$$

Systolický objem je počítán z toku krve z levého srdce (QLO) děleného frekvencí (HR):

$$SVO=QLO/HR \quad (\text{HD } 75)$$

Účinek tahové relaxace velkých žil na reziduální venózní objem (VVS0)

Při zvýšení náplně venózního řečiště vlivem relaxace svaloviny velkých žil dochází ke zvětšení reziduálního objemu (naplňujícího venózní řečiště při nulovém tlaku). V modelu jsou uvažovány dva mechanismy tahové relaxace velkých žil, které se liší rychlostí reflexní odpovědi.

Výpočet dlouhé časové odezvy na náplň venózního řečiště (VVE) závisí na časové konstantě (SRK2=10 000) a koeficientu citlivosti odpovědi (SR2=8), (poznámka v původním Guytonově modelu z roku 72 bylo SR2=5, v roce 86 Guyton uvádí hodnotu SR2=8):

$$DVV6=((VVE-.3)*SR2-VV6)/SRK2 \quad (\text{HD } 76)$$

$$VV6=\int (DVV6) dt \quad (\text{HD } 77)$$

Výpočet kratší časové odezvy na náplň venózního řečiště (VVE) je obdobný - závisí na časové konstantě (SRK=60) a koeficientu citlivosti odpovědi (SR=1):

$$DVV7=(VVE-.3)*SR-VV7)/SRK \quad (\text{HD } 78)$$

$$VV7=\int (DVV7) dt \quad (\text{HD } 79)$$

Zpětnovazebný vliv volumoreceptorů v pravé srdeční síni

Stimulace volumoreceptorů v pravé srdeční síni ovlivňuje (tlumí) výdej antidiuretického hormonu – tento příspěvek stimulace atriálních receptorů na sekreci ADH je vyjádřen proměnnou AH7. Stimulace atriálních volumoreceptorů má dále vliv na reflexní relaxaci svaloviny velkých žil, což se projeví zvětšením reziduálního objemu žilního systému (ATRVFB – viz rovnice HD 21) a snížením rezistence v nesvalové i svalové části řečiště (ATTRFB – má vliv na koeficient R1 viz rovnice HD 46).

Nejprve se počítá nelineární závislost mezifaktoru AHZ na tlaku v pravé síni (PRA), pomocí funkční polynomické aproximace, s uvažováním citlivostního koeficientu (AH9=1.0):

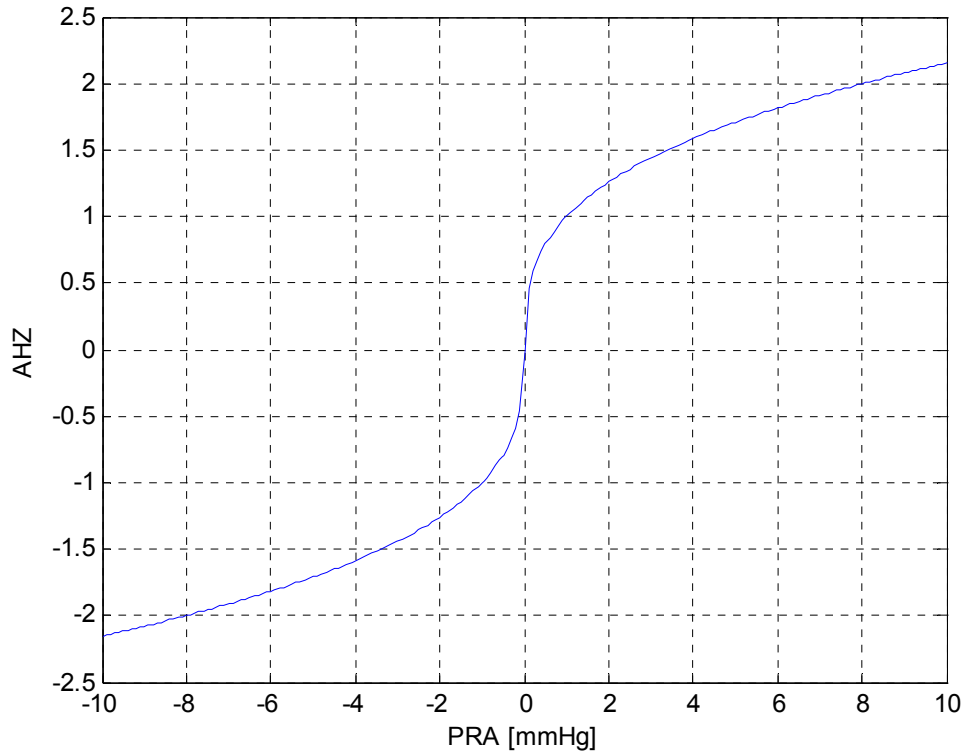
$$AH10=0.333 \quad (\text{HD } 80a)$$

$$AHZ2=(abs(PRA))^{AH10} \quad (\text{HD } 80b)$$

$$\text{když } PRA < 0, \text{ pak } AHZ2 = -AHZ2 \quad (\text{HD } 80c)$$

$$AHZ=AH9*AHZ2$$

(HD 81)



Výstupní hodnota vlivu podráždění atriálních volumoreceptorů (AH7) se počítá jako odchylka mezihodnoty AHZ od momentálně nastavené hodnoty klidového natažení volumoreceptorů (AHY). Nastavení "klidové aktivity" volumoreceptorů (AHY) se postupně adaptuje na déletrvajícím natažení – v modelu je to vyjádřeno integračním členem. Rychlost adaptace závisí na časová konstantě adaptace volumoreceptorů (AH11=1000):

$$DAHY=(AHZ-AHY)/AH11 \quad (HD 82)$$

$$AHY=\int (DAHY) dt \quad (HD 83)$$

$$AH7=(AHZ-AHY) \quad (HD 84)$$

Poznámka: V původním klasickém Guytonově modelu z roku 1972 se hodnota AHZ počítala jako lineárně závislá na PRA ($AHZ=0.2*PRA$) a hodnota časové konstanty AH11 byla 10000/7.

Uplatnění vlivu volumoreceptorů v pravé síni na změnu reziduálního objemu systémového venózního řečiště (ATRVFB – viz rovnice HD 21) se počítá z hodnoty vlivu podráždění volumoreceptorů (AH7) v závislosti na citlivostním koeficientu (ATRVFBM). Hodnotu citlivostního koeficientu Guyton v roce 86 uvádí u normálních jedinců jako nulovou – tj. prakticky se tento vliv normálně neuplatní. Z důvodů utlumení kmitání v systému při výpočtu hodnoty ATRVFB ještě zavádíme tlumící integrační člen.

$$ATRVFB0=ATRVFBM*AH7 \quad (HD 85a)$$

$$D\text{ATRVFB}=(\text{ATRVFB}_0-\text{ATRVFB})\cdot 0.1 \quad (\text{HD } 85\text{b})$$

$$\text{ATRVFB}=\int (\text{D}\text{ATRVFB}) dt \quad (\text{HD } 85\text{c})$$

Obdobně, uplatnění vlivu atriálních volumoreceptorů na reflexní změnu rezistence systémového cévního řečiště nesvalových tkání (ATRRFB – viz rovnice HD 46) závisí na citlivostním koeficientu (ATRRFBM)- Jeho hodnotu ale také Guyton v roce 86 uvádí u normálních jedinců jako nulovou – prakticky se tedy tento vliv normálně neuplatní. Hodnota multiplikačního koeficientu ATRRFB v rovnici HD 46 je ve jmenovateli a nesmí být záporná, proto zde ještě zavádíme kontrolu na podkročení hodnoty 0.1 (kdz, viz rovnice HD 46 vlivem reflexu nesmí se zmenšit rezistence více než desetkrát) :

$$\text{ATRRFB}=\text{ATRRFBM}\cdot \text{AH}7+1.0 \quad (\text{HD } 86\text{a})$$

$$\text{když } \text{ATRRFB}<0.1 \text{ pak } \text{ATRRFBM}=0.1 \quad (\text{HD } 86\text{b})$$

Uplatnění hypertrofie srdce a poškození srdce tkáňovou hypoxií

Inotropní vliv hypertrofie pravého srdce (HPR), vyjádřený jako relativní poměr k normě (který se uplatňuje v rovnici HD 67) závisí především na dlouhodobém vlivu tlaku v plicnici (PPA), resp. na jeho poměru k normě, na bazální inotropii pravého srdce, vyjádřené jako poměr k normě (HSR) – čím větší je bazální inotropie, tím menší bude sklon k hypertrofii (HSR je vstupní parametr modelu). Dalším faktorem, který se zde uplatňuje je minutový průtok srdeční (QAO), přesněji řečeno, jeho poměr k normě. Multiplikací těchto reálných faktorů dostaneme:

$$\text{PP3}=(\text{PPA}/15)\cdot (\text{QAO}/5)/\text{HSR}=\text{PPA}\cdot \text{QAO}/\text{HSR}/75 \quad (\text{HD } 87)$$

Cílový stupeň hypertrofie (HPR1) je pak určován na citlivostním exponentem (Z13=0.625):

$$\text{HPR1}=\text{PP3}^{\text{Z13}} \quad (\text{HD } 88)$$

Hypertrofie se rozvíjí pomalu, časová konstanta je zde 57600 min:

$$\text{D}\text{HPR}=(\text{HPR1}-\text{HPR})/57600 \quad (\text{HD } 89)$$

$$\text{HPR}=\int (\text{D}\text{HPR}) dt \quad (\text{HD } 90)$$

Obdobně, inotropní vliv hypertrofie levého srdce (HPL), vyjádřený jako relativní poměr k normě (který se uplatňuje v rovnici HD 44) závisí především na dlouhodobém vlivu systémového arteriálního tlaku (PA), resp. na jeho poměru k normě, na bazální inotropii levého srdce, vyjádřené jako poměr k normě (HSL) – čím větší je bazální inotropie, tím menší bude sklon k hypertrofii (HSL je vstupní parametr modelu). Dalším faktorem, který se zde uplatňuje je minutový průtok srdeční (QAO), přesněji řečeno, jeho poměr k normě. Multiplikací těchto reálných faktorů dostaneme:

$$\text{PA4}=(\text{PA}/100)\cdot (\text{QAO}/5)/\text{HSL}=\text{PA}\cdot \text{QAO}/\text{HSL}/500 \quad (\text{HD } 91)$$

Cílový stupeň hypertrofie (HPL1) je pak určován na citlivostním exponentem (Z13=0.625):

$$\text{HPL1}=\text{PA4}^{\text{Z13}} \quad (\text{HD } 92)$$

Hypertrofie se rozvíjí pomalu, časová konstanta je zde 57600 min:

$$DHPL=(HPL1-HPL)/57600 \quad (\text{HD } 93)$$

$$HPL=\int (DHPL) dt \quad (\text{HD } 94)$$

Čerpací funkce myokardu může být ovlivněna hypoxií – depresivní vliv tkáňové hypoxie na čerpací funkci srdce je vyjádřena multiplikačním faktorem HMD (viz rovnice HD 44, HD 67, HD 74), jeho hodnota je normálně 1, při hypoxii může být menší než 1. Pokud tenze kyslíku v nesvalových tkáních (POT) poklesne pod 5 torrů, hodnota HMD se bude snižovat – integrační člen v rovnici HD 96 je ohraničen shora jedničkou (a zdola nulou):

$$DHM=(POT-5.0)*0.0025 \quad (\text{HD } 95)$$

$$HMD = \int_0^1 (DHM) dt \quad (\text{HD } 96a)$$

$$\text{když } HMD > 1, \text{ pak } HMD = 1 \quad (\text{HD } 96b)$$

$$\text{když } HMD < 0, \text{ pak } HMD = 0 \quad (\text{HD } 96c)$$

Výpočet středního cirkulačního plicního tlaku a počátečních hodnot objemů jednotlivých částí krevního řečiště

Nejprve spočteme celkový reziduální objem roztahující cévy, ale ještě nezvyšující tlak (total unstressed volume) (VT0) jako součet reziduálních objemů krve v plicních žilách a levé síni (VLA0), v plicním arteriálním řečišti (včetně pravé komory) (VPA0), v pravé síni (VRA0) v žilním systémovém řečišti (VVS0) a v systémovém arteriálním řečišti (včetně levé komory) (VAS0):

$$VT0=VLA0+VPA0+VRA0+VVS0+VAS0 \quad (\text{HD } 97)$$

Z celkového objemu krve (VB) pak spočítáme celkový objem krve napínající cévy (VE0):

$$VE0=VB-VT0 \quad (\text{HF } 98)$$

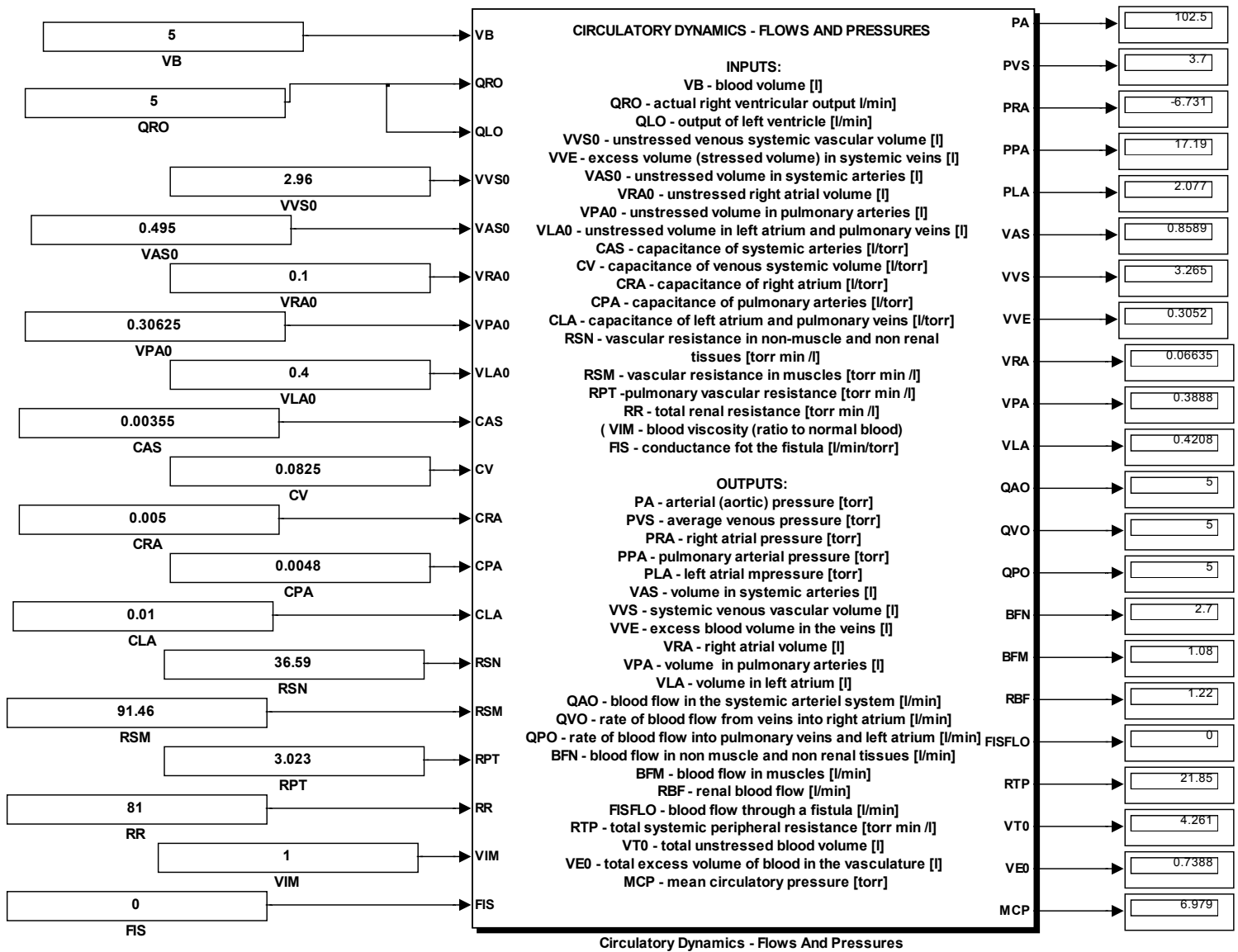
Z celkového objemu roztahující cévy a z poddajností levé síně a plicních žil (CLA), z poddajnosti plicních artérií (CPA), z poddajnosti pravé síně (CRA), z poddajnosti venózního systémového řečiště (CV) a z poddajnosti systémového arteriálního řečiště (CAS) můžeme vypočítat střední cirkulační plicní tlak (mean circulatory pressure), který se ustanoví v krevním řečišti při zástavě oběhu (tato rovnice je výsledkem řešení soustavy rovnic (HD 98) a (HD 99) a rovnic $MCP=VE_i/C_i$, kde VE_i a C_i jsou příslušné objemy náplní jednotlivých částí krevního řečiště roztahující cévy a příslušné poddajnosti):

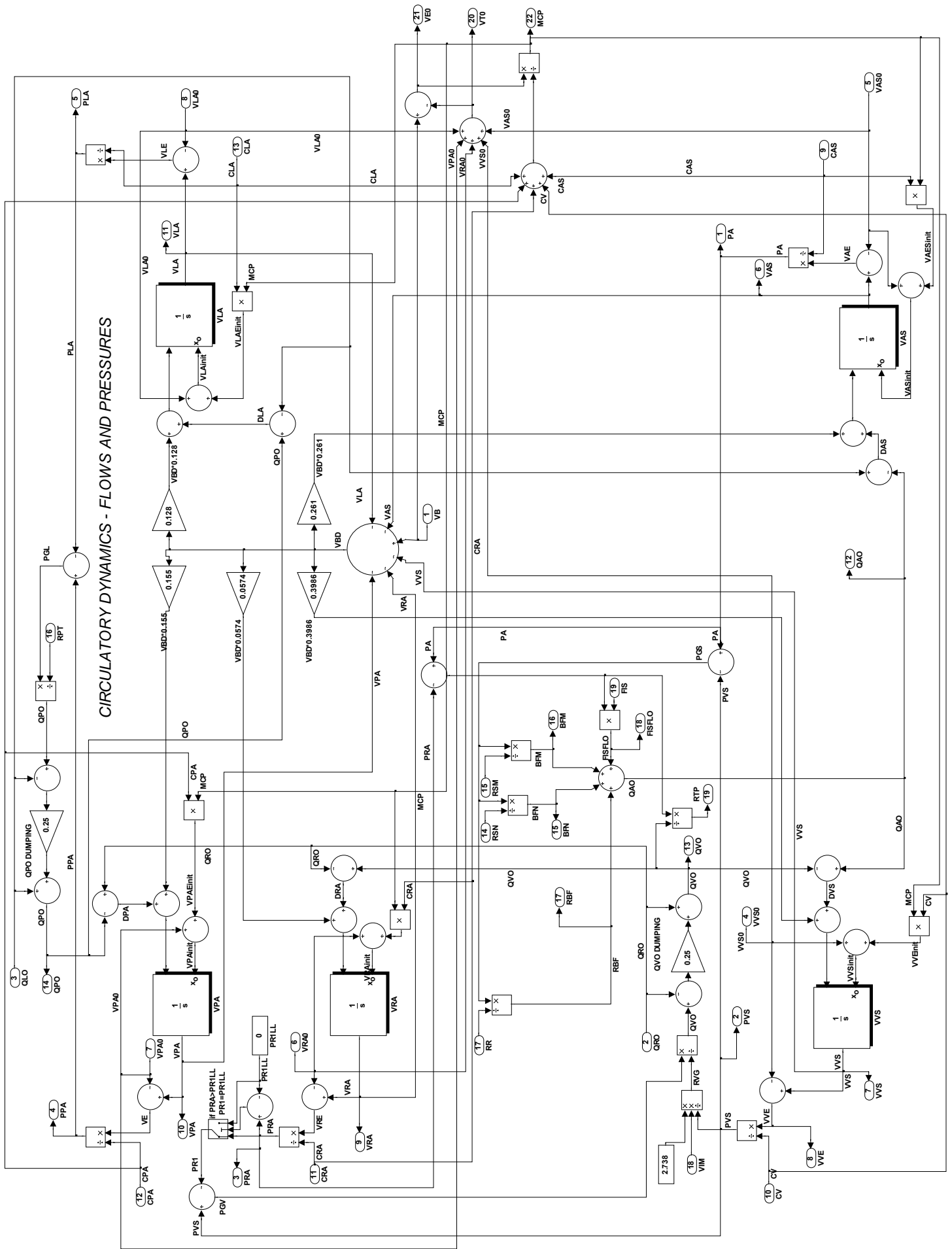
$$MCP=VE0/(CLA+CPA+CRA+CV+CAS) \quad (\text{HD } 99)$$

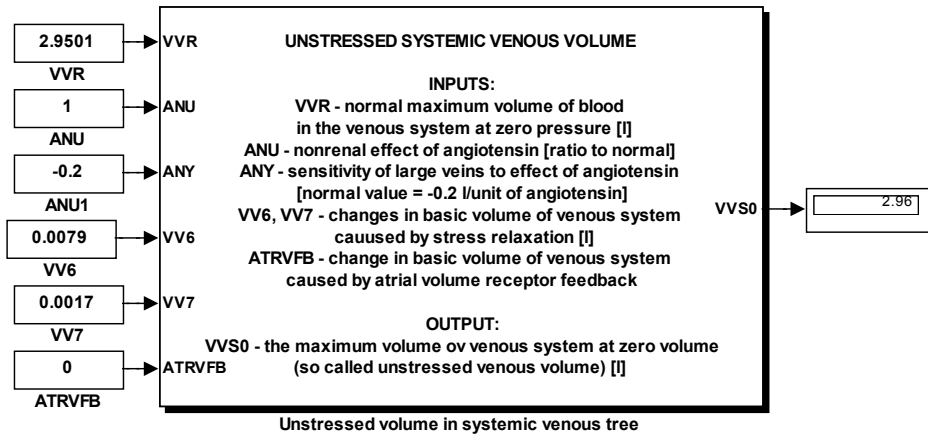
Nakonec vypočítáme objemy krve v jednotlivých částech krevního řečiště po zástavě oběhu, když se v celém krevním řečišti ustaví střední cirkulační plicní tlak a krev se rozděluje do jednotlivých částí krevního řečiště podle příslušných poddajností. Vypočítáme počáteční objem krve v arteriálním systémovém řečišti, včetně levé komory (VASinit), ve venózním systémovém řečišti (VVSinit), v pravé síni (VRAinit), v plicních artériích včetně pravé komory (VPAinit) a v levé síni a plicních žilách (VLAinit). Tyto hodnoty použijeme jako počáteční hodnoty v integračních členech v rovnicích (HD 08, HD 18, HD 27, HD 34, HD 40)⁵:

⁵ Toto nastavení počátečních hodnot vychází z podmínek nulového minutového průtoku, kdž všechny tlaky v cévním řečišti jsou rovny střednímu cirkulačnímu plicnímu tlaku MCP. Je možná i druhá alternativa – nastavení k hodnotám normativních tlaků.

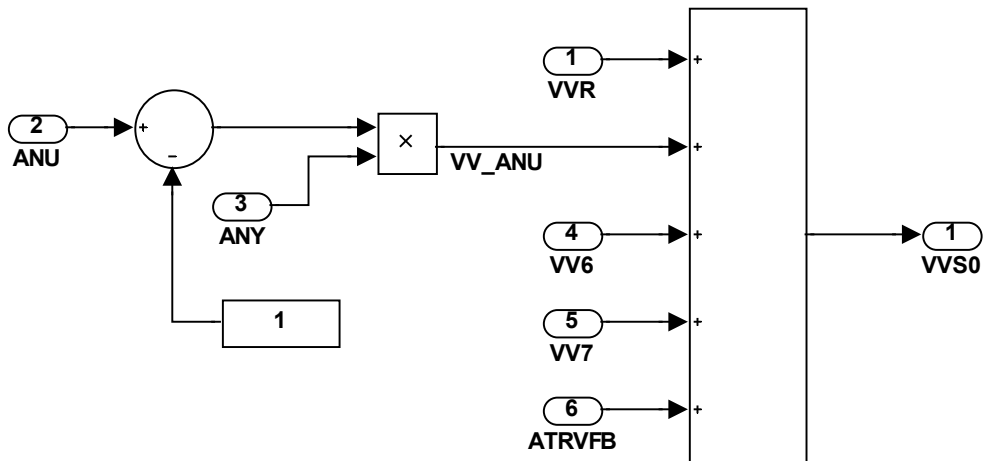
$VAS_{init} = VAS_0 + MCP * CAS$	(HD 100)
$VVS_{init} = VVS_0 + MCP * CV$	(HD 101)
$VRA_{init} = VRA_0 + MCP * CRA$	(HD 102)
$VPA_{init} = VPA_0 + MCP * CPA$	(HD 103)
$VLA_{init} = VLA_0 + MCP * CLA$	(HD 104)

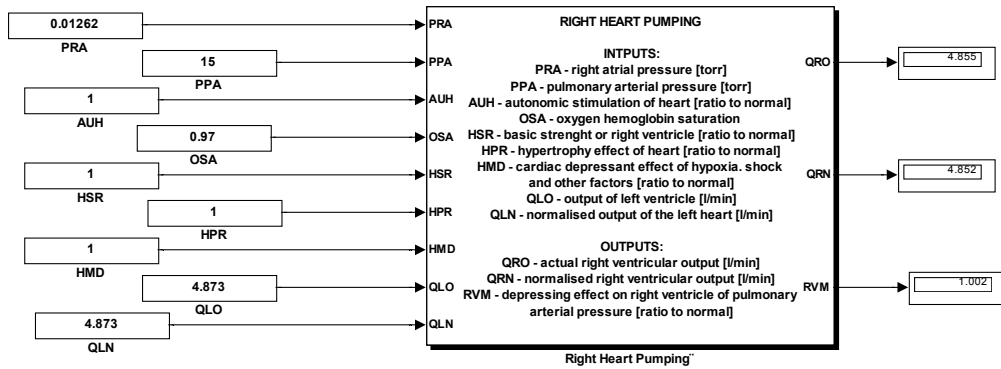




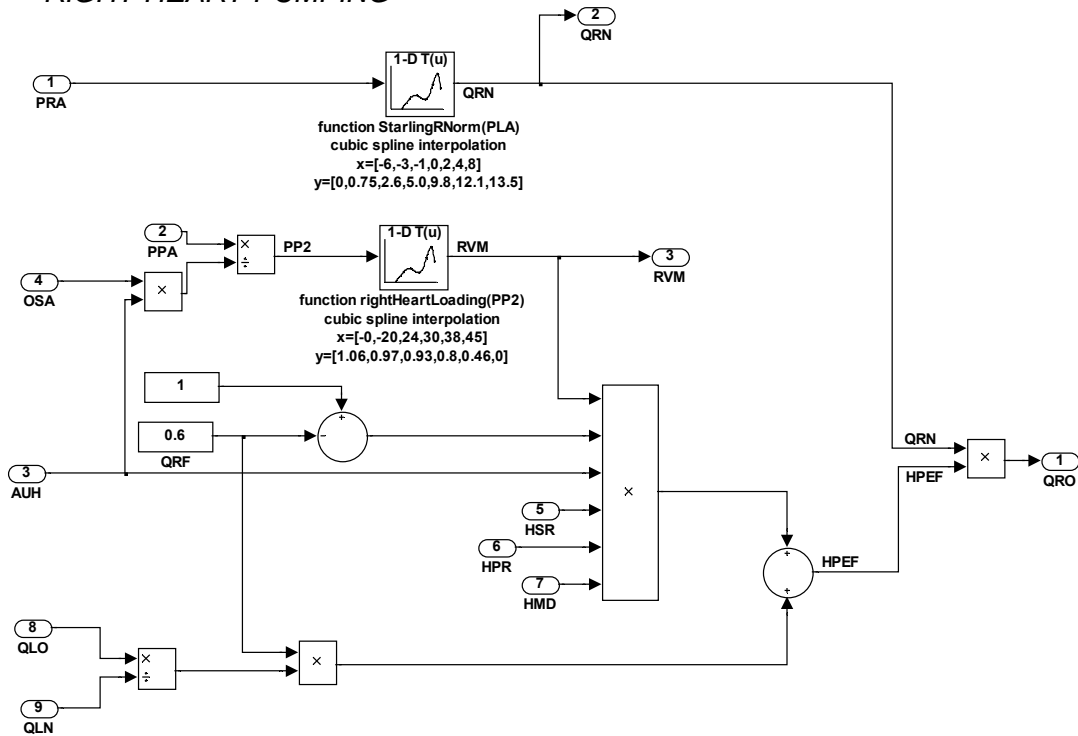


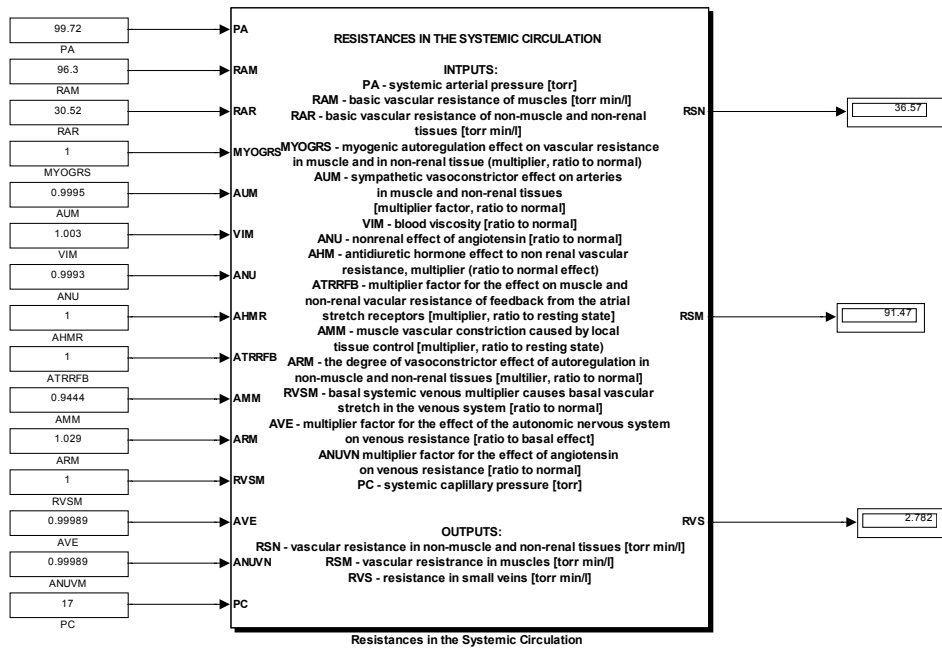
UNSTRESSED VOLUME IN SYSTEMIC VENOUS TREE



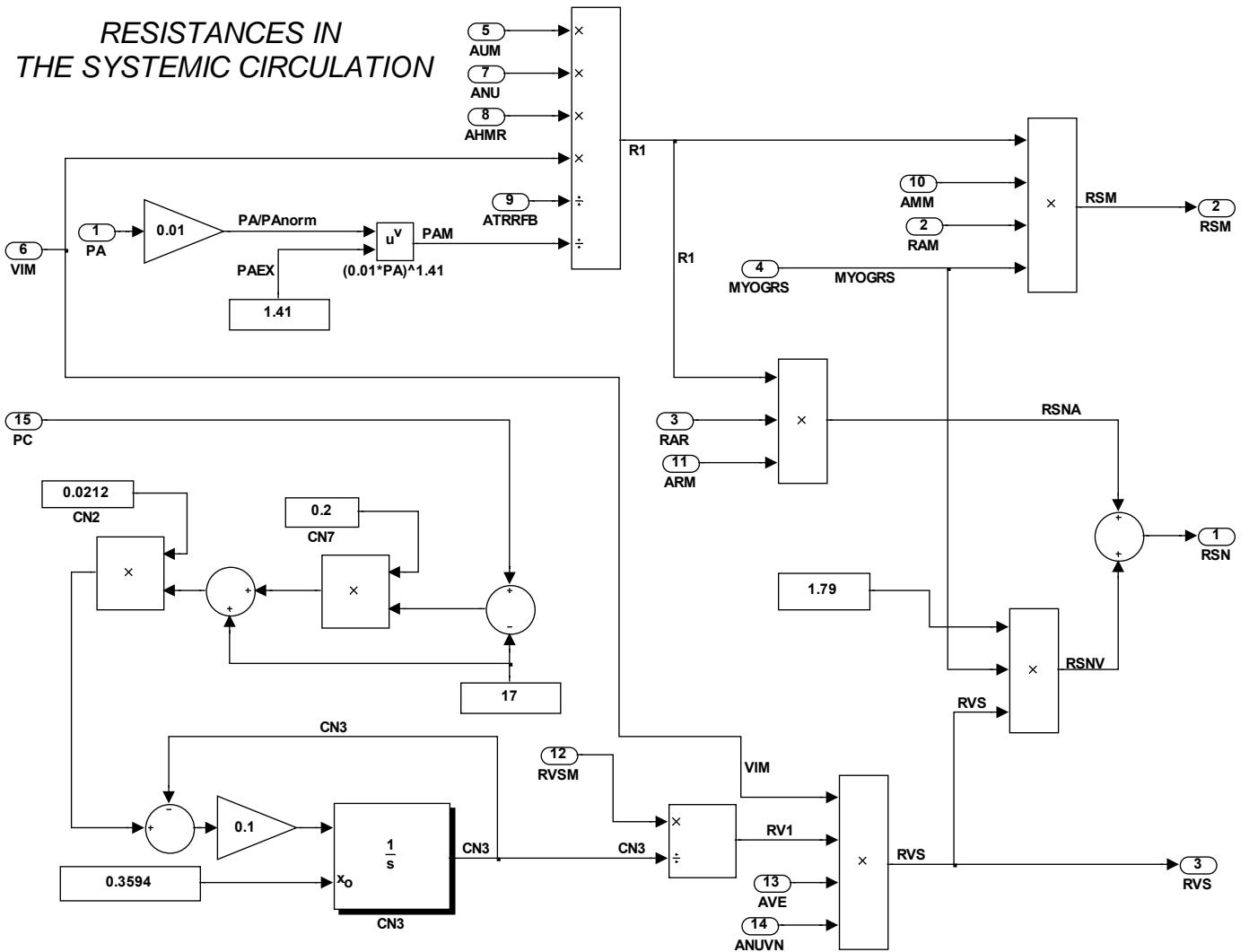


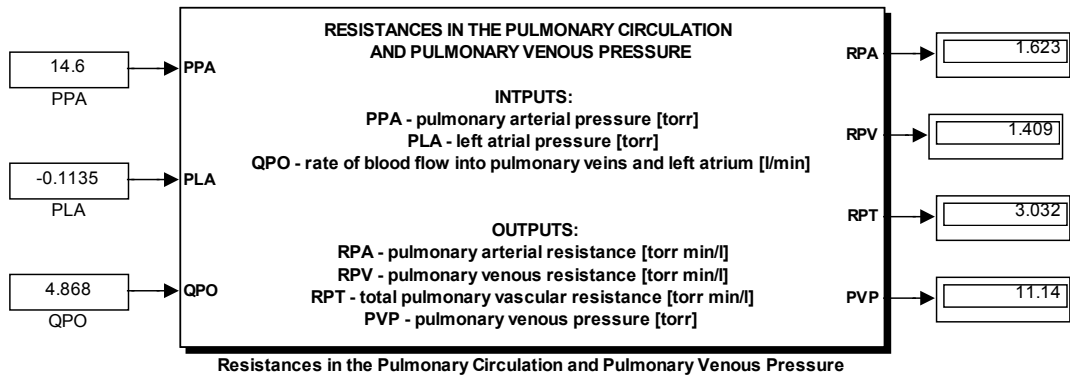
RIGHT HEART PUMPING



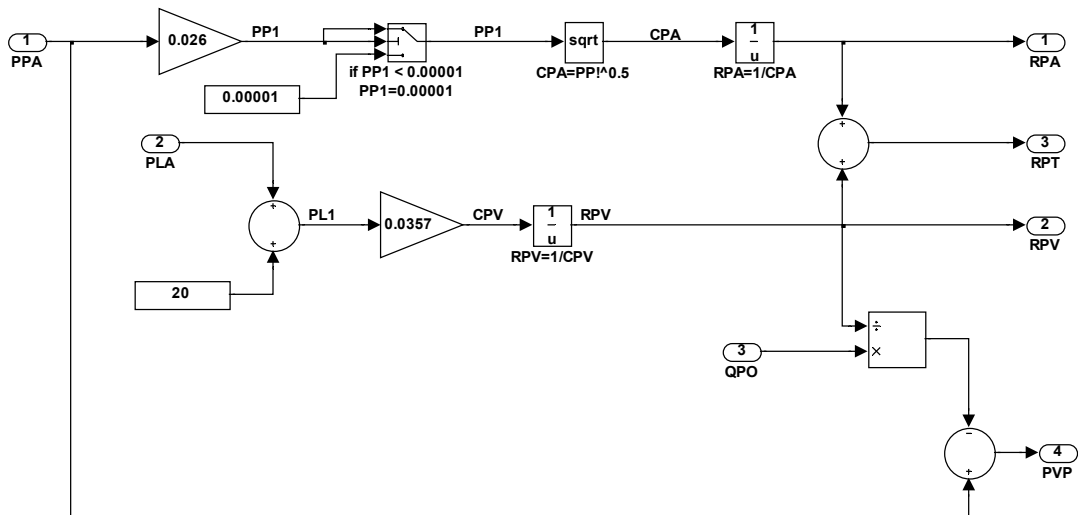


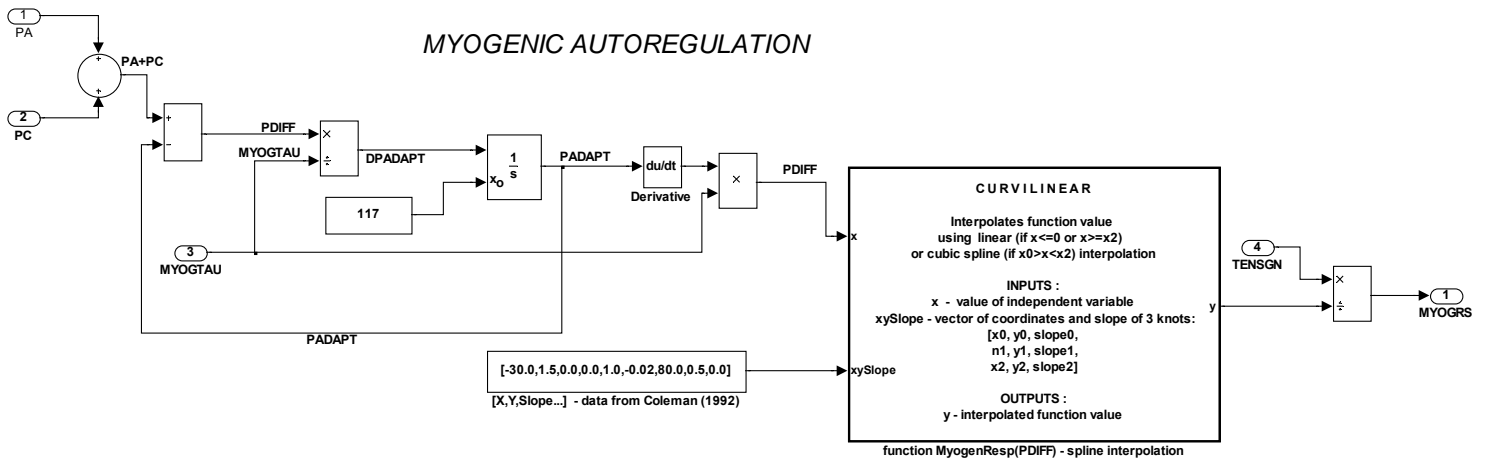
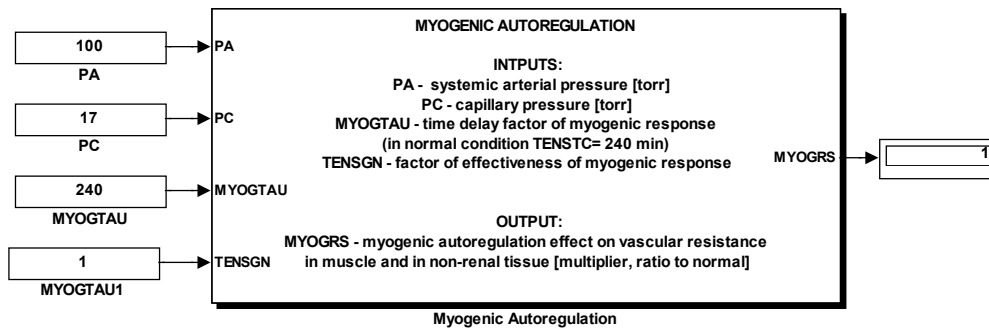
RESISTANCES IN THE SYSTEMIC CIRCULATION

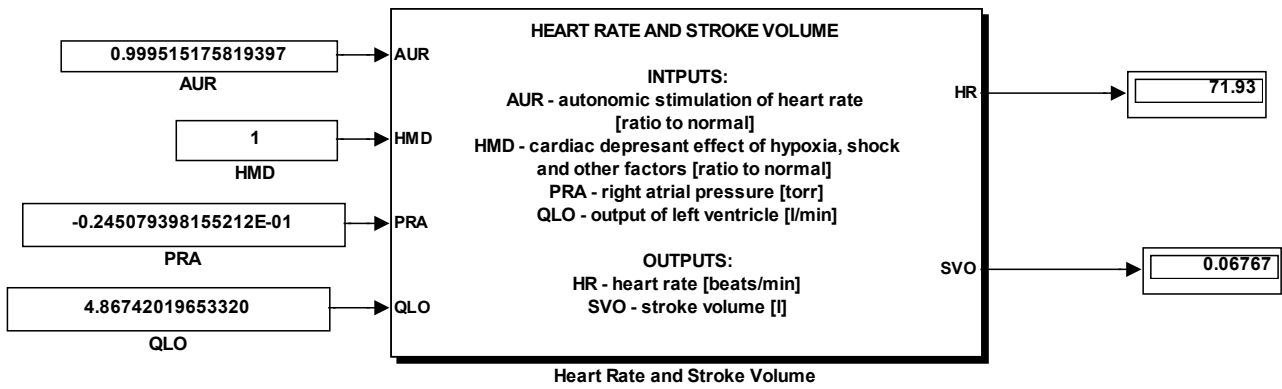




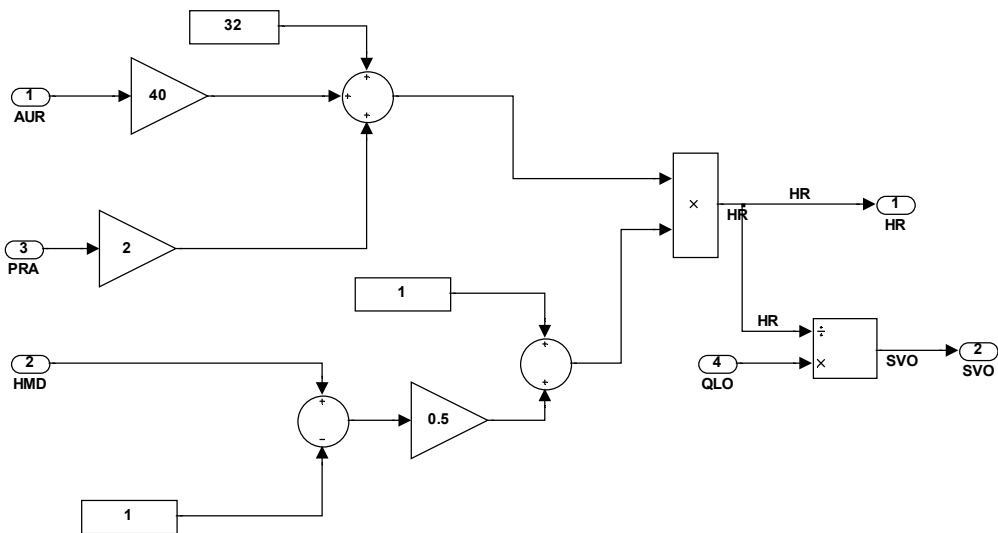
RESISTANCES IN THE PULMONARY CIRCULATION AND PULMONARY VENOUS PRESSURE

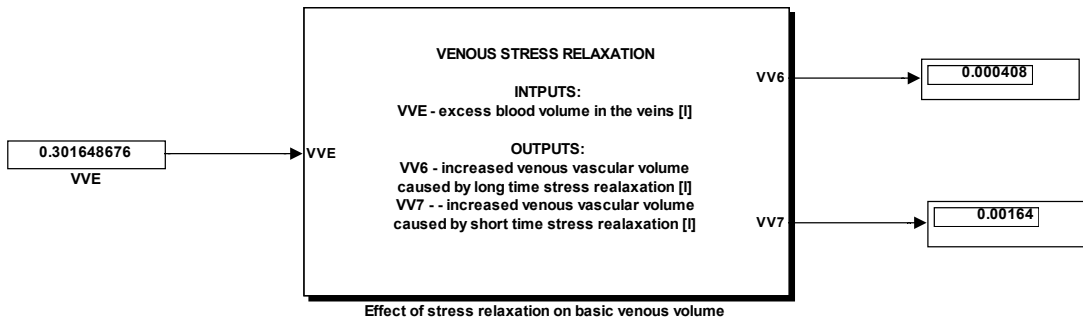




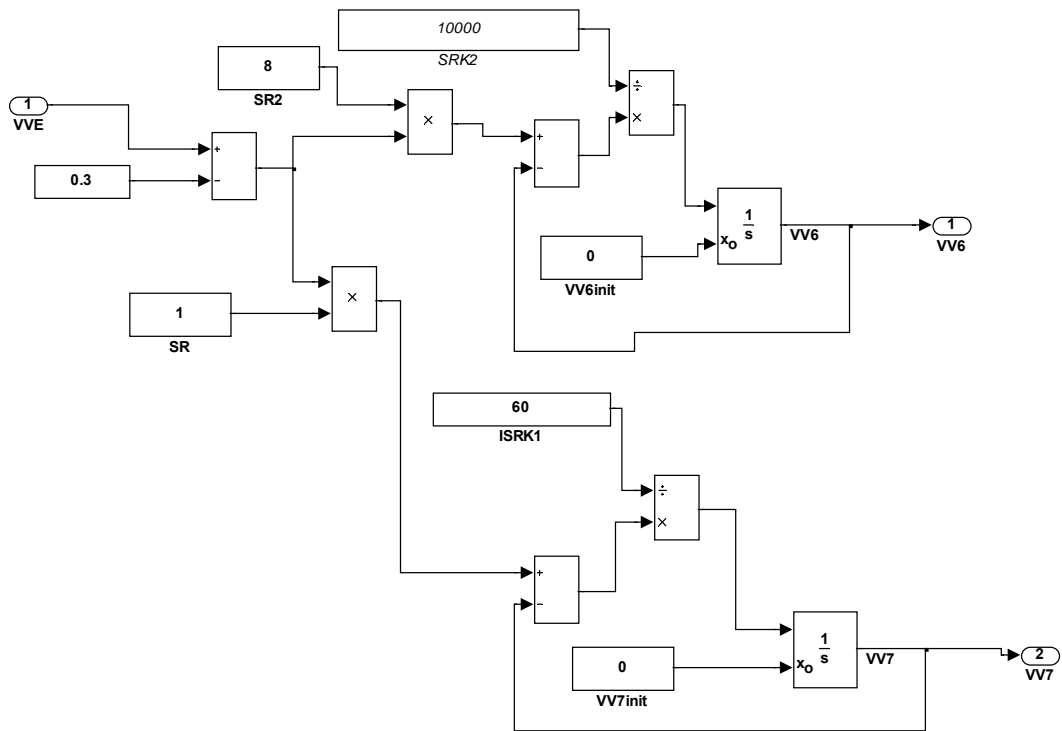


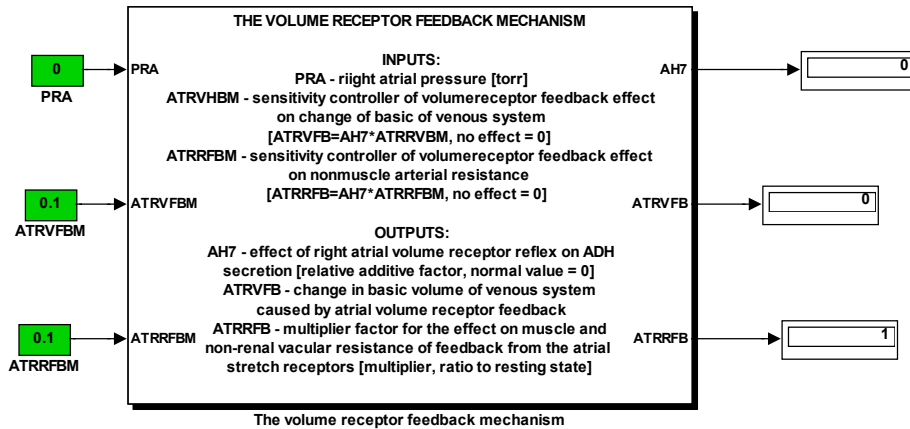
HEART RATE AND STROKE VOLUME



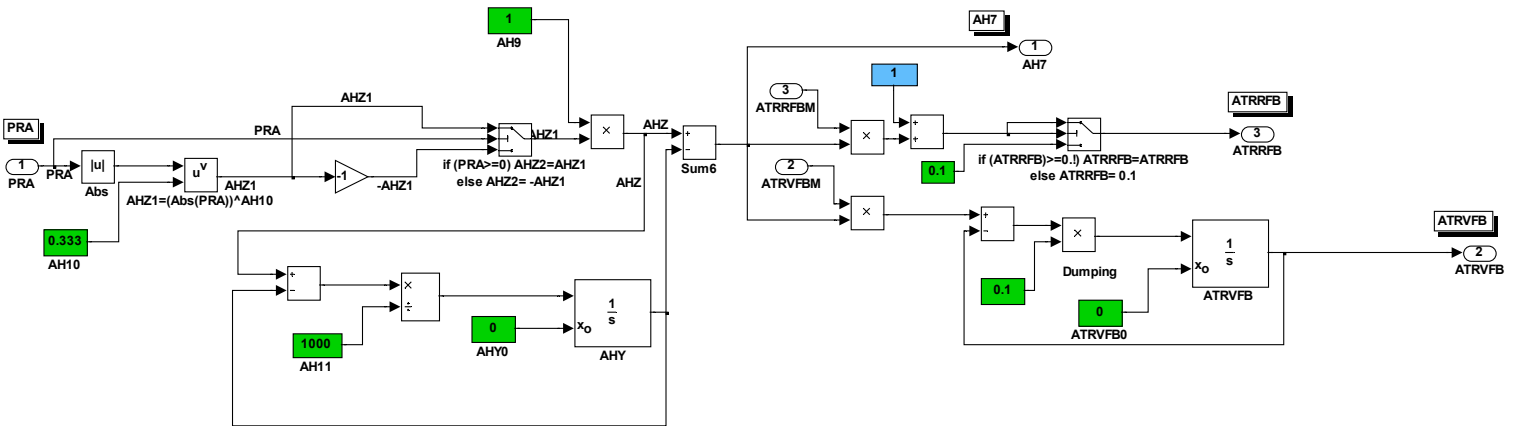


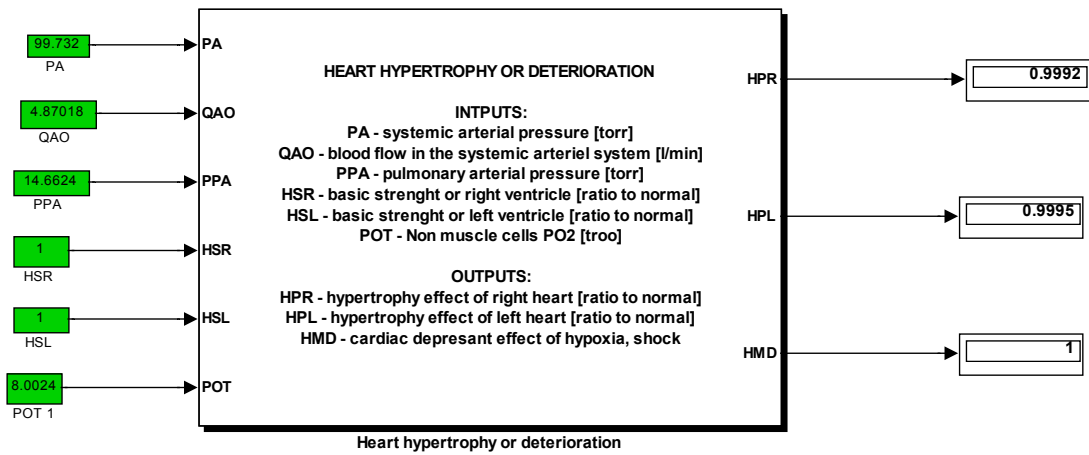
EFFECT OF STRESS RELAXATION ON BASIC VENOUS VOLUME



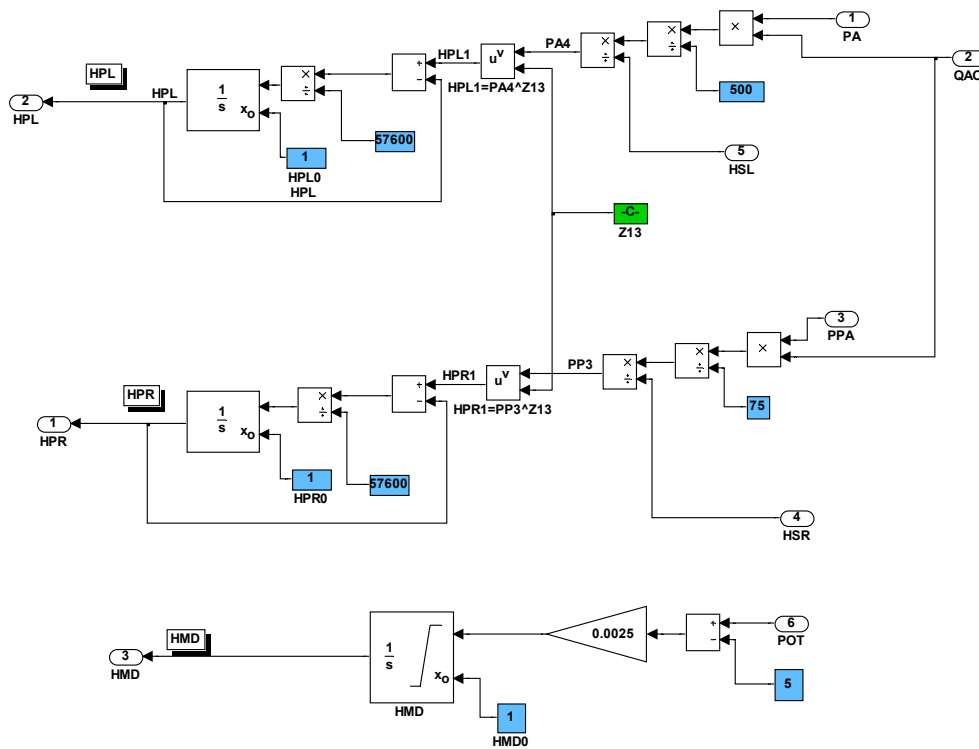


THE VOLUME RECEPTOR FEEDBACK MECHANISM





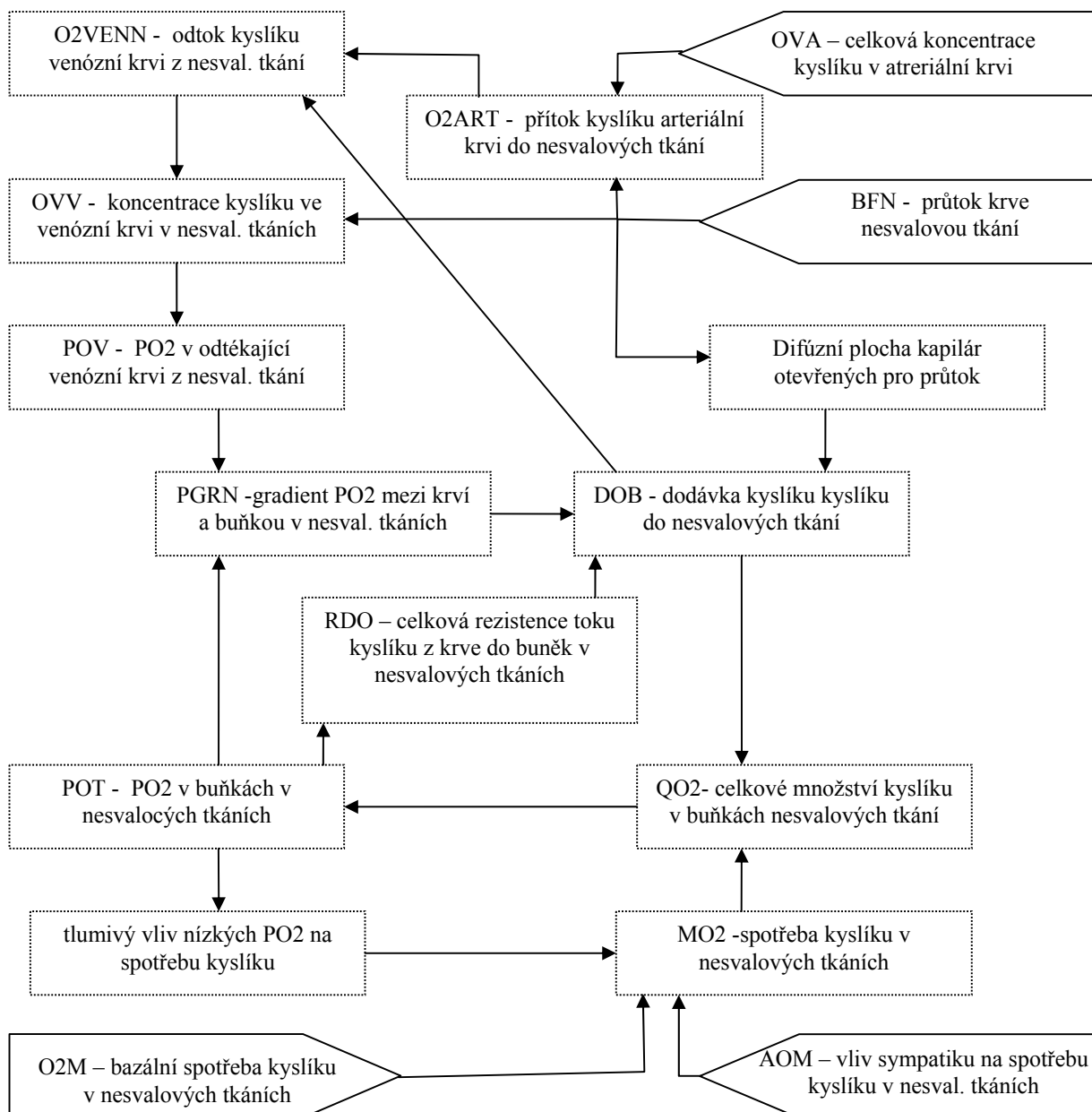
HEART HYPERTROPHY OR DETERIORATION



DODÁVKA KYSLÍKU DO TKÁNÍ

Tkáně jsou z hlediska dodávky kyslíku rozděleny na svalové a nesvalové a dodávka kyslíku do každé z nich je počítána zvlášť. Dodávky kyslíku jsou počítány z celkových koncentrací kyslíku v arteriální krvi, z průtoků a ze spotřeby kyslíku která může být utlumována nízkou tkáňovou tenzí kyslíku.

Dodávka kyslíku do nesvalových tkání



Tok kyslíku v arteriální krvi se počítá z toku krve nesvalovou tkání (BFN) z celkové koncentrace kyslíku v arteriální krvi (OVA):

$$O2ART=BFN*OVA \quad (OD 01)$$

Tok kyslíku odtékající z nesvalových tkání počítá z toku kyslíku přitékajícím v arteriální krvi (O2ART) po odečtení rychlosti dodávaného kyslíku do tkání (DOB):

$$O2VENN=O2ART-DOB \quad (OD 02)$$

Z toku kyslíku ve venózní krvi a z krevního průtoku zjistíme koncentraci kyslíku ve venózní krvi odtékající z nesvalových tkání

$$OVV=O2VENN/BFN \quad (OD 03)$$

Podělíme-li tuto koncentraci hematokritem (HK, vyjádřeným v procentech), získáme koncentraci kyslíku na litr erytrocytů, a podělením kyslíkovou kapacitou krve můžeme přibližně zjistit saturaci hemoglobinu kyslíkem (v procentech) v odtékající venózní krvi od nesvalových tkání OSV1 – při tomto výpočtu Guyton zanedbával rozpuštěný kyslík:

$$OSV1=O2VENN/BFN/HM/5 \quad (OD 04)$$

Pro prevenci oscilací při prudkých změnách saturace se zavádí tlumení pomocí integrace a tlumivého koeficientu (Z7) – hodnota tohoto koeficientu Z7=5:

$$DOSV=(OSV1-OSV)/Z7 \quad (OD 05)$$

$$OSV=\int (DOSV) dt \quad (OD 06)$$

Výpočet parciálního tlaku kyslíku v odtékající venózní krvi (POV) je počítán podle linearizovaného sklonu počáteční části saturační křivky hemoglobinu:

$$POV=OSV*57.14 \quad (OD 07)$$

Gradient parciálních tlaků kyslíku mezi venózní (nebo odtékající kapilární) krví a tkáněmi (PGRN) se v modelu bere jako rozdíl mezi tenzí kyslíku ve venózní krvi (POV) a tenzí kyslíku v buňkách (POT):

$$PGRN=POV-POT \quad (OD 09)$$

Dodávka kyslíku do tkání (DOB) je přímo úměrná gradientu parciálních tlaků kyslíku (PGRN) a difúzní ploše kapilár – ta je úměrná krevnímu průtoku (BFN). Koeficient (PN5=960) vyjadřuje vliv difúzní plochy kapilár, hustoty kapilární sítě apod.. Dodávka kyslíku je nepřímo úměrná rezistenci toku kyslíku mezi kapilárami a buňkami (v této rezistenci je skryta i difúzní dráha):

$$DOB=PGRN*BFN*PN5/RDO \quad (OD 10)$$

Rychlost změny množství kyslíku v tkáních se rovná rozdílu mezi přítokem kyslíku z krve (DOB) a jeho metabolickou spotřebou (MO2):

$$DO2N=DO2-MO2 \quad (OD 11)$$

Celkové množství kyslíku (QO2) v buňkách nesvalové tkáně pak bude:

$$QO2=\int DO2N dt \quad (OD 12)$$

Parciální tlak kyslíku v nesvalových tkáních (POT) se počítá z celkového množství rozpuštěného kyslíku v tkáních:

$$POT=QO2*0.00333 \quad (OD 13)$$

Výpočet rezistence toku kyslíku z kapilár do buněk (RDO) – rezistence v sobě zahrnuje i difúzní dráhu. Rezistence je zhruba kubicky závislá na tkáňovém pO₂, protože se při výpočtu se bere v úvahu i zvýšení denzity kapilár při nízkých hodnotách tenze kyslíku (POT), kdy dochází k otevření většího množství kapilár, snižuje se proto difúzní dráha a tím i hodnota rezistence toku kyslíku. Sensitivita je určována exponentem (EP=3) a hraniční hodnotou (RDOMin=50):

$$RDO=POT^{EP} \quad (OD 14a)$$

$$\text{když } RDO < RDOMIN, \text{ pak } RDO=RDOMin \quad (OD 14b)$$

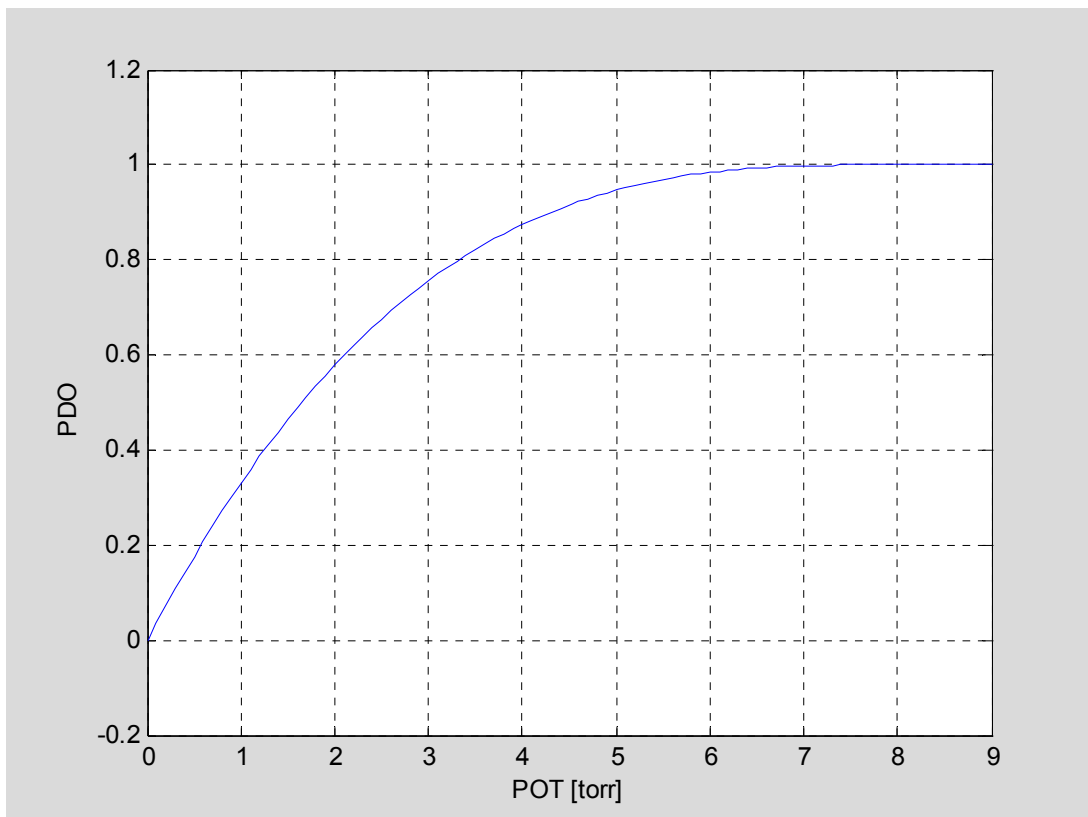
Spotřeba kyslíku v nesvalových tkáních (MO₂) je ovlivňována stimulací sympatikem a může být utlumována nízkou tenzí kyslíku v tkáních. Při výpočtu spotřeby kyslíku v nesvalových tkáních (MO₂) proto multiplikační faktor vyjadřující tuto závislost (AOM) spolu s multiplikačním faktorem vyjadřujícím tlumivý vliv nízkých tenzí kyslíku na spotřebu kyslíku (PDO) násobí bazální spotřebu kyslíku v nesvalových tkáních (O_{2M}):

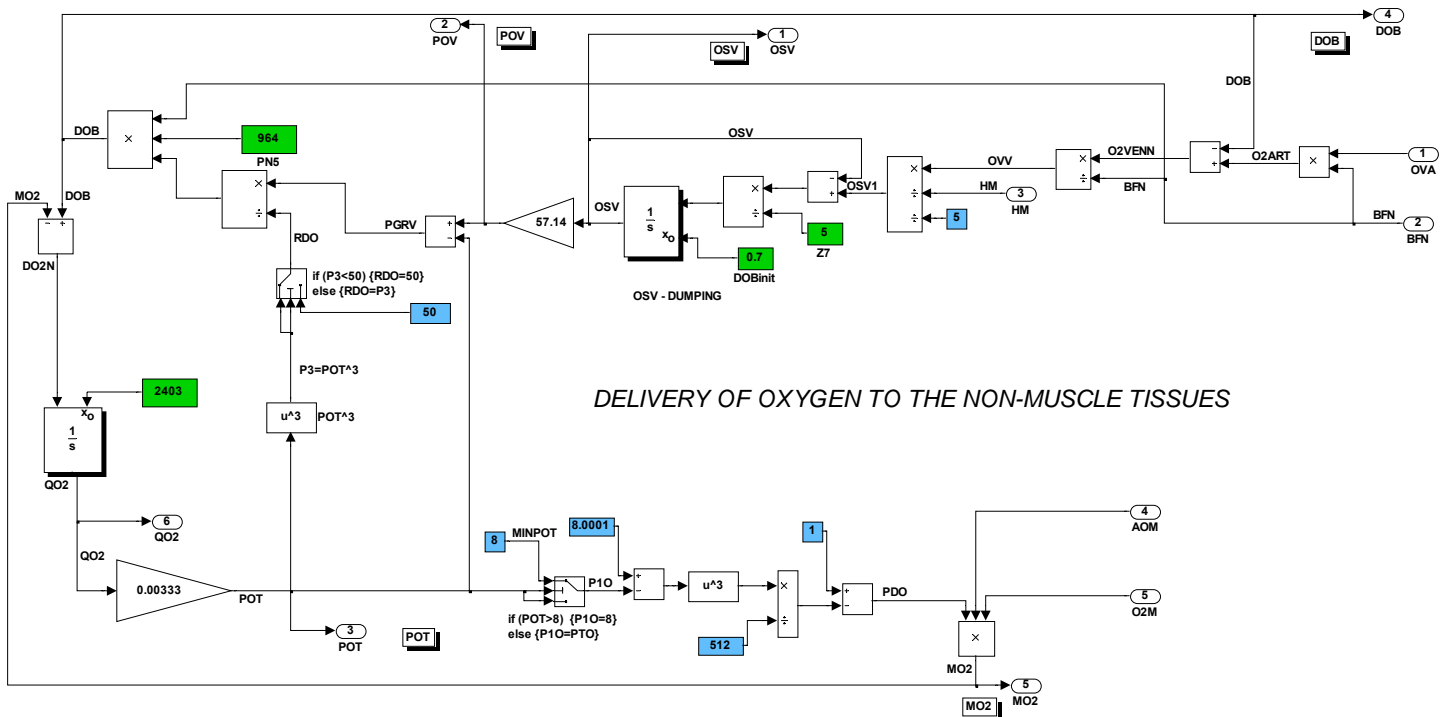
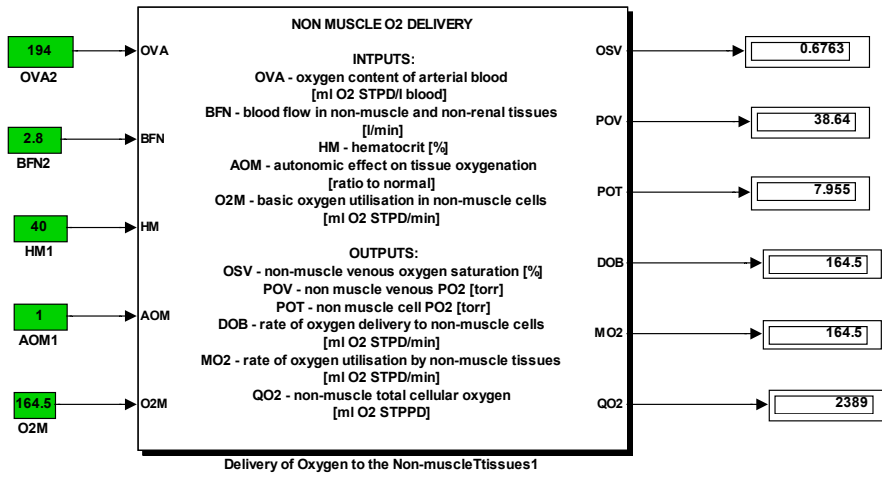
$$MO2=AOM*PDO*O2M \quad (OD15)$$

Spotřeba kyslíku v nesvalových tkáních klesá, pokud tenze kyslíku v tkáni poklesne pod určitou prahovou hodnotu (v modelu je uvažováno 8 torrů). Multiplikační faktor (PDO), vyjadřující vliv nízké tkáňové tenze kyslíku (POT) na spotřebu kyslíku se při tenzích kyslíku nad 8 torrů rovná jedné, při poklesu kyslíku postupně klesá k nule:

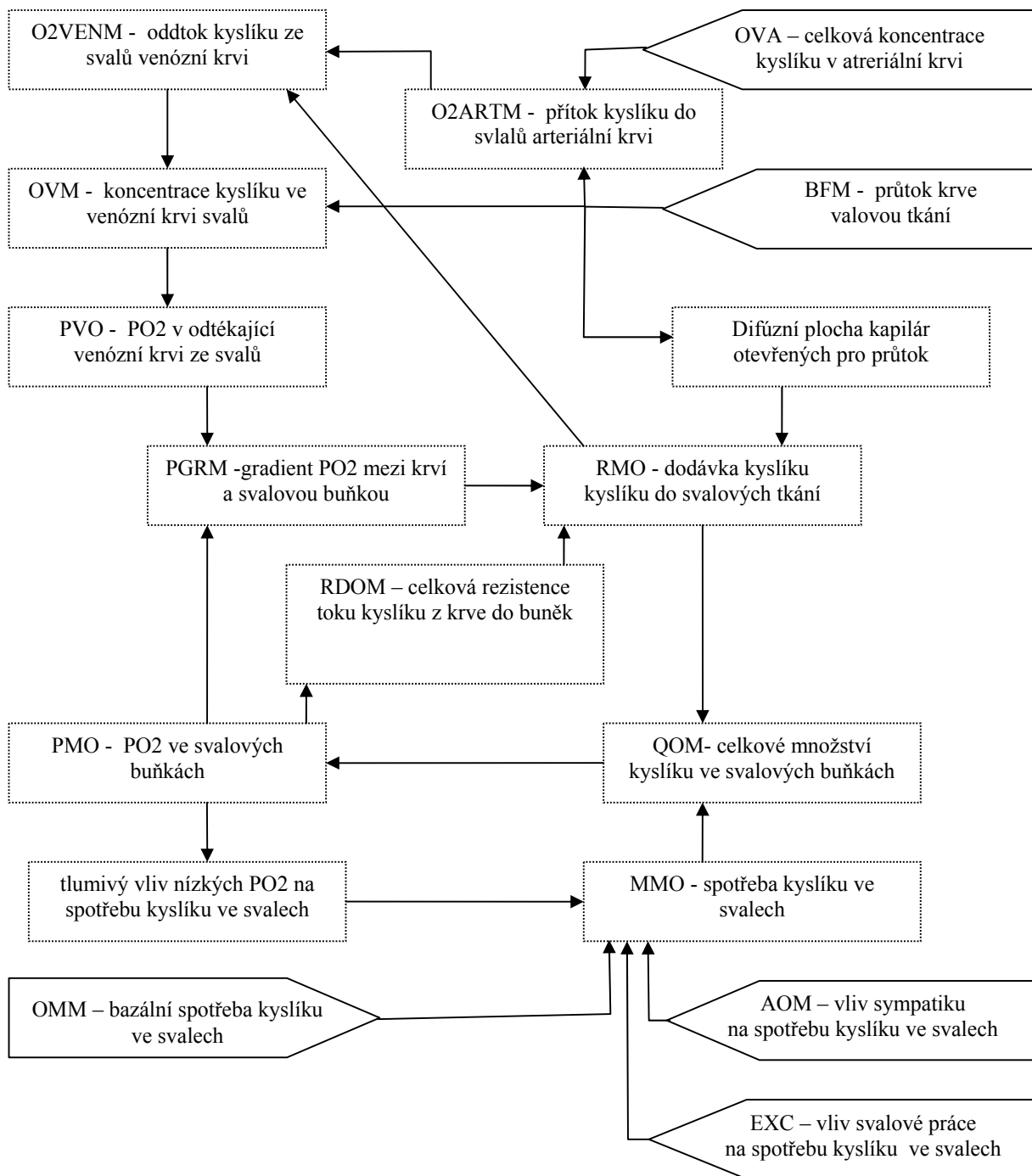
$$\text{když } (POT > 8.0) \text{ } P1O=8.0 \text{ jinak } P1O=POT \quad (OD 16a)$$

$$PDO=1.-(8.0001-P1O)^3/512.0 \quad (OD 16b)$$





Dodávka kyslíku do svalů



Tok kyslíku v arteriální krvi do svalů ($O2ARTM$) se počítá z toku krve svalovou tkání (BFM) z celkové koncentrace kyslíku v arteriální krvi (OVA):

$$O2ARTM = BFM * OVA \quad (OD 17)$$

Tok kyslíku odtékající ze svalových tkání ($O2VENM$) počítá z toku kyslíku přitékajícím v arteriální krvi ($O2ARTM$) po odečtení rychlosti dodávaného kyslíku do svalů (RMO):

$$O2VENM = O2ARTM - RMO \quad (OD 18)$$

Z toku kyslíku ve venózní krvi a z krevního průtoku zjistíme koncentraci kyslíku ve venózní krvi odtékající z svalů:

$$OVM = O2VENM / BFM \quad (OD 19)$$

Podělíme-li tuto koncentraci hematokritem (HK , vyjádřeným v procentech), získáme koncentraci kyslíku na litr erytrocytů, a podělením kyslíkovou kapacitou krve můžeme přibližně zjistit saturaci hemoglobinu kyslíkem (v procentech) v odtékající venózní krvi od svalů $OVS1$ – při tomto výpočtu Guyton zanedbával rozpuštěný kyslík:

$$OVS1 = O2VENM / BFM / HM / 5 \quad (OD 20)$$

Pro prevenci oscilací při prudkých změnách saturace se zavádí tlumení pomocí integrace a tlumivého koeficientu ($Z6$) – hodnota tohoto koeficientu $Z6=5$:

$$DOVS = (OVS1 - OVS) / Z6 \quad (OD 21)$$

$$OSV = \int DOVS dt \quad (OD 22)$$

Výpočet parciálního tlaku kyslíku v odtékající venózní krvi (PVO) je počítán podle linearizovaného sklonu počáteční části saturační křivky hemoglobinu:

$$PVO = OVS * 57.14 \quad (OD 23)$$

Gradient parciálních tlaků kyslíku mezi venózní (nebo odtékající kapilární) krví a svalovou tkání ($PGRM$) se v modelu bere jako rozdíl mezi tenzí kyslíku ve venózní krvi (PVO) a tenzí kyslíku ve svalových buňkách (PMO):

$$PGRM = PVO - PMO \quad (OD 24)$$

Dodávka kyslíku do svalů (RMO) je přímo úměrná gradientu parciálních tlaků kyslíku ($PGRM$) a difúzní ploše kapilár – ta je úměrná krevnímu průtoku (BFM). Koeficient ($PM5=125$) vyjadřuje vliv difúzní plochy kapilár, hustoty kapilární sítě apod. Dodávka kyslíku je nepřímo úměrná rezistenci toku kyslíku mezi kapilárami a svalovými buňkami ($RDOM$) - v této rezistenci je skryta i difúzní dráha, rezistence je nižší než v nesvalové tkáni:

$$RMO = PGRM * BFM * PM5 / RDOM \quad (OD 25)$$

Rychlost změny množství kyslíku ve svalectech se rovná rozdílu mezi přítokem kyslíku z krve (RMO) a jeho metabolickou spotřebou (MMO):

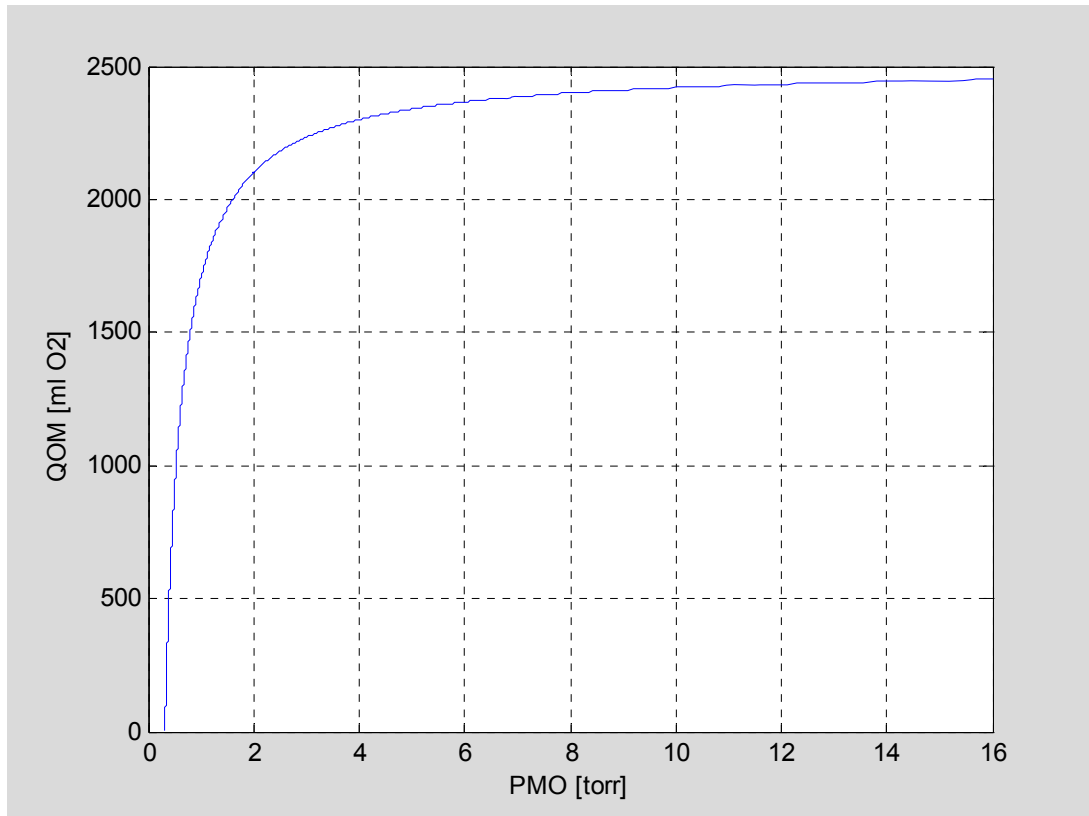
$$DQOM = RMO - MMO \quad (OD 26)$$

Celkové množství kyslíku (QOM) ve svalových buňkách pak bude:

$$QOM = \int DQOM dt \quad (OD 27)$$

Parciální tlak kyslíku v svalových buňkách (PMO) se počítá z celkového množství kyslíku ve svalech (QOM). Při výpočtu je nutno uvažovat vazbu kyslíku na myoglobin. Vazebná křivka je aproximována výrazem s koeficienty (PK1=2500ú a (PK2=800):

$$PMO = PK2 / (PK1 - QOM) \quad (OD 28)$$



Výpočet rezistence toku kyslíku z kapilár do svalových buněk (RDOM) – rezistence v sobě zahrnuje i difúzní dráhu. Rezistence je zhruba kvadraticky závislá na tkáňovém pO₂, protože se při výpočtu se bere v úvahu i zvýšení denzity kapilár při nízkých hodnotách tenze kyslíku (PMO), kdy dochází k otevření většího množství kapilár, sníží se proto difúzní dráha a tím i hodnota rezistence toku kyslíku. Sensitivita je určována exponentem (PK3=2), ohraničujícím koeficientem (PM4=-1) a hraniční hodnotou (PM3=0.001):

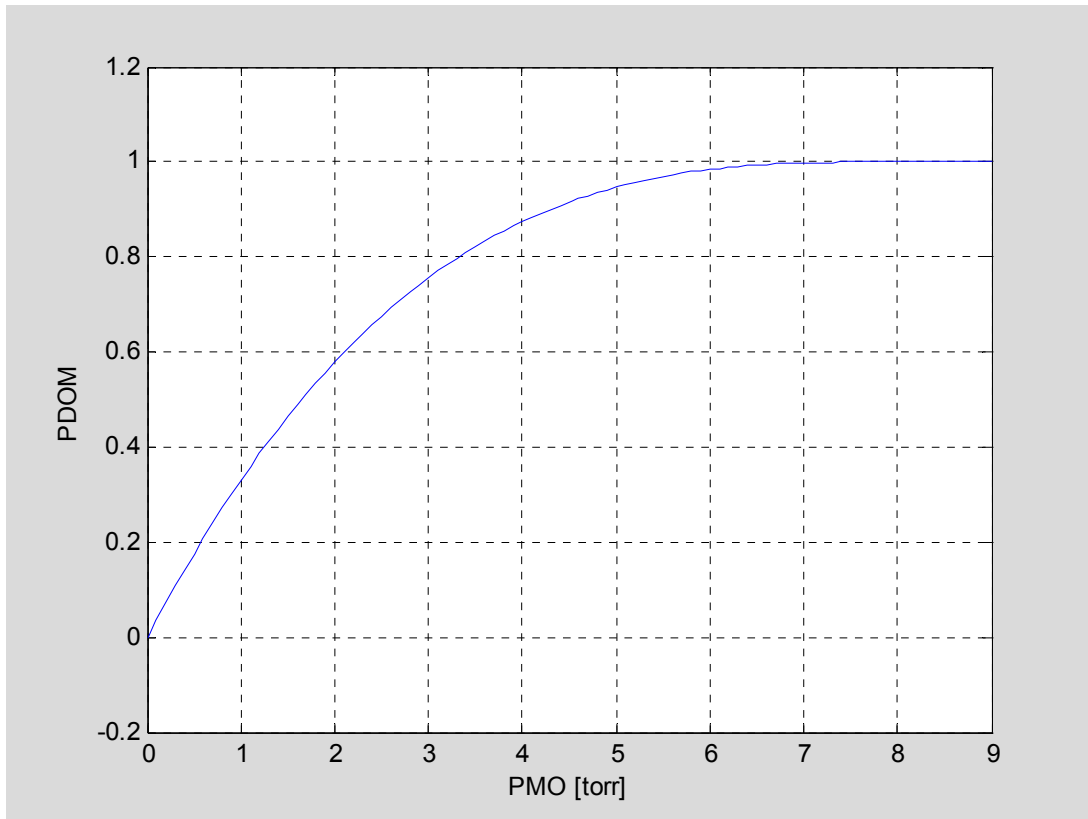
$$\text{když } PMO < PM3, \text{ pak } PM1 = PM3 \text{ jinak } PM1 = PMO \quad (OD 29a)$$

$$RDOM = PM1^{PK3} - PM4 \quad (OD 29b)$$

Spotřeba kyslíku v svalech (MMO) je ovlivňována stimulací sympatikem a může stoupat vlivem tělesné zátěže. Při výpočtu spotřeby kyslíku proto bazální spotřebu ve svalech (OMM) násobíme multiplikačním faktorem vyjadřujícím vliv sympatiku (AOM), faktorem vyjadřujícím vliv svalové práce na zvýšení bazální klidové spotřeby kyslíku (EXC). Při poklesu PO₂ ve svalech pod hraniční hodnotu 8 torrů dochází k útlumu spotřeby kyslíku, proto výraz ještě násobíme multiplikačním faktorem vyjadřujícím tlumivý vliv nízkých tenzí kyslíku na spotřebu kyslíku (PDOM):

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

(OD 30)



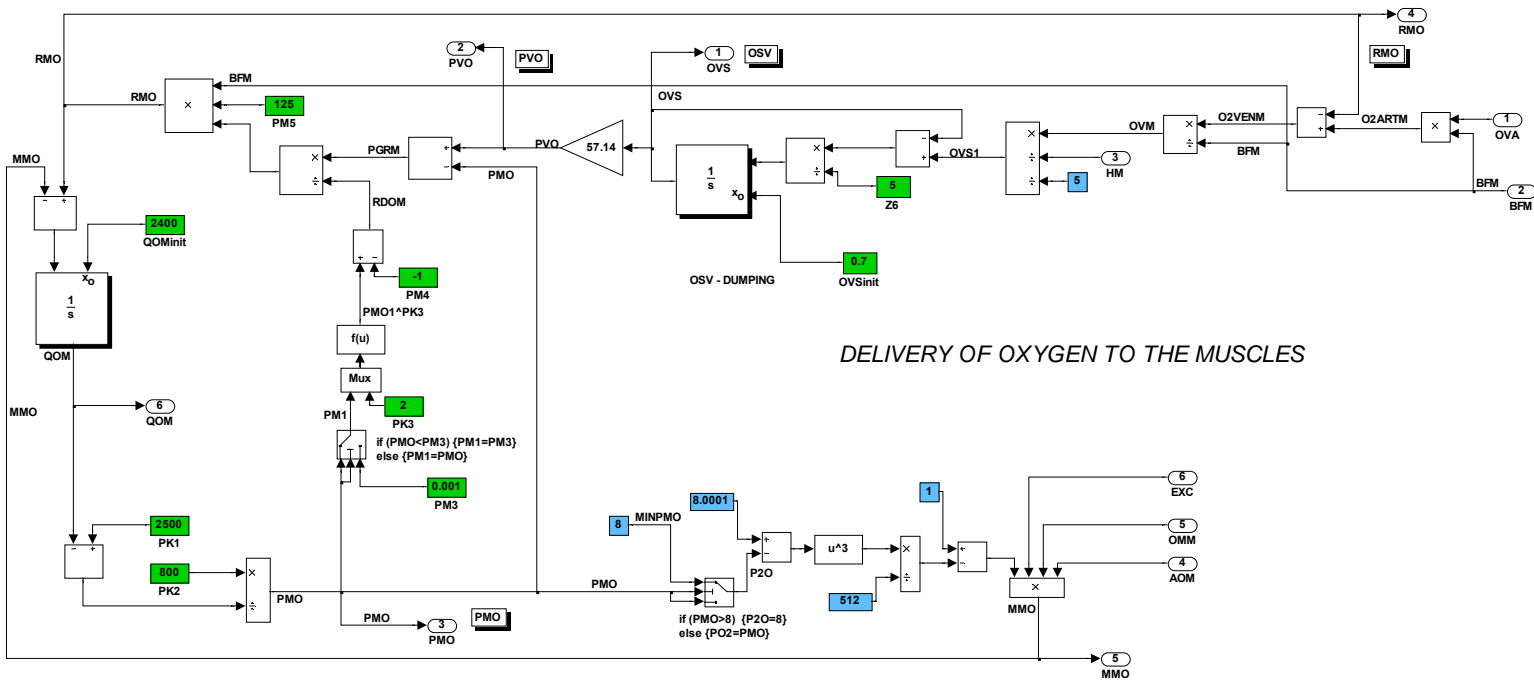
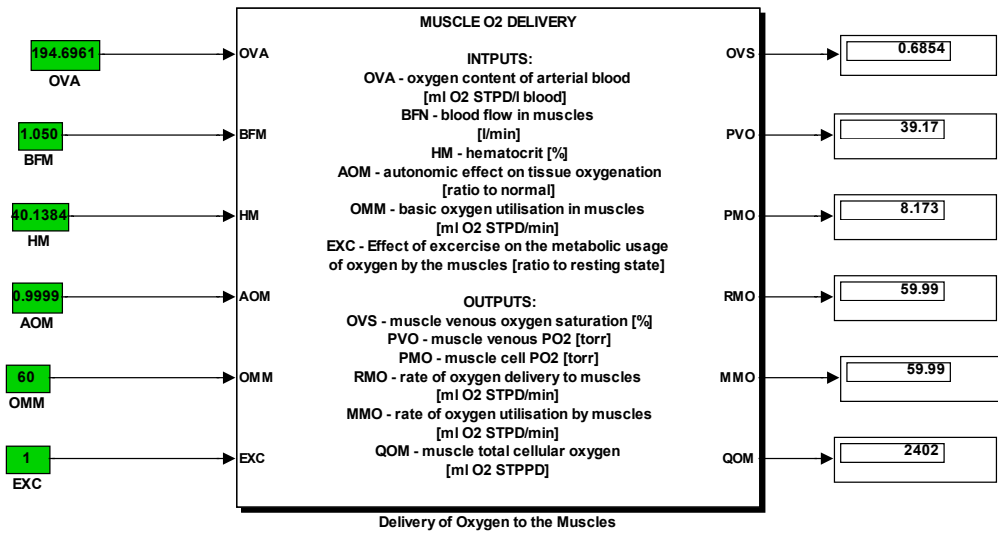
Spotřeba kyslíku v svalovu klesá, pokud tenze kyslíku v tkáni poklesne pod prahovou hodnotu 8 torrů. Tato "kritická" hodnota tenze (P2O) pak ovlivňuje spotřebu kyslíku. Je-li nad 8 torrů, pak je spotřeba kyslíku řízena pouze metabolickými nároky buněk a tenze PO2 na ní nemá vliv, pokud poklesne pod tuto hodnotu, spotřeba kyslíku ve svalu se sníží. Tato závislost je aproximována kubickým polynomem. Výsledkem je multiplikační faktor (PDOM), vyjadřující tlumivý vliv nízké tkáňové tenze kyslíku (PMO) na spotřebu kyslíku. Při tenzích kyslíku nad 8 torrů se tento faktor rovná jedné, při poklesu kyslíku postupně klesá k nule (tlumivý vliv aporximujeme stejnou závislostí jako v nesvalové tkáni):

$$\text{když } (PMO > 8.0) \text{ } P2O = 8.0 \text{ jinak } P2O = PMO$$

(OD 31a)

$$PDOM = 1 - (8.0001 - P2O)^3 / 512.0$$

(OD 31b)



AUTOREGULACE LOKÁLNÍHO PRŮTOKU KRVE

Cirkulační systém je z hlediska autoregulačního řízení průtoku rozdělen na tři oddělené části: na ledviny (které jsou zahrnuty do samostatného modulu), na autoregulaci průtoku krve ostatními nesvalovými (a neledvinovými) tkáněmi a na autoregulaci průtoku krve ve svalové tkáni.

Autoregulace lokálního průtoku krve v nesvalové tkáni

Vlastní regulátor je sestaven ze tří integračních komponent s různou rychlostí regulace: rychlou, střední a pomalou. Všechny tři závisí na hladině kyslíku v tkáních. První dvě složky odpovídají rychlým metabolickým změnám, první je téměř okamžitá, druhá nastupuje v průběhu dvaceti minut až hodiny. Třetí pomalá složka reprezentuje strukturální změny objevující se po týdnu a déle a je důsledkem vasokonstrikce nebo vasodilatace, které nastávají v cévním řečišti v důsledku dvou pvních krátkodobých metabolických odpovědí.

V původním Guytonově modelu z roku 1972, se regulační odchylka počítala z tenze kyslíku ve venózní krvi nesvalových tkání (POV). V pozdějších modifikacích Guyton počítal regulační odchylku z tkáňové tenze kyslíku (POT). V tomto modelu je proto regulační odchylka lokálního řízení krevního průtoku v nesvalové tkáni pro všechny tři regulátory počítána z rozdílu mezi okamžitou hodnotou tenze kyslíku v buňkách nesvalové tkáně (POT) a její náležitou hodnotou (POR=8 torrů):

$$POD = POT - POR \quad (AR\ 01)$$

Citlivost rychlé regulační komponenty je řízena proměnnou (POK), za normálních okolností POK=0.1. Výstupem z integračního tlumivého členu, ovlivňovaného koeficientem (Z=5) je proměnná POB:

$$DPOB = (POK * POD + 1 - POB) / Z \quad (AR\ 02)$$

$$POB = \int DPOB \, dt \quad (AR\ 03)$$

Výstup POB je zdola ohraničen hodnotou 0.4 (což znamená, že tato složka regulátoru reaguje na pokles POT < 2 torr stejně jako kdyby POT = 2 torr) a poté je vstupem do integračního zpožďujícího členu s časovou konstantou (AIK), jejíž hodnota je 1 min. Výstupem je rychlá regulační složka AR1 (díky ohraničení POB je její nejmenší možná hodnota 0.4):

$$\text{když } (POB < 0.4) \text{ pak } POB = 0.4 \quad (AR\ 04)$$

$$DARI = (POB - AR1) / AIK \quad (AR\ 05)$$

$$AR1 = \int DARI \, dt \quad (AR\ 06)$$

Citlivost střední regulační komponenty je řízena proměnnou (PON), za normálních okolností PON=0.1, je tlumena integračním členem ovlivňovaným, jako i předchozím případě rychlé komponenty, koeficientem (Z=5). Výstupem z integračního členu je proměnná POA.

$$DPOA = (PON * POD + 1 - POA) / Z \quad (AR\ 07)$$

$$POA = \int DPOA \, dt \quad (AR\ 08)$$

Výstup POA je zdola ohraničen hodnotou 0.5 (což znamená že tato složka regulátoru už dále nemění intenzitu své odpovědi pokud POT poklesne pod 3 torr, tj. při POT < 3 torr reaguje stejně jako by POT = 3 torr. To také znamená, že regulační složka AR2 má nejmenší možnou hodnotu 0.5). Po kontrole mezi je POT vstupem do integračního zpožďovacího členu s časovou konstantou (A2K=20 min). Výstupem je střední regulační složka AR2:

$$\text{když } (POA < 0.5) \text{ pak } POA = 0.5 \quad (\text{AR } 09)$$

$$DAR2 = (POA - AR2) / A2K \quad (\text{AR } 10)$$

$$AR2 = \int DAR2 \, dt \quad (\text{AR } 11)$$

Citlivost pomalé regulační komponenty je řízena proměnnou (POZ), za normálních okolností $POZ = 16$. Výstup POC je zdola ohraničen hodnotou 0.3. To znamená že pokud POT poklesne na nižší hodnotu než 7.9562, pak POC již nebude klesat pod hodnotu 0.3 (a proto následně i pomalá regulační složka AR3 má nejmenší možnou hodnotu 0.3). Po kontrole mezí je proměnná POC vstupem do integračního zpožďovacího členu s časovou konstantou ($A3K = 10\,000$ min, tj. zhruba 7 dní). Výstupem je dlouhodobá regulační složka AR3:

$$POC = POZ * POD + 1.0 \quad (\text{AR } 12)$$

$$\text{když } (POC < 0.3) \text{ pak } POC = 0.3 \quad (\text{AR } 13)$$

$$DAR3 = (POC - AR3) / A3K \quad (\text{AR } 14)$$

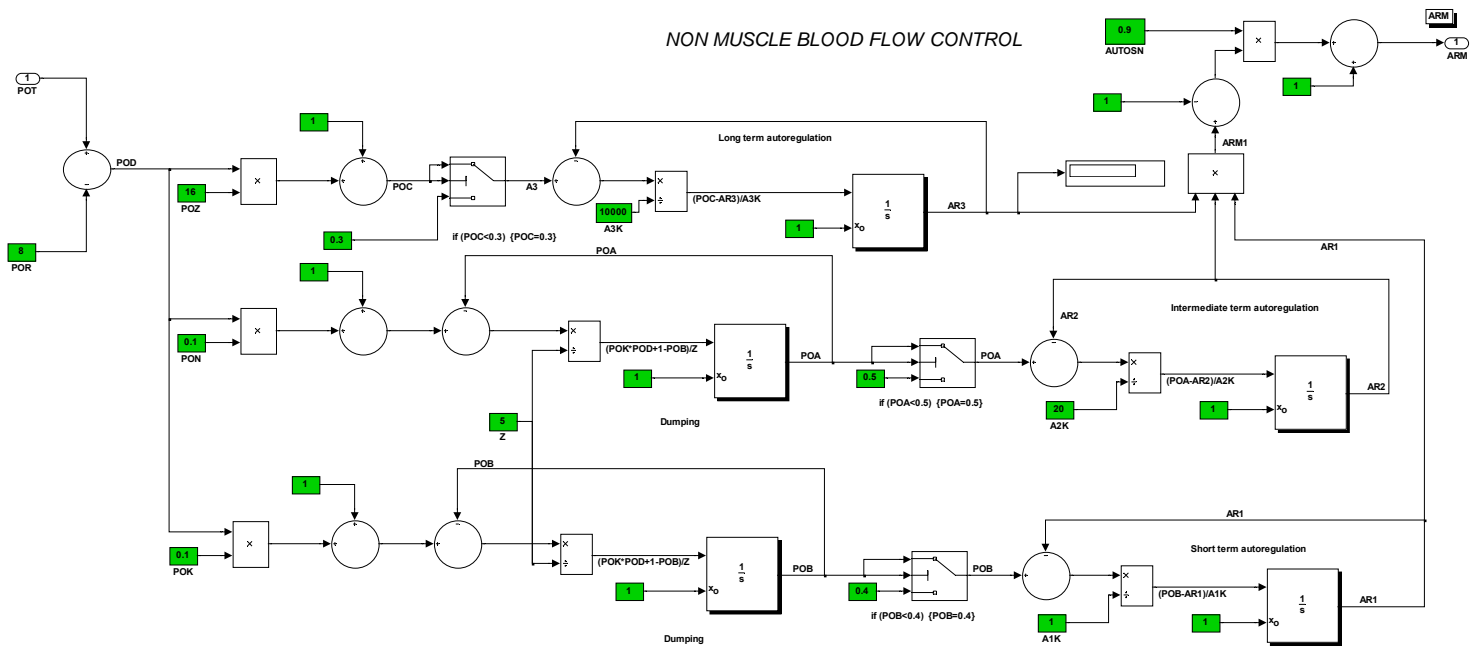
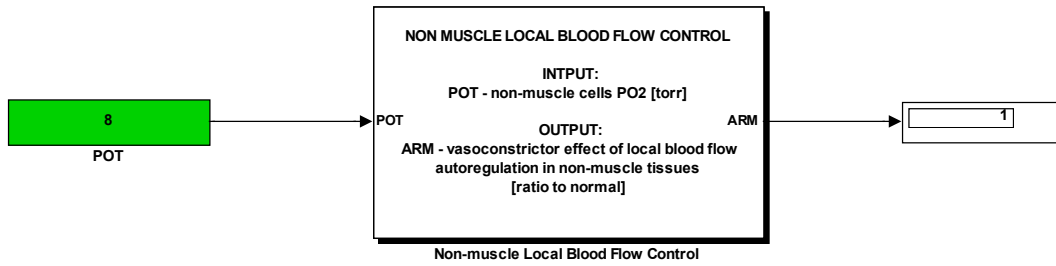
$$AR3 = \int DAR3 \, dt \quad (\text{AR } 15)$$

Souhrnný vliv všech tří regulačních složek, tj. rychlé s(AR1), střední (AR2) a pomalé (AR3) je počítán jako jejich součin – výsledkem je proměnná ARM1:

$$ARM1 = AR1 * AR2 * AR3 \quad (\text{AR } 16)$$

Ze souhrnného vlivu všech tří regulačních složek (ARM1) je nakonec vypočítávána souhrnná regulační odpověď cévního řečiště na tkáňovou tenzi kyslíku v nesvalových měkkých tkáních (ARM). Výsledná odpověď je souhrnně ovlivněna citlivostí, charakterizovanou koeficientem AUTOSN (jeho hodnota je za normálních okolností rovna 0.9):

$$ARM = (ARM1 - 1) * AUTOSN + 1 \quad (\text{AR } 17)$$



Autoregulace lokálního průtoku krve ve svalové tkáni

Na rozdíl od regulace v nesvalové tkáni je regulátor lokálního průtoku krevního řečiště ve svalech sestaven pouze ze dvou integračních komponent s různou rychlostí regulace: komponenty s rychlou odezvou, která umožňuje okamžité přizpůsobení krevního průtoku požadavkům metabolismu svalů a pomalou, dlouhodobou komponentu reprezentující strukturální adaptační změny objevující se řádově po týdnu působení vyvolávajícího stimulu. Guyton ve svém původním klasickém modelu z roku 1972 uvažoval pouze rychlou regulační komponentu.

Krom toho, v původním Guytonově modelu z roku 1972, se regulační odchylka počítala z tenze kyslíku ve venózní krvi odtékající ze svalovů (PVO). V pozdějších modifikacích Guyton počítal regulační odchylku z tenze kyslíku ve svalových buňkách (POM) a do regulátoru přidal i dlouhodobou komponentu. Regulační odchylka lokálního řízení krevního průtoku ve svalové tkáni je pro oba regulátory počítána z rozdílu mezi okamžitou hodnotou tenze kyslíku v buňkách svalovů (POM) a její náležitou hodnotou (PORM=8 torrů):

$$PDO = POM - PORM \quad (\text{AR } 18)$$

Citlivost rychlé regulační komponenty je řízena proměnnou (POM), za normálních okolností $POM = 0.2$. Řídící výstupní tlak, vstupující do regulátoru, je uložen v proměnné POE:

$$POE = POM * PDO + 1.0 \quad (\text{AR } 19)$$

Výstup POE je zdola ohraničen hodnotou 0.005 (což znamená, že tato složka regulátoru reaguje na pokles $POM < 3.025$ torr stejně jako kdyby $POM = 3.025$ torr) a poté je vstupem do integračního zpozdujícího členu s časovou konstantou (A4K), jejíž hodnota je 10 min (v roce 72 Guyton uvažoval extrémně rychlou adaptaci s časovou konstantou 0.025 min). Výstupem je rychlá regulační složka AMM1 (díky ohraničení POM je její nejmenší možná hodnota 0.005):

$$\text{když } (POE < 0.005) \text{ pak } POE = 0.005 \quad (\text{AR } 20)$$

$$DAMM1 = (POE - AMM1) / A4K \quad (\text{AR } 21)$$

$$AMM1 = \int DAMM1 dt \quad (\text{AR } 22)$$

Vstup do komponenty pomalé složky (POF) je počítána z regulační odchylky a citlivostního koeficientu ($POM2 = 16$).

$$POF = POM2 * PDO + 1.0 \quad (\text{AR } 23)$$

Poměnná POF je vstupem do integračního zpozdovacího členu s časovou konstantou ($A4K2 = 10\,000$ min, tj. zhruba 7 dní). Výstupem je dlouhodobá regulační složka AMM2. Proměnná POF je zdola ohraničena hodnotou 0.3. Znamená to, že pokud PMO poklesne na nižší hodnotu než 7.9562, pak POF již nebude klesat pod hodnotu 0.3 (a proto následně i pomalá regulační složka AR3 má nejmenší možnou hodnotu 0.3). Pokud by nebylo zavedeno ohraničení zdola, proměnná AMM2 by při poklesu PMO pod hodnotu 7.9375 mohla nabývat záporných hodnot.

$$\text{když } (POF < 0.3) \text{ pak } POF = 0.3 \quad (\text{AR } 24)$$

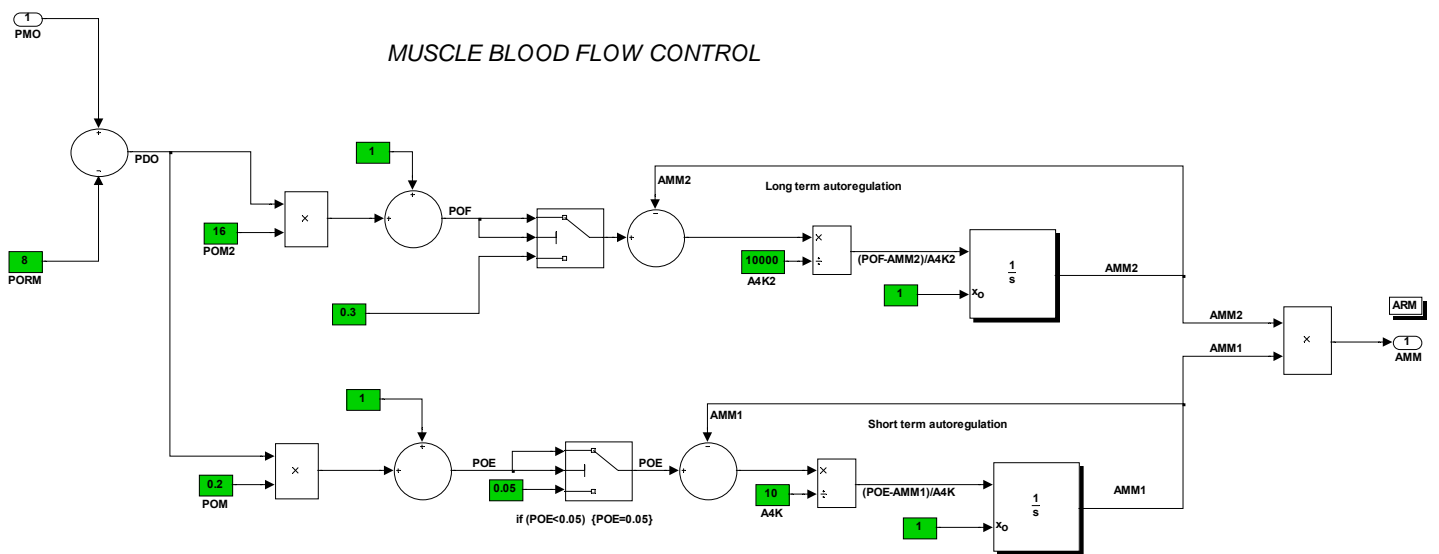
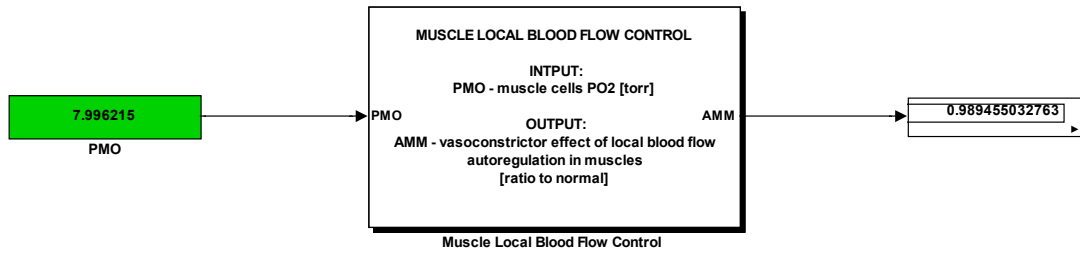
$$DAMM2 = (POF - AMM2) / A4K2 \quad (\text{AR } 25)$$

$$AMM2 = \int DAMM2 dt \quad (\text{AR } 26)$$

Vliv obou regulačních složek, tj. rychlé (AMM1), pomalé (AMM2) na celkovou regulační odpověď je počítán jako jejich součin – výsledkem je souhrnná regulační odpověď cévního řečiště na tkáňovou tenzi kyslíku v nesvalových měkkých tkáních (AMM).

$$AMM = AMM1 * AMM2$$

(AR 27)



AUTONOMNÍ ŘÍZENÍ CIRKULACE

Vliv PO₂ na stupeň aktivace autonomního systému: vstupem je tenze kyslíku v nesvalových tkáních (POT). Vstupní hodnota je ohraničena zhora a zdola (8 a 4 torrů):

$$\text{když } (POT < 4) \{POQ = 4\} \text{ jinak } \{POQ = POT\} \quad (\text{AU } 01)$$

$$\text{když } (POT > 8) \text{ pak } \{POQ = 8\} \quad (\text{AU } 02)$$

Výpočet faktoru který je hlavní určující složkou autonomního řídicího tlaku (PA1), vypočítávaného v rovnici (AU 07) podle hodnoty arteriálního systémového tlaku a podle korigované tenze kyslíku v nesvalové tkáni (POQ):

$$PAPQ = PA * POQ / 8.0 \quad (\text{AU } 03)$$

Výpočet korekčního faktoru (EXE1), vyjadřujícího vliv tenze kyslíku ve svalech (PMO) na cirkulaci: autonomní systém je ovlivňován tenzí kyslíku ve svalech pouze tehdy když tenze kyslíku ve svalových buňkách poklesne pod kritickou hodnotu 8 torrů, pak také snižuje spotřebu kyslíku (viz modul Dodávka kyslíku do tkání, rovnici OD 31a). Proto se nejprve vypočte korigovaná tenze kyslíku ve svalových buňkách, která může ovlivnit metabolismu a autonomní systém (P2O) a ovlivňující faktor počítáme z velikosti poklesu pod kritickou hodnotu 8 torrů. Citlivostní koeficient (EX1=3) reprezentuje citlivost autonomního systému na deficit tenze kyslíku ve svalech. Poznámka: rovnice AU 04a je identická s rovnici OD 31a, Guyton proto zde má vstupní proměnnou do modulu přímo P2O, my ale díky zvýraznění modularity jsme raději zvolili jako vstupní hodnotu aktuální tenzi kyslíku ve svalových buňkách (PMO) a hodnotu P2O si zde znovu spočítáme:

$$\text{když } (PMO > 8.0) \text{ pak } P2O = 8.0 \text{ jinak } P2O = PMO \quad (\text{AU } 04a)$$

$$EXE1 = (8 - P2O) * EX1 \quad (\text{AU } 04b)$$

Výpočet korekčního faktoru EXE2 vyjadřujícího vliv tělesné zátěže na autonomní systém. Vstupem je zde koeficient (EXC) vyjadřující intenzitu svalové zátěže vyjádřenou jako podíl bazální spotřeby kyslíku ve svalech při cvičení vzhledem ke klidovému stavu. Citlivostní koeficient (Z12=0.5) zde vyjadřuje sílu vlivu cvičení na autonomní systém – Guyton v původním modelu z roku 1972 uváděl normální hodnotu tohoto koeficientu 1.24, později v roce 1986 jeho hodnotu snížil na 0.5:

$$EXE2 = (EXC - 1) * Z12 \quad (\text{AU } 05)$$

Sumarizační vliv ovlivnění autonomního systému pro řízení cirkulace sníženou tenzí PO₂ ve svalových buňkách (EXE1) a zvýšením tělesné zátěže (EXE2):

$$EXE = EXE1 + EXE2 \quad (\text{AU } 06)$$

Výpočet autonomního řídicího tlaku vlivem faktorů vyjadřujících vliv arteriálního systémového tlaku a tenze kyslíku v nesvalových tkáních (PAPQ), faktoru vyjadřujících vliv zvýšení bazální spotřeby kyslíku a tělesné zátěže (EXE) a faktoru vyjadřujícího přímý vliv angiotenzinu na vasomotorické centrum (ANUBR):

$$PA1 = PAPQ + EXE - ANUBR \quad (\text{AU } 07)$$

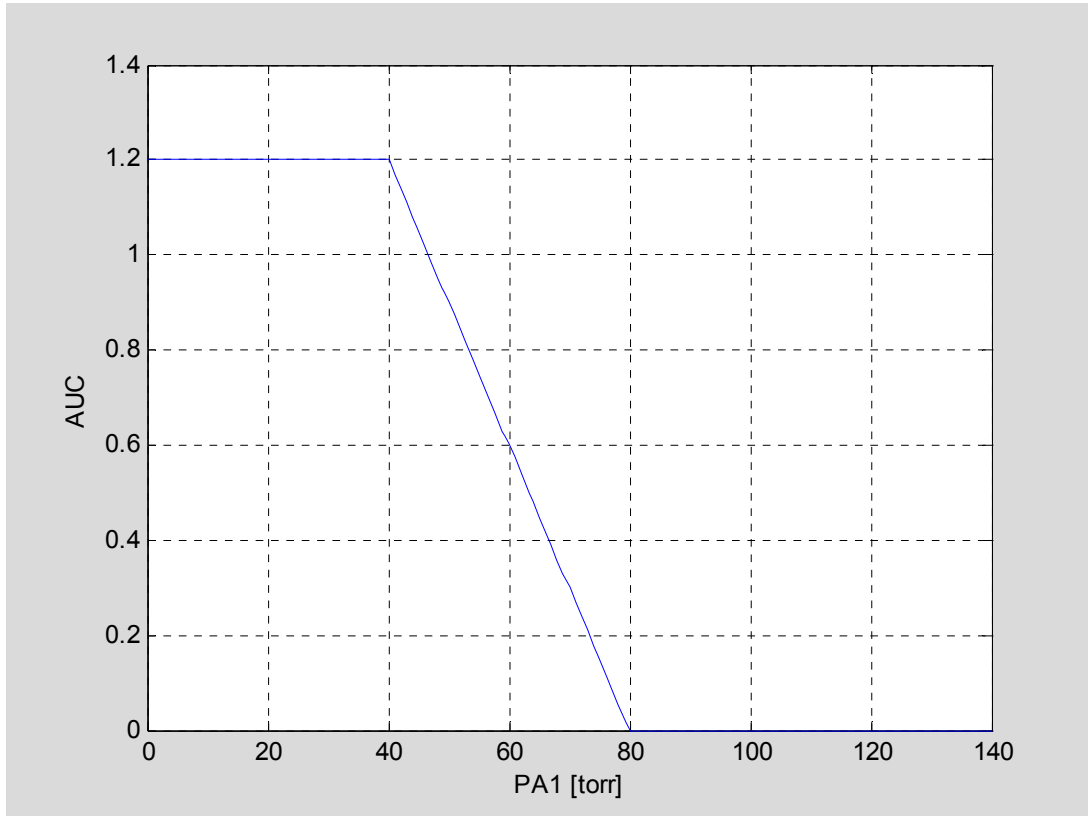
Vliv periferních chemoreceptorů na vasomotorické centrum: z autonomního řídicího tlaku (PA1) se vypočítává řídicí vliv periferních chemoreceptorů na vasomotorické centrum (AUC). Je-li hodnota PA1 větší než 80 torrů (jako je tomu i za normálních okolností), pak je hodnota AUC nulová. Lineárně se

zvyšuje z nuly na 1.2 při poklesu PA1 z 80 na 40 torrů. Při poklesu PA1 pod 40 torrů setrvává na konstantní úrovni 1.2.

když (PA1 > 80), pak AUC = 0 (AU 08a)

*když (40 ≤ PA1 ≤ 80), pak AUC = 0.03 * (80 - PA1)* (AU 08b)

když (PA1 < 40), pak AUC = 1.2 (AU 08c)



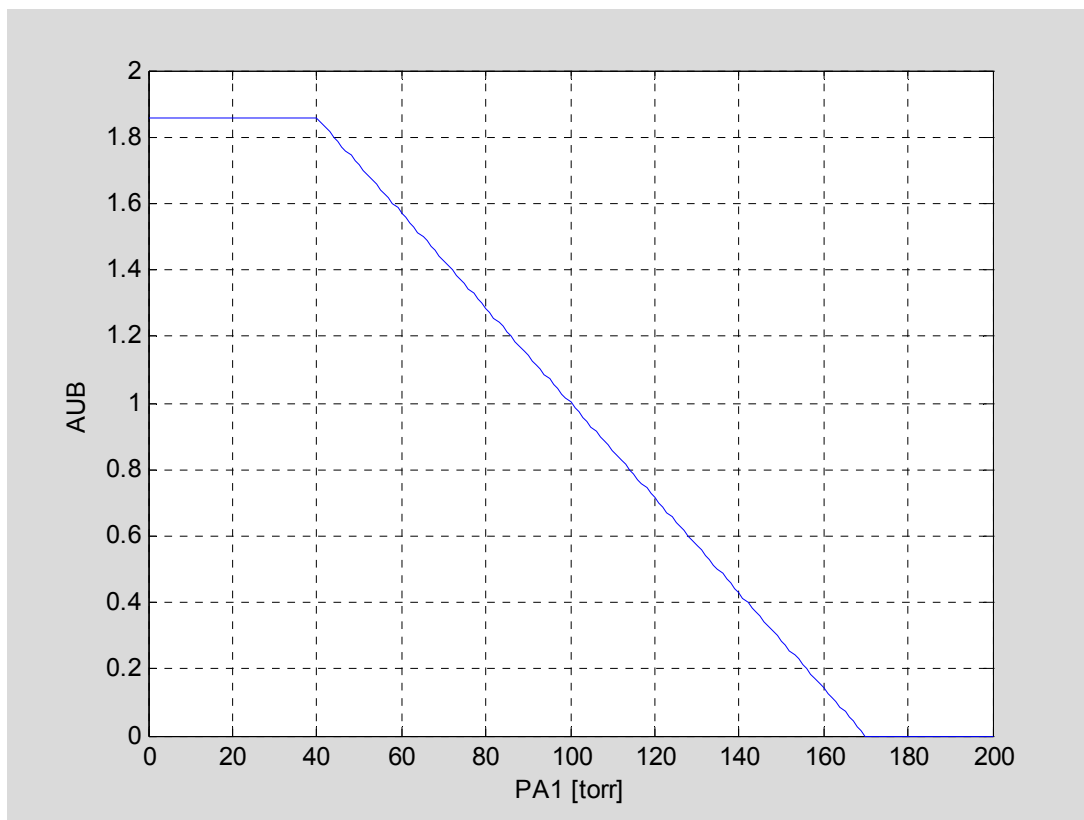
Závislost hodnot AUC na PA1 počítaná podle rovnice AU 08

Vliv baroreceptorů na vasomotorické centrum: z autonomního řídicího tlaku (PA1) se vypočítává řídicí vliv baroreceptorů na vasomotorické centrum (AUB). Je-li hodnota PA1 větší než 170 torrů, pak je hodnota AUC nulová. Při poklesu PA1 ze 170 na 40 torrů se lineárně zvyšuje na svou maximální hodnotu (1.85718) a při dalším poklesu PA1 pod 40 torrů na této maximální hodnotě setrvává (při normální hodnotě PA1=40, AUB=0):

když (PA1 > 170), pak AUB = 0 (AU 09a)

*když (170 ≤ PA1 ≤ 40), pak AUB = 0.014286 * (170 - PA1)* (AU 09b)

když (PA1 < 40), pak AUB = 1.85718 (AU 09c)

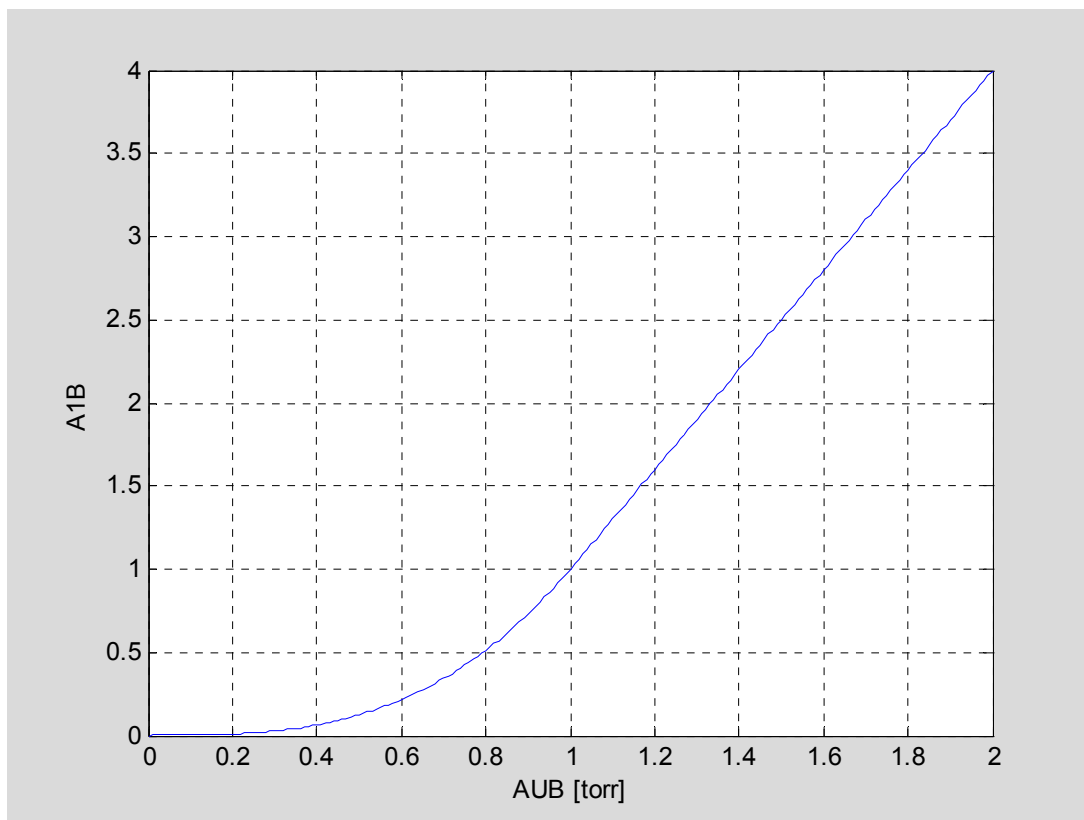


Závislost hodnot AUB na PA1 počítaná podle rovnice AU 09

Tato lineární závislost je dále nelineárně modifikována, z hodnoty AUB je počítána výsledná hodnota A1B vyjadřující řídicí vliv baroreceptorů na vasomotorické centrum i s ohledem na citlivost barorecepce, reprezentovanou koeficientem (AUX), normální hodnota AUX=3...

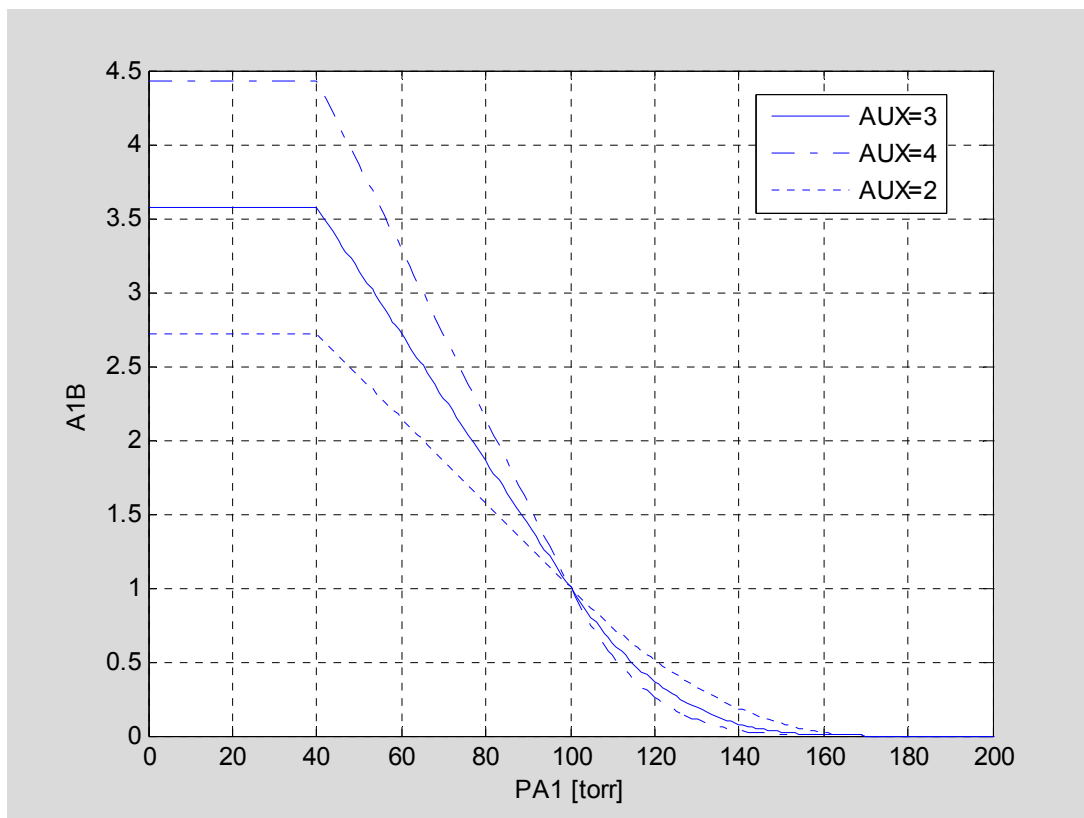
$$\text{když } (AUB < 1), \text{ pak } A1B = AUB^{AUX} \quad (\text{AU 10a})$$

$$\text{když } (AUB \geq 1), \text{ pak } A1B = (AUB - 1) * AUX + 1 \quad (\text{AU 10b})$$



Závislost hodnot A1B na AUB počítaná podle rovnice AU 10

Závislost řídicího vlivu baroreceptorů (A1B) na autonomním řídicím tlaku (PA1) je pak v dolní části křivky (při $PA1 > 100$ a následném $A1B < 1$) nelineární. Sklon křivky závisí na citlivosti barorecepce, vyjádřenou koeficientem AUX (normálně $AUX=3$).



Závislost hodnot A1B na PA1 při různých hodnotách AUX (počítáno podle AU 09 a AU 10)

Poslední část výpočtu zahrnuje adaptaci baroreceptorů na změněný tlak. Výsledná hodnota řídicího vlivu baroreceptorů s uvažováním adaptace (AU6) je počítána jako rozdíl aktuální hodnoty A1B a historicky kumulované odchylky od normy (AU4) počítaném v integračním členu. Rychlost adaptace závisí na koeficientu (AUK) jehož hodnota zde reprezentuje převrácenou hodnotu časové konstanty $AUK=0.005=1/(2000 \text{ min})$. Po ustálení adaptace je hodnota AU6 rovna 1.

$$AU6=A1B-AU4 \quad (\text{AU 11})$$

$$DAU4=AUK*(AU6-1) \quad (\text{AU 12})$$

$$AU4=\int DAU4 dt \quad (\text{AU 13})$$

Z hlediska numerických výpočtů je zde nutné v počátečním časovém kroku nastavit počáteční hodnotu AU4. Tato iniciální hodnota (AU4init) je nulová :

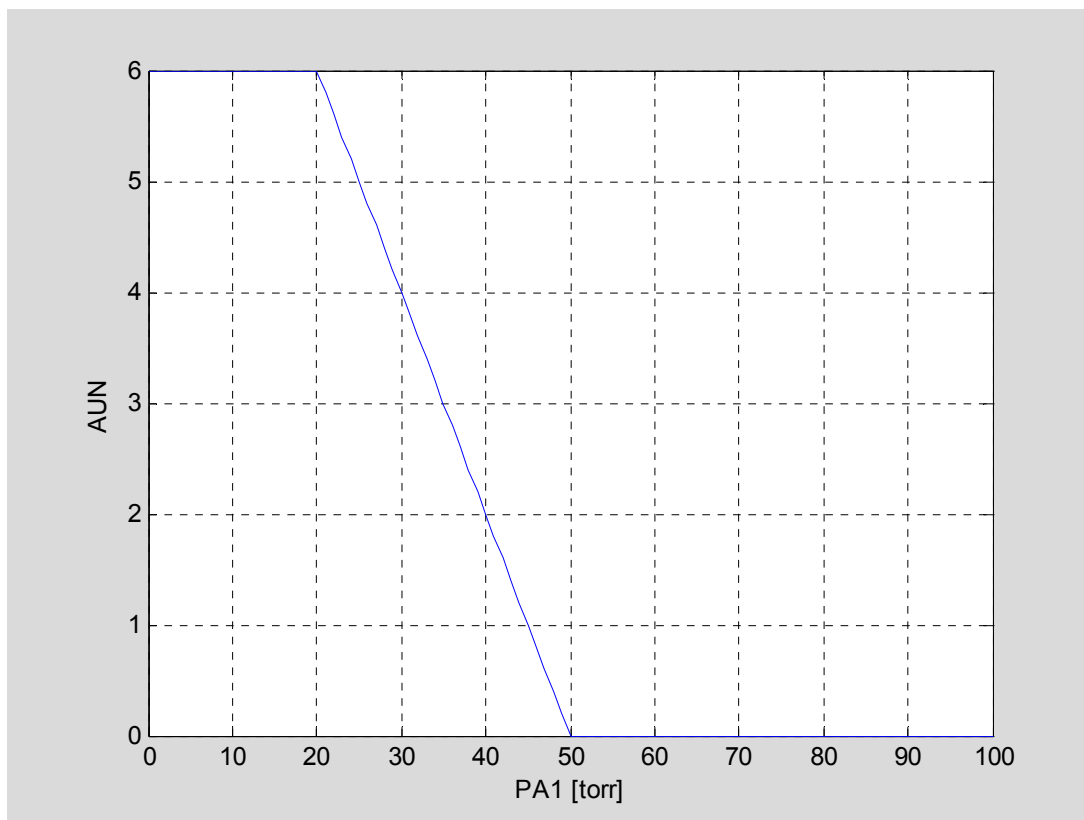
$$AU4_{init}=0 \quad (\text{AU 14})$$

Příkmy vliv mozkové ischémie na vasomotorické centrum: z autonomního řídicího tlaku (PA1) se vypočítává řídicí vliv ischémie vlastního vasomotorického centra (AUN). Je-li hodnota PA1 větší než 50 torrů (jako je tomu i za normálních okolností), pak je hodnota AUN nulová. Lineárně se zvyšuje z nuly na 6 při poklesu PA1 z 50 na 20 torrů. Při poklesu PA1 pod 20 torrů setrvává na konstantní úrovni 6:

$$\text{když } (PA1 > 50), \text{ pak } AUN=0 \quad (\text{AU 15a})$$

$$\text{když } (20 \leq PA1 \leq 50), \text{ pak } AUN=0.2*(50-PA1) \quad (\text{AU 15b})$$

$$\text{když } (PA1 < 20), \text{ pak } AUN=6 \quad (\text{AU 15c})$$



Závislost hodnot AUN na PA1

Výpočet řídicího vlivu vasomotorického centra (DAU) je realizován jako součet všech tří řídicích vlivů, které toto centrum ovlivňují – působení vstupů z periferních chemoreceptorů (AUC), z baroreceptorů (AU6) a přímý vliv ischemie v centrálním nervovém systému na vasomotorické centrum (AUN):

$$DAU=AUC+AU6+AUN \quad (AU 16)$$

Za normálních okolností (při PA1=100 torrů a normální oxygenace svalové a nesvalové tkáně) je hodnota AU6=1, ostatní dva vstupy v předchozí rovnici jsou nulové (AUC=0, AUN=0), DAU se proto rovná jedné. Při změnách vstupních parametrů dochází k reakci autonomního centra a následně změně hodnot DAU. Pro prevenci oscilací Guyton se zde vkládá dva tlumivé členy. První tlumivý člen (viz rovnice AU 17-18) se objevil ve verzi modelu z roku 1986, má tlumivé koeficienty (Y=1 a Z=5), druhý tlumivý člen (rovnice AU 19-20) byl již v původním modelu z roku 1972 (hodnota tlumivého koeficientu Z8=1). Hodnota integračního členu AUJ je zde ohraničena zdola hodnotou 10^{-6} . V počáteční hodnoty integrátorů AUJ1 a AUJ2 se v počátečním časovém kroku nastavují počáteční hodnotu 1.

$$DAUJ1=(DAU-AUJ1)/Y/Z \quad (AU 17)$$

$$AUJ1=\int DAUJ dt \quad (AU 18)$$

$$DAUJ=(AUJ-DAUJ1)*6.0/Z8 \quad (AU 17)$$

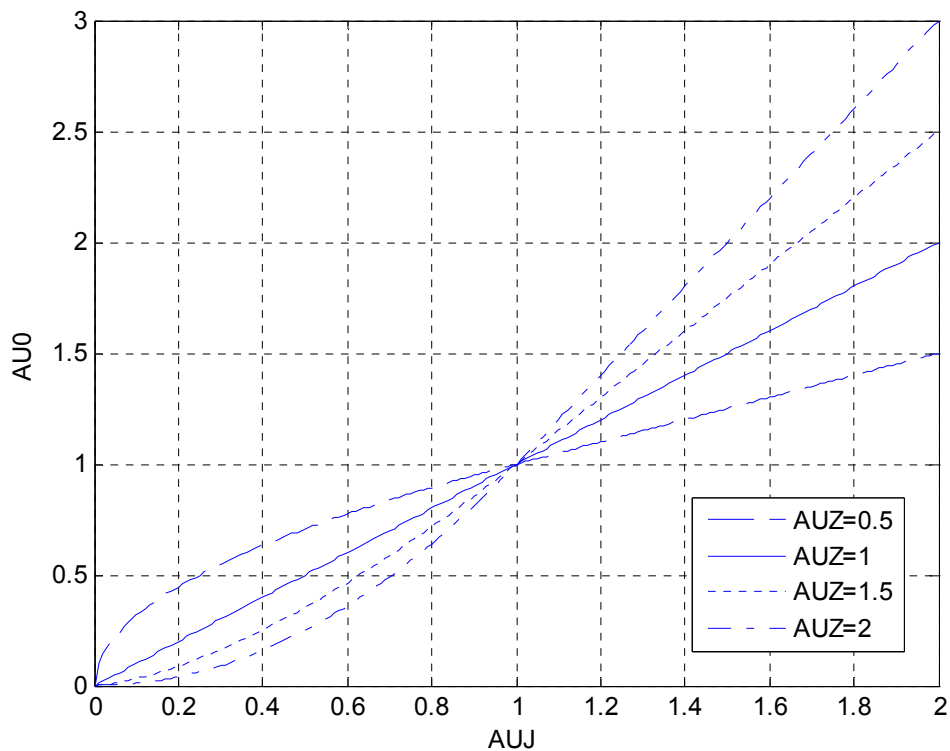
$$AUJ=\int DAUJ dt \quad (AU 18a)$$

$$když (AUJ<0) AUJ=0.000001 \quad (AU 18b)$$

Přepočítání řídicího vlivu vasomotorického centra po uplatnění tlumivých vlivů omezujících oscilaci v systému (AUJ) na multiplikační koeficient vyjadřující všeobecný vliv aktivity sympatického autonomního nervového systému (AU) na cirkulaci (vyjádřený jako poměr vzhledem k normě). Senzitivita vlivu aktivity vasomotorického centra (AUJ) na výslednou hodnotu aktivity autonomního systému (AU0) je určována citlivostním koeficientem (AUZ). Normální hodnota citlivostního koeficientu: AUZ=1. Jeho vliv je různý, pokud hodnota AUJ je větší nebo menší než jedna:

$$\text{když } (AUJ > 1), \text{ pak } AU0 = (AUJ - 1) * AUZ + 1 \quad (\text{AU 19a})$$

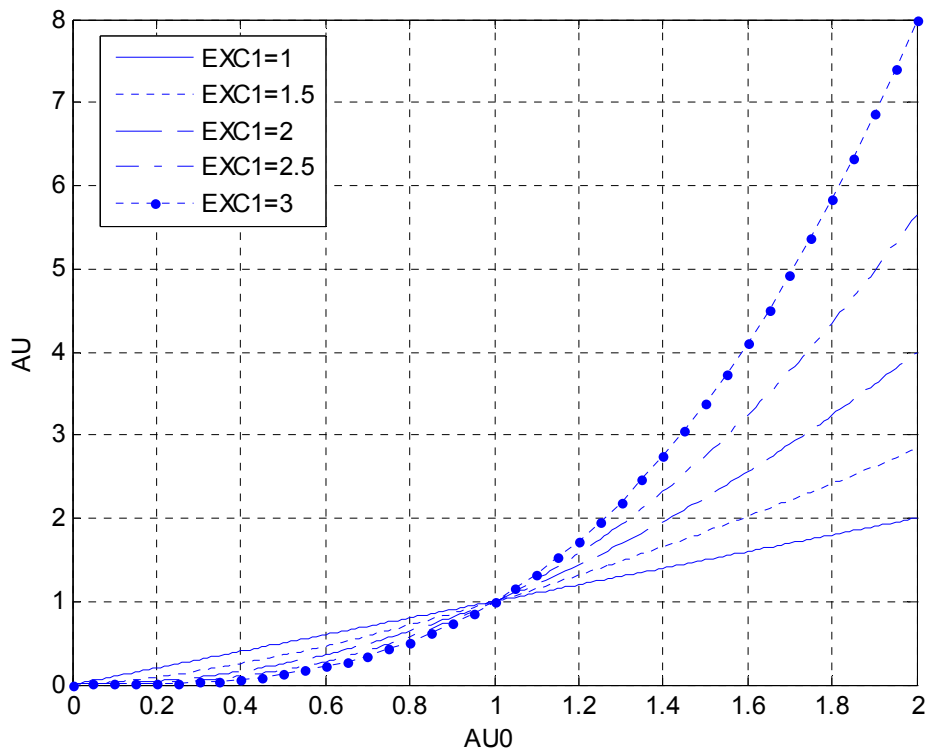
$$\text{když } (AUJ < 1), \text{ pak } AU0 = AUJ^{AUZ} \quad (\text{AU 19b})$$



Závislost hodnot AU0 na AUJ při různých hodnotách AUZ

Aktivitu autonomního systému ovlivňuje také fyzická aktivita. Stupeň fyzické aktivity (EXC) je vnějším vstupem do systému. Tento vstupní parametr vyjadřuje aktuální stupeň fyzické aktivity jako poměr bazální spotřeby kyslíku ve svalech ke klidové hodnotě spotřeby kyslíku. Přes exponent $EXC1=0.35$ tento vstup modifikuje aktivitu autonomního systému (AU0). Výsledkem je sumární aktivita autonomního systému (AU), podle níž se pak dále počítají multiplikační koeficienty vyjadřující specifický vliv autonomního nervového systému na jednotlivé dílčí subsystémy organismu. Poznámka: Guyton ve svém původním modelu z roku 1972 používal hodnotu AU k ovlivňování srdeční frekvence, spotřeby kyslíku ve svalech a vlivu na tvorbu ADH, v tomto modelu se k tomuto účelu používají specializované multiplifikátory, pro jejich výpočet je však základem hodnota AU:

$$AU = AU0 * EXC^{EXC1} \quad (\text{AU 20})$$



Hodnoty AU počítané podle rovnice AU 20 při různých hodnotách EXC1

Jako základ pro výpočet příslušných multiplikátorů, vyjadřujících vliv autonomního nervového systému na další subsystemy organismu vypočítáme odchylku (AUO) celkové aktivity autonomního nervového systému (AU) od normy:

$$AUO = AU - 1.0 \quad (\text{AU 21})$$

Výpočet multiplikátoru, vyjadřujícího vliv autonomního nervového systému na inotropii srdce (AUH), tento koeficient ovlivňuje systolický objem levé a pravé komory. Příslušný citlivostní koeficient (AUV=0.3) vyjadřuje sílu, kterou se odchylka od normálního tonu sympatiku (vyjádřená hodnotou proměnné AUO) projeví na změně hodnoty multiplikátoru ovlivňujícího minutový výdej levé a pravé komory:

$$AUH = AUO * AUV + 1 \quad (\text{AU 22})$$

Výpočet multiplikátoru, vyjadřujícího vliv autonomního nervového systému na srdeční frekvenci (AUR). Příslušný citlivostní koeficient (AUS=1) vyjadřuje sílu, kterou se odchylka od normálního tonu sympatiku (vyjádřená hodnotou proměnné AUO) projeví na změně hodnoty multiplikátoru ovlivňujícího srdeční frekvenci:

$$AUR = AUO * AUS + 1.0 \quad (\text{AU 23})$$

Výpočet multiplikátoru, vyjadřujícího vliv autonomního nervového systému na exkreci ADH a na řízení některých cirkulačních funkcí (AUP). Příslušný citlivostní koeficient (AUQ=1) vyjadřuje sílu, kterou se odchylka od normálního tonu sympatiku (vyjádřená hodnotou proměnné AUO) projeví na změně hodnoty

multiplikátoru ovlivňujícího exkreci ADH a některé další cirkulační funkce (na hodnotě multiplikátoru AUP závisí i další multiplikátory (AOM, VVR, AUM a AVE) počítané v dále:

$$AUP = AUO * AUQ + 1.0 \quad (\text{AU } 24)$$

Výpočet multiplikátoru, vyjadřujícího vliv autonomního nervového systému na spotřebu kyslíku ve svalech a nesvalové tkáni (AOM). Příslušný citlivostní koeficient ($O2A=0.15$) vyjadřuje sílu, kterou se odchylka od normálního tonu sympatiku (vyjádřená hodnotou AUP -1) projeví na změně hodnoty multiplikátoru AOM:

$$AOM = (AUP - 1.0) * O2A + 1.0 \quad (\text{AU } 25)$$

Výpočet vlivu autonomního systému na reziduální objem krve v cévním systémovém venózním řečišti, který neroztahuje cévy (maximální objem při nulovém tlaku). Zvýšení aktivity sympatiku tento reziduální objem (VVR) sníží. Od základního objemu, který je dán anatomickými vlastnostmi individuálně pro každého člověka ($VV9=3.16$) se odečte snížení tohoto objemu působením napětí cévní venózní stěny ovlivňované tonem sympatického nervového systému (VVRDM). Toto snížení závisí na odchylce od bazálního tonu sympatiku (AUO) a citlivostního koeficientu ($AUL=0.21$). Zvýšení tonu sympatiku se tak projeví zvýšením hodnoty VVRDM a snížením hodnoty VVR:

$$VVRDM = 0.21 + AUO * AUL \quad (\text{AU } 26)$$

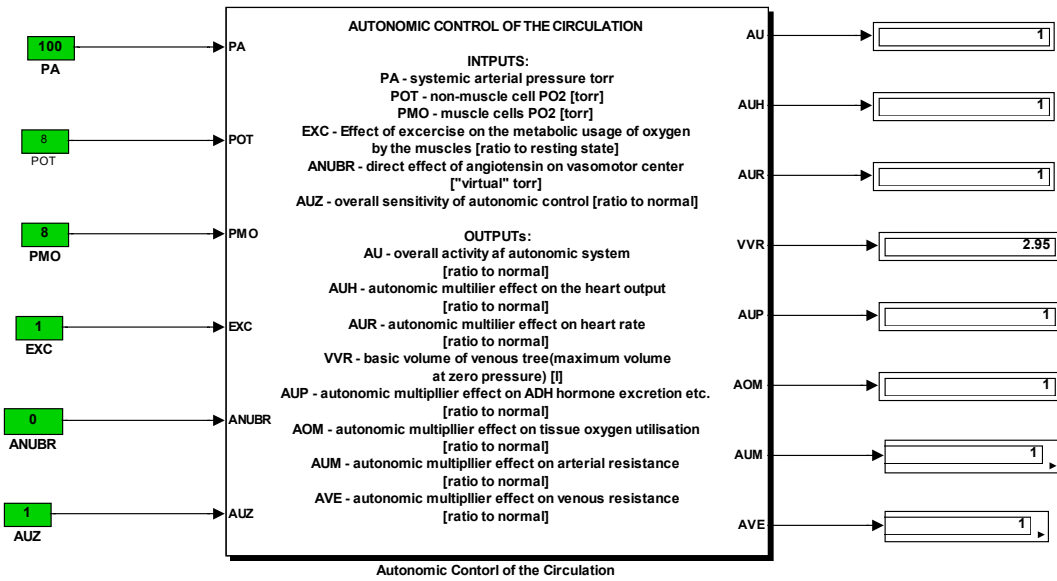
$$VVR = VV9 - VVRDM \quad (\text{AU } 27)$$

Výpočet multiplikátoru, vyjadřujícího vliv autonomního nervového systému na arteriální vasokonstrikci a následné zvýšení rezistence v arteriálním (a arteriolárním) řečišti (AUM):

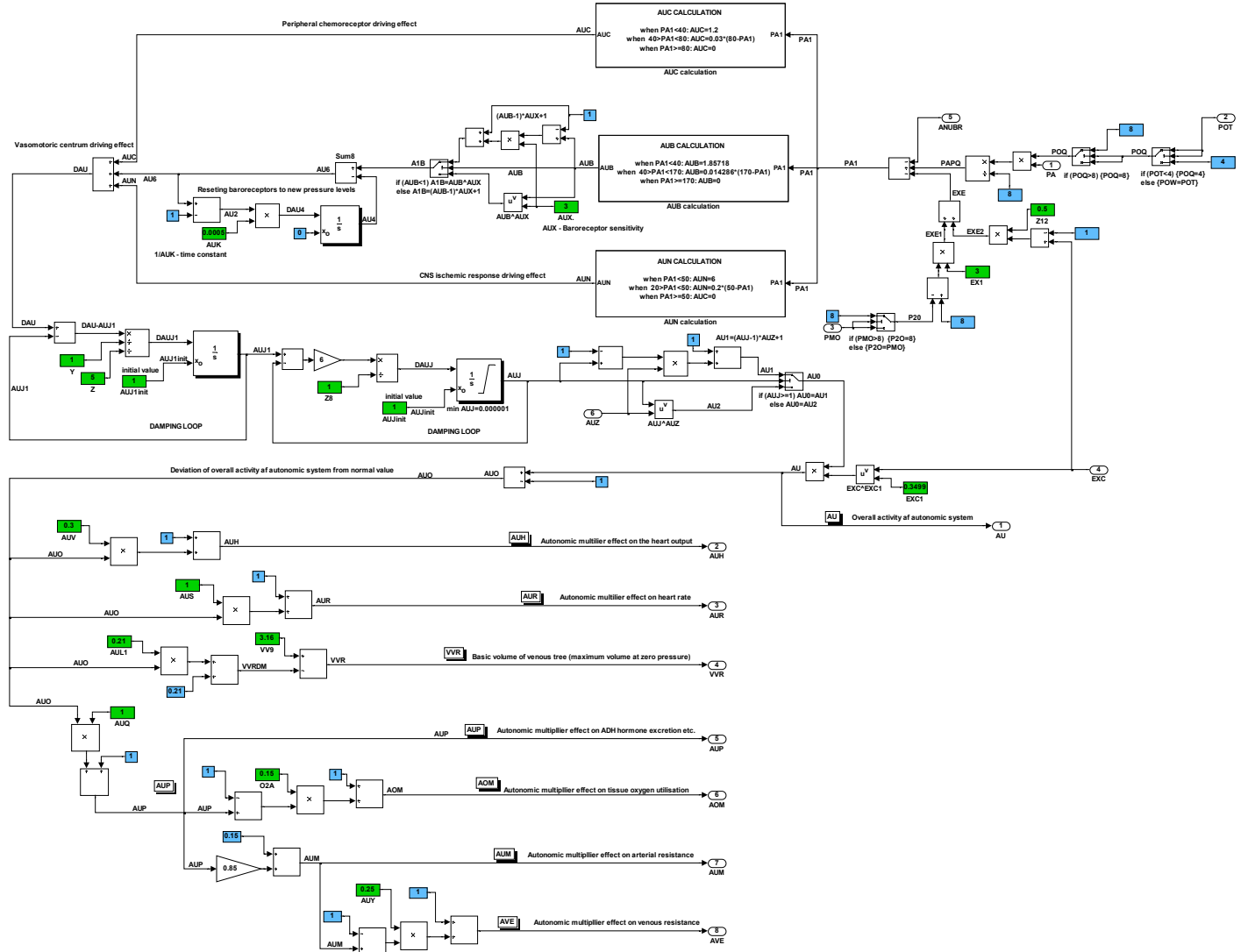
$$AUM = 0.85 * AUP + 0.15 \quad (\text{AU } 28)$$

Výpočet multiplikátoru, vyjadřujícího vliv autonomního nervového systému na venózní vasokonstrikci a následné zvýšení rezistence ve venózním řečišti (AVE), citlivostní koeficient ($AUY=0.25$) vyjadřuje citlivost venózní vasokonstrikční stimulace vzhledem ke změnám v autonomní stimulaci arteriálního řečiště:

$$AVE = (AUM - 1.0) * AUY + 1.0 \quad (\text{AU } 29)$$



AUTONOMIC CONTROL OF THE CIRCULATION



ERYTROCITY A VISKOZITA KRVE

Regulace tvorby a zániku erytrocytů

Celková velikost objemu erytrocytů v organismu (VRC) je dána integrací rozdílu (RCD) mezi rychlostí jejich tvorby (RC1) a rychlostí jejich zániku (RC2):

$$RCD=RC1-RC2 \quad (RC\ 01)$$

$$VRC=\int RCD\ dt \quad (RC\ 02)$$

Doba životnosti erytrocytů je průměrně 120 dní. Tento model však dobu životnosti erytrocytů zatím neuvažuje. Rychlost zániku erytrocytů (RC2) je v původním klasickém modelu dle Guytona z roku 1972 počítána přímo úměrně z celkového objemu erytrocytů. Koeficient úměrnosti (RKC) má hodnotu 0.0000058. Guyton v roce přidal ještě další parametr – viskozitu krve, jako relativní hodnotu relativní k normě (VIM=1), čím vyšší je viskozita krve, tím rychleji zanikají erytrocyty:

$$RKC=58*10^{-7} \quad (RC\ 03a)$$

$$RC2=RKC*VIM*VRC \quad (RC\ 03b)$$

Rychlost tvorby erytrocytů, tj erytropoezy (RC1) závisí na tvorbě erytropoetinu. Erytropoetin se tvoří v převážné části v ledvinách. Regulačním stimulem je parciální tlak kyslíku v tkáni ledvin – ten závisí na koncentraci kyslíku v arteriální krvi a průtoku krve ledvinami (tj. na přítoku kyslíku do ledvin) a na jeho spotřebě v ledvinách. Protože spotřeba kyslíku v ledvinách klesá při poklesu krevního plřtoku, pak hlavním regulátorem bude celková koncentrace kyslíku v arteriální krvi.

V původním Guytonově modelu byla rychlost tvorby erytrocytů závislá na parciálním tlaku kyslíku v nesvalové tkáni (POT) – normální hodnota je 8 torr, počítá se rozdíl (DPOT) od konstantní hodnoty (POT1=8.25 torr). Čím nižší je parciální tlak kyslíku, tím je hodnota DPOT vyšší. Hodnota DPOT je ohraničena zdola i shora, a rychlost tvorby erytrocytů je úměrná hodnotě DPOT, koeficient úměrnosti, reprezentující citlivost $POY=469*10^{-7}$.

$$DPOT=POT-POT1 \quad (RC\ 04)$$

$$\text{kdýž } DPOT < 0.2375 \text{ pak } DPO = 0.2375 \quad (RC\ 05)$$

$$RC1=DPOT*POY \quad (RC\ 06)$$

Guyton v modelu z roku 1986 učinil rychlost tvorby erytrocytů úměrnou odchylce saturace erytrocytů v arteriální krvi (OSA) od normální hodnoty (0.97) a nepřímou úměrnou průtoku erytrocytů v ledvinách, tj. průtoku krve ledvinami (RFN) a hematokritu (HM), vyjádřeného zde v procentech. Dalším multiplikačním koeficientem je podíl normálně fungující části ledvin (REK=1), aby bylo možno modelovat poruchu ledvin. Koeficient úměrnosti je 0.0005568. Výslednou hodnotu rychlosti tvorby erytrocytů je ohraničena zdola i shora:

$$RC1=0.0005568*(1+0.9*(0.97-OSA))*REK/(RFN*HM) \quad (RC\ 07)$$

$$\text{kdýž } RC1 < 0.000004 \text{ pak } RC1 = 0.000004 \quad (RC\ 08)$$

$$\text{kdýž } RC1 > 0.00014 \text{ pak } RC1 = 0.00014 \quad (RC\ 09)$$

Celkový objem erytrocytů v organismu (VRC) je určována rozdílem mezi rychlostí tvorby (RC1) a zániku (RC2) erytrocytů:

$$RCD=RC1-RC2 \quad (RC\ 10)$$

$$VRC=\int RCD\ dt \quad (RC\ 11)$$

Z celkového objemu erytrocytů (VRC) a objemu plazmy (VP) vypočítáme celkový objem krve (VB) a hematokrit vyjádřený jako poměrné číslo od 0-1 (HMI), nebo v procentech (HM):

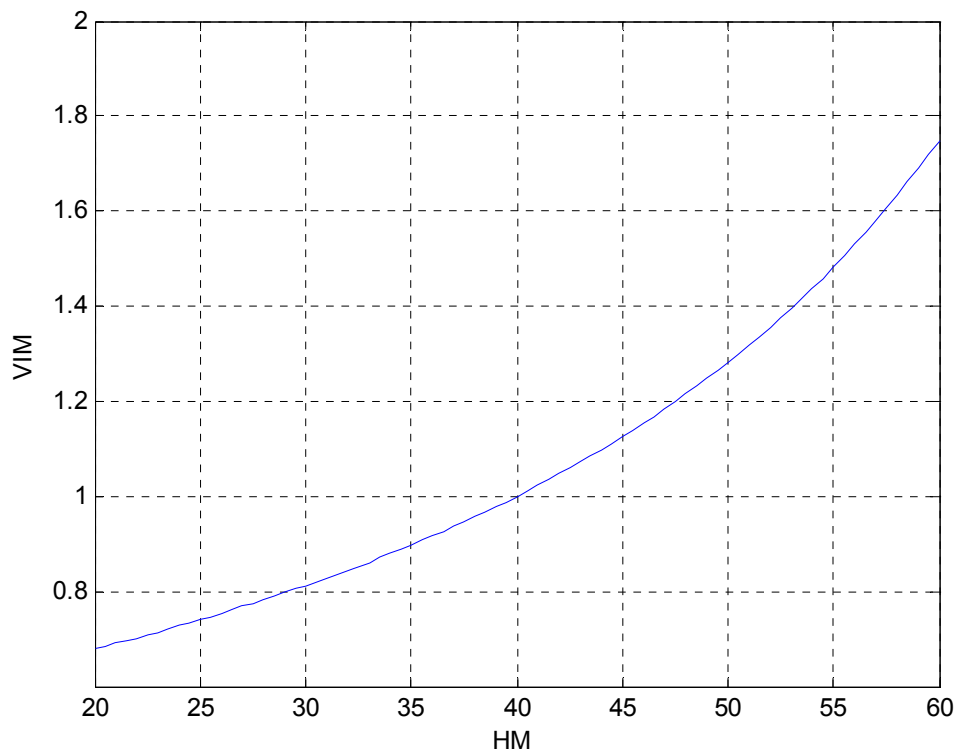
$$VB=VP+VRC \quad (RC\ 12)$$

$$HMI=VRC/VB \quad (RC\ 13)$$

$$HM=HMI*100 \quad (RC\ 14)$$

Tento modul kinetiky erythropoezy a zániku erytrocytů nepočítá se zpožděním účinku erythropoetinu, ani s délkou života erytrocytů. V budoucnu bude nutno tuto část modelu v tomto smyslu zásadně přepracovat.

Výpočet viskozity krve



Závislost viskozity (VIM) na hematokritu (HM)

Z hematokritu (HM), vyjádřeném v procentech je pomocí koeficientů (HMK=90) a (HKM=0.53333) v empirické rovnici vypočítána hodnota viskozity krve připadající na erytrocyty (vyjádřená poměrem viskozity k vodě):

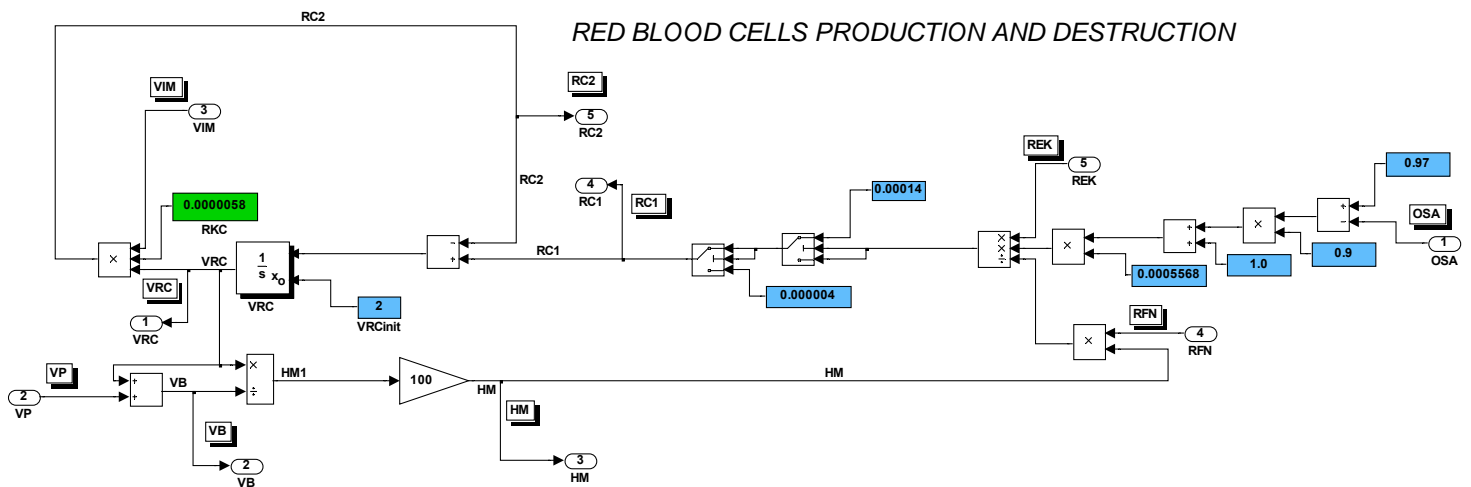
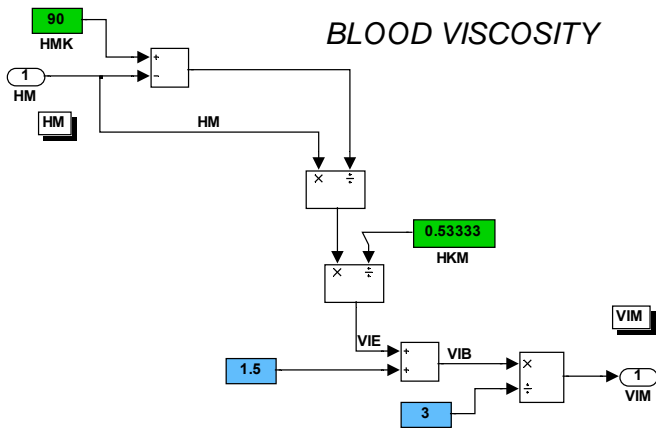
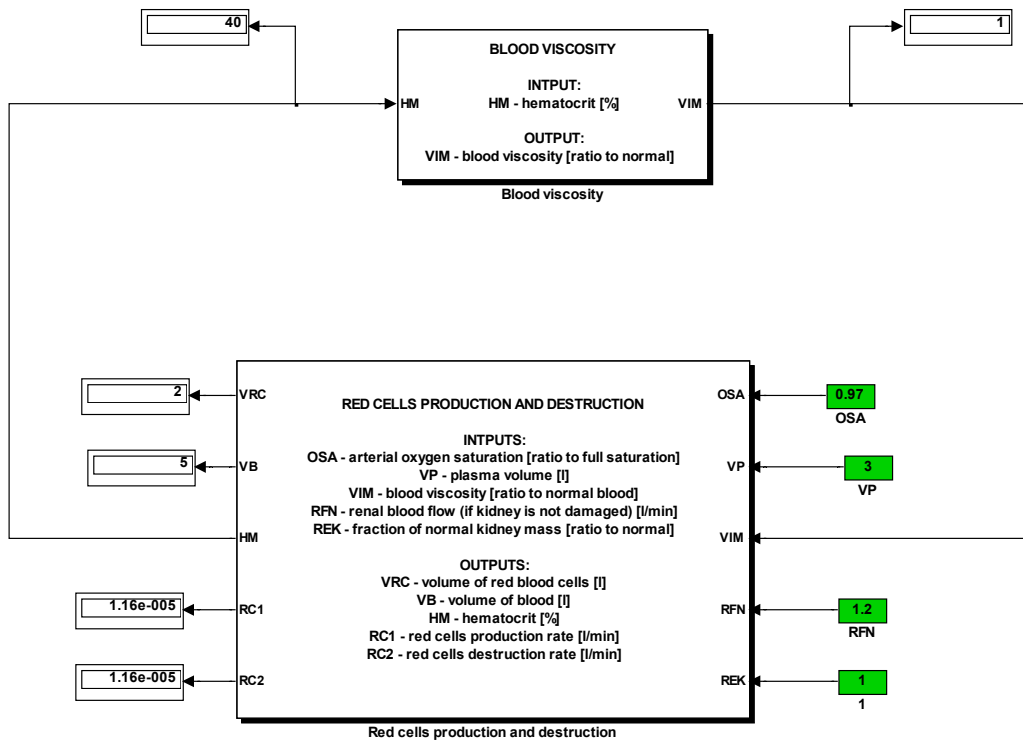
$$VIE=HM/((HMK-HM)*HKM) \quad (RC\ 15)$$

Z viskozity erytrocytů (VIE) a konstanty reprezentující viskozitu plazmy je spočítána viskozita krve (VIB) jako číslo poměrné k viskozitě vody.

$$VIB = VIE + 1.5 \quad (\text{RC } 16)$$

Nakonec je počítána normalizovaná viskozita krve (VIM), jako poměr viskozity krve (VIB) k normální hodnotě viskozity:

$$VIM = VIB / 3.0 \quad (\text{RC } 17)$$



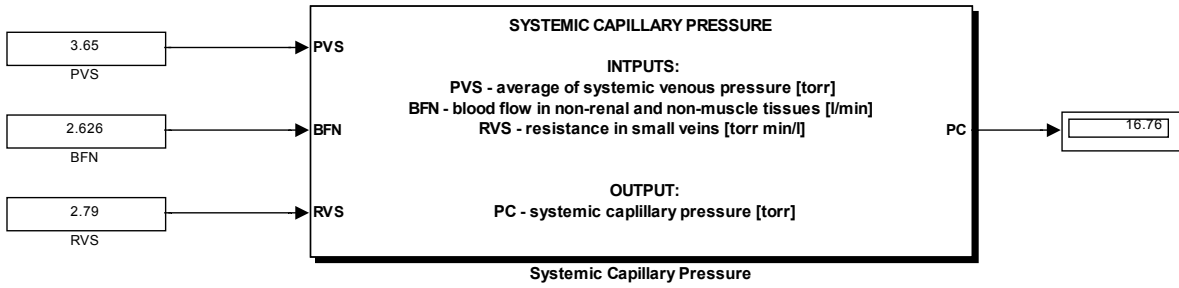
DYNAMIKA KAPILÁR, INTERSTICIÁLNÍ TEKUTINY, PLAZMATICKÝCH A TKÁŇOVÝCH PROTEINŮ

Výpočet středního kapilárního tlaku

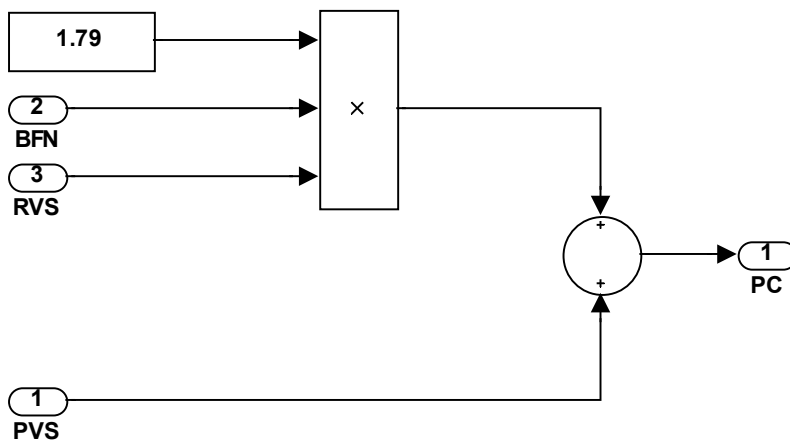
Průtok krve malými věnami měkkých neledvinných (a nesvalových) tkáních (BFN) vynásobený koeficientem 1,79 zvětší tento průtok o normální průtok ledvinami a svalovou tkání, vynásobíme-li ho pak rezistencí malých věn (RSV) dostaneme tlakový spád mezi tlakem ve velkých žilách (PVS) a středním kapilárním tlakem (PC) se rovná průtoku krve malými věnami vynásobeným rezistencí malých věn (RVS):

$$PC-PVS=RVS*1.79*BFN \quad (CP 01)$$

Na tomto vztahu je založen výpočet středního kapilárního tlaku, který se počítá v rovnici (HD 54) v kapitole věnované výpočtu rezistencí v systémové cirkulaci.



SYSTEMIC CAPILLARY PRESSURE



Starlingova rovnováha na kapiláře

Tlakový gradient mezi kapilárou a intersticiální tekutinou (PCGR) se rovná rozdílu mezi tlaky, které ženou tekutinu z kapiláry do intersticia a protitlaky, které nasávají tekutinu z tkáňů do kapiláry – tj. rozdíl mezi středním tlakem v kapiláře (PC) a koloidně-osmotickým tlakem v tkáňovém gelu (PTC), protalčujícími tekutinou z kapilár a plazmatickým koloidně-osmotickým tlakem (PPC) a hydraulickým protitlakem tkáňového gelu (PGH), nasávajícími tekutinu do kapilár:

$$PCGR=PC-PPC-PGH+PTC \quad (CP\ 02)$$

Rychlost kapilární filtrace (CFILTR) je úměrná tlakovému gradientu mezi kapilárou a intersticiem (PCGR), koeficientem úměrnosti je zde kapilární filtrační koeficient (CFC), zahrnující v sobě rezistenci kapilární stěny a celkový povrch kapilár:

$$CFILTR=PCGR*CFC \quad (CP\ 03)$$

Celková rychlost přestupu tekutiny z kapilár do intersticiálního prostoru ze systémových kapilár (VTC) se rovná kapilární filtraci (CFILTR) plus průsaku tekutiny zkrze "děravé kapiláry" (VTCPL):

$$VTC=CFILTR+VTCPL \quad (CP\ 04)$$

Průsak plazmy z kapilár do tkáňového intersticia zkrze póry v kapilární emmbráně závisí na tlakovém gradientu (PRCD) který se rovná rozdílu mezi středním tlakem v kapiláře (PC) a kritickým kapilárním tlakem, při jehož překročení se kapilární póry otevírají (PCR=15). Pokud je střední kapilární tlak nižší než kritický kapilární tlak, k žádnému průsaku plazmy nedochází (a příslušný tlakový gradient PRCD se rovná nule):

$$PCR=15.0 \quad (CP\ 05a)$$

$$PRCD=PC-PCR \quad (CP\ 05b)$$

$$\text{když } (PRCD < 0.0) PRCD = 0.0 \quad (CP\ 05c)$$

Rychlost průsaku plazmy skrze kapilární póry (DCP) je závislá na výše vypočteném tlakovém gradientu (PRCD) dle empirického vztahu, kde konstanty CPK znamenají vodivost a konstanta PCE (za normálních okolností ale rovná 1) vyjadřuje možnou nelinearitu tohoto vztahu:

$$CPK=0.000253 \quad (CP\ 06a)$$

$$PCE=1.0 \quad (CP\ 06b)$$

$$VTCPL=(PRCD*CPK)^{PCE} \quad (CP\ 06c)$$

Rychlost změny objemu plazmy (VPD) se rovná rozdílu mezi celkovým tokem lymfy do plazmy (VTL), rychlostí přítoku vody z GIT nebo odjinud zvě organismu (TVD) a odtokem tekutiny ze systémových kapilár do systémového intersticia (VTC), odtokem tekutiny z plicních kapilár do plicního intersticia (DFP) a diurézou (VUD):

$$VPD=VTL+TVD-VUD-VTC-DFP \quad (CP\ 07)$$

Celkový objem plazmy (VP) pak odobdržíme integrací rychlosti změny tohoto objemu (VPD):

$$VP=\int VPD\ dt \quad (CP\ 08)$$

Relativní objem intersticia (VPREL) vzhledem k normě (VPN) pro dané individuum bude:

$$VPREL=VP/VPN \quad (CP\ 09)$$

Rychlost změny objemu intersticiální tekutiny v systémovém intersticiálním prostoru (VTD) se rovná celkové rychlosti přestupu tekutiny ze systémových kapilár do intersticia (VTC) minus odtok tekutiny z intersticia do krve přes lymfu (VTL) minus přestup vody z intersticia do buněk (VID):

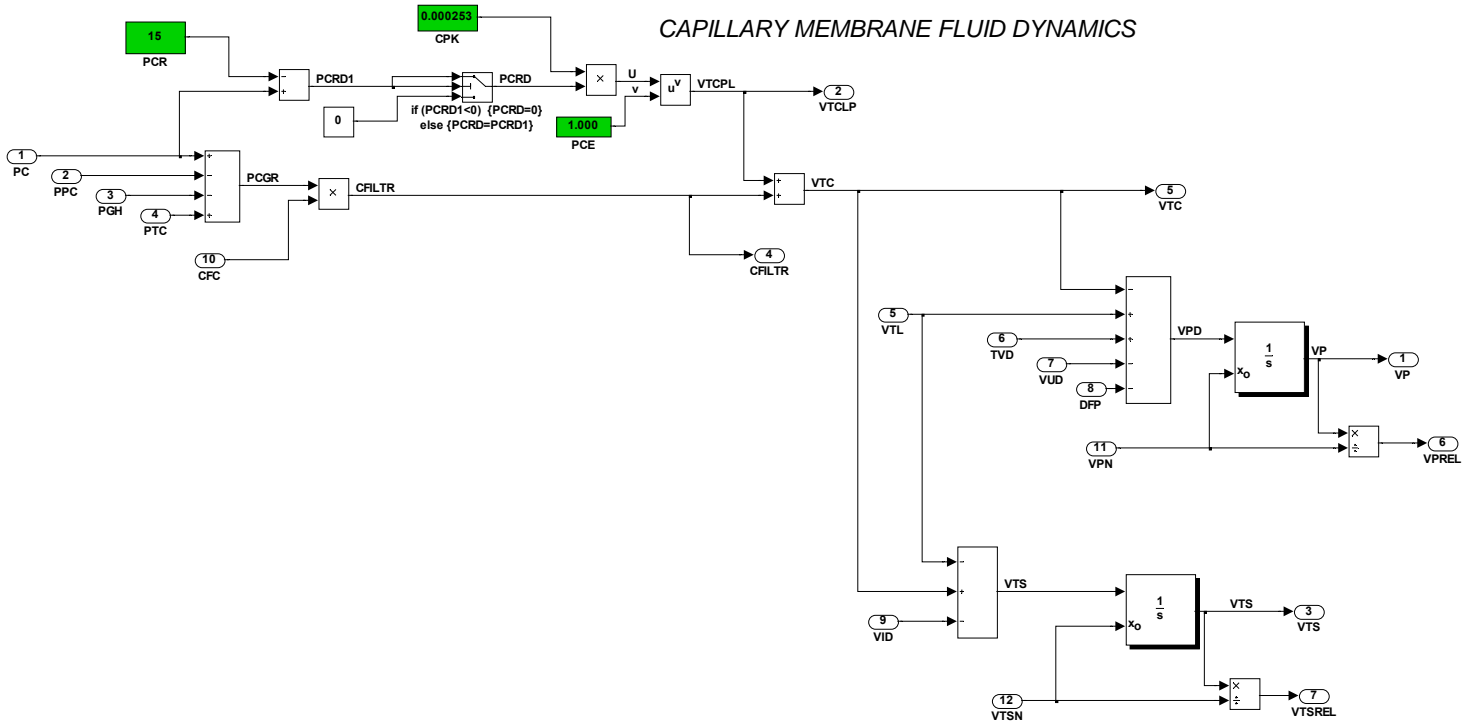
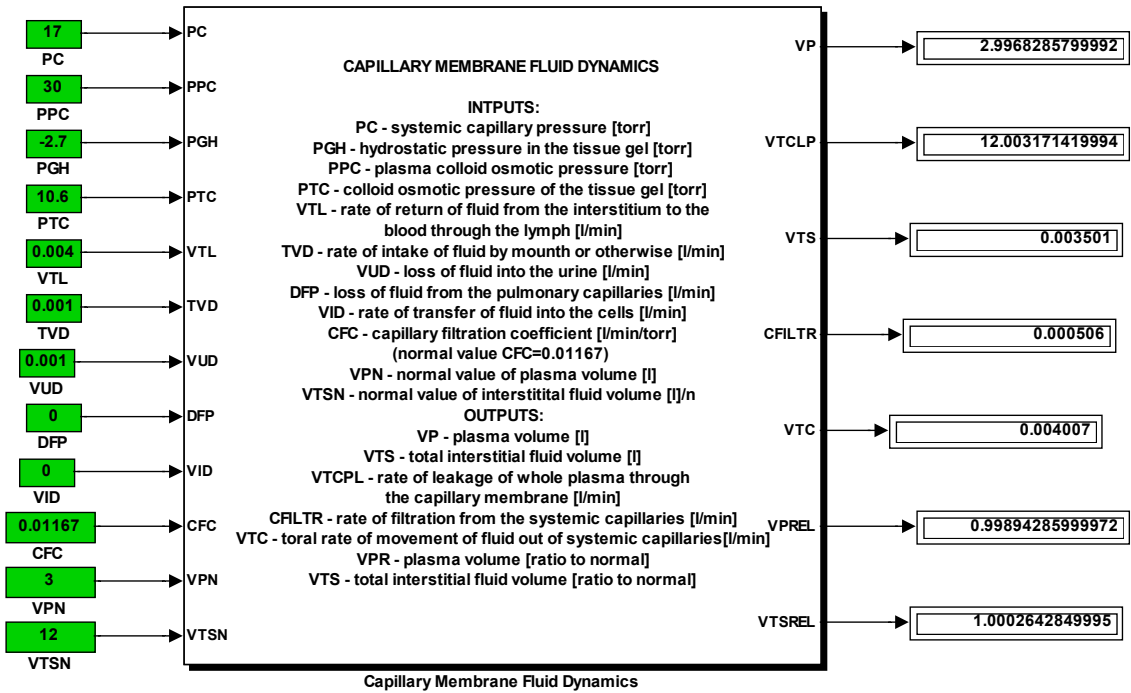
$$VTD = VTC - VTL - VID \quad (\text{CP 10})$$

Celkový objem systémového intersticiálního prostoru (VTS) pak odberžíme integrací rychlosti změny tohoto objemu (VTD):

$$VTS = \int VTD \, dt \quad (\text{CP 11})$$

Relativní objem systémového intersticiálního prostoru (VTSREL) se počítá vzhledem k normě pro individuum dané tělesné konstituce:

$$VTSREL = VTS / VTSN \quad (\text{CP 12})$$



Dynamika plazmatických proteinů

Koncentrace proteinů v plazmě (CPP) závisí na množství proteinů v plazmě (PRP) a objemu plazmy (VP):

$$CPP = PRP / VP \quad (CP\ 13)$$

Koloidně osmotický tlak proteinů v plazmě (PPC) nelineárně závisí na koncentraci proteinů v plazmě (CPP):

$$PPC = 0.28 * CPP + 0.0019 * CPP^{2.0} \quad (CP\ 14)$$

Tok proteinů z plazmy do intersticia (DPC) se skládá z toku proteinů díky průsaku plazmy přes kapilární póry (PLPRL) závislém na rychlosti průsaku plazmy (VTCPL) a koncentraci proteinů v plazmě (CPP) a z toku proteinů přes kapilární membránu (PLPRDF) závislém na koncentračním gradientu hladiny proteinů mezi plazmou (CPP) a intersticiální tekutinou (CPI):

$$PLPRL = VTCPL * CPP \quad (CP\ 15)$$

$$PLPRDF = (CPP - CPI) * 0.00104 \quad (CP\ 16)$$

$$DPC = PLPRL + PLPRDF \quad (CP\ 17)$$

Rychlost destrukce proteinů v játrech je nelineárně závislá na koncentraci plazmatických proteinů prostřednictvím faktoru (CPPD) vyjadřujícím rozdíl mezi koncentrací proteinů v plazmě (CPP) a kritické hodnoty hladiny proteinů v plazmě (CPR=40 g/dl). Je-li rozdíl záporný (tj. koncentrace plazmatických proteinů je nižší než kritická, pak faktor CPPD je nulový:

$$CPR = 40 \quad (CP\ 18a)$$

$$CPPD = CPP - CPR \quad (CP\ 18b)$$

$$\text{když } (CPPD < 0.0) \text{ pak } CPPD = 0.0 \quad (CP\ 18c)$$

Výpočet rychlosti destrukce plazmatických proteinů v játrech (LPPRDS) v závislosti na výše uvedeném faktoru (CPPD) je prováděn pomocí empirické rovnice v níž (LPK) a (LPDE) jsou empiricky zjištěné koeficienty na základě porovnání s měřenými daty:

$$LPK = 0.2728 * 10^{-13} \quad (CP\ 19a)$$

$$LPDE = 8.0 \quad (CP\ 19b)$$

$$LPPRDS = LPK * CPPD^{LPDE} \quad (CP\ 19c)$$

Celková čistá rychlost výměny proteinů mezi plazmou a játry - (DPL), tj. rychlost syntézy minus rychlost destrukce plazmatických proteinů v játrech, závisí na rozdílu mezi rychlostí syntézy plazmatických proteinů (LPPR=0.03), která je zadaná jako konstantní vstů a rychlostí destrukce plazmatických proteinů (LPPRDS), počítanou v rovnici CP 19:

$$LPPR = 0.03 \quad (CP\ 20a)$$

$$DLP = LPPR - LPPRDS \quad (CP\ 20b)$$

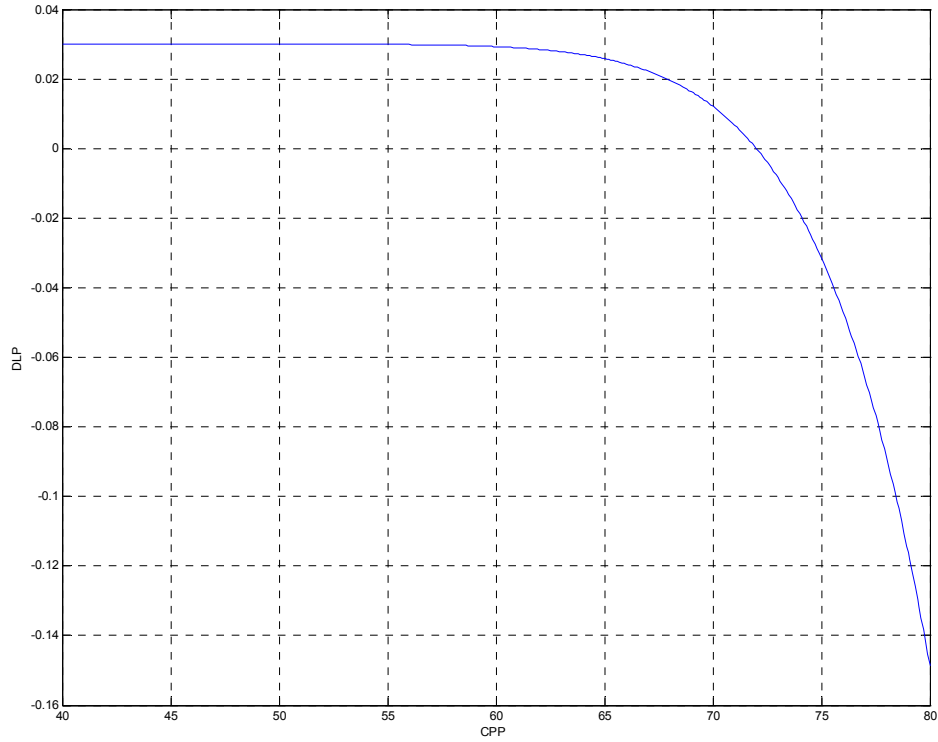
Rychlost změny množství proteinů v plazmě (DPP) se rovná rychlosti syntézy proteinů v játrech (DLP) a rychlosti návratu proteinů do plazmy přes lymfotoky (DPL) minus rychlost přestupu proteinů ze systémových kapilár do intersticia (DPC) minus rychlost toku proteinů z plicních kapilár (PPD) minus rychlost ztrát proteinů z plazmy za patologických okolností (DPR) – tj. ztráty ledvinami nebo při popáleninách.

$$DPP = DLP + DPL - DPC - PPD - DPR \quad (CP\ 21)$$

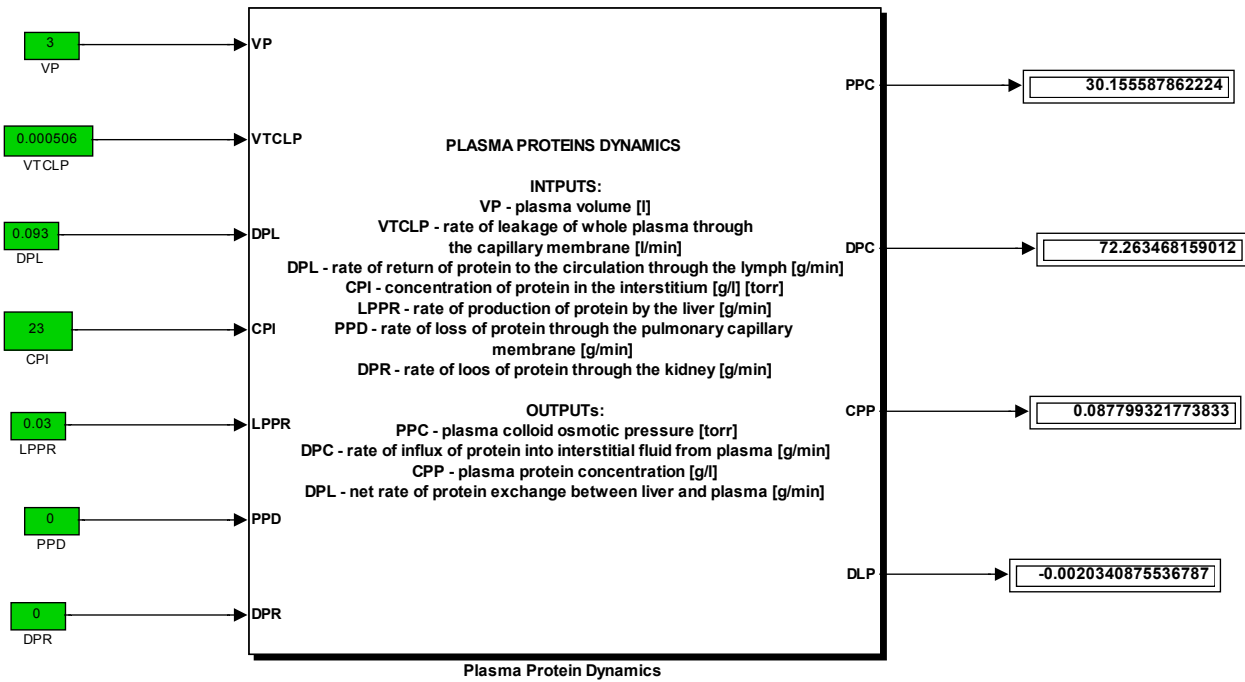
Celkové množství proteinů v plazmě (PRP) pak odbdržíme integrací rychlosti změny tohoto množství (DPP):

$$PRP = \int DPP dt$$

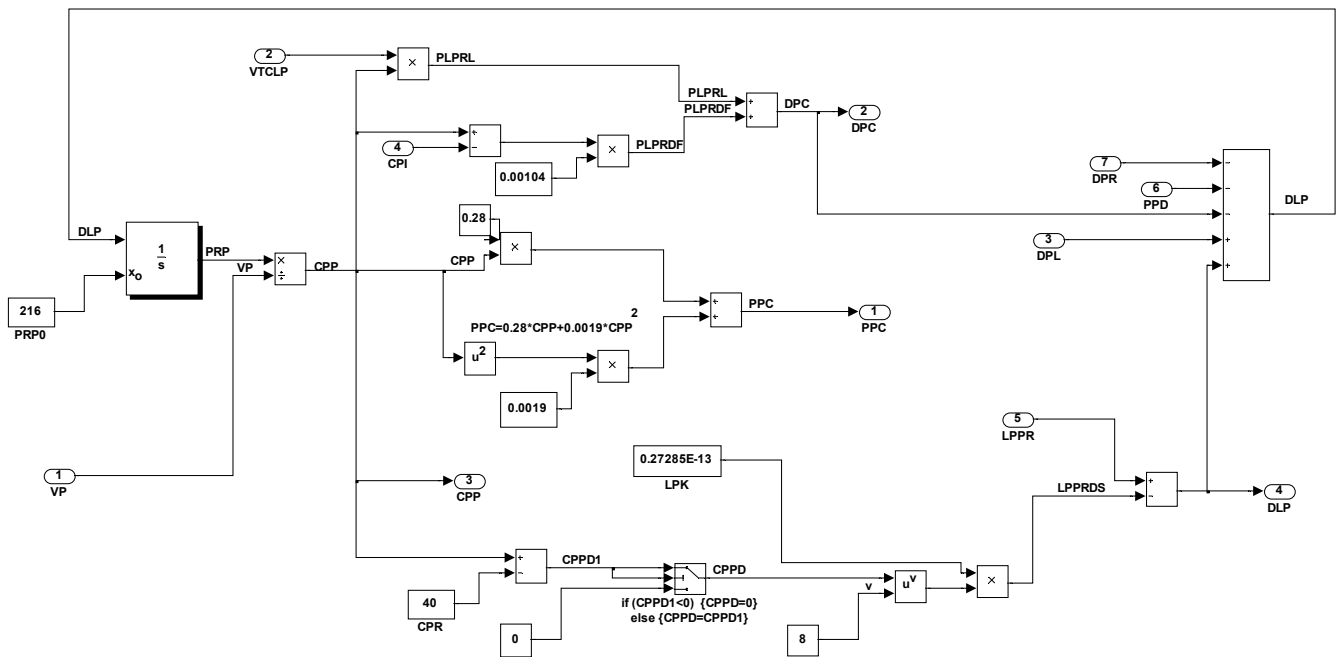
(CP 22)



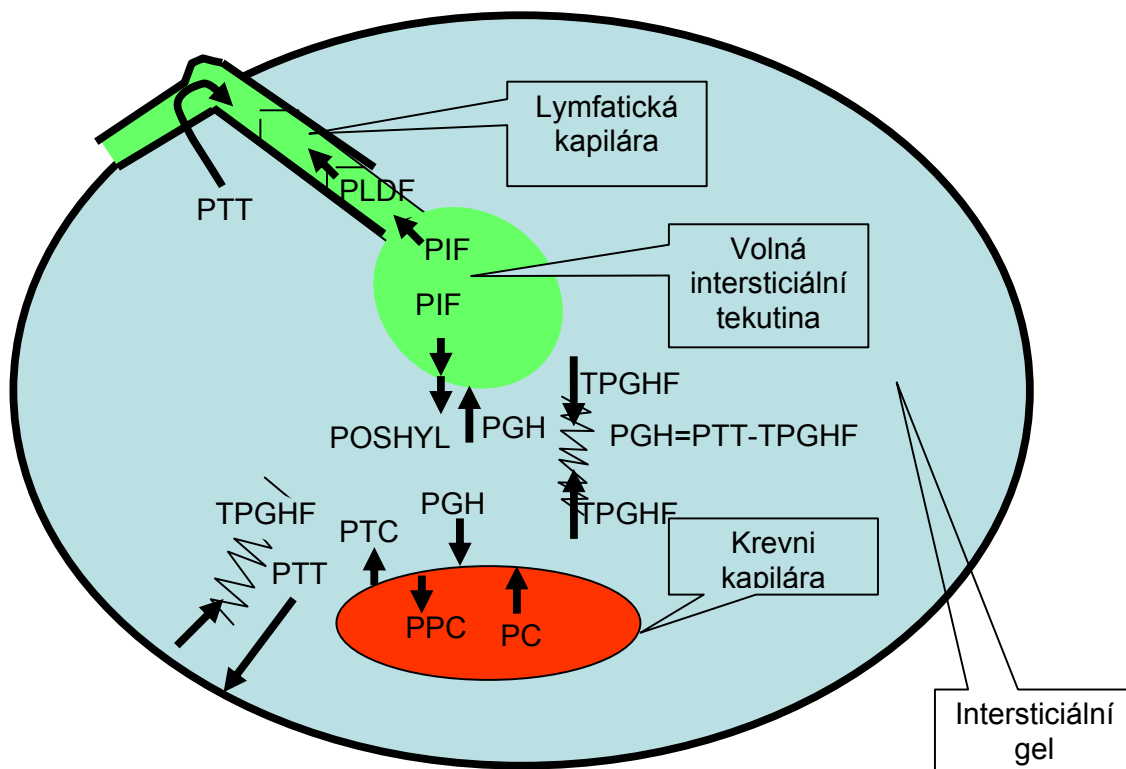
Nelineární závislost celkové rychlosti tvorby/destrukce proteinů v játrech (DLP) na na jejich plazmatické koncentraci (CPP)



PLASMA PROTEIN DYNAMICS



Dynamika intersticiální tekutiny, intersticiálního tkáňového gelu a intersticiálních proteinů



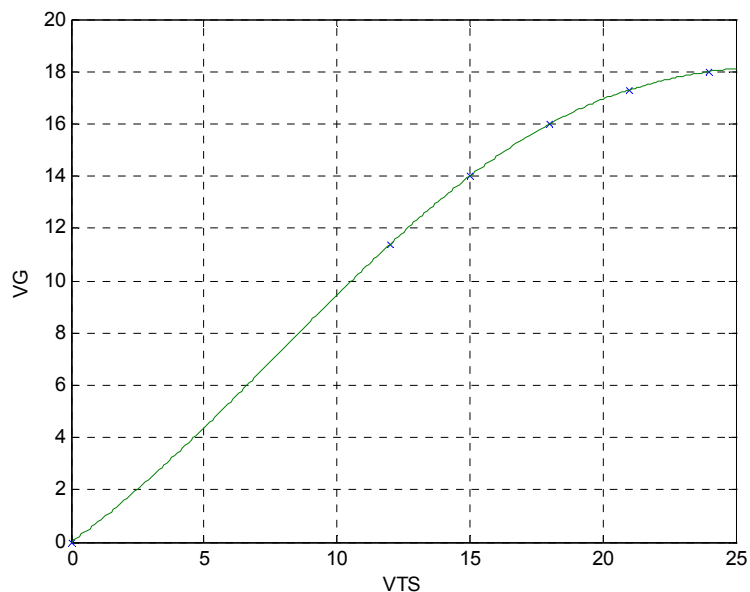
Vztahy mezi jednotlivými proměnnými modelu na krevní a lymfatické kapiláře, v intersticiální tekutině, v intersticiálním gelu (vysvětlení v textu).

Voda v intersticiální tekutině se nachází vázaná v gelu a volná. Poměr objemu tekutiny v gelu a volné se mění při změnách celkového objemu intersticia. Při zvětšování celkového objemu intersticiální tekutiny nelineárně stoupá objem gelu a reaktivně přibývá více objemu volné tekutiny. Objem gelu (VG) počítáme v závislosti z celkového objemu intersticiální tekutiny (VTS) podle empirického vztahu aproximující výsledky experimentálních dat pomocí splinů:

$$VG = \text{function interstitisGelVolume}(VTS)$$

(CP 23)

VTS	VG
0	0
12.0	11.4
15.0	14.0
18.0	16.0
21.0	17.3
24.0	18.0



Závislost objemu tkáňového gelu (VG) na celkovém objemu intersticia (VTS)

Objem volné tekutiny v intersticiu (VIF) počítáme jako rozdíl celkového objemu (systémového) intersticiálního prostoru (VTS) a objemu tkáňového gelu (VG):

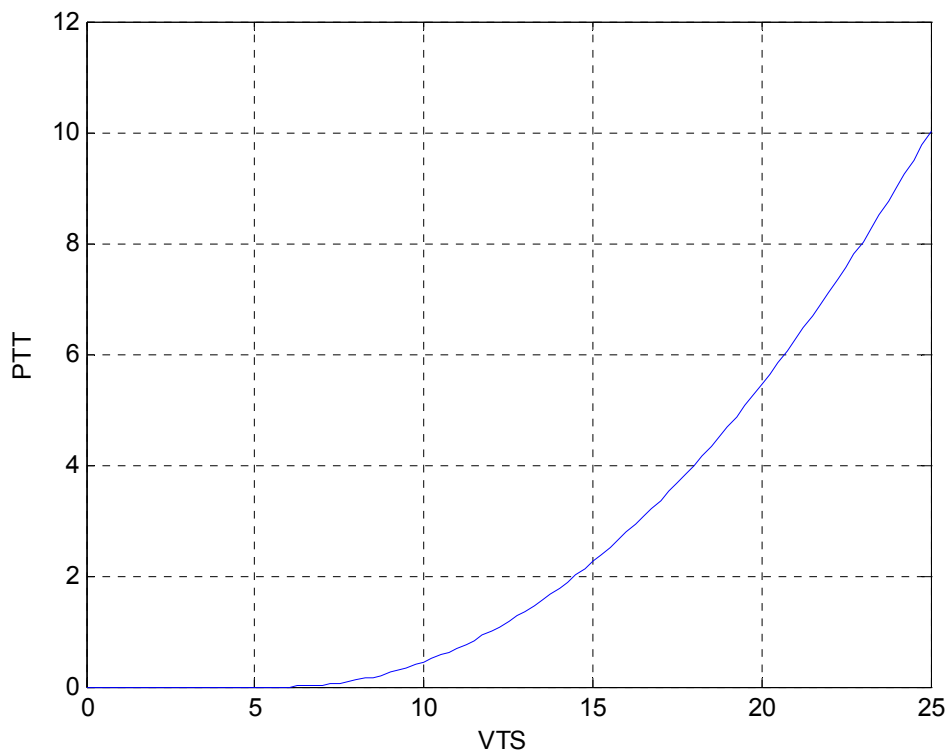
$$VIF = VTS - VG \quad (\text{CP 24})$$

Celkový tlak v tkáních systémového intersticia PTT závisí nelineárně na celkovém objemu intersticia podle empirické rovnice:

$$VTSF = 6.0 \quad (\text{CP 25a})$$

$$\text{když } VTS < VTSF \text{ pak } PTT = 0 \quad (\text{CP 25b})$$

$$\text{jinak } PTT = ((VTS - VTSF) / VTSF)^2 \quad (\text{CP 25c})$$



Závislost celkového tlaku v systémovém intersticiu (PTT) na celkovém objemu intersticia (VTS)

Celkový tlak v tkáních intersticia (PTT) je vyšší, než hydraulický tlak uvnitř tkáňového gelu (PPGH), kterým gel např. působí jako tkáňový protitlak při hydraulické rovnováze tekutiny na kapiláře. Příčinou snížení tlaku je hyaluronová kyselina hojně přítomná v tkáňovém gelu. Hyaluronová kyselina působí jako natažená pružina, která snižuje celkový tlak v tkáňovém gelu (koeficient uměrnosti PGHF=3.7). Hydraulický tlak tkáňového gelu (PGH) se proto počítá ze složky celkového tlaku v intersticiu (PTT) od něhož se odečítá "pružinový" tlak (TPGHF) závislý na koncentraci kyseliny hyaluronové (CHY):

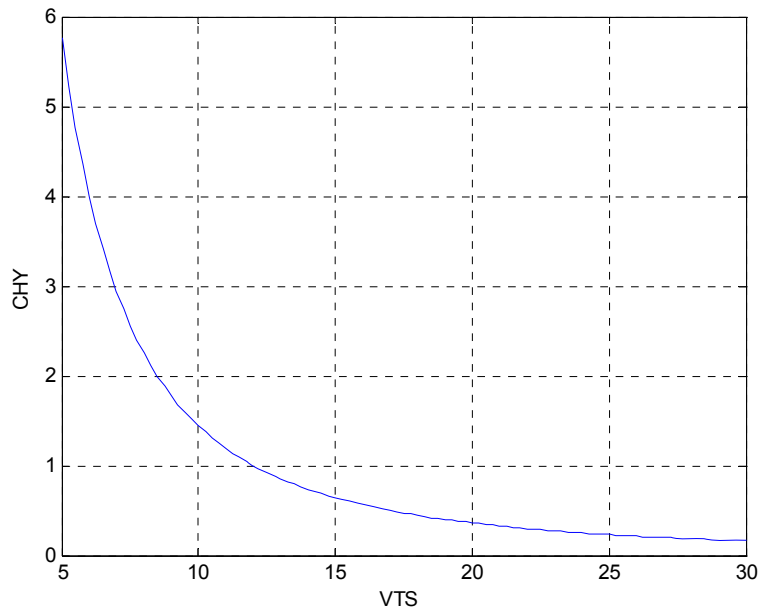
$$TPGHF = CHY * 3.7 \quad (\text{CP 26})$$

$$PGH = PTT - TPGHF \quad (\text{CP 27})$$

Koncentrace kyseliny hyaluronové v intersticiu (CHY) nelineárně závisí na celkovém množství kyseliny hyaluronové v intersticiu (HYL) a celkovém objemu intersticia (koeficient CMPTSS=2 charakterizuje stupeň této nelinearity):

$$CMPTSS = 2 \quad (\text{CP 28a})$$

$$CHY = (HYL / VTS / 5.0)^{CMPTSS} \quad (\text{CP 28b})$$



Nelineární závislost koncentrace kyseliny hyaluronové v intersticiální tekutině (CHY) na celkovém objemu intersticia (VTS)

Koloidně osmotický tlak v tkáňovém gelu způsobený hyaluronovou kyselinou (POSHYL) závisí na koncentraci kyseliny hyaluronové:

$$POSHYL = CHY * 2.0 \quad (\text{CP } 29)$$

Proteiny přítomné v tkáňovém gelu jsou ekvilibrovány mezi volnou tekutinou v intersticiu a tekutinou v tkáňovém gelu (z volné tekutiny jsou do gelu "nasávány"). I když je koncentrace proteinů uvnitř tkáňového gelu nižší než ve volné intersticiální tekutině, jejich osmotická aktivita (potencovaná kyselinou hyaluronovou) je vyšší. Proto při počítání tlakového rozhraní mezi volnou intersticiální tekutinou a tekutinou v tkáňovém gelu předpokládáme z hlediska proteinů mezi volnou tekutinou a gelem koloidně osmotickou rovnováhu. Z hlediska vlivu na osmolaritu proto proteiny zanedbáváme, a jediným osmoticky aktivním faktorem ovlivňujícím hydraulické tlaky na rozhraní volná tekutina – tkáňový gel počítáme koloidně osmotický tlak kyseliny hyaluronové (POSGYL). Tlak ve volné intersticiální tekutině (PIF) se tedy rovná hydraulickému tlaku intersticiálního tkáňového gelu mínus nasávací koloidně osmotický tlak kyseliny hyaluronové v tkáňovém gelu (POSHYL):

$$PIF = PGH - POSHYL \quad (\text{CP } 30)$$

Tlak pevných tkání v intersticiu (PTS) se rovná celkovému tlaku v tkáni (PTT) mínus tlak ve volné intersticiální tekutině (PIF)

$$PTS = PTT - PIF \quad (\text{CP } 31)$$

Z intersticiálního prostoru je tekutina (a v ní rozpuštěné látky včetně proteinů) odváděna lymfou. Lymfatické cévy mají chlopně a proto lymfa nemůže z nich vytékat. Čím vyšší je tlak volné intersticiální tekutiny, tím vyšší je tlakový gradient mezi vplnou intersticiální tekutinou a lymfatickou cévou. Při odtoku lymfy z tkání se ale musí překonat protitlak intersticia, který lymfatické cévy stlačuje. Tlakový gradient který způsobuje tok lymfy z volné intersticiální tekutiny do lymfatických cév (PLD) proto počítáme jako rozdíl součtu

konstanty (PLDF=5.9) a tlaku ve volné intersticiální tekutině (PIF) minus celkový tkáňový tlak (PTT). Výsledný tlak je shora ohraničen maximální možnou hodnotou 7.0 torr:

$$PLDF=5.9 \quad (\text{CP 32a})$$

$$PLD=PIF+PLDF-PTT \quad (\text{CP 32b})$$

$$\text{když } (PLD > 7.0) \text{ pak } PLD=7.0 \quad (\text{CP 32c})$$

Celkový tok lymfy (VTL) se rovná tlakovému gradientu pro lymfotok (PLD) násobeného konstantou reprezentující vodivost lymfatických cév. Vypočtený tok lymfy je ohraničen zdola hodnotou 0 (lymfatické z lymfatických cév do tkání):

$$VTL=PLD*0.02 \quad (\text{CP 33a})$$

$$\text{když } (VTL < 0.0) \text{ pak } VTL=0.0 \quad (\text{CP 33b})$$

V intersticiu jsou obsaženy proteiny, které jsou ekvilibrovány jak ve volné intersticiální tekutině, tak ve tkáňovém gelu. Pro zjednodušení zde nerozlišujeme mezi koncentracemi proteinů v gelu a ve volné intersticiální tekutině a pro celé intersticiu počítáme s jedinou koncentrací proteinů. Koncentrace proteinů v intersticiu (CPI) proto jednoduše počítáme z celkového množství proteinů v tkáňovém intersticiu (TSP) a celkového objemu systémového intersticia (VTS):

$$CPI=TSP/VTS \quad (\text{CP 34})$$

Koloidně-osmotický tlak ve volné tekutině intersticia (PTCPR) se počítá z koncentrace proteinů v intersticiu (CPI) podle stejné empirické rovnice, jakou jsme počítali koloidně osmotický tlak proteinů v plazmě (viz rovnici CP 14):

$$PTCPR=0.28*CPI+0.0019*CPI^{2.0} \quad (\text{CP35})$$

Jestliže na rozhraní gel-volná tekutina v intersticiu jsme mohly osmotický vliv tkáňových proteinů zanedbat, pak na rozhraní krevní kapilára – tkáňový gel to již neplatí a při počítání celkového koloidně-osmotického tlaku intersticiálního gelu musíme s proteiny počítat. Osmotický vliv proteinů a kyseliny hyaluronové na celkový koloidně-osmotický tlak tkáňového gelu se vzájemně potencují, proto vliv osmotického tlaku kyseliny hyaluronové a osmotického tlaku plasmatických proteinů nepočítáme jako součet ale součin. Celkový osmotický tlak intersticiálního tkáňového gelu (PTC) se pak rovná osmotickému tlaku kyseliny hyaluronové v tkáňovém gelu (POSHYL) násobeném koloidně osmotickým tlakem způsobeném plasmatickými proteiny ve volné tekutině intersticia (PTCPR), které jsou v ekvilibrui s proteiny v tkáňovém gelu. Konstanta úměrnosti je zde (GCOPF=0.7):

$$GCOPF=0.7 \quad (\text{CP 36a})$$

$$PTC=POSHYL*PTCPR*GCOPF \quad (\text{CP 37b})$$

Do tkáňového intersticia se proteiny dostávají z plazmy (viz rovnice CP 15-17), a z tkáňového intersticia jsou odváděny zpět do cirkulace lymfou. Rychlost návratu plasmatických proteinů do plazmy prostřednictvím lymfy (DPL) je úměrná koncentraci proteinů v systémovém intersticiu (CPI) a rychlosti toku lymfy z intersticia do plazmy (VTL):

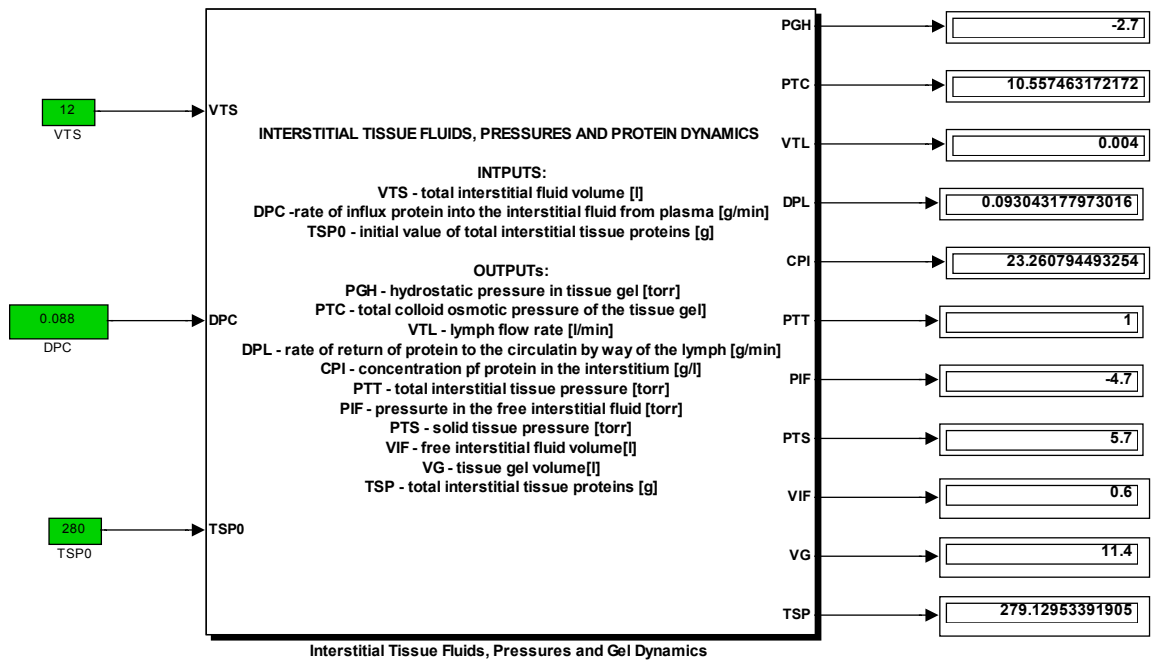
$$DPL=CPI*VTL \quad (\text{CP 38})$$

Bilance proteinů v intersticiu závisí na rozdílu mezi rychlostí přítoku proteinů z plazmy (DPC), počítaném v rovnici CP 17 a rychlosti jejich odvodu z intersticia lymfou (DPL). Rychlost změny celkového množství proteinů v systémovém intersticiu (DPI) se proto rovná:

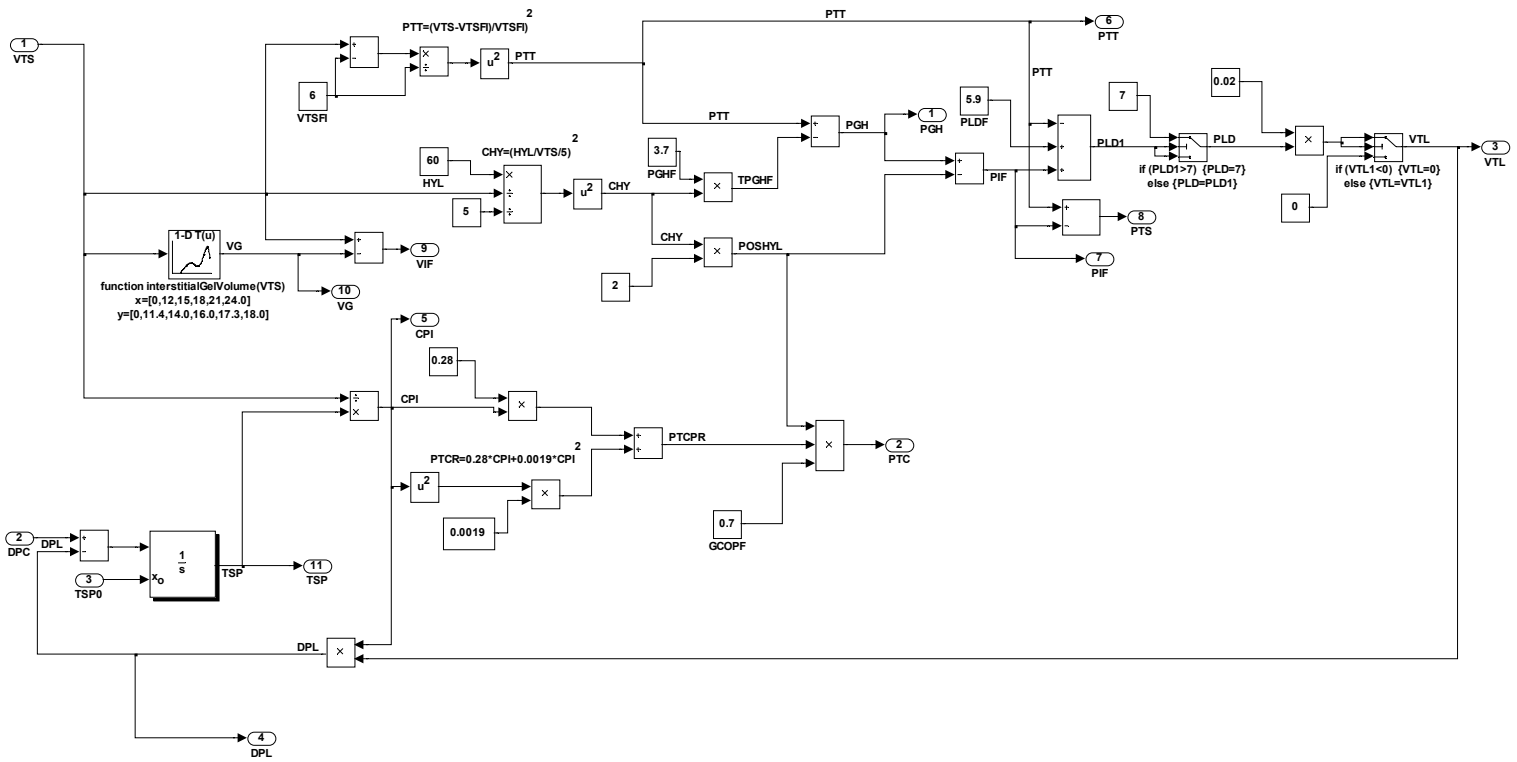
$$DPI=DPC-DPL \quad (\text{CP 39})$$

Celkové množství proteinů v tkáňovém intersticiu (TSP) pak odberžime integrací rychlosti změny tohoto množství (DPI):

$$TSP = \int DPI dt \quad (\text{CP 40})$$



INTERSTITIAL TISSUE FLUIDS, PRESSURES AND PROTEIN DYNAMICS



DYNAMIKA TEKUTIN A PLYNŮ V PLICÍCH

Dynamika tekutin a proteinů v plicích

Jedná se o velmi zjednodušenou analýzu dynamiky plicních tekutin. Gelová součást plicní tekutiny je zanedbávána, takže je plicní tekutina (VPP) aproximována jako tekutina volně mobilní. Obdobně tlakově-objemové křivky plicního intersticia jsou vysoce zjednodušeny, stejně jako i tok lymfy v plicích.

Plicní kapilární tlak (PPA) je počítán jako součet 45% plicního arteriálního tlaku (PPA) a 55% levého plicního atriálního tlaku (PLA):

$$PCP=0.45*PPA+0.55*PLA \quad (\text{PD 01})$$

Tlakový gradient na plicní kapiláře (PGRPCM), působící ve směru filtrace tekutiny do plicního intersticia je počítán z plicního kapilárního tlaku (PCP) a koloidně osmotického tlaku plicní intersticiální tekutiny (POS) a protitlaků – tlaku plicní intersticiální tekutiny (PPI) a koloidně osmotického tlaku plazmatických bílkovin (PPC), nasávajícího tekutinu do kapiláry:

$$PGRPCM=PCP-PPI+POS-PPC \quad (\text{PD 02})$$

Z tlakového gradientu na plicní kapiláře (PGRPCM) a z kapilárního filtračního koeficientu (CPF) je počítána rychlost filtrace tekutiny do intersticia plic (PFI):

$$PFI=PGRPCM*CPF \quad (\text{PD 03})$$

Rychlost změny objemu plicní tekutiny v intersticiu (DFP) se rovná rozdílu mezi rychlostí filtrace z plicních kapilár (PFI) a rychlostí návratu tekutiny z plic do cirkulace lymfou (PLF):

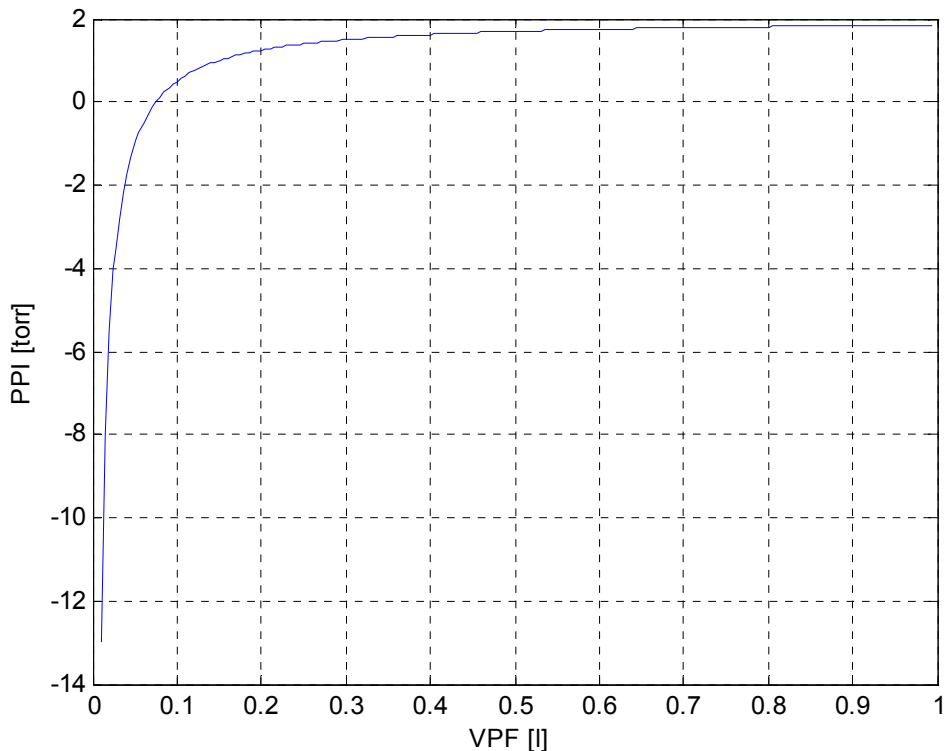
$$DFP=PFI-PLF \quad (\text{PD 04})$$

Integrací rychlosti změn objemu plicní intersticiální tekutiny (DFP) dostaneme objem volné tekutiny v plicním intersticiu (VPF):

$$VPF=\int DFP dt \quad (\text{PD 06})$$

Na základě empirického vztahu odpovídající experimentálně naměřené závislosti počítáme hydraulický tlak tekutiny v plicním intersticiu (PPI) z objemu plicního intersticia (VPF):

$$PPI=2.0-0.150/VPF \quad (\text{PD 07})$$



Závislost hydraulického tlaku v plicním intersticiu (PPP) na celkovém objemu plicního intersticia (VPF)

Rychlost toku lymfy v plicích (PLF) závisí na tlaku intersticiální plicní tekutiny (PPI) podle empiricky zjištěného vztahu odpovídajícího naměřeným závislostem:

$$PLF = (PPI + 11.0) * 0.0003 \quad (PD\ 08)$$

Z toku lymfy (PLF) a koncentrace proteinů v plicním intersticiu (CPN) můžeme spočítat rychlost návratu proteinů z plicního intersticia do cirkulace prostřednictvím lymfy (PPO):

$$PPO = PLF * CPN \quad (PD\ 09)$$

Z rozdílu koncentrací proteinů v plazmě (CPP) a plicním intersticiu (CPN) počítáme rychlost průsaku proteinů z plazmy do plicního intersticia (PPN):

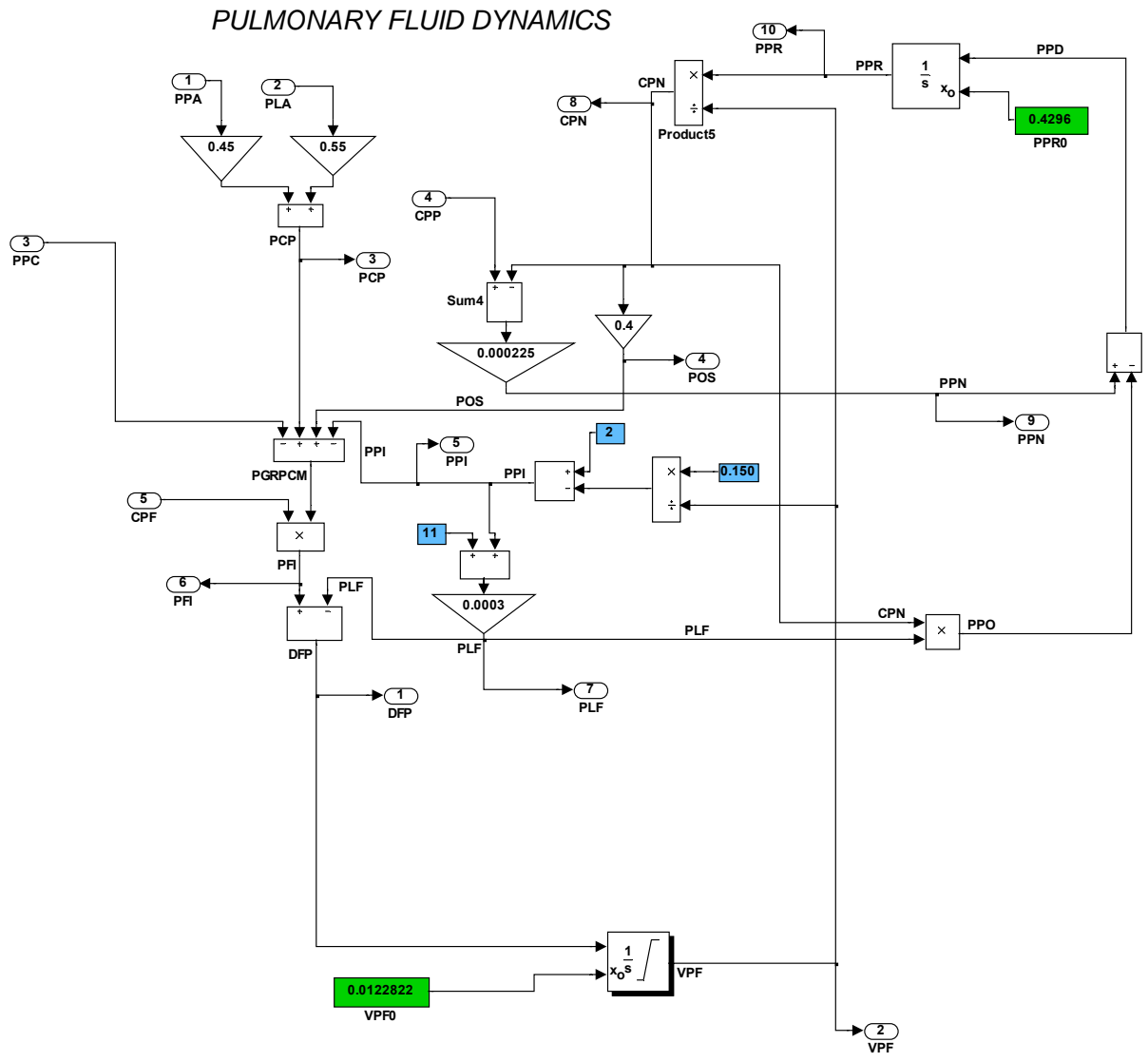
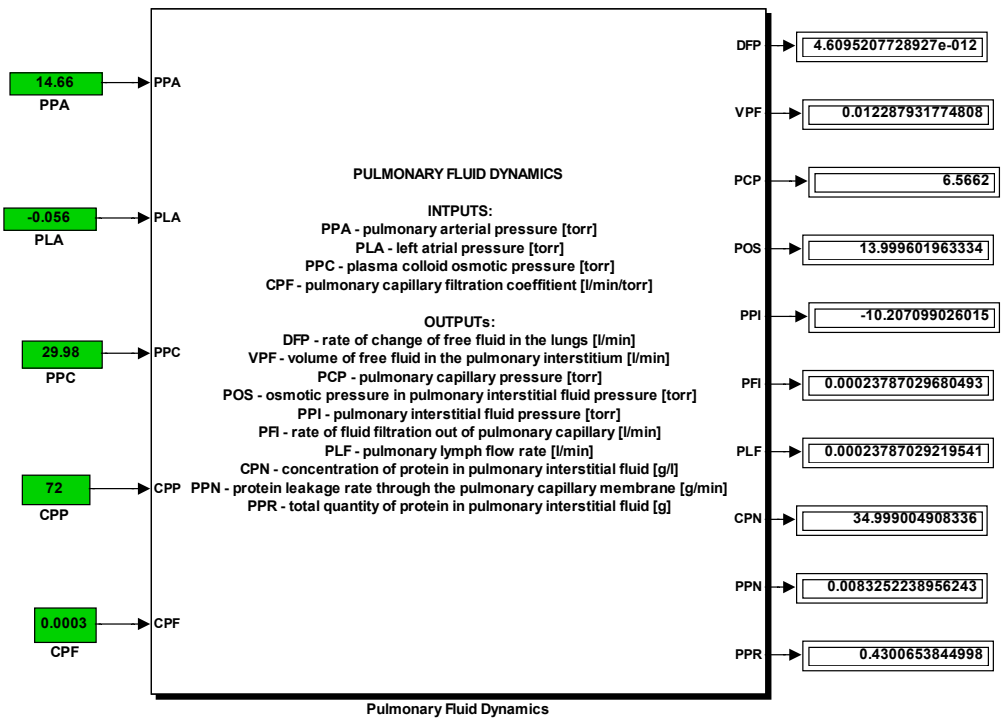
$$PPN = (CPP - CPN) * 0.000225 \quad (PD\ 10)$$

Rychlost změny obsahu proteinů v intersticiu plic (PPD) se rovná rozdílu mezi rychlostí přísunu proteinů do intersticia průsakem z plicních kapilár (PPN) a rychlostí jejich odstraňování z intersticia lymfou (PPO):

$$PPD = PPN - PPO \quad (PD\ 11)$$

Integrací rychlosti této změny (PPD) odbržíme celkové množství proteinů v plicním intersticiu (PPR):

$$PPR = \int PPD \, dt \quad (PD\ 12)$$



Přenos kyslíku v plicích

Celkovou spotřebu kyslíku (O_2UTIL) vypočteme jako součet spotřeby kyslíku v nesvalových tkáních (DOB) a ve svalech (RMO):

$$O_2UTIL = DOB + RMO \quad (PD13)$$

Výpočet saturace kyslíku v arteriální krvi (OSA) z parciálního tlaku kyslíku ve vdechovaném vzduchu ($PO_2AMB=150$ torr), celkové metabolické spotřeby kyslíku (O_2UTIL), normalizovaného difúzního koeficientu pro kyslík přes aleveolokapilární membránu ($PO_2DEF=1$) a volné tekutiny v plicním intersticiu (VPF), která může zhoršit přenos kyslíku při plicním edému:

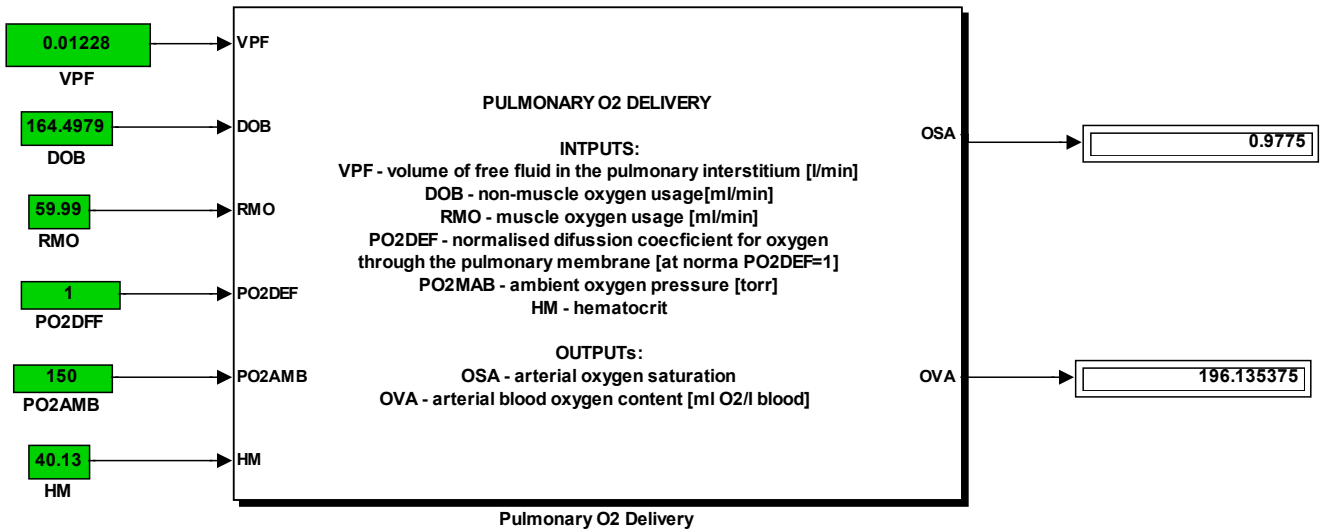
$$OSA = (PO_2AMB - (O_2UTIL * 0.266667 / PO_2DEF)) / 100.0 \quad (PD 14)$$

$$\text{když } (OSA > 0.9775) \text{ pak } OSA = 0.9775 \quad (PD 15)$$

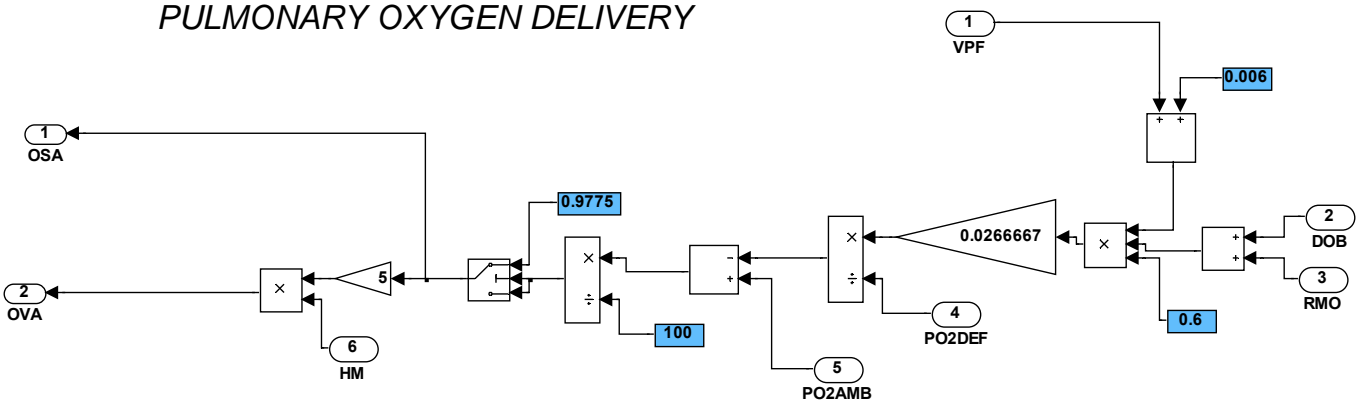
$$OSA = OSA - VPF * 0.6 \quad (PD 16)$$

Celkovou koncentraci kyslíku v arteriální krvi (OVA) obdržíme vynásobením saturace hemoglobinu kyslíkem (OSA), hematokritem (HM) a konstantou (charakterizující kyslíkovou kapacitu krve):

$$OVA = OSA * HM * 5.0 \quad (PD 17)$$



PULMONARY OXYGEN DELIVERY



DYNAMIKA ELEKTROLYTŮ A VODY V EXTRACELULÁRNÍ A INTRACELULÁRNÍ TEKUTINĚ

Voda, sodík a draslík v ICT a ECT

Objem extracelulární tekutiny (VEC), vyjádřený v litrech je součtem objemů (systémové) intersticiální tekutiny VTS, plicní intersticiální tekutiny (VPF) a plazmy (VP):

$$VEC = VTS + VPF + VP \quad (\text{EL 01})$$

Rychlost příjmu sodíkových iontů Na^+ do organismu (NAINT), vyjádřená v mmol/min se rovná normální rychlosti příjmu sodíku (NID) (Guyton uvádí hodnotu=0.1 mmol/min) vynásobeným faktorem chuti na slané (STH), který je normálně rovný 1:

$$NAINT = NID * STH \quad (\text{EL 02})$$

Změna množství zásob sodíkových iontů v extracelulární tekutině (NED), vyjádřená v mmol/min se rovná rozdílu mezi rychlostí příjmu sodíkových iontů do organismu (NAINT) a rychlostí ztrát sodíkových iontů močí (NOD):

$$NED = NAINT - NOD \quad (\text{EL 03})$$

Integrací rychlosti této změny (NED) obdržíme zásoby sodíkových iontů (v mmol) v extracelulární tekutině (NAE):

$$NAE = \int NED dt \quad (\text{EL 04})$$

Koncentrace sodíkových iontů v extracelulární tekutině (a v plazmě – předpokládáme, že koncentrace Na^+ v systémovém a plicním intersticiu a v plazmě jsou vyrovnány) - (CNA) obdržíme po vydělení zásob sodíkových iontů (NAE) v extracelulární tekutině objemem extracelulární tekutiny (VEC):

$$CNA = NAE / VEC \quad (\text{EL 05})$$

Rychlost změn zásob draselných iontů v extracelulární tekutině (KED), vyjádřená v mmol/min se rovná rychlosti příjmu draselných iontů (KID) - Guyton uvádí normální hodnoty 0.6 mmol/min, mínus rychlost přestupu draselných iontů z extracelulární do intracelulární tekutiny (KCD), mínus rychlost exkrece draselných iontů do močí (KOD):

$$KED = KID - KCD - KOD \quad (\text{EL 06})$$

Integrací těchto změn obdržíme celkové zásoby draselných iontů K^+ v extracelulární tekutině (KE), vyjádřené v mmol:

$$KE = \int KED dt \quad (\text{EL 07})$$

Koncentraci draselných iontů (v mmol/l) v extracelulární tekutině (a v plazmě – předpokládáme, že koncentrace K^+ v systémovém a plicním intersticiu a v plazmě jsou vyrovnány) - (CKE) obdržíme po vydělení zásob draselných iontů (KE) v extracelulární tekutině objemem extracelulární tekutiny (VEC):

$$CKE = KE / VEC \quad (\text{EL 08})$$

Distribuce draslíku mezi buňkou a extracelulární tekutinou závisí mimo jiné na hladině aldosteronu. Zvýšení hladiny aldosteronu zvyšuje aktivitu Na^+/K^+ pumpy a vede k částečnému přesunu draselných

iontů z extracelulární do intracelulární tekutiny. Aldosteron ovlivňuje poze část draselných iontů v buňce, větší část závisí na metabolických procesech uvnitř buňky (a je vázána např. na některé intracelulární polymery, jako je např. glykogen). V modelu se při výpočtu cílové hladiny intracelulárních zásob draslíku (KIR) proto rozlišují dvě části zásob, jedna je v modelu brána jako konstantní (KE2=2850 mmol), ovlivňovaná metabolickými procesy, a druhá (KE1) je proměnná, která závisí na koncentraci extracelulárního draslíku a na koncentraci aldosteronu.

Vypočítáme nejprve hodnotu části nitrobuněčných zásob draslíku závislých na koncentraci extracelulárního draslíku a hladině aldosteronu (KE1). Normální hodnota této části nitrobuněčných zásob draslíku (KE1N) je za normálních okolností 140 krát větší, než je koncentrace extracelulárního draslíku.

$$KE1N = RKIE * CKE \quad (EL 00)$$

Multiplikační koeficient RKIE (za normálních okolností RKIE=140) vyjádříme přes náležitý objem intracelulární tekutiny (VICnorm=25), tím pak dostaneme výraz umožňující počítat s přenosem draslíku i u jedinců s různou konstitucí a váhou (a různou náležitou hodnotou objemu intracelulární tekutiny):

$$RKIE = 5.6 * VICnorm \quad (EL 10)$$

Zvýší-li se hladina aldosteronu, zvýší se obsah draslíku v buňkách. Hodnotu části nitrobuněčných zásob draslíku, závislou na koncentraci extracelulárního draslíku a hladiny aldosteronu (KE1) vypočítáváme z náležité hodnoty těchto zásob odpovídající momentální extracelulární hladině draslíku (KE1N) a multiplikačním koeficientem vyjadřujícím vliv aldosteronu (AMK), citlivostního koeficientu vyjadřujícím citlivost vlivu aldosteronu na změnu nitrobuněčných zásob (ALCLK):

$$KE1 = ((AMK - 1) * ALCLK + 1.0) * KE1N \quad (EL 11)$$

Druhá, z hlediska množství podstatnější část zásob draslíku, závislá na metabolických procesech (KE2) je v modelu konstanta. Její hodnotu odvozujeme od náležité hodnoty celkových zásob draslíku v buňkách (KInorm), který počítáme z náležité hodnoty objemu intracelulární tekutiny (VICnorm) vynásobenou normální hodnotou intracelulární koncentrace draslíku (142 mmol/l):

$$KInorm = 142 * VICnorm \quad (EL 12)$$

Hodnotu části zásob draslíku závislou na metabolických procesech (KE2) vypočítáme tak, že od hodnoty náležité hodnoty zásob draslíku (KInorm) odečteme normální hodnotu druhé části zásob draslíku ovlivňovanou aldosteronem a hladinou extracelulárního draslíku – proto multiplikační koeficient (RKIE) vynásobíme normální hodnotou koncentrace extracelulárního draslíku, tj. 5. Za normálních okolností, při bude hodnota KE2=2850 mmol:

$$KE2 = KInorm - RKIE * 5 \quad (EL 13)$$

Součet hodnot zásob draslíku závislých na aldosteronu a na hladině draslíku v extracelulární tekutině (KE1) a zásob draslíku závislých jen na metabolických procesech v buňkách (KE2) je cílová hodnota množství zásob draslíku v buňkách:

$$KIR = KE1 + KE2 \quad (EL 14)$$

Rychlost toku draslíku z extracelulární tekutiny do buněk (KCD) je úměrná rozdílu (KIE) mezi cílovou hodnotou zásob draslíku v buňkách (KIR) a momentální hodnotou zásob draslíku v buňkách (KI). Pro prevenci oscilací nepočítáme rychlost toku draslíku KCD z rozdílu mezi momentální a cílovou hodnotou zásob draslíku (KIE) přímo, ale využíváme zde tlumící člen:

$$KIE = KIR - KI \quad (EL 15)$$

$$KCZ = KIE * 0.013 \quad (EL 16)$$

$$DKCZ=(KCZ-KCD)/5.0 \quad (\text{EL } 17)$$

$$KCD=\int DKCZ dt \quad (\text{EL } 18)$$

Integrací rychlosti toku draslíku do buněk (KCD) pak získáme hodnotu zásob draslíku v buňkách:

$$KI=\int KCD dt \quad (\text{EL } 19)$$

Koncentrace intracelulárního draslíku (CKI) počítáme z objemu intracelulární tekutiny (VIC) a celkových zásob draslíku v buňkách (KI):

$$CKI=KI/VIC \quad (\text{EL } 20)$$

Rozdíl koncentrací elektrolytů mezi buňkou a extracelulární tekutinou (CCD) je počítán jako rozdíl mezi koncentrací draselných iontů v buňkách (CKI) a koncentrací sodíkových iontů v extracelulární tekutině (CNA). Předpokládá se že koncentrace ostatních elektrolytů na obou stranách membrány je přibližně stejná a že osmotické pohyby vody závisí na rozdílu koncentrací intracelulárního draslíku a extracelulárního sodíku:

$$CCD=CKI-CNA \quad (\text{EL } 21)$$

Rychlost osmotických přesunů vody mezi extracelulární tekutinou a buňkou (VID) je úměrné rozdílu koncentrací elektrolytů v buňce a v extracelulární tekutině (CCD). Pro prevenci oscilací při výpočtu VID zavádíme tlumivý člen:

$$VIZ=0.01*CCD \quad (\text{EL } 22)$$

$$DVID=(VIZ-VID)/5.0 \quad (\text{EL } 23)$$

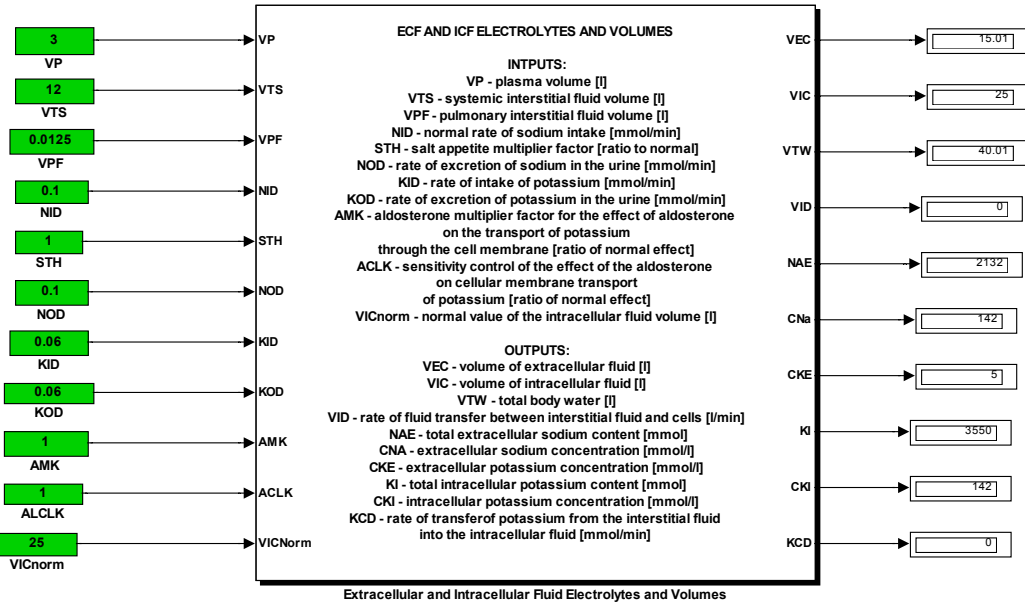
$$VID=\int DVID dt \quad (\text{EL } 24)$$

Integrací rychlosti přesunu vody z extracelulární tekutiny do buněk (VID) získáme celkový objem intracelulární tekutiny (VIC):

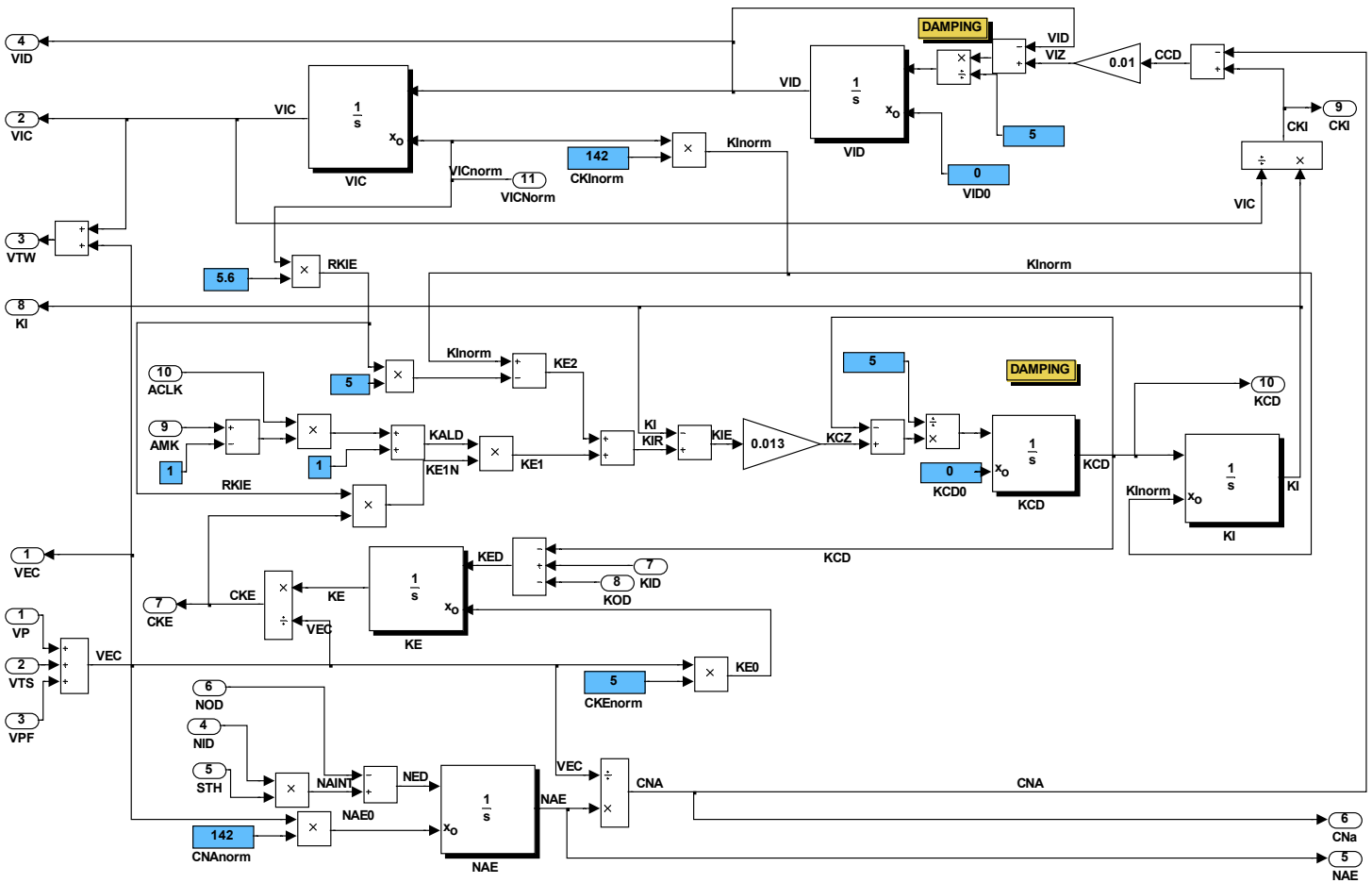
$$VIC=\int VID dt \quad (\text{EL } 25)$$

Celkový objem tělesné vody (VTW) je součet intracelulární (VIC) a extracelulární tekutiny (VEC):

$$VTW=VIC+VEC \quad (\text{EL } 26)$$



ECF AND ICF ELECTROLYTES AND VOLUMES



Močovina v ECT a ICT

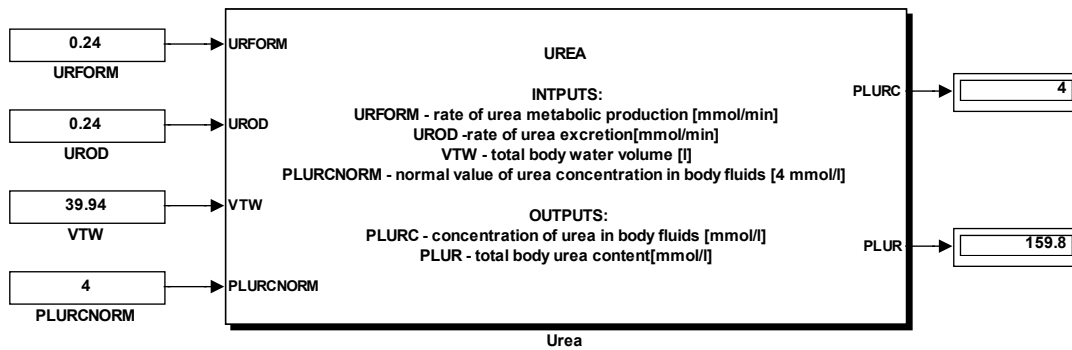
Celkové množství močoviny v organismu (PLUR) je určováno rozdílem mezi rychlostí metabolické tvorby močoviny (URFORM - za normálních okolností URFORM=0.24 mmol/min) a rychlostí její eliminace močí (UROD):

$$DPLUR = (URFORM - UROD) \quad (\text{UR 01})$$

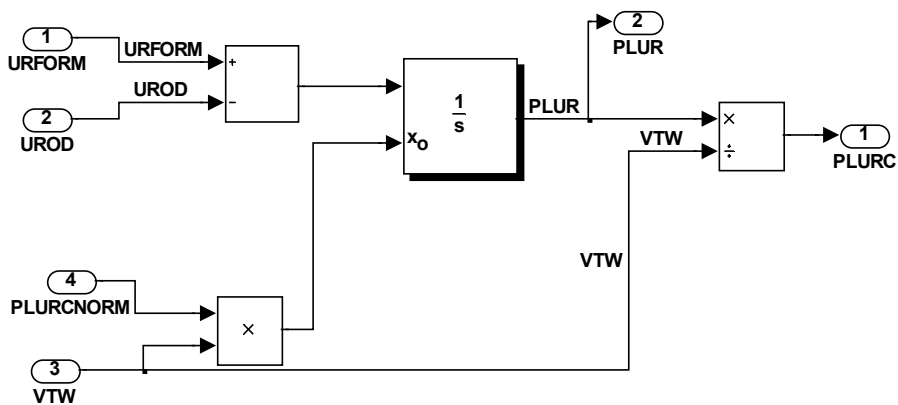
$$PLUR = \int DPLUR dt \quad (\text{UR 02})$$

Močovina snadno prochází buněčnými membránami – její koncentrace je prakticky stejná v buňkách i v extracelulární tekutině. Koncentrace močoviny (PLURC) je počítána z celkového množství močoviny (PLUR) a objemu celkové tělesné vody (VTW):

$$PLURC = PLUR / VTW \quad (\text{UR 03})$$



UREA



FUNKCE LEDVIN

Model ledvin vychází ze zjednodušené analýzy ledvinných funkcí, zahrnující krevní průtok ledvinou, glomerulární filtraci a změny složení filtrátu v průběhu průtoku jednotlivými ledvinovými tubuly. Jsou uvažovány pouze čtyři látky: voda, sodíkové ionty, draselné ionty a močovina. Model zahrnuje regulaci prostřednictvím angiotenzinu, aldosteronu a nervových stimulů. Vychází z Guytonova a Colemanova modelu z roku 1986 a je složitější než v původním klasickém Guytonově modelu z roku 1976.

Perfúze ledvin

Perfúzní tlak (PAR) – tj. tlak v renální artérii před jejím vstupem do ledvin se počítá z arteriálního systémového tlaku od kterého se odečte tlakový gradient (GLB), způsobený konstrikcí renální artérie (normálně není renální artérie komprimována a tento gradient je nulový). Tento blok umožňuje modelovat renální hypertenzi způsobenou vasokonstrikcí přívodní artérie (Goldbladtovu hypertenzi)⁶:

$$PAR=PA-GBL \quad (KD\ 01)$$

Průtok krve (dvěma) normálními ledvinami (RFN) se rovná gradientu mezi perfúzním tlakem (PAR) a tlakem v systémových žilách (PVS) dělenému celkovou intrarenální rezistencí (RR):

$$RFN=(PAR-PVS)/IRR \quad (KD\ 02)$$

Aktuální průtok krve ledvinami (RBF) se rovná renálnímu průtoku zdravými ledvinami (RFN) násobenému faktorem (REK) reprezentujícím podíl funkční tkáně ledvin k normě (u zdravých ledvin REK=1):

$$RBF=REK*RFN \quad (KD\ 03)$$

Celková intrarenální rezistence (IRR) se v tomto modelu počítá jako součet rezistence v aferentní (AAR) a eferentní (EAR) aretriolo. Zanedbává se zde odpor zbývající části řečiště (vasa recta a renální žíly) – jejich

⁶ Ve fortranském výpisu Guytonova modelu z roku 1986 jsou uvažovány ještě další bloky, které umožňují modelovat perfúzní tlak (PAR) jako na systémovém arteriálním tlaku (PA) nezávislou veličinu a umožnit tak simulaci případů, kdy změněný perfúzní tlak se v ledvinách v dlouhodobém časovém úseku stává nezávislým na arteriálním tlaku a asymptoticky se přibližuje k normální hodnotě 100 torrů. Proto do modelu zavedl vstupní parametr RASP, který, pokud má nenulovou hodnotu, reprezentuje hodnotu perfúzního tlaku:

$$\text{když } RASP > 0 \text{ pak } PAR = RASP$$

Další blok umožnil simulovat asymptotické přibližování změněné hodnoty perfúzního tlaku k normální hodnotě 100 torrů. Blok se zapínal dalším přepínačem:

$$\text{když } RASPI > 0 \text{ pak } PAR = PARI$$

Hodnota perfúzního tlaku (PARI) se z hodnoty okolního arteriálního tlaku postupně přibližovala k hodnotě závislé na koeficientu RCDFFPC (když RCDFFPC=0, pak se výsledná hodnota přiblížila 100 torrům) rychlostí závislou na hodnotě koeficientu RCDFFDP (Guyton zde používal hodnotu RCDFFDP=2000):

$$DPAR = ((100.0 + (PA - 100.0) * RCDFFPC) - PARI) / RCDFFDP$$

$$PARI = \int DPAR \, dt$$

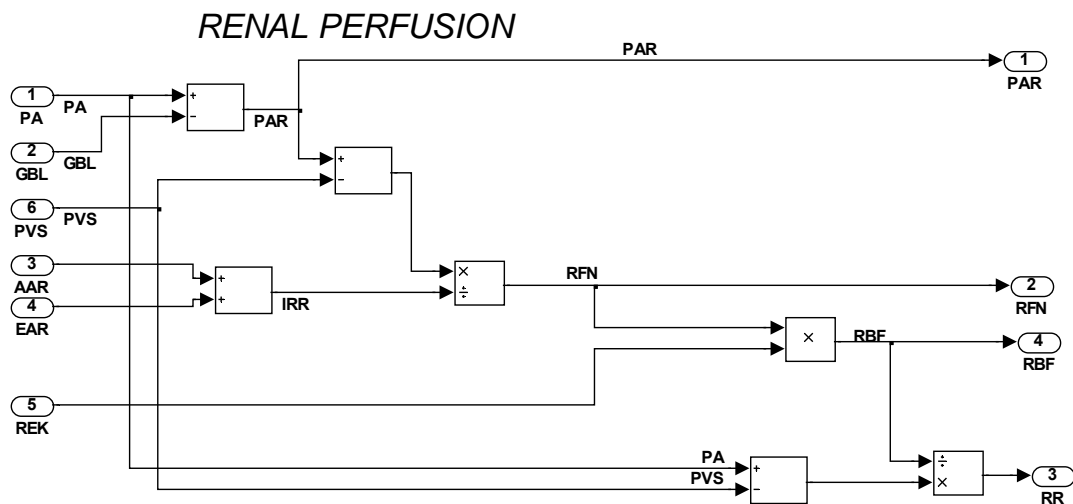
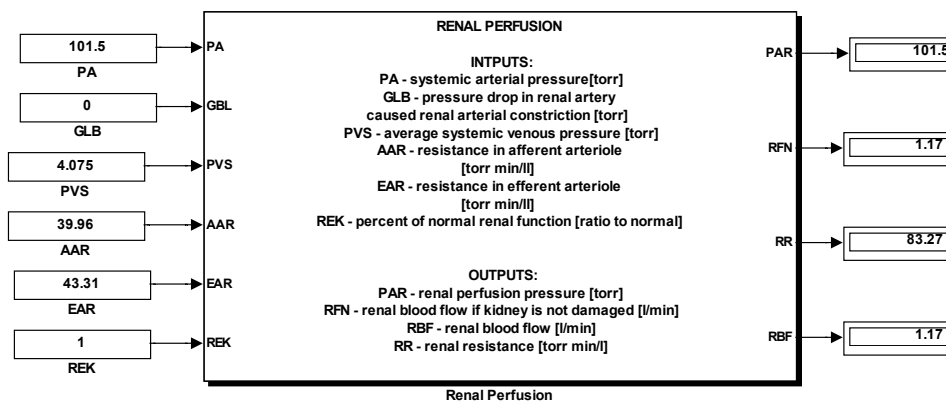
V implementaci modelu v Simulinku jsme tyto bloky vynechali, protože experimenty se vstupními hodnotami je možné provádět mnohem pohodlnějšími prostředky.

odpor Coleman⁷ ve svém modelu ledvin uvádí jejich hodnotu kolem 5 torrů min/l – a v jeho modelu je také o zhruba tuto hodnotu nižší rezistence aferentní arterioly. V tomto modelu tedy veškerá cévní rezistence v ledvinách je soustředěna do aferentní a eferentní arterioly:

$$IRR = AAR + EAR \quad (KD\ 04)$$

Celkovou renální rezistence (zahrnující i případnou obstrukci v renální arterii i omezení ledvinné tkáně, charakterizované vstupním parametrem REK) spočítáme z celkového průtoku krve ledvinami (RBF) a gradientu systémového arteriálního tlaku a systémového venózního tlaku (PVS):

$$RR = (PAS - PVS) / RBF \quad (KD\ 05)$$



⁷<http://physiology.unc.edu/themodelingworkshop/Model%20Library/Kidney%20Model/Kidney%20Model.HTML>

Aferentní arteriola

Výstupem z bloku je rezistence aferentní arterioly, na níž v podstatné míře závisí glomerulární filtrace, Rezistence je řízena jak nervovými vlivy, hormonálními vlivy (angiotenzinem), tak i signály z macula densa, která zprostředkovává tubuloglomerulární zpětnou vazbu - zvýšení glomerulární filtrace vede ke zvýšené filtraci sodíkových a chloridových iontů, a k jejich následné zvýšené koncentraci ve vtoku do distálního tubulu, kde je tato zvýšená koncentrace detekována buňkami macula densy, důsledkem je signál, který vede ke zpětnovazebnému zvýšení rezistence v aferentní arteriole a následnému snížení glomerulární filtrace.

Rezistence aferentní arterioly (AAR) se počítá z její normální hodnoty (AARK=40 torr) vynásobením multiplikátorů vyjadřujících vliv sympatické nervové inervace (AUMK), vliv angiotenzinu (ANMAR), vliv tubuloglomerulární zpětné vazby prostřednictvím macula densa (RNAUG1), vliv myogenní odpovědi cévy na tlak (MYOGRSAA) a multiplikátor vyjadřující relativní viskozitu krve (vůči normě) – (VIM). Výsledná hodnota je zdola ohraničena hodnotou minimální rezistence AARL=18 torr min/l, odpovídající maximálně roztažení aferentní arteriole:

$$AAR=AUMK*RNAUG1*ANMAR*MYOGRSAA*VIM*AARK \quad (KD\ 06)$$

$$když (AAR < AARLL) pak AAR=AARLL \quad (KD\ 07)$$

Vliv angiotenzinu na rezistenci aferentní arterioly vyjadřuje faktor (ANMAR), který je počítán z vlivu angiotenzinu na cévní rezistenci (ANM), vyjádřené poměrem účinku momentální hladiny angiotenzinu k normě a citlivostního koeficientu vlivu angiotenzinu na rezistenci aferentní arterioly (ANMAM=0.5). Výsledná hodnota ANMAR je ohraničena zdola nejnižší povolenou hodnotou (ANMARL=0.86):

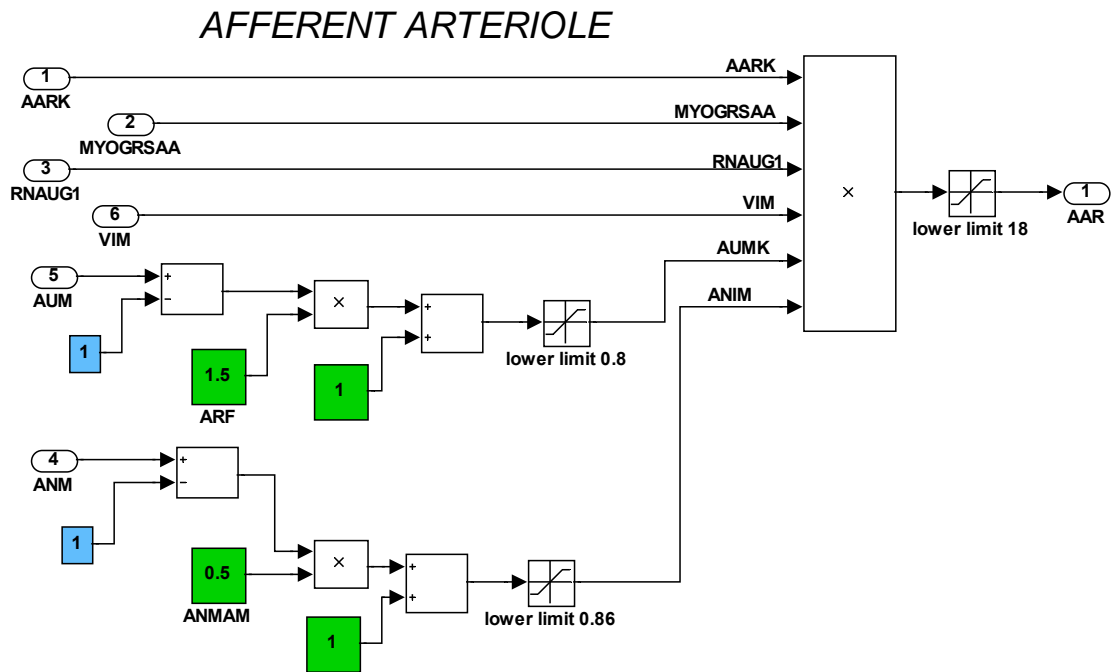
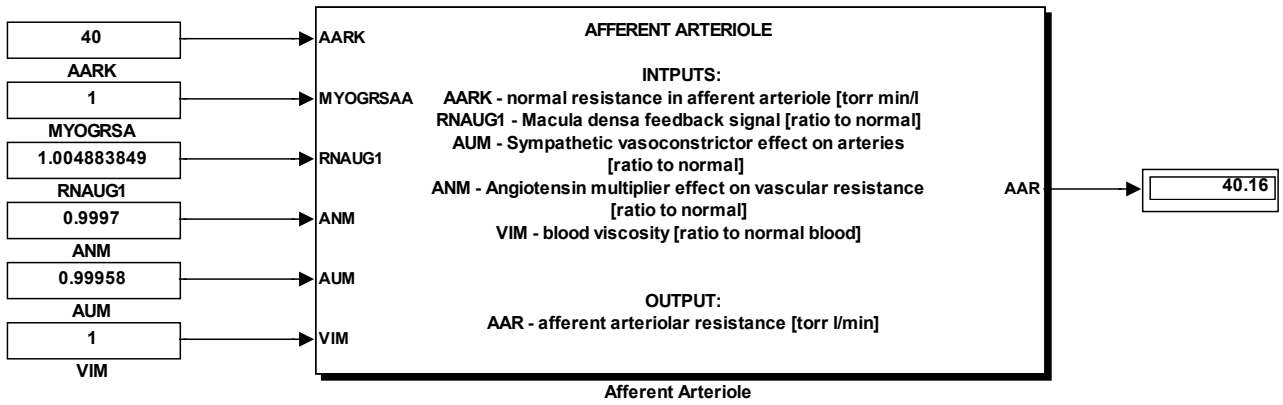
$$ANMAR=(ANM-1.)*ANMAM+1.0 \quad (KD\ 08)$$

$$když (ANMAR < ANMARL) pak ANMAR=ANMARL \quad (KD\ 09)$$

Vliv sympatické nervové inervace na rezistenci aferentní arterioly je vyjádřen multiplikačním faktorem (AUMK). Jeho hodnota se počítá z multiplikačního faktoru (AUM), vyjadřující obecný vliv sympatiku na cévní rezistenci. Výkyvy sympatického tonu jsou zesíleny pomocí zesilovacího koeficientu (ARF=1.5)

$$AUMK=(AUM-1.0)*ARF+1.0 \quad (KD\ 10)$$

$$když (AUMK < 0.8) pak AUMK=0.8 \quad (KD\ 11)$$



Eferentní arteriola

Rezistence eferentní arterioly má, spolu s rezistencí aferentní arterioly, význam pro regulaci tlaku v gomerulární kapiláře a tím i regulaci glomerulární filtrace. Důležitější význam má zde však aferentní arteriola. Na rozdíl od aferentní arterioly, při výpočtu rezistence v eferentní arteriole není v modelu uvažován jak vliv sympatické inervace tak i myogenní regulace (v Guytonově modelu z roku 1986 je myogenní regulace formálně uvažována, avšak s mutliplikátorem 1, v pozdějším Colemanově modelu dostupném na webu⁸ je tato regulace vypuštěna zcela).

Rezistence eferentní arterioly (EAR) se počítá z její normální hodnoty (EARK=43.333 torr) vynásobením multiplikátorů vyjadřujících vliv angiotenzinu (ANMER), vliv tubulogomerulární zpětné vazby prostřednictvím macula densa (MDEF) a vliv viskozity krve (VIM), vyjádřené jako relativní hodnota vzhledem k normě. Výsledná hodnota rezistence eferentní arterioly je zdola ohraničena hodnotou minimální rezistence EARL=24 torr min/l, odpovídající maximálně roztažení eferentní arteriole:

$$EAR=43.333*ANMER*MDEF*VIM \quad (KD 12)$$

$$když (EAR < EARL) pak EAR=EARL \quad (KD 13)$$

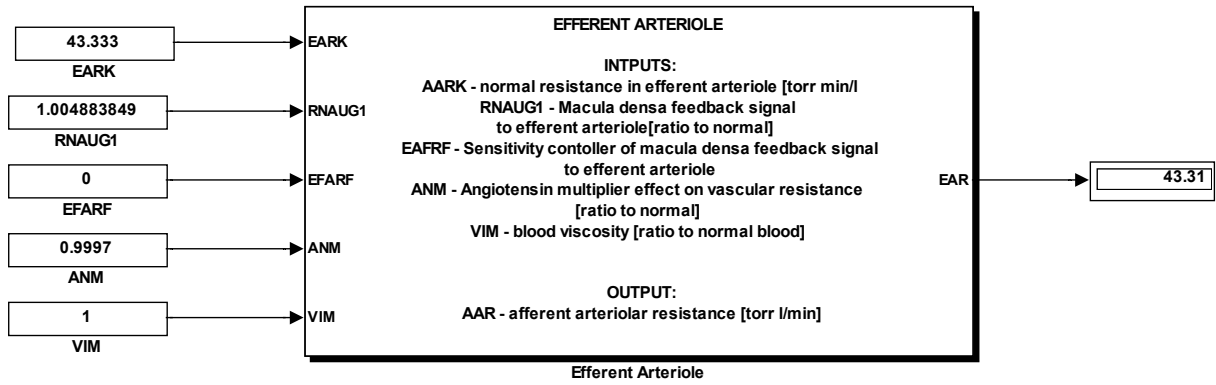
Angiotenzin ovlivňuje rezistenci aferentní a eferentní arterioly. Eferentní arteriolu ovlivňuje silněji. Multiplikační faktor, vyjadřující vliv angiotenzinu na rezistenci eferentní arterioly (ANMER) je počítán z vlivu angiotenzinu na cévní rezistenci (ANM), vyjádřené poměrem účinku momentální hladiny angiotenzinu k normě a citlivostního koeficientu vlivu angiotenzinu na rezistenci eferentní arterioly (ANMEM=1.5):

$$ANMER=(ANM-1.0)*ANMEM+1.0 \quad (KD 14)$$

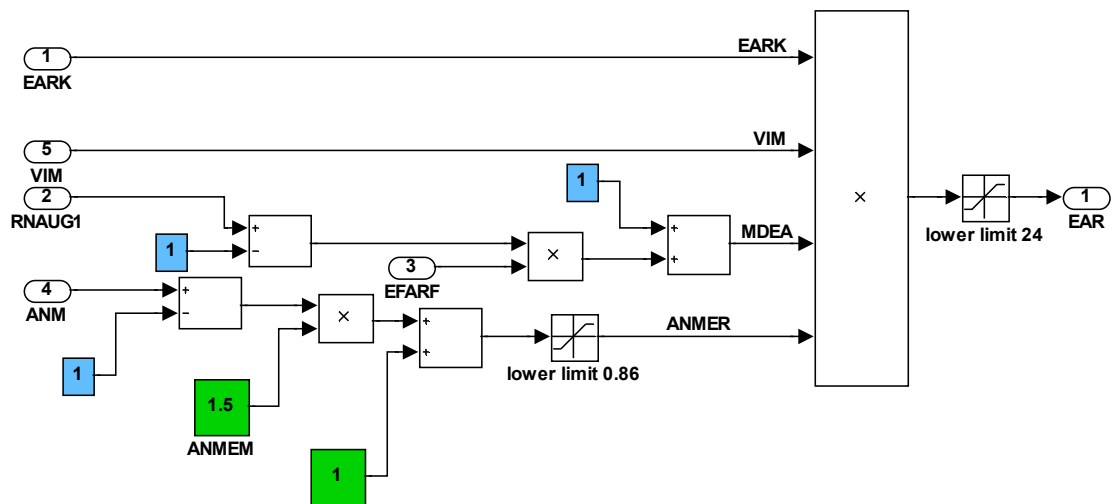
Multiplikátor, vyjadřující vliv tubuloglomerulární vazby na rezistenci eferentní arterioly (MDEF) se počítá ze signálu generovaném maculou densou, působícím jako na eferentní, tak na aferentní arteriolu (RNAUG1). Na eferentní arteriolu se však tubuloglomerulární vazba projevuje spíše prostřednictvím angiotenzinu, než přímo – proto je odchylka koeficientu MDEF od jedničky menší než odchylka RNAUG1 (kterou macula densa působí na aferentní arteriolu). Poměr bezprostředního vlivu macula densy na eferentní a aferentní arteriolu určuje citlivostní koeficient EFAFR (měl by být obecně menší než 1, kdyby byla jeho hodnota 1, pak by MDEF=RNAUG1, tedy jako v aferentní arteriole). Guyton v modelu z roku 1986 uvažuje hodnotu tohoto koeficientu nulovou – pak MDEF je konstanta 1.0 a macula densa pak nemá žádný bezprostřední vliv na eferentní arteriolu:

$$MDEF=((RNAUG1-1.0)*EFAFR+1.0) \quad (KD 15)$$

⁸<http://physiology.umc.edu/themodelingworkshop/Model%20Library/Kidney%20Model/Kidney%20Model.HTML>



EFFERENT ARTERIOLE



Myogenní stimulace aferentní arterioly

Myogenní regulace aferentní arterioly spočívá v tom, že náhlé zvýšení perfúzního tlaku, které by jinak vedlo ke zvýšení průtoku, vyvolá vazokonstrikci a následné zvýšení rezistence (snížení vodivosti) arterioly zvýšený průtok omezí. Opačně, při poklesu tlaku (a následném snížení průtoku) se céva rozšíří, poklesne rezistence a zvýší se průtok. Trvá-li zvýšení či snížení tlaku delší dobu, céva se na zvýšený, či snížený tlak po čase adaptuje a bude se bránit změnám tohoto nově nastaveného tlaku. Vstupem je perfúzní tlak v ledvinách (PAR), výstupem je multiplikátor MYOGRSAA, který v rovnici KD 05 ovlivňuje rezistenci aferentní arterioly. Nastavený tlak se "pamatuje" v integračním členu (PADAPT). Rychlost myogenní odpovědi ovlivňuje časová konstanta MYOGTAU (normálně je 240 min). Rozsah vlastní odpověď je aproximována splinovou funkcí prokládající experimentální data změny vodivosti (obrácená hodnota rezistence) navržená Colemanem. Multiplikační faktor TENSGN určuje zesílení myogenní odpovědi (normálně TENSGN=1)⁹.

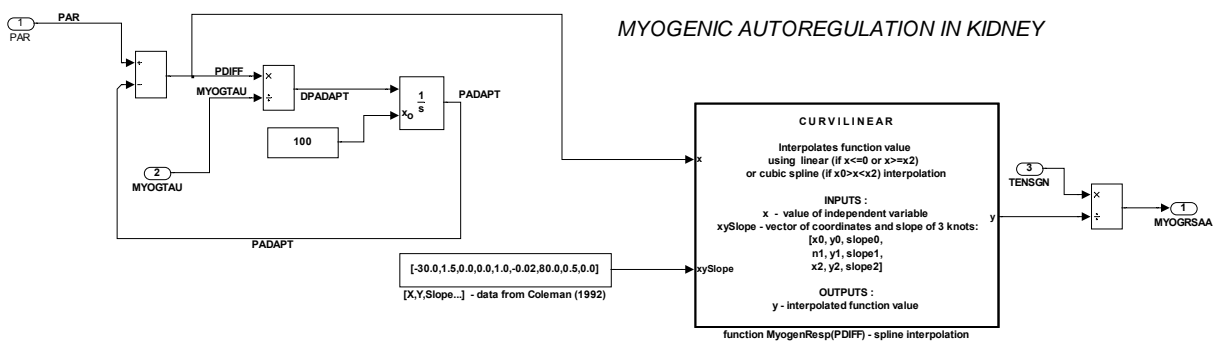
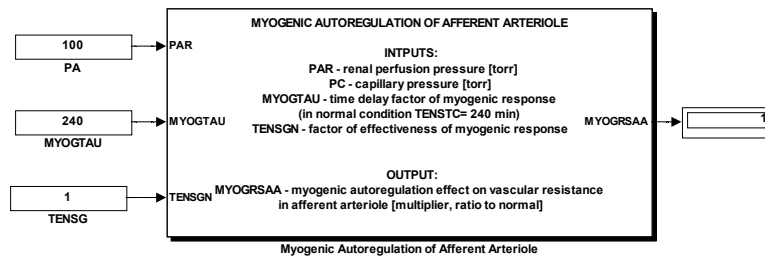
$$PDIFF = PAR - PADAPT \quad (KD\ 16)$$

$$DPADAPT = PDIFF / MYOGTAU \quad (KD\ 17)$$

$$PADAPT = \int (DPADAPT) dt \quad (KD\ 18)$$

$$MYOGRSI = \text{function myogenResp}(PDIFF) \quad (KD\ 19)$$

$$MYOGRSAA = TENSGN / MYOGRSI \quad (KD\ 20)$$



⁹ Struktura je stejná jako i myogenní regulace pro ostatní neledvinové tkáně s tím rozdílem, že místo perfúzního reanálního tlaku je uvažován součet arteriálního a kapilárního tlaku. Krom toho je struktura bloku myogenní adaptace upravena tak, aby se zabránilo algebraické smyčce přes tento blok.

Glomerulus

Tlakový spád na aferentní arteriole (APD) je počítán z celkového renálního průtoku zdravých ledvin (RFN) a rezistence vas afferens (AAR). Předpokládá se tedy, že u ledvin, jejichž funkčnost byla snížena (ztrátou ledvinné tkáně) a průtok omezen (když konstanta REK<1) se ve stejném poměru také zvýší rezistence aferentní arterioly, tlakový spád APD pak nezávisí na REK:

$$APD=AAR*RFN \quad (KD 21)$$

Glomerulární tlak (GLP), tj. tlak v glomerulární kapiláře se rovná renálnímu perfúznímu tlaku (PAR) bez tlakového spádu na aferentní arteriole:

$$GLP=PAR-APD \quad (KD 22)$$

Přítok plazmy do dvou ledvin (se 100% fungující ledvinné tkáně) – (RPNIN) vypočítáme z průtoku krve nepoškozenými ledvinami (RFN), objemu plazmy (VP) a objemu krve (VB), nebo hematokritu (HM):

$$RPNIN=RFN*VP/VB=RFN*(1-HM) \quad (KD 23)$$

Odtok plazmy (RPNOUT) bude nižší než přítok plazmy (RPNIN) o odfiltrovaný glomerulární filtrát (GFN):

$$RPNOUT=RPNIN-GFN \quad (KD 24)$$

Plazmatické proteiny neprocházejí glomerulární membránou (v nenarušených ledvinách) a proto se v odtékající plazmě se zakoncentrují – poměr koncentrace proteinů v odtékající plazmě ku koncentraci proteinů v přítékající plazmě (EFAFPR) se rovná poměru průtokového objemu přítékající plazmy do glomerulu (RPNIN) k průtokovému objemu plazmy odtékající z glomerulu (RPNOUT):

$$EFAFPR=RPNIN/RPNOUT \quad (KD25)$$

Pro prevenci oscilací zde zavádíme "hlídací" okrajovou podmínku, vyjadřující, že objem odtékající plazmy z glomerulu nikdy nemůže být větší, než objem plazmy z glomerulu odtékající:

$$\text{když } (EFAFPR < 1.0) \text{ pak } EFAFPR = 1.0 \quad (KD 26)$$

Koloidně osmotický tlak v krvi přítékající do glomerulu (PPC) a poměr koncentrací proteinů v odtékající a přítékající krvi do/z glomerulu (EFAFPR) jsou vstupními hodnotami, z nichž se počítá průměrný koloidně osmotický tlak v glomerulární kapiláře. Koloidně-osmotický tlak je nelineárně (kvadraticky) závislý na koncentraci plazmatických proteinů (viz rovnice CP 14). Průměrný koloidně osmotický tlak (GLPC0) pro dané hodnoty PPC a EFAFPR Guyton počítá podle empirického vztahu:

$$GLPC0=0.98*EFAFPR^{1.35}*PPC \quad (KD 27)$$

Pro prevenci oscilací (a také i pro odstranění algebraické smyčky: glomerulární filtrace je podkladem k výpočtu onkotického tlaku v glomerulární kapiláře a ten zase ovlivňuje glomerulární filtraci) je zde při počítání průměrného koloidně osmotického tlaku (GLPC) zaveden tlumivý člen s časovou konstantou (GPPD=50):

$$DGLPC=(GLPC0-GLPC)/GPPD \quad (KD 28)$$

$$GLPC=\int DGLPC dt \quad (EL 29)$$

Tlakový gradient přes kapilární glomerulární membránu (PFL) se rovná glomerulárnímu tlaku (GLP) minus nasávací průměrný koloidně-osmotický tlak v glomerulární kapiláře (PFL) minus protitlak v proximálním tubulu (PXTP=8), který je v tomto modelu uvažován jako konstanta:

$$PFL = GLP - GLPC - PXTP \quad (\text{KD } 30)$$

Glomerulární filtrace v nepoškozených ledvinách (GFN0) je úměrná filtračnímu tlakovému gradientu přes glomerulární kapilární membránu (PFL) vynásobenému glomerulárním filtračním koeficientem. (GFLC=0.0208 l/min/torr):

$$GFN0 = PFL * GFLC \quad (\text{KD } 31)$$

Pro prevenci oscilací (a také i pro odstranění možné algebraické smyčky) je při výpočtu glomerulární filtrace (GFN) vložen tlumivý člen s časovou konstantou (GFNDMP=3):

$$DGFN = (GFN0 - GFN) / GFNDMP \quad (\text{KD } 32)$$

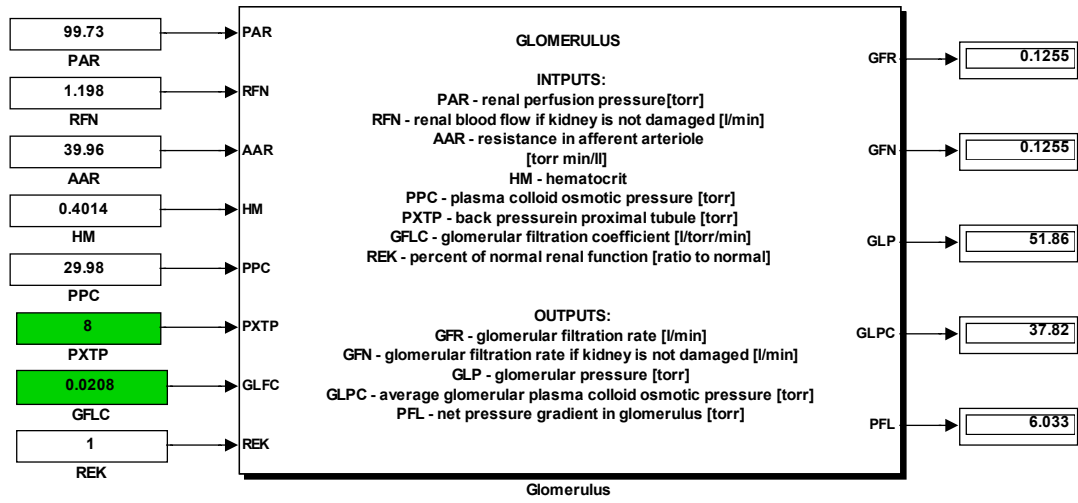
$$GFN = \int DGFN dt \quad (\text{KD } 33)$$

Nakonec je ještě vložena okrajová omezující podmínka, která nedovolí poklesnout glomerulární filtraci (GFN) pod hodnotu spodního limitu (GFNLL=0.001 l/min)

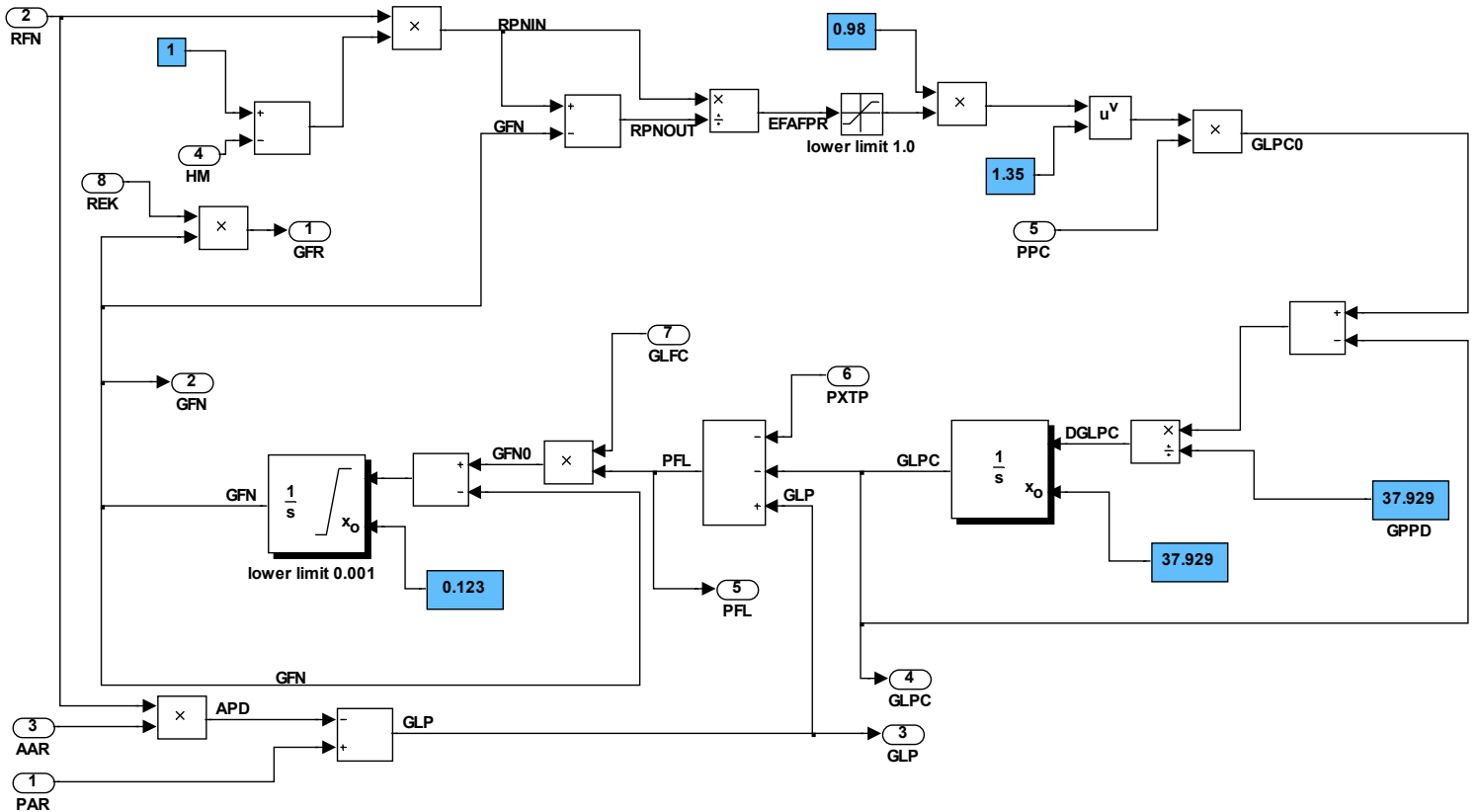
$$\text{když } (GFN < GFNLL) \text{ pak } GFN = GFNLL \quad (\text{KD } 34)$$

Dosud jsme počítali gomerulární filtraci v ledvinách, které nebyly poškozeny (GFN). Vynásobíme-li tuto hodnotu glomerulární filtrace koeficientem vyjadřujícím podíl funkční tkáně ledvin k normě (REK) – u zdravých ledvin REK=1, dostaneme skutečnou hodnotu glomerulární filtrace (GFR)

$$GFR = GFN * REK \quad (\text{KD } 35)$$



GLOMERULUS



Macula densa

Pro tubuloglomerulární vazbu je důležitá velikost toku sodíku ze začátku distálního tubulu do buněk macula densa. Tato velikost toku závisí na profiltrovaném množství sodíku do glomerulu a také i na resorpci sodíku v proximálním tubulu a v Henleho klíče.

Zde se ale zjednodušeně předpokládá, že je vtok sodíku do buněk macula densa je závislý pouze na profiltrovaném množství sodíkových iontů (FNA), které se počítá z koncentrace sodíku v plazmě (CNA) a z glomerulární filtrace v nepoškozených ledvinách (GFN):

$$FNA = GFN * CNA \quad (KD 36)$$

Vstupní signál pro macula densu (NAPT), je pak úměrný rychlosti čerpání sodíkových iontů do buněk macula densa, a je lineárně závislý na filtraci sodíku (FNA) s koeficientem úměrnosti (KNAPT=0.057). Magické číslo 0.057 vychází z toho že signál vtoku sodíku do dbuněk macula densa je za normálních okolností jedničkový. Při normální glomerulární filtraci 0.125 l/min a koncentraci sodíku v krvi 140 mmol/l bude filtrace sodíku: FNA=17.5 mmol/min. Aby vyšla jedničková hodnota signálu musí být hodnota konstanty $1/17.5=0.0571$:

$$NAPT = FNA * 0.057 \quad (KD 37)$$

Tato hodnota je zdole ohraničená konstantní hodnotou (NAPTLL=0.1):

$$\text{když } (NAPT < NAPTLL) \text{ pak } NAPT = NAPTLL \quad (KD 38)$$

Hodnota NAPT je ohraničena i shora (NAPTUL=3):

$$\text{když } (NAPT > NAPTUL) \text{ pak } NAPT = NAPTUL \quad (KD 39)$$

Pro utlumení oscilací je zavedena zpětná vazba s tlumivou konstantou (GF=0.1). Výsledkem je normalizovaná hodnota dodávky sodíku pro buňky macula densy (NAPT1) - její hodnota se za normálních okolností se rovná jedné:

$$(NAPT - NAPT1) * GF \quad (KD 40)$$

$$NAPT1 = \int DNAPT1 dt \quad (KD 41)$$

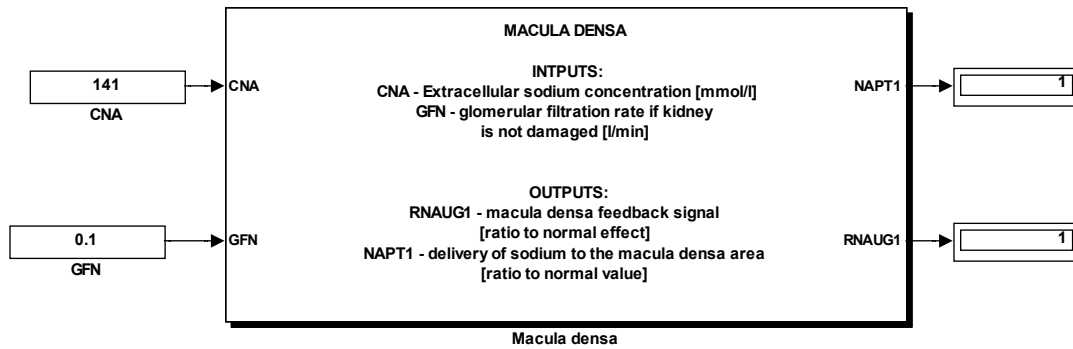
Pro výpočet vlastního signálu pro aferentní arteriolu je odchylka signálu NAPT1 od jedničky je zesílena koeficientem RNAUGN=5.0, který představuje normální velikost signálu z macula densy pro aferentní arteriolu. Výsledná hodnota (RNAUG1) je ohraničena shora (RNAUG1UL=10.0) a zdola (RNAUG1LL=0.3). Výsledkem je multiplikační koeficient RNAUG1 – jako signál z macula densy pro přilehlou aferentní arteriolu, který ovlivňuje její rezistenci. Signál je určen případně i eferentní arteriolu kde je jeho hodnota modifikována pronásobením koeficientem udávajícím citlivost k tomuto signálu (v modelu Guytona z roku 1986 je ale citlivost na tento signál na eferentní arteriole nastavena na nulovou hodnotu, v Colemanově modelu¹⁰, dostupném na Internetu je s vlivem macula densy na eferentní arteriolu počítáno, ale model má poněkud jinou strukturu):

$$RNAUG1 = (NAPT1 - 1) * RNAUGN \quad (KD 42)$$

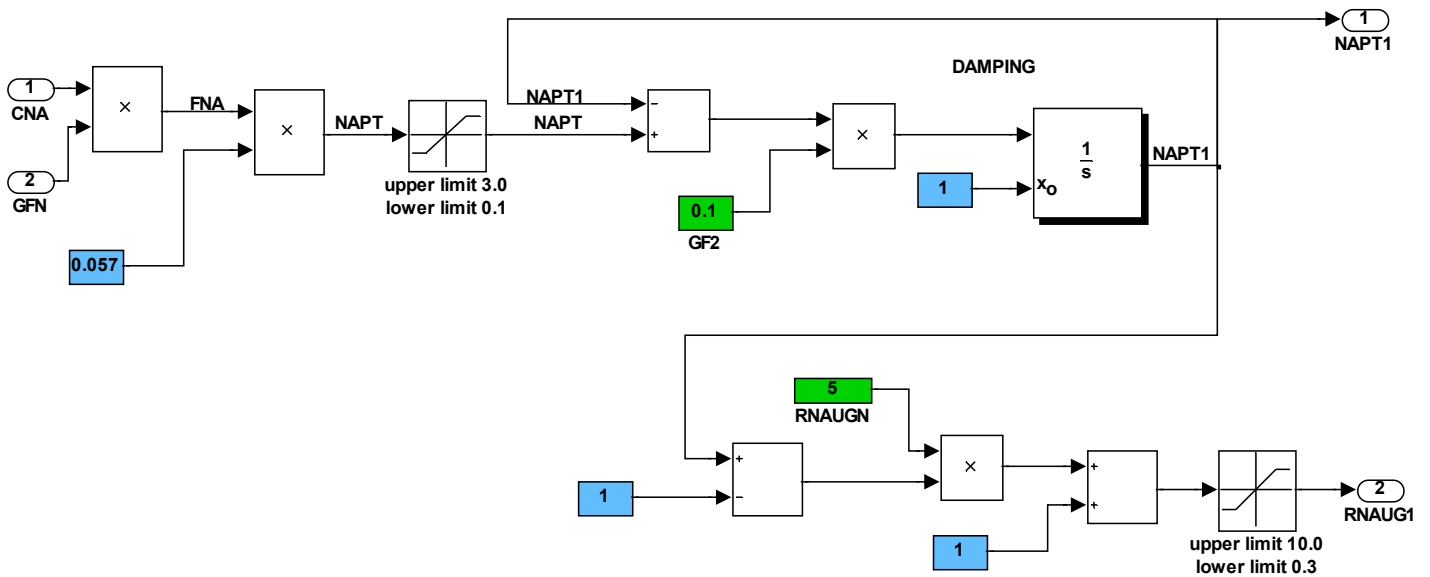
$$\text{když } (RNAUG1 < RNAUG1LL) \text{ pak } RNAUG1 = RNAUG1LL \quad (KD 43)$$

$$\text{když } (RNAUG1 > RNAUG1UL) \text{ pak } RNAUG1 = RNAUG1UL \quad (KD 44)$$

¹⁰<http://physiology.unc.edu/themodelingworkshop/Model%20Library/Kidney%20Model/Kidney%20Model1.HTML>



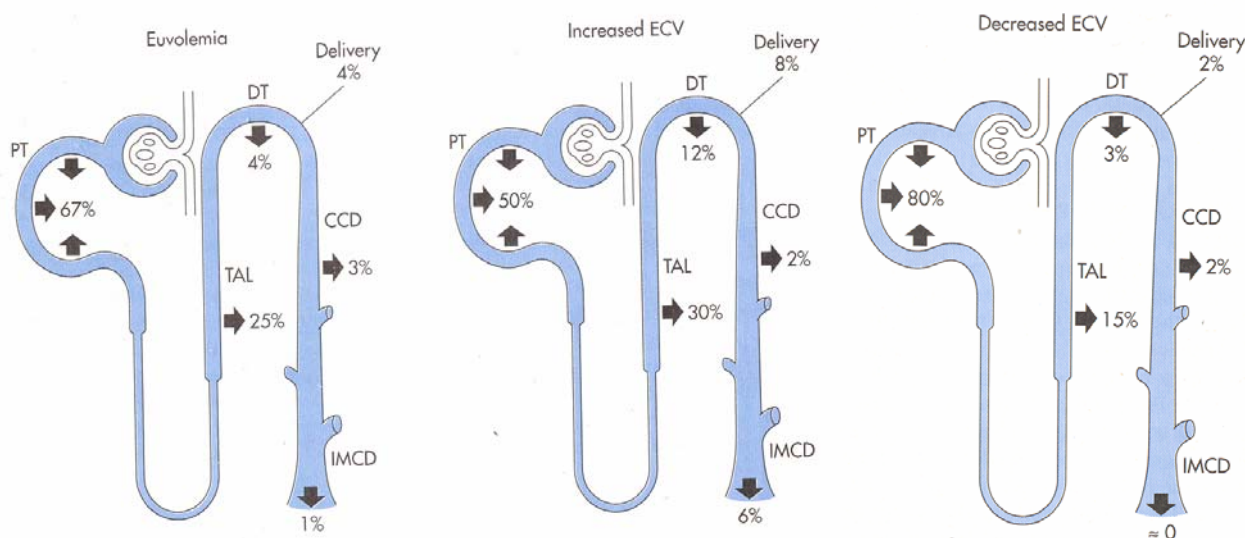
MACULA Densa



Exkrece sodíku

Podle učebnicových pramenů se za normálních okolností (při normálním objemu extracelulární tekutiny) se největší část profiltrovaného sodíku vstřebává v proximálním tubulu (viz tabulka). Resorpce v proximálním tubulu je regulována a může klesat či stoupat v závislosti na neurohumorálních stimulech. Sběrné kanálky resorbují normálně $\frac{3}{4}$ dodaného množství sodíku (teče do nich ze 4% filtrovaného množství sodíku a vstřebá se 3% filtrovaného množství). Při zvýšení resorpce sodíku v proximálním tubulu v důsledku reakce na snížení objemu ECT do sběrných kanálků přitéká menší množství sodíku (místo 4% pouze 2% celkového filtrovaného množství), relativní resorpce sodíku v nich se však zvýší (díky působení aldosteronu se může vstřebat skoro veškeré množství sodíku přikékající do sběrných kanálků). Naopak, při poklesu resorbce v proximálním tubulu v důsledku reakce na zvýšení objemu ECT se zvýší přítok sodíku do sběrných kanálků ale resorbuje se z nich relativně menší množství sodíku, než za normálních okolností (díky snížení hladiny aldosteronu) – místo $\frac{3}{4}$ třeba jen $\frac{1}{4}$ dodaného množství.

Vstřebávání sodíku v jednotlivých částech nefronu (% profiltrovaného množství)			
	Norma	Reakce na zvýšení objemu ECT	Reakce na snížení objemu ECT
Z glomerulárního filtrátu	100%	100%	100%
Proximální tubulus	-67%	-50%	-80%
Vtok do Henleho kličky	33%	50%	20%
Henleho klička	-25%	-30%	-15%
Vtok do distálního tubulu	8%	20%	5%
Distální tubulus	-4%	-12%	-3%
Vtok do sběrných kanálků	4%	8%	2%
Sběrný kanálek	-3%	-2%	-2%
Moč	1%	6%	0%



Vylučování sodíku v ledvinách při normálním objemu extracelulární tekutiny (euvolemii), při zvýšení objemu ECT a při snížení objemu ECT. PT – proximální tubulus, TAL, tlustá část Henleho kličky, DT – distální tubulus, CCD – korový sběrný kanálek, IMCD – sběrný kanálek vnitřní dřevě ledvin. Schematický obrázek z monografie B. Koepen. B. Stanton: *Renal Physiology*, Mosby, Second Edition, 1996, ISBN 0-8151-5202-7.

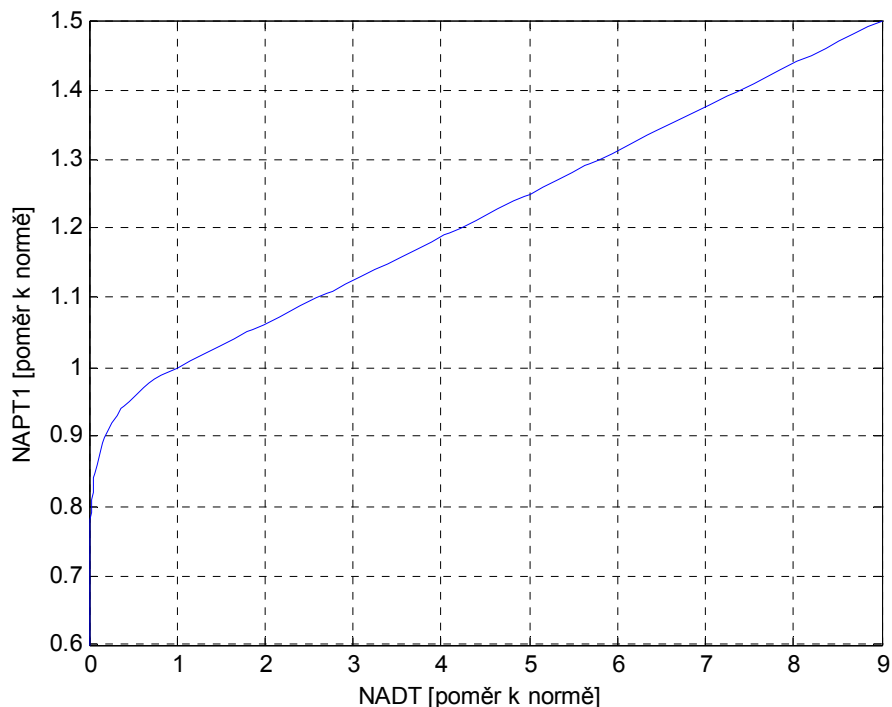
Vyjádříme-li procenta profiltrovaného množství sodíku číselně, pak při filtraci 17.5 mmol/min, na vtoku do Henleho kličky za normálních okolností přitéká 4.02 mmol/min při hypervolémii 8.75 mmol/min, při hypovolémii 3.5 mmol/min, na vtoku do distálního tubulu při euvolémii teče 1.4 mmol/l, při zvýšení objemu je vzestup na 3.5 mmol/min, při snížení objemu pozorujeme pokles na 0.875 mmol/min; vtok do sběrných kanálek je normálně 0.7 mmol/min, při zvýšení objemu ECT je vzestup až na dvojnásobek – 1.4 mmol/min, při poklesu ECT je naopak pokles na polovičku 0.35 mmol/min, odpad do moči je normálně 0.175 mmol/min, při vzestupu ECT je až šestinásobný vzestup 1.05 mmol/min, při snížení objemu ECT sodík v moči klesá až na téměř nulové hodnoty.

V tomto modelu se nejprve počítá normalizovaná hodnota dodávky sodíku (NADT) do distálního tubulárního systému ledvin (distální tubulus a sběrné kanálky v modelu berou jako jeden celek). Tato hodnota je vyjádřena jako poměr k normální hodnotě. Počítá se na základě hodnot normalizované hodnoty dodávky sodíku do buněk macula densy (NAPT1). Vztah je lineární pokud je hodnota NAPT1 větší než norma (tj. větší než 1). Při výpočtu vycházíme z normalizovaného vztahu mezi dodávkou sodíku do distálních tubulů (NADT) a čerpáním sodíku z tohoto toku do macula densy (NAPT1). Při zvýšení toku sodíku do distálních tubulů nad normu lineárně stoupá i čerpání sodíku do buněk macula densy. Při snížení dodávky sodíku do distálních tubulů se čerpání sodíku do macula densy snižuje nelineárně (viz obrázek). V modelu ale nepočítáme dodávku sodíku do macula densy (NAPT1) z dodávky sodíku do distálního nefronu (NADT) ale obráceně, z NAPT1 se počítá NADT. Vztah je určen citlivostním koeficientem (NARSBI=16), vyjadřujícím vliv renální tubulární a cévní dynamiky:

$$NADT=(NAPT1-1.0)*NARSBI+1.0 \quad (KD 45)$$

$$\text{když } NADT < 1.0, \text{ pak } NADT = NAPT1^{NARSBI} \quad (KD 46)$$

Vztah mezi NAPT1 a NADT ukazuje následující graf:



Závislost hodnot NAPT1 na NATD počítaná podle rovnic KD 44-45

Skutečná hodnota dodávky sodíkových iontů do distální části nefronu (DTNAI) se pak počítá z normalizované hodnoty (NADT) a příslušné konstanty¹¹:

$$DTNAI=NADT/2.0 \quad (KD 47)$$

Vylučování sodíkových iontů do moči v nepoškozených ledvinách (NODN) je počítáno jako rozdíl mezi dodávkou sodíkových iontů do distálního nefronu (NADT) a rychlostí jeho vstřebávání v distálním nefronu (DTNARA):

$$NODN=DTNAI-DTNARA \quad (KD 48)$$

Aby nenastala situace, kdy je vylučování sodíku záporné, je v modelu pro jistotu nastavena dolní mez pro vylučování sodíku do moči:

$$když (NODN<0.00000001) pak NODN=0.00000001 \quad (KD 49)$$

Výslednou rychlost vylučování sodíku v ledvinách (NOD) dostaneme z vylučování sodíku v nepoškozených ledvinách (NODN) po vynásobení koeficientem (REK), který vyjadřuje podíl skutečně fungujících ledvin k normě (pro simulaci poškození ledvin ztrátou ledvinné tkáně – normálně je REK=1):

$$NOD=REK*NODN \quad (KD 50)$$

Z rychlosti vylučování sodíku do moči v nepoškozených ledvinách (NODN) a z diurézy v nepoškozených ledvinách (VUDN) (v případě, že pracuje jen část ledvin – koeficient REK<1, pak se stejným dílem snižuje hodnota NODN i VUDN, výsledná koncentrace sodíku v moči se nezmění) je počítána koncentrace sodíku v moči (CNU). Protože tako koncentrace je v modelu brána jako jeden z faktorů, který ovlivňuje zpětné vstřebávání v distálním nefronu, pak pro prevenci oscilací (a pro eliminaci algebraické smyčky) je do výpočtu koncentrace včleněn integrační blok (iniciální hodnota DTNAC=100 mmol/l, časová konstanta NADMP=40):

$$CNU=NODN/VUDN \quad (KD 51)$$

$$DDTNAC=(DTNAC-CNU)/NADMP \quad (KD 52)$$

$$DTNAC=\int DDTNAC dt \quad (KD 53)$$

Tlumivý integrační člen je využit i při výpočtu vstřebávání sodíku v distální části nefronu (DTNARA), kdy se vypočtená hodnota zpětného vstřebávání (DTNAR1) tlumí integračním členem s časovou konstantou (GFR3=0.1). Hodnota integrálu je omezena zdola minimální hodnotou zpětného vstřebávání (DTNARL=0.999*10⁻⁶):

$$DDTNARA=(DTNARA-DTNAR1)/GFR3 \quad (KD 54)$$

$$DTNARA = \int_{DTNARL}^{\infty} (DDTNARA)dt \quad (KD 55)$$

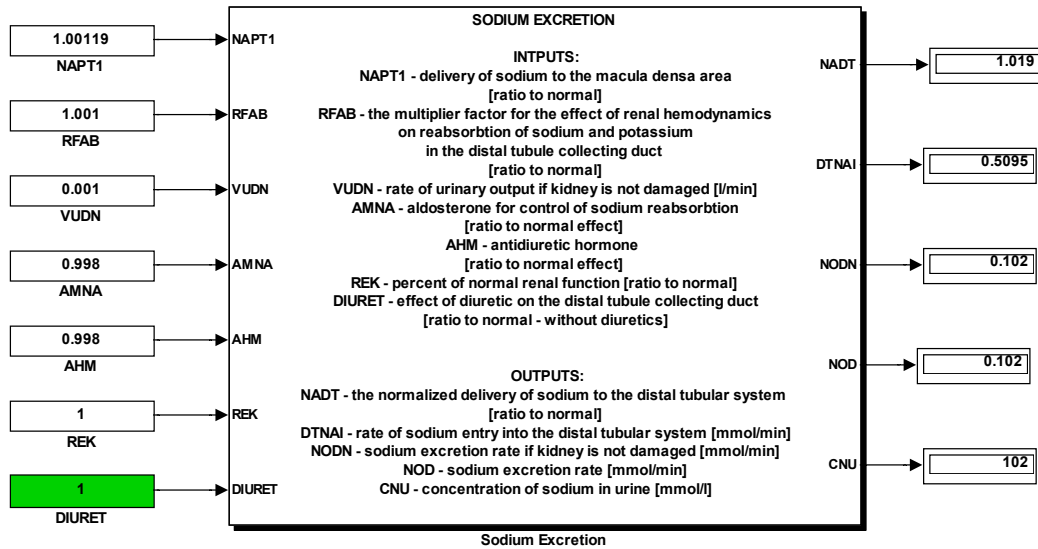
¹¹ Za normálních hodnot je podle tohoto vztahu dodávka sodíkových iontů 0.5 mmol/min – což je ale méně než udávají jiné modely a některé fyziologické prameny, podle nich se dodávka z Henleho kličky do distálního tubulu pohybuje kolem 1.5-3.5 mmol/min. Dodávka sodíkových iontů do distální části nefronu (DTNAI) spíše představuje dodávku sodíku do sběrných kanálků. Tomu ostatně v modelu odpovídá i vypočtená hodnota rychlosti vstřebávání sodíku v distálním nefronu za normálních okolností (DTNARA=0.4 mmol/l). Ve sběrných kanálkách se normálně vstřebává asi 2-3% profiltrovaného množství tj. zhruba 3.5-5 mmol/min.

Hodnota vstřebávání sodíku v distální části nefronu (DTNAR1) je počítána jako součin normální hodnoty (DTNARN=0.4) a multiplikačního koeficientu (MDTNAR) který kumulativně vyjadřuje příslušné regulační vlivy (koncentraci sodíkových iontů v tubulech, vliv aldosteronu, zprostředkovaný vliv reabsorbce vody účinkem antidiuretického hormonu, vliv renální hemodynamiky na reabsorbci sodíku a případný vliv diuretik).

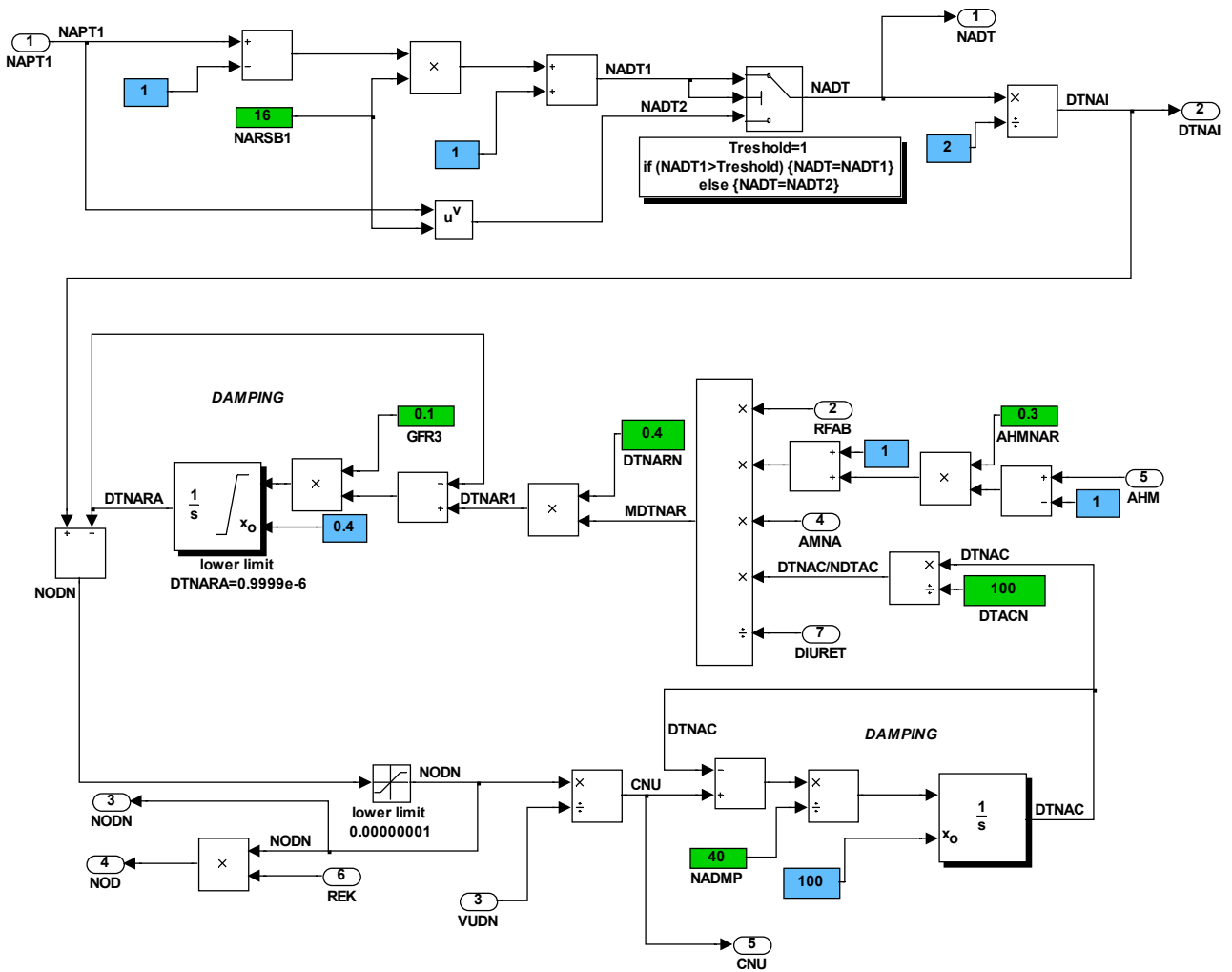
$$DTNAR1 = DTNARN * MDTNAR \quad (KD 56)$$

Pro výpočet multiplikačního koeficientu MDTNAR je uvažována závislost rychlosti zpětného vstřebávání sodíku v distální části nefronu na koncentraci protékajících sodíkových iontů v tubulech – pro multiplikátor je proto v modelu brána výsledná koncentrace sodíku na konci sběrných kanálků – tedy v koncentrace sodíku v moči (DTNAC), dělená její normální hodnotou (NDTAC=100 mmol/l). Dalším uvažovaným vlivem je hladina aldosteronu, resp. jeho vliv na zpětné vstřebávání sodíku, vyjádřený jako poměr účinku aldosteronu vzhledem k normě (AMNA). Dalším vlivem je zprostředkovaný vliv antidiuretického hormonu (AHM), vyjádřený jako poměr k normě, který podněcuje vstřebávání vody ze sběracích kanálků do dřeně ledvin, a se vstřebávanou vodou jsou částečně strhávány rozpuštěné ionty sodíku – citlivost je zde určována koeficientem AHMNAR=0.3. Vstřebávání ovlivňuje i prokrvení dřeně – normalizovaný vliv hemodynamického faktoru na resorbci sodíku je zde vyjádřen koeficientem RFAB. Konečně, posledním uvažovaným faktorem je vliv diuretik (charakterizovaný koeficientem DIURET, který je normálně jedničkový, protože diuretika snižují reabsorbci je tento koeficient ve jmenovateli):

$$MDTNAR = DTNAC / DTACN * AMNA * ((AHM - 1) * AHMNAR + 1) * RFAB / DIURET \quad (KD 57)$$



SODIUM EXCRETION



Exkrece draslíku

Zdravé ledviny jsou schopny vyloučit přijaté množství draslíku v potravě a snížit ztráty draslíku močí při jeho nedostatku v organismu. V proximálním tubulu a v Henleho kličce není za fyziologických okolností význačná regulace exkrece draslíku. Naproti tomu distální tubulus a sběrné kanálky jsou schopné vstřebávat nebo vylučovat draslík (viz tabulka).

	Norma	Reakce na omezení příjmu draslíku	Reakce na zvýšení příjmu draslíku
Z glomerulárního filtrátu	100%	100%	100%
Proximální tubulus	-67%	-67%	-67%
Vtok do Henleho kličky	33%	33%	33%
Henleho klička	-20%	-20%	-20%
Vtok do distálního tubulu	13%	13%	13%
Distální tubulus	-3%	-3%	-3% až +37%
Vtok do sběrných kanálků	10%	10%	10-50%
Sběrný kanálek	+5%	-9%	+5až+30%
Moč	15%	1%	15-80 %

V modelu se předpokládá, že draslík se v proximálním tubulu a v Henleho kličce vstřebává proporciálně stejně jako sodík. Proto se výpočet rychlosti toku draslíku do distálního nefronu (DTKI) počítá z rychlosti vtoku sodíku do distálního tubulárního systému (DTNAI) a podílu koncentrací draslíku (CKE) a sodíku (CNA) v extracelulární tekutině.

$$DTKI=DTNAI*CKE/CNA \quad (KD 58)$$

V modelu se nejprve počítá s faktory, které mají vliv na sekreci draslíku do distálním nefronu. Je to vliv toku sodíku v tubulech, vliv angiotenzinu, vliv koncentrace draslíku v extracelulární tekutině a vliv aldosteronu.

Vliv toku sodíku v distálních tubulech na sekreci draslíku vyjadřuje multiplikační faktor NADTK, který se počítá z normalizované hodnoty toku sodíku do distálního tubulárního systému (NADT) a citlivostní konstanty (NADTKM=0.5). Výsledek je zdola ohraničen hodnotou 0.1:

$$NADTK=(NADT-1.0)*NADTKM+1.0 \quad (KD 59)$$

$$když (NADTK<0.1) pak NADTK=0.1 \quad (KD 60)$$

Sekreci draslíku ovlivňuje hladina angiotenzinu. Výpočet multiplikačního faktoru vyjadřujícího vliv angiotenzinu na exkrece draslíku (ANMKE) je založen na hladině angiotenzinu (AMN), vyjádřeného jako poměr k normě. Bere se odchylka hodnoty AMN od jedničky, násobí se citlivostním faktorem (ANMKEM=2) a výsledek se přičte k jedničce. Výsledek je zdola ohraničen hodnotou (ANMKEL=0.3):

$$ANMKE=(AMN-1.0)*ANMKEM+1.0 \quad (KD 61)$$

$$když (ANMKE<ANMKEL) pak ANMKE=ANMKEL \quad (KD 62)$$

Multiplikátor, vyjadřující vliv extracelulární koncentrace draslíku na sekreci draslíku v distálním nefronu (MCKE) se počítá jako čtvrtá mocnina poměru extracelulární hladiny draslíku (CKE) k normální hodnotě (5 mmol/l) - exponent (CKEEX=4):

$$MCKE=(CKE/5)^{CKEEX} \quad (KD 63)$$

Rychlost sekrece draslíku do distálního tubulárního systému nefronu (DTKSC) je počítána vynásobením bazální hodnoty (0.06) multiplikátory vyjadřujícími vliv hladiny draslíku v ECT (MCKE), vliv aldosteronu

(AMK), vliv přísunu sodíku do distálních tubulů (NADTK) a vliv angiotenzinu (ANMKE) – ten snižuje sekreci, proto je ve jmenovateli:

$$DTKSC=0.06*AMK*MCKE*NADTK/ANMKE \quad (KD\ 64)$$

Resorbci draslíku v distálním nefronu (RFABK) vlivem hemodynamického faktoru závisí na multiplikátoru vyjadřujícím vliv hemodynamiky (RFAB) a citlivostním koeficientu (RFABKM=0.03).

$$RFABK=(RFAB-1.0)*RFABKM \quad (KD\ 65)$$

Resorbce draslíku v distální části nefronu (DTKA) lineárně závisí na koncentraci draslíku na konci sběrných kanálků – tedy na koncentraci draslíku v moči (CKU) – do výpočtu je vložen integrační člen pro utlumení oscilací s časovou konstantou (KDMP=3):

$$DTKAI=CKU*0.000293 \quad (KD\ 66)$$

$$DDTKA=(DTKAI-DTKA)/KDMP+0.00000001 \quad (KD\ 67)$$

$$DTKA=\int DDTKA\ dt \quad (KD\ 68)$$

Vylučování draslíku v obou nepoškozených ledvinách (KODN) závisí na toku draslíku do distální části nefronu (DTKI), sekreci draslíku do distálního nefronu (DTKSC), od součtu těchto toků se odečítá resorbce draslíku v distálním tubulu a případně i dodatečná resorbce vlivem hemodynamického faktoru (normálně jsou nulová) RFABK. Výsledek je zdola ohraničen nulou:

$$KODN=DTKI+DTKSC-DTKA-RFABK \quad (KD\ 69)$$

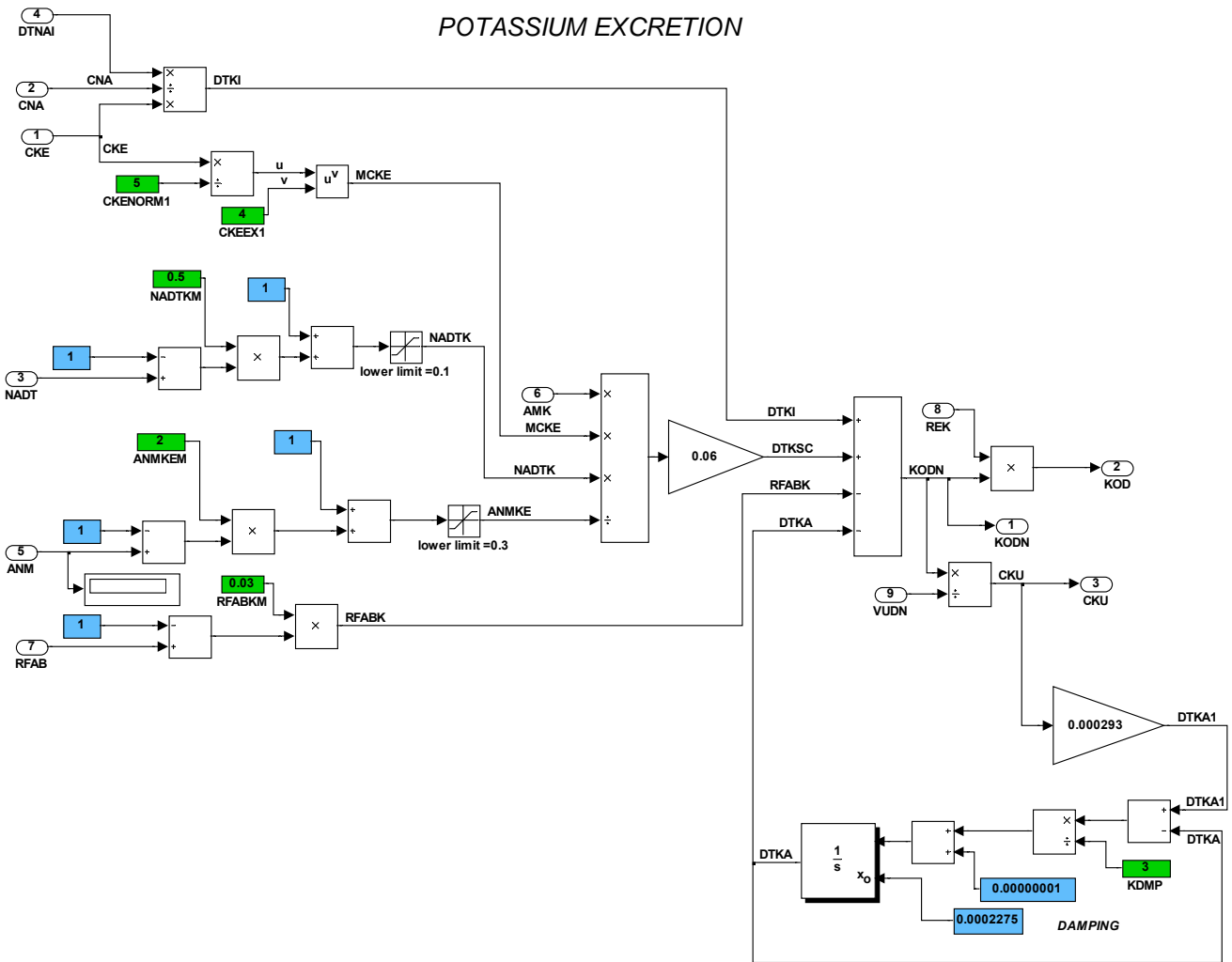
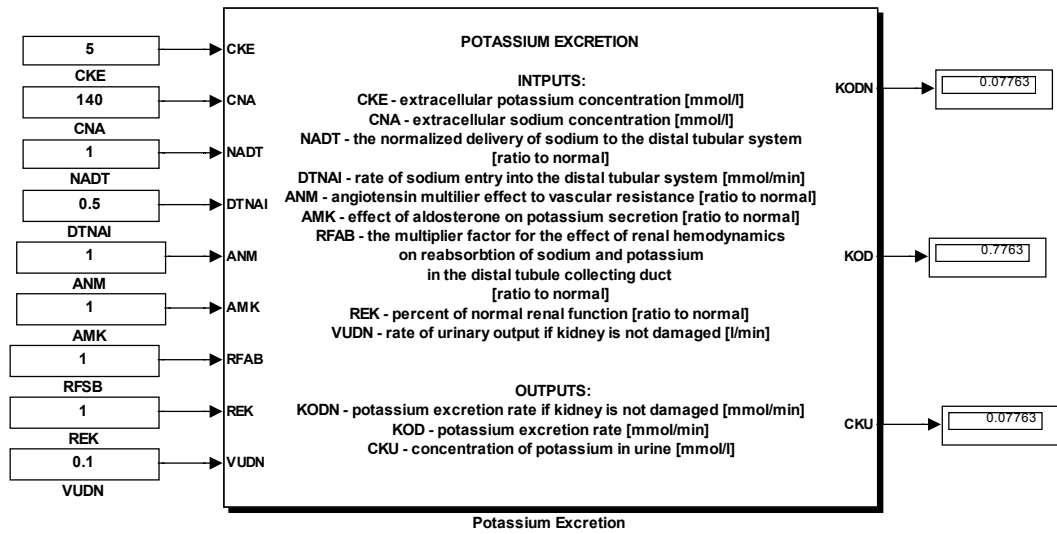
$$když\ (KODN<0)\ pak\ KODN=0.0 \quad (KD\ 70)$$

Výslednou rychlost vylučování draslíku v ledvinách (KOD) dostaneme z vylučování sodíku v nepoškozených ledvinách (KODN) po vynásobení koeficientem (REK), který vyjadřuje podíl skutečně fungujících ledvin k normě (pro simulaci poškození ledvin ztrátou ledvinné tkáně – normálně je REK=1):

$$KOD=KODN*REK \quad (KD\ 71)$$

Z rychlosti vylučování draslíku do moči v nepoškozených ledvinách (KODN) a z diurézy v nepoškozených ledvinách (VUDN) (v případě, že pracuje jen část ledvin – koeficient REK<1, pak se stejným dílem snižuje hodnota NODN i VUDN, výsledná koncentrace sodíku v moči se nezmění) je počítána koncentrace draslíku v moči (CKU).

$$CKU=KODN/VUDN \quad (KD\ 72)$$



Exkrece močoviny a vody

Ledviny vyloučí zhruba 40% filtrovaného množství močoviny (toto procento se mění v závislosti na glomerulární filtraci) – v modelu je při výpočtu rychlosti vylučování močoviny zdravými ledvinami (DTURI) využita empirická závislost vylučování močoviny na glomerulární filtraci zdravých ledvin (GFN) a koncentrace močoviny (PLURC) v ECT:

$$DTURI=PLURC*3.84*GFN^2 \quad (KD\ 73)$$

Skutečnou rychlost vylučování močoviny ledvinami počítáme z rychlosti vylučování zdravými ledvinami (DTURI) pronásobením koeficientu (REK), vyjadřujícím podíl funkční tkáně ledvin k normě (normálně je REK=1):

$$UROD=DTURI*REK \quad (KD\ 74)$$

Rychlost vylučování mimiosmolů močoviny a elektrolytů (OSMPN) nepoškozených ledvin se počítá z vylučování močoviny zdravými ledvinami (DTURI) a z vylučování sodíku (KODN) a draslíku (NODN):

$$OSMOPN=DTURI+2.0*(NODN+KODN) \quad (KD\ 75)$$

Počítáme že tok do 0.56 mosm/min je pod vlivem ADH, co je nad tuto hranici – na tu už ADH nemá vliv. Proto si spočítáme rychlost vylučování nadbytku miliosmolů nad 0.56 mosm/min (OSMOP1) z celkové rychlosti vylučování miliosmolů (OSMOPN). Pokud hodnota OSMOPN je menší než 0.56 mosm/min, pak je pochopitelně i hodnota toku OSMOP1 nulová:

$$OSMOP1=OSMOPN-0.56 \quad (KD\ 76)$$

$$\text{když } (OSMOP1 < 0.0) \text{ pak } OSMOP1=0.0 \quad (KD\ 77)$$

Pro určení osmotického toku, který je ovlivnitelný hladinou ADH (OSMO0) ořízneme rychlost vylučování sumární hodnoty elektrolytů a močoviny (OSMOPN) horní hranicí 0,56:

$$OSMOPN0=OSMOPN \quad (KD\ 78)$$

$$\text{když } (OSMOPN > 0.56) \text{ pak } OSMOPN0=0.56 \quad (KD\ 79)$$

Nyní máme vylučování osmoticky aktivních látek rozděleno na dva toky: tok ovlivnitelný ADH (OSMOPN0) a dodatečný tok neovlivnitelný ADH. Pro výpočet diurézy se v modelu předpokládá, že při normální hladině ADH je v moči koncentrace osmoticky aktivních látek 560 mmol/l. Toto množství se může měnit v závislosti na hladině ADH. Pak můžeme spočítat, jaká diuréza (VUDN0) odpovídá této koncentraci:

$$VUDN0=OSMOPN0/560.0/AHM \quad (KD\ 80)$$

Obdobně si spočítáme objem vylučované moči, odpovídající vyloučení druhé části osmotických toků (OSMOP1), za předpokladu, že cílová koncentrace osmoticky aktivních látek v moči je 360 mmol/l:

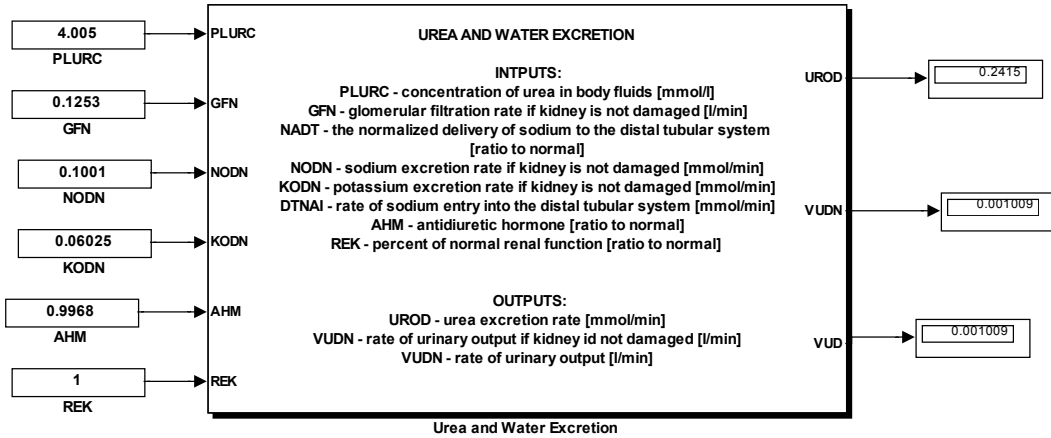
$$VUDN1=OSMOP1/360.0 \quad (KD\ 81)$$

Celková diuréza v nepoškozených ledvinách (VUDN) pak bude součtem těchto toků (VUDN0) a (VUDN1):

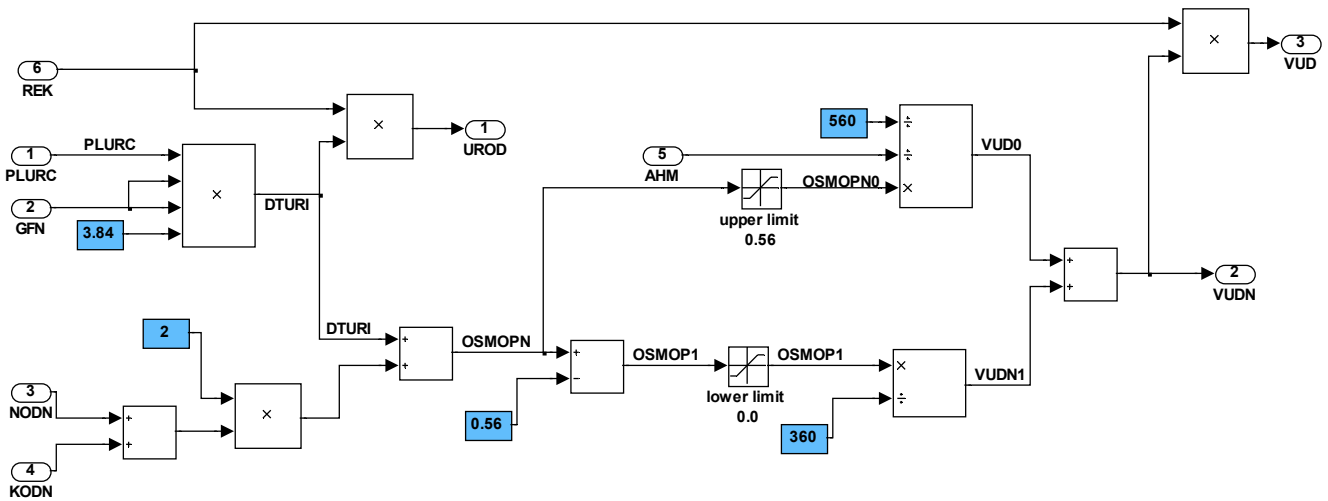
$$VUDN=VUDN0+VUDN1 \quad (KD\ 82)$$

Skutečnou diurézu (VUD) počítáme z diurézy zdravých ledvin (VUDN) pronásobením koeficientu (REK), vyjadřujícím podíl funkční tkáně ledvin k normě (normálně je REK=1):

$$VUD=VUDN*REK \quad (KD\ 83)$$



WATER AND UREA EXCRETION



Peritubulární kapiláry

Do peritubulárních kapilár se odvádí rezorbované látky z tubulů. Protože do kapilár teče krev, kde se, díky filtraci v glomerulech, zvýšil koloidně-osmotický tlak, zvýšilo se tím i nasávání rezorbované vody a solutů z intersticia ledvin. Hemodynamické poměry tak mohou ovlivňovat resorpční procesy v ledvinných tubulech. Tento modul počítá faktor RFAB, kterým hemodynamika ovlivňuje vstřebávání sodíku a draslíku. Základem je opět Starlingova rovnováha (tentokrát na peritubulární) kapiláře.

Nejprve vypočítáváme renální kapilární tlak v peritubulárních kapilárách (RCPRS) z rozdílu mezi normálním průtokem ledvin (1,2 l/min) a skutečným průtokem, rozdíl se pronásobí konstantou (RFABX=0.8) a opět přičte k hodnotě 1.2 – obdržený průtok kapilárami se vynásobí odporem venózního renálního řečiště (RVRS=19.1669):

$$RCPRS = ((RFN - 1.2) * RFABX + 1.2) * RVRS \quad (KD 84)$$

Výpočet koloidně-osmotického tlaku v ledvinné tkáni (RTSPPC) se počítá z průměrného koloidně osmotického tlaku v glomerulu (GLPC) pronásobeným faktorem (RTPPR=0.8999), který snižuje tento tlak díky resorpci tekutiny do peritubulárních kapilár mínus faktor reprezentující rozdíl v koncentraci proteinů v plazmě a peritubulárních tkání (RTPPRS=15.19999). Výpočet je ohraničen zdola:

$$RTSPPC = GLPC * RTPPR - RTPPRS \quad (KD 85)$$

$$\text{když } (RTSPPC < 1.0) \text{ pak } RTSPPC = 1.0 \quad (KD 86)$$

Výpočet gradientu způsobujícího resorpci tekutiny do peritubulárních kspilár (RABSPR) se počítá z nasávacího onkotického tlaku v peritubulárních kapilárách, který se bere stejný jako průměrný koloidně osmotický tlak v glomerulárních kapilárách (GLPC) plus tkáňový protitlak ledvinné tkáně (RTSPRS=6) mínus kapilární tlak v peritubulárních kapilárách (RTSPRS), mínus nasávací koloidně osmotický tlak ledvinné tkáně (RTSPPC):

$$RABSPR = GLPC + RTSPRS - RCPRS - RTSPPC \quad (KD 87)$$

Nyní se počítá reabsorbční faktor (RFAB1), charakterizující reabsorpci do peritubulárních kapilár na základě tlakového gradientu mezi tkání ledvina a peritubulární kapilárou a peritubulárního kapilárního absorpčního koeficientu (RABSC=0.5):

$$RFAB1 = RABSPR * RABSC \quad (KD 88)$$

Pro prevenci oscilací zde zařazujeme integrační tlumivý člen s časovou konstantou RFABD=1:

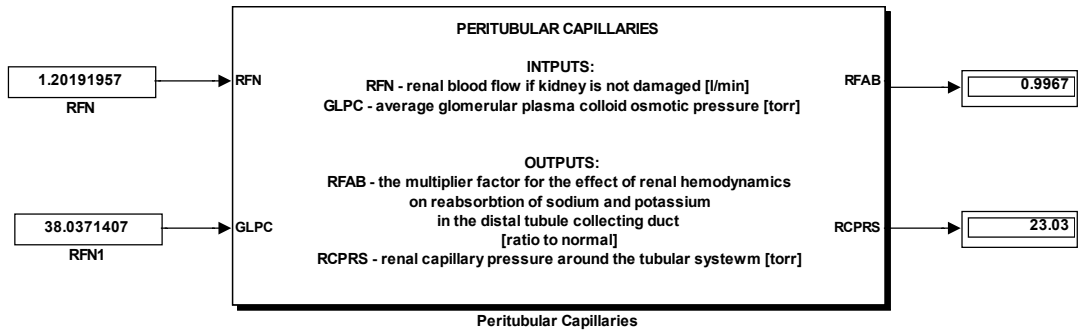
$$DRFAB2 = (RFAB1 - RFAB2) / RFABD \quad (KD 89)$$

$$RFAB2 = \int DRFAB2 dt \quad (KD 90)$$

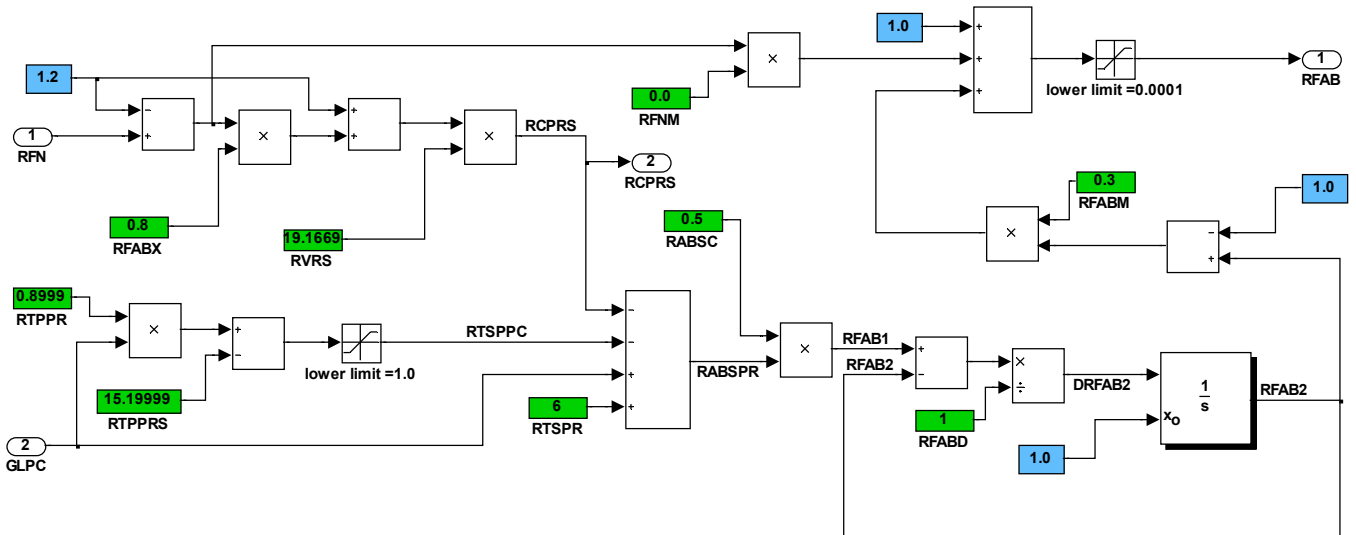
Nakonec vypočítáme normalizovaný multiplikátor RFAB, vyjadřující vliv renální hemodynamiky na reabsorpci sodíku a draslíku v tubulech. Nejprve odečteme výslednou hodnoty RFAB2 od normy (kterou je 1.0) a vynásobíme váhovým koeficientem (RFABM=0.3), charakterizující váhu vlivu poruch hladiny plazmatických proteinů proteiny a změn tlaku v peritubulárních kapilárách na změny resorbce sodíku a draslíku. Druhou částí normalizovaného multiplikátoru je vyjádření vlivu změn krevního průtoku ledvin na změny resorbce sodíku a draslíku (váhový koeficient RFNM=0 je zde nastaven na nulu, ale tuto vstupní hodnotu je možno měnit). Výsledný faktor RFAB nakonec ohraničíme zdola hodnotou 0.0001.

$$RFAB = (RFAB2 - 1.0) * RFABM + (RFN - 1.2) * RFNM + 1.0 \quad (KD 90)$$

$$\text{když } (RFAB < 0.0001) \text{ pak } RFAB = 0.0001 \quad (KD 91)$$



PERITUBULAR CAPILLARIES



ŽÍZEŇ, PITÍ A CHUŤ NA SLANÉ

Chuť na slané je vyjádřen koeficientem STH – na něm pak závisí změna rychlosti příjmu sodíku (viz modul elektrolytů, rovnice EL 02). Normální hodnota tohoto koeficientu je 1. Vzestup chuti na slané může např. nastat při cirkulačním šoku, když se sníží adekvátní dodávka kyslíku ke tkáním. V modelu se s tím počítáno přes olivnění koeficientu STH prostřednictvím tenze kyslíku v buňkách nesvalových tkání (POT)

Počítáme vliv poklesu PO2 v buňkách nesvalových tkání (POT) na koeficient chuti na slané (STH), aktivace nastává při poklesu POT od hodnoty (Z10=8.25), přes koeficient zesílení (Z11=4). Výsledná hodnota je ohraničena zdola (1) a zhora (8):

$$\begin{aligned} STH &= (Z10 - POT) * Z11 && (TS 01) \\ \text{když } (STH < 1.0) &\text{ pak } STH = 1.0 && (TS 02) \\ \text{když } (STH > 8.0) &\text{ pak } STH = 8.0 && (TS 03) \end{aligned}$$

Dále počítáme ovlivnění žízně, která je závislá na koeficientu "chuti na slané" (STH) a vlivem anti-diuretického hormonu (AHC1) – výsledkem je kumulativní koeficient AHTH, vyjadřující rychlost pití, výsledek je ohraničen zdola:

$$\begin{aligned} AHTH &= ((AHC1 - 1.0) * AHTHM + 1.0) * STH * 0.001 && (TS 04) \\ \text{když } (AHTH < 0) &\text{ pak } AHTH = 0.0 && (TS 05) \end{aligned}$$

Dalším faktorem, který ovlivňuje (a potencuje) pocit žízně je hladina angiotenzinu (AMN). Z hodnoty vyjádřené jako poměr hladiny angiotenzinu k normě, vypočítáme další příspěvek ANMTH (vyjádřený jako rychlost pití):

$$ANMTH = (ANM - 1.0) * ANMTM * 0.001 \quad (TS 06)$$

Nakonec spočítáme součet obou příspěvků a dostaneme hodnotu požadované rychlosti přísunu vody (TVZ), výsledek je ohraničen zdola nulou:

$$\begin{aligned} TVZ &= ANMTH + AHTH && (TS 07) \\ \text{když } (TVZ < 0.0) &\text{ pak } TVZ = 0.0 && (TS 08) \end{aligned}$$

Nakonec mezi požadovanou rychlost přísunu vody (TVZ) a skutečným příjmem vodx vložíme integrační tlumivý člen s časovou konstantou TVDDL=30. Krom vypočtené hodnoty přísunu tekutiny dané žízní je dalším vstupem přímo vstupní hodnota rychlosti příjmu tekutiny DR – pomocí této hodnoty je možno např. simulovat infúze apod.

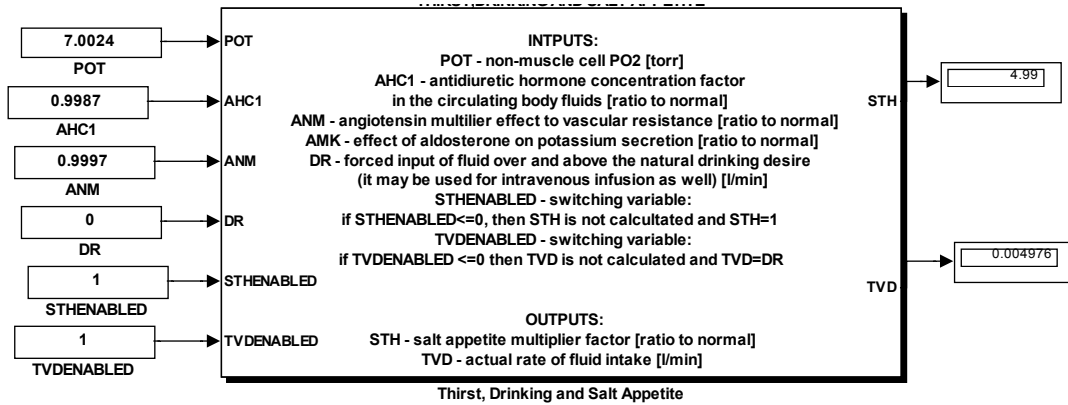
$$DTVVD = (TVZ + DR - TVD) / TVDDL \quad (TS 09)$$

$$TVD = \int DTVVD dt \quad (TS 10)$$

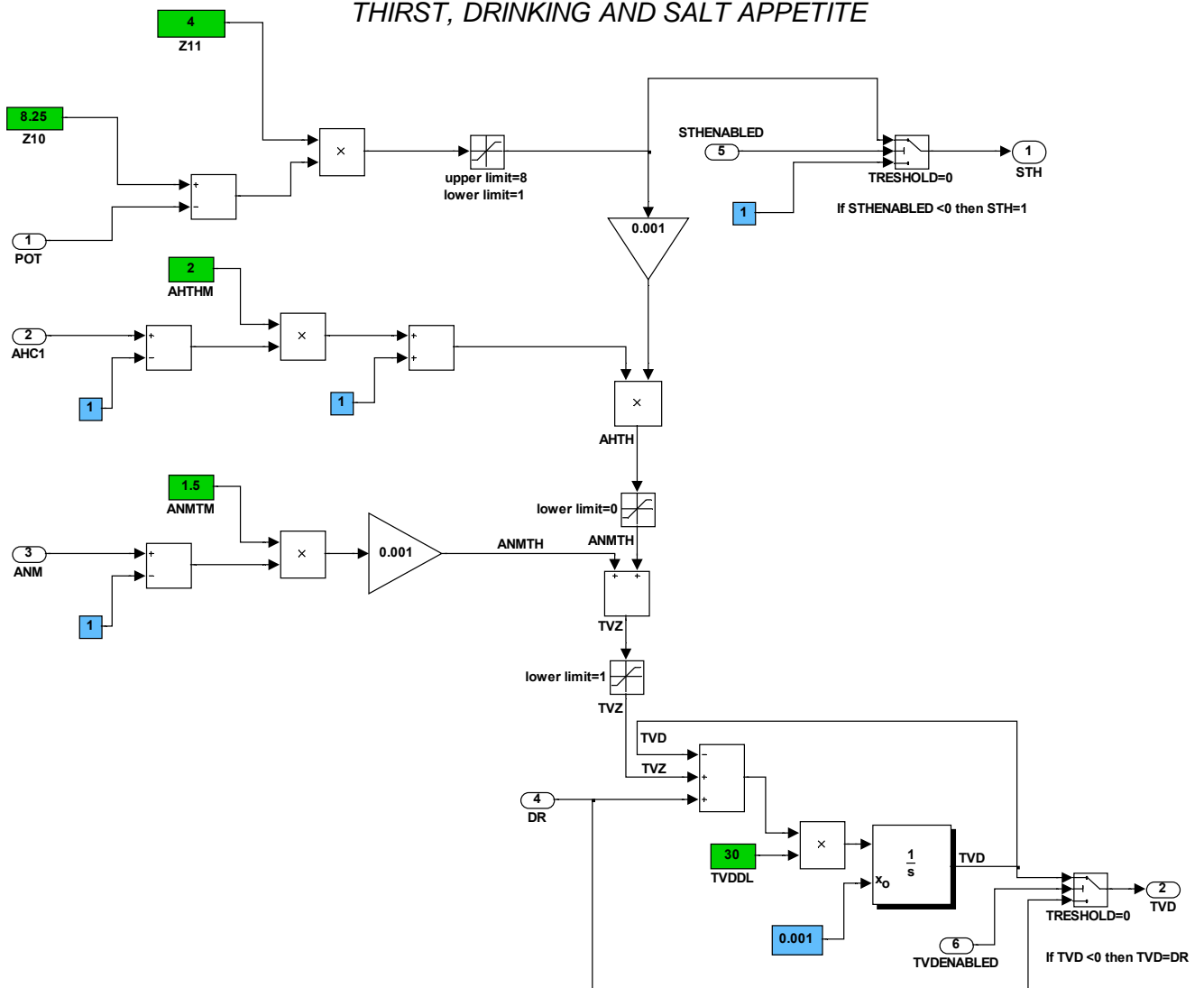
Nakonec jsou v modulu uvažovány dvě řídicí proměnné, jsou-li kladné výpočet probíhá podle výše uvedených rovnic, jsou-li nulové či záporné, pak hodnota STH (na níž závisí rychlost přísunu sodíku) je jedničková a rychlost přísunu sodíku bude určována hodnotou NID (viz rovnici EL 02). Pokud bude nastavena záporná či nulová hodnota vstupní řídicí proměnné TVDENABLED, pak rychlost příjmu tekutin bude určována hodnotou proměnné DR:

$$\text{když } (STHENABLED \leq 0) \text{ pak } STH = 1 \quad (TS 11)$$

$$\text{když } (TVDENABLED \leq 0) \text{ pak } TVD = DR \quad (TS 12)$$



THIRST, DRINKING AND SALT APPETITE



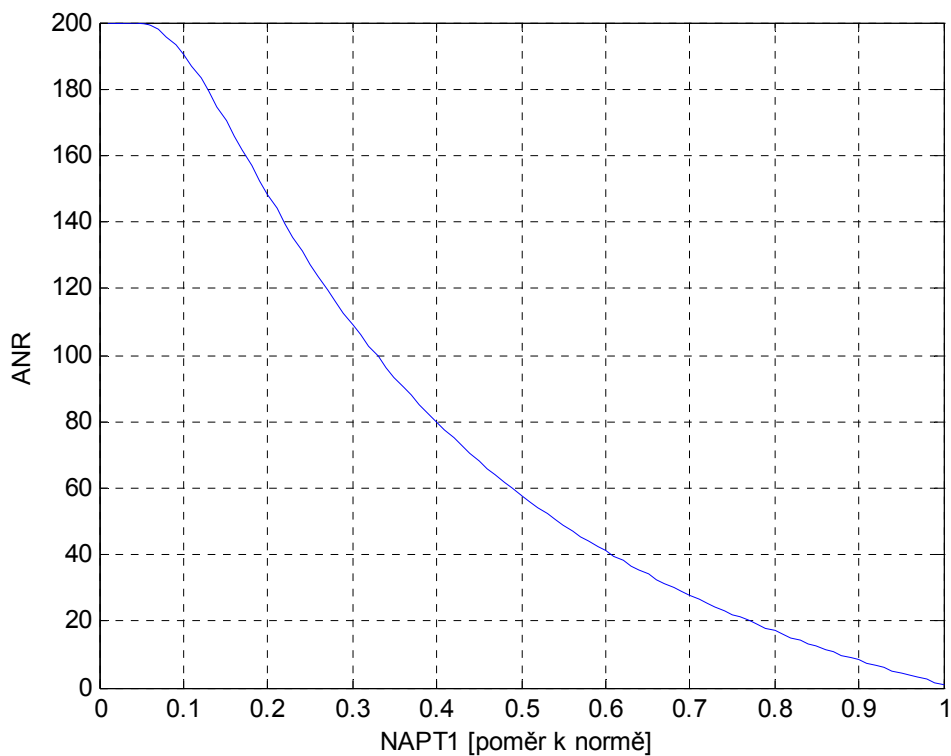
REGULAČNÍ FUNKCE ANGIOTENZINU

Podnětem pro sekreci angiotenzinu je čerpání sodíku z oblasti macula densa – vyjádřené normalizovanou vstupní hodnotou NAPTR1 (viz modul Macula Densa). První tři rovnice vypočítávají závislost bazální sekrece angiotenzinu na hodnotě NAPTR1. Konstanty (ANRUL=200) a (SLOPE=0.4) ovlivňují sklon a maximum výsledné křivky závislosti rychlosti bazální sekrece (ANR) na čerpání sodíku z tubulu v oblasti macula densa (viz graf)"

$$NAPTR=1.0/NAPT1 \quad (AN\ 01)$$

$$\text{když } (NAPTR > 100.0) \text{ pak } NAPTR=100.0 \quad (AN\ 02)$$

$$ANR=ANRUL-(ANRUL-1.)/(1.+SLOPE1)^{(NAPTR-1.0)} \quad (AN\ 03)$$



Další rovnice počítají efekt hypertrofie juxtaglomerulárního aparátu jako odpověď na chronické dráždění buněk macula densy. Stupeň hypertrofie je řízen řídicí proměnnou ANXM (při ANXM=0 není žádná hypertrofie). Výstupem je proměnná ANX1, která charakterizuje dodatečnou rychlost sekrece v důsledku hypertrofie:

$$ANX=(ANR-1.)*ANXM \quad (AN\ 03)$$

$$DANX1=(ANX-ANX1)/ANV \quad (AN\ 04)$$

$$ANX1=\int DANX1 dt \quad (AN\ 05)$$

Další rovnice počítají celkovou sekreci angiotenzinu z normálních a hypertrofovaných buněk juxtaglomerulárního aparátu (ANP). Sumární rychlost sekrece (ANP) je modifikována multiplifikátorem REK který reprezentuje podíl funkční tkáně ledvin k normě (normálně REK=1) a dovoluje simulovat patologické stavy při snížení ledvinného parenchymu.

$$ANP=(ANR+ANX1)*REK \quad (AN\ 06)$$

$$když (ANP<0.00001) pak ANP=.00001 \quad (AN\ 07)$$

Dále se na základě rychlostí sekrece počítá postupné hromadění angiotenzinu v organismu a příslušné změny jeho hladiny. Počítá se hladina angiotenzinu (ANCN) – jako poměr k normě s časovou konstantou ANT=50:

$$DANCN=(ANP-ANCN)/ANT \quad (AN\ 08)$$

$$ANCN=\int DANCN dt \quad (AN\ 09)$$

Koncentrace angiotenzinu (ANC) je počítána z vlastní produkce (ANCN) a z infúze angiotenzinu (ANG):

$$ANC=ANCN+ANG \quad (AN\ 10)$$

Při výpočtu multiplikačních faktorů odpovídající vlivu angiotenzinu na různé funkce (např. na vaskulární rezistenci) musíme počítat s tím, že účinek není přímo úměrný koncentraci. Proto při výpočtu účinku angiotenzinu na cévní rezistenci (ANM) tento multiplifikátor počítáme podle nelineárního vztahu z hladinou angiotenzinu (ANC). ANCE=0.699, ANMM=0.15 a ANMM1=0.85 jsou v této rovnici empiricky zjištěné parametry:

$$ANM=ANC^{ANCE}*ANMM+ANMM1 \quad (AN\ 11)$$

Multiplifikátor odpovídající účinku angiotenzinu na systémovou arteriální rezistenci (ANU) se počítá z obecného multiplifikátoru vyjadřujícího vliv angiotenzinu na cévní rezistenci (ANM), ANUM=3 je empiricky zjištěný koeficient:

$$ANU=(ANM-1.)*ANUM+1 \quad (AN\ 12)$$

$$když (ANU<0.8) pak ANU=0.8 \quad (AN\ 13)$$

Další rovnice vypočítávají multiplifikátor vyjadřující vliv na arteriolární systémovou rezistenci (ANUVN) - zesilovací koeficient ANUVM je vstup (při ANUVM=0 není uvažován žádný vliv).

$$ANUVN=(ANU-1.)*ANUVM+1.0 \quad (AN\ 14)$$

Výpočet koeficientu vyjadřující vliv angiotenzinu na senzitivitu baroreceptorů (ANUBR). Zesilovací koeficient ANUBRM je vstup modelu:

$$ANUBR=(ANU-1.)*ANUBRM \quad (AN\ 15)$$

REGULAČNÍ FUNKCE ALDOSTERONU

Řídícími signály pro sekreci aldosteronu je angiotenzin a hladina extracelulárního draslíku. Jako vstup se zde bere obecný multiplikační člen angiotenzinu (ANM) a koncentrace draslíku v extracelulární tekutině (CKE). Nejprve se spočte vliv angiotenzinu – senzitivita je řízena hodnotou v řídicí proměnné (ANMALM=3), výsledná hodnota má ohraničení zespoda (-0.2). K výsledku je přičtena hladina draslíku, součet je podělen normální hodnotou hladiny draslíku (5 mmol/l). Rozdíl od jedničky je pak pronásoben koeficientem senzitivity (AKMNUL=12) a výsledek je podkladem pro výpočet rychlosti tvorby aldosteronu (AMR), vyjádřené jako poměr k normě:

$$ANMAL=(ANM-1.0)*ANMALM \quad (AL\ 01)$$

$$\text{když } (ANMAL < -0.2) \text{ pak } ANMAL = -0.2 \quad (AL\ 02)$$

$$AMR=((CKE+ANMAL)/5.0-1.0)*AMKMUL+1.0 \quad (AL\ 03)$$

$$\text{když } (AMR < 0.0) \text{ pak } AMR = 0.0 \quad (AL\ 04)$$

Z rychlosti sekrece aldosteronu (AMR) a případně i z rychlosti podávané infúze aldosteronu (ALD) se pak počítá koncentrace aldosteronu AMC, časová konstanta: AMT=60. Výsledkem je koncentrace aldosteronu (AMC) vyjádřená jako poměr k normální hodnotě.

$$DAMC=(AMR+ALD-AMC)/AMT \quad (AL\ 05)$$

$$AMC = \int DAMC dt \quad (AL\ 06)$$

Protože účinek aldosteronu není lineárně závislý na jeho hladině, nejprve se z hladiny aldosteronu (AMC), vyjádřené relativně jako poměr k normě, počívá obecný multiplikátor vyjadřující účinek aldosteronu (AM). Koeficienty empirické funkce jsou AMREX=0.3 a ALDMM=6.0:

$$AMI=AMC^{AMREX} \quad (AL\ 07)$$

$$AM=(AMI-1.0)*ALDMM+1.0 \quad (AL\ 08)$$

Z obecného multiplikátoru vyjadřujícího účinek aldosteronu je počítán multiplikátor, vyjadřující účinek aldosteronu na transport draslíku přes buněčnou membránu (AMK). Citlivostní koeficient je zde AMKM=0.5:

$$AMK=(AM-1.0)*AMKM+1.0 \quad (AL\ 09)$$

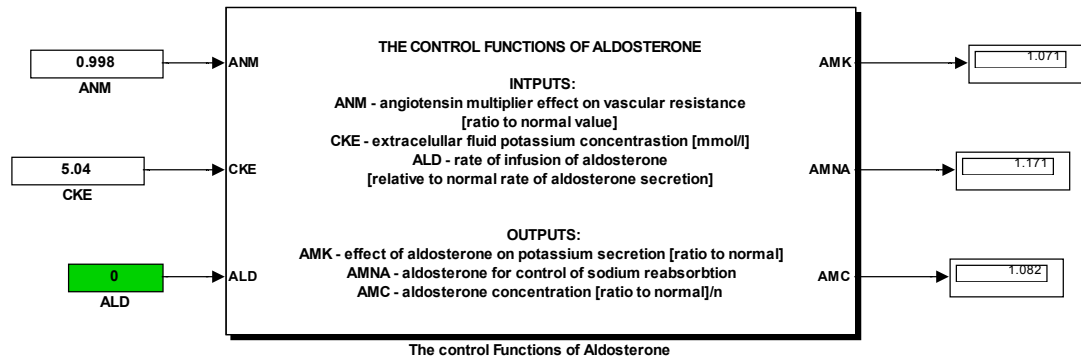
$$\text{když } (AMK < 0.2) \text{ pak } AMK = 0.2 \quad (AL\ 10)$$

Druhým multiplikátorem je multiplikátor vyjadřující vliv aldosteronu na transport sodíku přes buněčnou membránu (AMNA) v tubulárních buňkách ledvin. Citlivostní koeficient AMNAM=1.2 ukazuje, že na transport sodíku má aldosteron obecně větší vliv než na transport draslíku:

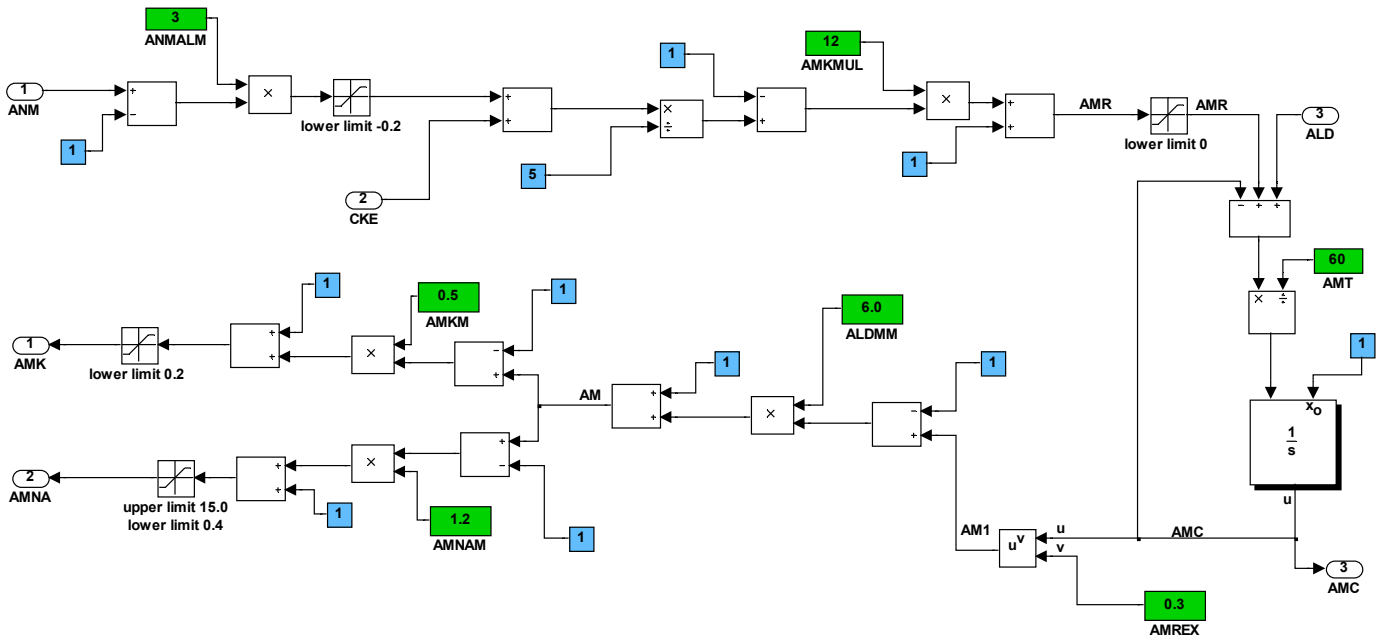
$$AMNA=(AM-1.0)*AMNAM+1.0 \quad (AL\ 11)$$

$$\text{když } (AMNA < 0.4) \text{ pak } AMNA = 0.4 \quad (AL\ 12)$$

$$\text{když } (AMNA > 15) \text{ pak } AMNA = 15 \quad (AL\ 13)$$



THE CONTROL FUNCTIONS OF ALDOSTERONE



REGULAČNÍ FUNKCE ANTIDIURETICKÉHO HORMONU

Nejprve jsou kumulovány jednotlivé dílčí vlivy působící na sekreci antidiuretického hormonu. Dílčí vliv autonomní stimulace (AUP) na sekreci antidiuretického hormonu (AH8) se počítá snadno – od vstupní reaktivní hodnoty se odečte jednička:

$$AH8=AUP-1.0 \quad (AD\ 01)$$

Dílčí vliv extracelulární koncentrace sodíku (CNA) na výdej antidiuretického hormonu (CNAH) se počítá tak, že se od hodnoty CNA odečte konstanta (CNR=139) a rozdíl se vynásobí citlivostním koeficientem (CNZ=1):

$$CNB=CNA-CNR \quad (AD\ 02)$$

$$CNAH=CNZ*CNB \quad (AD\ 03)$$

Dílčí vliv angiotenzinu (ANM) spolu s vlivem arteriálního tlaku (PA) na výdej ADH (AH12) závisí na citlivostních koeficientech (ANAPDM=12 a ANADHS=0.15):

$$AH12=((ANM-1.)*ANAPDM+100.0-PA)*ANADHS \quad (AD\ 04)$$

Všechny tyto dílčí vlivy, spolu s vlivem příspěvkem stimulace atriálních receptorů na sekreci ADH při volumoreceptci (vyjádřený proměnnou AH7), se sečtou a pronásobí se koeficientem aby se výsledné číslo za normálních vstupních hodnot (CNA=142, PA=100, AUP=1, ANM=1, AH7=0) normalizovalo na 1.

$$AH=CNZ*CNB+AH8-AH7+AH12 \quad (AD\ 05)$$

$$\text{když } (AH < 0.0) \text{ pak } AH=0.0 \quad (AH\ 06)$$

$$AH1=AH*0.33333 \quad (AH\ 07)$$

AH1 reprezentuje rychlost sekrece ADH (normalizovanou jako poměr k normě) – na tomto základě se integračním členem počítá koncentrace ADH, vyjádřená jako poměr k normě (AHC1), (časová konstanta AHK=15):

$$DAHCl=(AH1-AHC1)/AHK \quad (AH\ 08)$$

$$AHC1=\int DAHCl \, dt \quad (AH\ 09)$$

Aktuální koncentrace ADH (AHC) se počítá z AHC1 (exponent AHMM se ale rovná 1) a sečítá se zde ještě se vstupní infúzí ADH:

$$AHC=AHC1^{AHMM}+ADH \quad (AH\ 10)$$

Účinek ADH, vyjádřený multiplikačním faktorem (AHM) není přímo úměrný koncentraci. Proto se empirickou nelineární funkcí tento multiplikátor počítá z koncentrace (AHC):

$$\text{když } (AHC > 1.0) \quad (AH\ 11)$$

$$\text{pak } AHM=(3.15-4.0*AHC)/(0.15-AHC)$$

$$\text{jinak } AHM=0.15+0.85*AHC^3$$

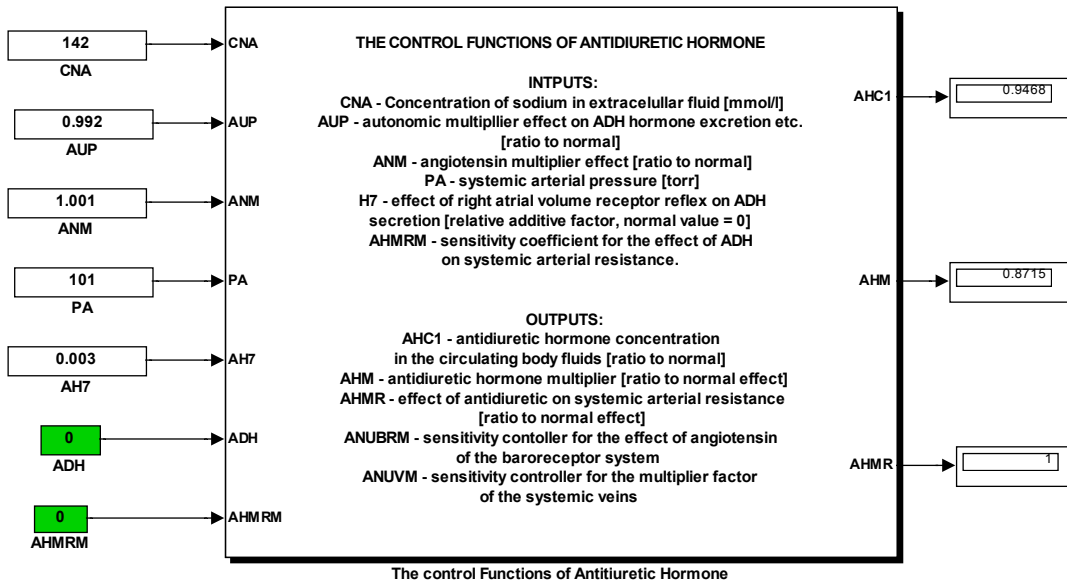
Výsledek je ohraničen zdola a shora:

$$\text{když } (AHM < 0.12) \text{ pak } AHM=0.12 \quad (AH\ 12)$$

$$\text{když } (AHM > 2.5) \text{ pak } AHM=2.5 \quad (AH\ 13)$$

Nakonec se z (AHM) počítá multiplikátor vlivu ADH na arteriální resistenci (AHMR), AHMRM je citlivostní koeficient (Guyton ale uvádí hodnotu tohoto koeficientu nulovou!)

$$AHMR=(AHM-1.)*AHMRM+1.0 \quad (AH\ 14)$$



THE CONTROL FUNCTIONS OF ANTIDIURETIC HORMONE

