

VŠB – Technická univerzita Ostrava  
Fakulta elektrotechniky a informatiky  
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

**Modelování a simulace činnosti respiračního  
systému**

**Modeling and Simulation of Respiratory  
System**

**2015**

**Bc. Kristýna Šindelková**

VŠB - Technická univerzita Ostrava  
Fakulta elektrotechniky a informatiky  
Katedra kybernetiky a biomedicínského inženýrství

## Zadání diplomové práce

Student: **Bc. Kristýna Šindelková**  
Studijní program: N2649 Elektrotechnika  
Studijní obor: 3901T009 Biomedicínské inženýrství  
Téma: **Modelování a simulace činnosti respiračního systému**  
**Modeling and Simulation of Respiratory System**

Zásady pro vypracování:

1. Seznámení se se základními pojmy z oblasti modelování se zaměřením na modelování biomedicínských systémů.
2. Seznámení se s problematikou modelování respiračního systému.
3. Sestavení multikompartmentového modelu činnosti respiračního systému.
4. Simulace vytvořeného respiračního systému ve zvoleném simulačním prostředí a vizualizace průběhů.
5. Analýza vytvořeného modelu.
6. Zhodnocení dosažených výsledků práce, závěr.

Seznam doporučené odborné literatury:

- [1] ECK, Vladimír a Miroslav RAZÍM . *Biokybernetika*. Učební texty ČVUT Praha, fakulta elektrotechniky. Praha : České vysoké učení technické, 1996. ISBN 80-01-01445-2.
- [2] HOLČÍK, Jiří. *Modelování a simulace biologických systémů*. Praha : České vysoké učení technické, 2006. ISBN 80-01-03470-4.
- [3] PAZOUREK, Jaroslav. *Simulace biologických systémů*. Praha: Grada Publishing, 1992. 284 s. ISBN 80-85623-13-7.
- [4] POTŮČEK, Jiří. *Metodologie modelování biologických systémů*. Vyd. 1. V Praze: České vysoké učení technické, 2009. 191 s. ISBN 978-80-01-04412-4.
- [5] FARKAS, Miklós. *Dynamical Models in Biology*. San Diego, CA: Academic Press, c2001. 187 s. ISBN 978-0-12-249103-0.
- [6] BATZEL, J. J., F. KAPPEL, D. SCHNEDITZ a H. T. TRAN. *Cardiovascular and Respiratory Systems: Modeling, Analysis, and Control*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, c2007. xix, 274 s. ISBN 978-0-89871-617-7.

Formální náležitosti a rozsah diplomové práce stanoví pokyny pro vypracování zveřejněné na webových stránkách fakulty.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Štěpán Ožana, Ph.D.**

Datum zadání: 01.09.2014

Datum odevzdání: 07.05.2015



doc. Ing. Jiří Koziorek, Ph.D.  
*vedoucí katedry*



prof. RNDr. Václav Snášel, CSc.  
*děkan fakulty*

## **Čestné prohlášení autora práce:**

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně a uvedla jsem všechny literární prameny a publikace, ze kterých jsem čerpala.

*Šindelková*

-----  
Kristýna Šindelková

Datum odevzdání diplomové práce: 7. 5. 2015

## **Poděkování**

Touto cestou bych ráda poděkovala vedoucímu mé diplomové práce panu doc. Ing. Štěpánu Ožanovi, Ph. D. za odbornou pomoc a konzultace při vytváření práce.

## **Abstrakt**

Diplomová práce se zabývá problematikou modelování a simulace respiračního systému. Realizovaný multikompartmentový matematický model respiračního systému je tvořen regulátorem, třemi kompartmenty reprezentující místa, kde dochází k výměně krevních plynů, a čtyřmi bloky reprezentující dopravní zpoždění. Kompartmenty představují plíce, tkáň a mozek. Dopravní zpoždění jsou namodelována pro přenos veličin mezi těmito kompartmenty: plicním a tkáňovým, plicním a mozkovým, tkáňovým a plicním, a mezi plicním kompartmentem a regulátorem. Simulační model je realizován v prostředí Matlab&Simulink. Simulace umožňuje provádět na modelu experimenty týkající se definovaných veličin, které v tomto případě představují koncentrace krevních plynů v jednotlivých částech systému. V práci jsou provedeny dvě případové studie, ve kterých jsou zkoumány dynamické průběhy vybraných veličin jako odezvy na definovanou poruchovou změnu jiné vybrané veličiny.

## **Klíčová slova**

Modelování, respirační systém, multikompartmentový model, Matlab&Simulink, krevní plyny, koncentrace krevních plynů, minutová ventilace

## **Abstract**

This thesis deals with the problems of a model and simulation of the respiratory system. The implemented, multi-compartment mathematical model of the respiratory system is composed of a regulator, three compartments representing the places leading to the exchange of blood gases, and four blocks representing transport delays. The compartments represent the lungs, tissues, and brain. The transport delays are modeled for the transfer of quantities between these compartments: pulmonary and tissue, pulmonary and cerebral, tissue and pulmonary, and between the pulmonary compartment and the regulator. The simulation model is created by means of Matlab&Simulink. The simulation enables the execution of experiments on the model with defined quantities, which in this case represents concentrations of blood gases in individual areas of the system. The two examples are given in the work, in which the dynamic courses of select quantities are researched as responses to the defined failure changes of another given quantity.

## **Keywords**

Modeling, Respiratory system, Multi-compartment model, Matlab&Simulink, blood gases, concentrations of blood gases, minute ventilation

## Seznam veličin, zkratek a symbolů

$C_{aCO_2}$	koncentrace oxidu uhličitého v systémové arteriální krvi [mmol/l]
$C_{aO_2}$	koncentrace kyslíku v systémové arteriální krvi [mmol/l]
$C_{O_2}$	koncentrace kyslíku [mmol/l]
$C_{vBCO_2}$	koncentrace oxidu uhličitého ve venózní krvi odcházející z mozkové tkáně [mmol/l]
$C_{vCO_2}$	koncentrace oxidu uhličitého ve venózní krvi vcházející do plic [mmol/l]
$C_{vO_2}$	koncentrace kyslíku ve venózní krvi vcházející do plic [mmol/l]
$CO_2$	oxid uhličitý [-]
$E_F$	konstanta [-]
$F_{ACO_2}$	dílčí koncentrace oxidu uhličitého v plicním kompartmentu [-]
$F_{AO_2}$	dílčí koncentrace kyslíku v plicním kompartmentu [-]
$F_B$	průtok krve mozkové tkáně [l/min]
$F_{iCO_2}$	frakční koncentrace oxidu uhličitého v nadechnuté směsi plynů [-]
$F_{iO_2}$	frakční koncentrace kyslíku v nadechnuté směsi plynů [-]
$F_p$	plicní průtok krve [l/min]
$F_S$	systémový průtok krve [l/min]
$f_v$	frekvence dechů za minutu [l/min]
$G_C$	centrální zisk regulátoru [l/(min.mmHg)]
$G_p$	periferní zisk regulátoru [l/(min.mmHg)]
$H_2O$	voda
$Hb$	hemoglobin
$I_C$	konstanta pro centrální řízení ventilace [mmHg]
$I_p$	konstanta pro periferní řízení ventilace [mmHg]
$k_{CO_2}$	konstanta fyziologického $CO_2$ disociační křivky [l]
$K_{CO_2}$	fyziologický sklon $CO_2$ disociační křivky [l/mmHg]
$K_1$	konstanta pro $O_2$ disociační křivky [l]
$K_2$	konstanta pro $O_2$ disociační křivky [mmHg]
$MR_{BCO_2}$	metabolická produkce $CO_2$ v mozkové tkáni [l/min]
$MR_{CO_2}$	ustálený stav metabolické produkce $CO_2$ [l/min]
$MR_{O_2}$	ustálený stav metabolické produkce $O_2$ [l/min]
$O_2$	kyslík
$P_{aCO_2}$	parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi [mmHg]
$P_{amb}$	atmosférický tlak [mmHg]

$P_{aO_2}$	parciální tlak kyslíku v arteriální krvi [mmHg]
$P_{iCO_2}$	parciální tlak $CO_2$ v nadechnutém vzduchu [mmHg]
$P_{iO_2}$	parciální tlak $O_2$ v nadechnutém vzduchu [mmHg]
$P_{O_2}$	parciální tlak $O_2$ [mmHg]
$P_{vBCO_2}$	parciální tlak $CO_2$ v žilní krvi mozkové tkáně [mmHg]
$P_{vCO_2}$	parciální tlak $CO_2$ v žilní krvi [mmHg]
$P_{vO_2}$	parciální tlak $O_2$ v žilní krvi [mmHg]
$Q_{\infty}$	srdeční výdej [l/min]
$S_{aO_2}$	množství nasycení $O_2$ [%]
$\tau_B$	plicní mozkové zpoždění [min]
$\tau_P$	plicní karotidové zpoždění [min]
$\tau_T$	plicní tkáňové zpoždění [min]
$\tau_V$	tkáňové plicní zpoždění [min]
$V_{aCO_2}$	efektivní objem oxidu uhličitého v plicním kompartmentu [l]
$V_{aO_2}$	efektivní objem kyslíku v plicním kompartmentu [l]
$\dot{V}_A$	alveolární ventilace [l/min]
$V_{BCO_2}$	pevný efektivní objem $CO_2$ prostoru mozkové tkáně [l]
$V_D$	objem mrtvého prostoru [l]
$\dot{V}_D$	ventilace mrtvého prostoru [l/min]
$\dot{V}_E$	minutová ventilace [l/min]
$V_T$	dechový objem [l]
$V_{TCO_2}$	efektivní objem oxidu uhličitého uloženého ve tkáni [l]
$V_{TO_2}$	efektivní objem kyslíku uloženého ve tkáni [l]
$RQ$	dýchací kvocient [-]

## Seznam obrázků

Obr. 1: Základní kroky počítačového modelování [1].....	4
Obr. 2: Základní schéma modelování systému [1].....	5
Obr. 3: Centrální a periferní senzory [4].....	13
Obr. 4: Disociační křivky plodu, dítěte a dospělého člověka [4].....	14
Obr. 5: Matematický model respiračního systému [4].....	22
Obr. 6: Blok plicního kompartmentu a blok přepočtu koncentrace $O_2$ na tlak $O_2$ .....	30
Obr. 7: Blokové schéma plicního kompartmentu zahrnujícího $CO_2$ .....	31
Obr. 8: Blokové schéma plicního kompartmentu zahrnujícího $O_2$ .....	31
Obr. 9: Blokové schéma přepočtu s blokem úpravy dynamiky přepočtu, k čemuž se využila soustava 1. řádu.....	31
Obr. 10: Blok tkáňového kompartmentu.....	32
Obr. 11: Blokové schéma tkáňového kompartmentu zahrnujícího $CO_2$ .....	33
Obr. 12: Blokové schéma tkáňového kompartmentu zahrnujícího $O_2$ .....	33
Obr. 13: Blok mozkového kompartmentu.....	34
Obr. 14: Blokové schéma mozkového kompartmentu zahrnujícího $CO_2$ .....	34
Obr. 15: Blok regulátoru.....	35
Obr. 16: Blokové schéma regulátoru .....	35
Obr. 17: Blok přepočtu arteriální koncentrace $CO_2$ vycházející z plicního kompartmentu na arteriální tlak $CO_2$ vcházející do regulátoru .....	36
Obr. 18: Blokové schéma přepočtu koncentrace $CO_2$ na tlak .....	36
Obr. 19: Blok přepočtu koncentrace $CO_2$ vycházející z mozkového kompartmentu na tlak $CO_2$ vcházejícího do regulátoru .....	36
Obr. 20: Blokové schéma přepočtu koncentrace .....	37
Obr. 21: Zobrazení hodnot a průběhů koncentrace krevních plynů a alveolární ventilace, která se využije u 2. případové studie .....	37
Obr. 22: Zobrazení hodnot a průběhů parciálních tlaků krevních plynů .....	37
Obr. 23: Průběh koncentrace $CO_2$ v arteriální krvi.....	40
Obr. 24: Průběh koncentrace $CO_2$ ve venózní krvi.....	40
Obr. 25: Průběh koncentrace $CO_2$ ve venózní krvi mozkové tkáně .....	41
Obr. 26: Průběh koncentrace $O_2$ v arteriální krvi.....	41
Obr. 27: Průběh koncentrace $O_2$ ve venózní krvi.....	42
Obr. 28: Průběh parciálního tlaku $CO_2$ vystupujícího z plic .....	42
Obr. 29: Průběh parciálního tlaku $O_2$ vystupujícího z plic.....	43
Obr. 30: Průběh parciálního tlaku $CO_2$ vystupujícího z mozkové tkáně .....	43
Obr. 31: Nastavení parametrů simulace: velikost kroku .....	44
Obr. 32: Matematický model respiračního systému se skokovou změnou v koncentraci venózní krve .....	46
Obr. 33: Blok plicního kompartmentu se skokovou změnou a blok přepočtu koncentrace $O_2$ na tlak $O_2$ .....	46
Obr. 34: Průběh koncentrace $CO_2$ v arteriální krvi se skokovou změnou v čase 150 s.....	47
Obr. 35: Průběh koncentrace $CO_2$ ve venózní krvi se skokovou změnou v čase 150 s.....	47



Obr. 36: Průběh koncentrace $CO_2$ ve venózní krvi mozku se skokovou změnou v čase 150 s..	48
Obr. 37: Průběh koncentrace $O_2$ v arteriální krvi se skokovou změnou v čase 150 s .....	48
Obr. 38: Průběh koncentrace $O_2$ ve venózní krvi se skokovou změnou v čase 150 s .....	49
Obr. 39: Průběh parciálního tlaku $CO_2$ se skokovou změnou v čase 150 s .....	49
Obr. 40: Průběh parciálního tlaku $O_2$ se skokovou změnou v čase 150 s .....	50
Obr. 41: Parciální tlak $CO_2$ se skokovou změnou v čase 150 s .....	50
Obr. 42: Matematický model respiračního systému se skokovou změnou minutové ventilace..	52
Obr. 43: Blokové schéma regulátoru se zavedenou skokovou změnou .....	53
Obr. 44: Nastavení parametrů skokové změny .....	53
Obr. 45: Průběh koncentrace $CO_2$ v arteriální krvi se skokovou změnou .....	54
Obr. 46: Průběh koncentrace $CO_2$ ve venózní krvi se skokovou změnou .....	54
Obr. 47: Průběh koncentrace $CO_2$ ve venózní krvi mozkové tkáně se skokovou změnou .....	55
Obr. 48: Průběh koncentrace $O_2$ v arteriální krvi se skokovou změnou .....	55
Obr. 49: Průběh koncentrace $O_2$ ve venózní krvi se skokovou změnou .....	56
Obr. 50: Průběh parciálního tlaku $CO_2$ v arteriální krvi .....	56
Obr. 51: Průběh parciálního tlaku $CO_2$ ve venózní krvi mozkové tkáně .....	57
Obr. 52: Průběh parciálního tlaku $O_2$ v arteriální krvi .....	57

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Konstanty pro přepočtené vztahy .....	38
Tabulka 2: Parametry pro regulátor a mozkový kompartment .....	38
Tabulka 3: Parametry pro plicní kompartment .....	38
Tabulka 4: Parametry pro tkáňový kompartment .....	38
Tabulka 5: Počáteční hodnoty koncentrací a parciálních tlaků.....	39
Tabulka 6: Hodnoty koncentrací a parciálních tlaků .....	44
Tabulka 7: Hodnoty proměnných po skokové změně.....	51
Tabulka 8: Ustálené hodnoty proměnných po skokové změně minutové ventilace – 10 %.....	58
Tabulka 9: Ustálené hodnoty proměnných po skokové změně minutové ventilace – 40 %.....	59

## Obsah

1.	Úvod.....	1
2.	Modelování a simulace biologických systémů.....	2
2.1	Reálný objekt a model.....	2
2.1.1	Popis modelu.....	3
2.2	Postup při modelování.....	3
2.3	Simulace.....	4
2.3.1	Platnost a věrnost modelu.....	5
2.3.2	Zjednodušení a věrohodnost modelu.....	5
2.4	Cíle a důsledky modelování.....	6
2.5	System.....	6
2.5.1	Vlastnosti systému.....	6
2.5.2	Biologický systém.....	7
2.6	Matematický model.....	7
2.7	Kompartment a kompartmentový model.....	9
2.7.1	Zpětná vazba.....	9
2.8	Přístupy k modelování respiračního řízení.....	9
3.	Respirační systém.....	11
3.1	Obecné vlastnosti (funkce) respirace.....	11
3.2	System chemické regulace pro ventilaci.....	12
3.2.1	Interakce periferních a centrálních regulátorů.....	13
3.3	Dýchací centrum.....	15
3.3.1	Strukturální rysy dýchání.....	15
3.3.2	Krevní přeprava plynů.....	17
3.3.2.1	O <sub>2</sub> transport.....	17
3.3.3	Bohrův a Haldaneův účinek.....	19
3.3.4	Zákon pro ideální plyn.....	19
4.	Multikompartmentový matematický model respiračního systému.....	22
4.1	Plicní kompartment.....	23
4.2	Tkáňový kompartment.....	25
4.3	Mozkový kompartment.....	25
4.4	Stavy zpoždění.....	26
4.5	Empirická regulace rovnice.....	27
5.	Simulační model respiračního systému.....	29
5.1	Prvky využití v Simulinku.....	29

5.1.1	Prvky pro vstupy a výstupy:.....	29
5.1.2	Prvky pro směrování signálu.....	29
5.1.3	Prvky pro matematické funkce.....	29
5.2	Plicní kompartment.....	30
5.3	Blok přepočtu koncentrace O <sub>2</sub> na tlak.....	31
5.4	Tkáňový kompartment.....	32
5.5	Mozkový kompartment.....	34
5.6	Regulátor.....	35
5.7	Blok přepočtu koncentrace CO <sub>2</sub> na tlak CO <sub>2</sub> .....	36
5.8	Zobrazení výsledků a grafů.....	37
5.9	Parametry a počáteční hodnoty pro simulaci respiračního systému.....	38
5.9.1	Hodnoty pro bloky přepočtů.....	38
5.9.2	Regulátor a mozkový kompartment.....	38
5.9.3	Plicní kompartment.....	38
5.9.4	Tkáňový kompartment.....	38
5.9.5	Počáteční hodnoty koncentrací a parciálních tlaků.....	39
5.10	Zobrazení průběhů jednotlivých proměnných.....	39
5.10.1	Zobrazení průběhů koncentrací krevních plynů.....	40
5.10.2	Zobrazení průběhů parciálních tlaků krevních plynů.....	42
6.	Analýza vytvořeného modelu.....	44
6.1	Adekvátnost modelu v ustáleném stavu.....	44
6.2	Vliv velikosti kroku na rychlost a přesnost simulace.....	44
6.3	Případové studie.....	45
6.3.1	Případová studie 1: Porucha koncentrace O <sub>2</sub> ve venózní krvi.....	45
6.3.1.1	Průběhy koncentrací krevních plynů se skokovou změnou.....	47
6.3.1.2	Průběhy parciálních tlaků krevních plynů se skokovou změnou.....	49
6.3.1.3	Zhodnocení nových ustálených hodnot a vlivu skokové poruchy na zbývající proměnné.....	51
6.3.2	Případová studie 2: Porucha minutové ventilace.....	52
6.3.2.1	Průběhy koncentrací krevních plynů se skokovou změnou minutové ventilace.....	53
6.3.2.2	Průběhy parciálních tlaků krevních se skokovou změnou minutové ventilace.....	56
6.3.2.3	Zhodnocení nových ustálených hodnot a přesnosti modelu.....	58
7.	Závěr.....	60
8.	Použitá literatura.....	61
9.	Seznam příloh.....	62
	Příloha A - Schéma simulačního modelu respiračního systému.....	I

## 1. Úvod

Respirační systém patří k nejdůležitějším systémům v lidském těle. Podílí se na dodání kyslíku a živin důležitých pro metabolismus a na odstranění oxidu uhličitého a odpadních látek, které jsou produktem metabolismu.

Tato práce je zaměřena na modelování respiračního systému, který je vytvořený na základě multikompartmentového matematického modelu. Matematický model je tvořen 3 kompartmenty, kde dochází k výměně krevních plynů, dále regulátorem a čtyřmi bloky reprezentující dopravní zpoždění. Pojem regulátor je zde použit v obecnějším smyslu slova, konkrétní regulátor zde není zapojen v klasickém, tedy ve zpětnovazebním zapojení, jeho funkcionalita je definována empiricky. Plicní kompartment je popsán na základě dynamických rovnic, které představují příjem kyslíku a odběr oxidu uhličitého. Tkáňový kompartment je popsán na základě dynamických rovnic, které opět popisují příjem kyslíku a odběr oxidu uhličitého. U těchto dvou kompartmentů je možné simulovat průběhy koncentrací obou krevních plynů. Poslední mozkový kompartment je tvořený na základě rovnic, které popisují účinek oxidu uhličitého, proto je zde simulován pouze průběh koncentrace oxidu uhličitého. Bloky dopravního zpoždění jsou namodelovány pro přenos krevních plynů mezi jednotlivými kompartmenty: plicním a tkáňovým, tkáňovým a plicním, plicním a mozkovým a plicním kompartmentem a regulátorem.

Model je zrealizován v prostředí Matlab&Simulink. Na simulačním modelu je možné provádět experimenty týkající se definovaných veličin, které v tomto případě představují koncentrace krevních plynů v jednotlivých částech systému. Kromě zobrazení těchto průběhů je možné zobrazit i průběhy jejich parciálních tlaků. Parciální tlaky jsou získané pomocí přepočtu z koncentrací krevních plynů a využívají se k vytvoření bloku regulátoru.

V práci jsou provedeny 2 případové studie, ve kterých jsou zkoumány dynamické průběhy vybraných veličin jako odezvy na definovanou poruchu změny jiné vybrané veličiny. V prvním případě je jako porucha využita skoková změna v čase 150 s u veličiny koncentrace kyslíku v žilní krvi, kdy se sledují změny průběhů jednotlivých koncentrací a parciálních tlaků krevních plynů. V druhém případě je porucha zavedena na minutovou ventilaci. Tato porucha je opět zavedena v čase 150 s a sleduje se její vliv na alveolární ventilaci, koncentrace a parciální tlaky krevních plynů. Pro srovnání vlivu této poruchy je nejprve minutová ventilace snížena o 10 % a poté o 40 %.

Diplomová práce je rozdělena do 6 kapitol. Kapitoly 2, 3 a 4 jsou kompilačního charakteru. Zbývající kapitoly 5 a 6 jsou původní prací centra diplomové práce.

## 2. Modelování a simulace biologických systémů

Modelování spolu se simulací představuje aktivitu, která je spojená s vytvářením modelů reprezentujících objekty reálného světa. Modelování je založeno na aktivitách vedoucích k vývoji matematického modelu, který zahrnuje strukturu a chování reálného systému. Simulace poté slouží k ověření správnosti modelu a k získání nových poznatků o chování reálných systémů, je tedy nástrojem lidského poznání. Základní princip simulace spočívá v nahrazení původního systému simulačním modelem, kdy se provede zpětná aplikace poznatků ze simulačního systému zpět na ten původní. [1], [3]

Simulace systémů je v dnešní době brána jako samostatný obor, který využívá poznatky z různých oblastí jako je:

- matematika
- teorie systémů
- kybernetika
- teorie řízení. [2]

Na začátku modelování dochází k nahromadění informací a výsledků o biologickém systému, které jsou modelovány pomocí kybernetického modelu, na čemž se většinou podílí matematik či technik. Díky modelu se získají časové průběhy stavových či výstupních veličin a parametry objektu, které dále využije specialista k objasnění a rozšíření znalostí ohledně studovaného biologického objektu. [1], [3]

### 2.1 Reálný objekt a model

Model je brán jako zjednodušený abstraktní popis reálného objektu, který k popisu chování systému využívá soubor vztahů a instrukcí. Modely mohou mít i neznámou strukturu a jsou založeny na experimentálních datech. Na základě neúplných dat, která mohou být způsobena nedokonalým vzorkováním, se při vytváření modelu vyskytují různá omezení. Vzhledem k neznámé struktuře systému je reprezentována pouze hypotéza o struktuře modelu. Model tedy není statický, ale vyvíjí se v čase na základě nových informací o systému rozšiřujících daný model. [1], [2]

Při modelování se využívá reálný objekt, který představuje zkoumanou část reálného světa. Reálný objekt je brán jako zdroj dat, které charakterizují jeho chování. Lze jej rozdělit na:

- umělý - počítač
- přirozený - květina, respirační systém člověka
- existující či plánovaný. [1]

K zjednodušenému popisu reálného objektu se využívá model, který může být dle charakteru brán jako abstraktní (formální) nebo fyzický (realizační). Informace se u obou typů získávají odlišně.

- Fyzický model je vytvořený přirozeným nebo umělým hmotným systémem a je vytvořený na základě fyzikální či matematické podobnosti.
- Abstraktní model je tvořený nehmotným modelem, který popisuje zkoumaný systém a vyjadřuje zákonitosti reálného světa. Patří zde matematické modely a modely, které jsou vyjádřené programovacími jazyky. [1], [2]

Reálný objekt a model jsou spolu spojeny dvěma relacemi:

- abstrakce: Zobecnění, kdy se berou v potaz nejdůležitější složky reálného systému a ignorují se méně důležité prvky. Důležitost se posuzuje podle relativního vlivu prvků systému na jeho dynamiku.
- interpretace: Výklad vztahu mezi reálným systémem a modelem. Pokud nemůžeme pomocí parametrů model vysvětlit, tak není možné na reálném systému měřit jeho vlastnosti. [1], [2]

### 2.1.1 Popis modelu

K popisu modelu se využívá formální a neformální popis.

Neformální popis je v přirozeném jazyku nebo může využívat blokových schémat a vychází z pochopení základních rysů a funkcí reálného systému. K popisu se využívá specifikace prvků, tedy jejich popisných proměnných a parametrů, základních vztahů a předpokladů, které poskytují podklad pro všechny fáze návrhu a ověřování funkce modelu. [1]

Formální popis vyjadřuje pomocí matematických prostředků rysy, funkci modelu, vztahy mezi prvky systému a hodnot jejich proměnných. K formálnímu popisu se využívá matematický model, který je vytvořen na základě matematického zápisu např. pomocí diferenciálních či diferenčních rovnic. [1]

## 2.2 Postup při modelování

K modelování se využívají principiálně 3 základní přístupy, které jsou závislé na tom:

- zda je model založený na teoretických znalostech řešeného problému nebo na zkoumání experimentálních dat
- jestli struktura modelu odpovídá struktuře reálného systému a v jaké míře
- jak je model složitý. [1]

Při modelování je důležité se držet daných zákonů:

- Zaměřit se na specifické cíle, kdy není vhodné vytvořit zcela obecný model.
- Do modelu by se měly začlenit pouze vlastnosti, které jsou potřebné, není vhodné začleňovat veškeré znalosti o reálném systému.
- Je vhodné zvolit optimální úroveň složitosti.
- Vývoj modelu by se měl pohybovat po dobu do 1 roku.
- Pokud je to možné, je vhodné využít již existující model. [1]

Matematické a počítačové modelování se spolu se simulací rozděluje na 2 základní fáze, kdy se v 1. fázi vytvoří model a ověří se jeho správnost, což je zahrnuto pod identifikací a ve 2. fázi se provedou simulační experimenty, což je zahrnuto pod pojmem simulace. [1], [3]

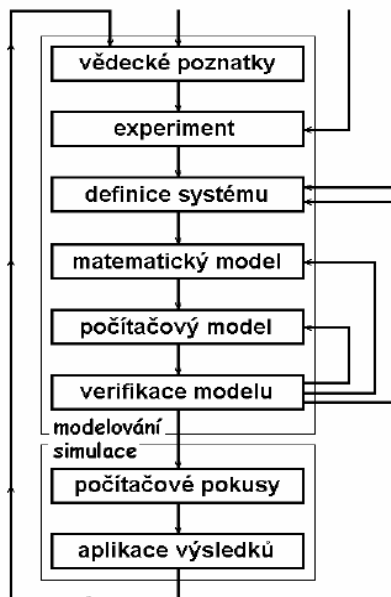
Nejprve se nadefinuje problém a důvod řešení daného problému. Pokud je možné problém řešit pomocí počítačového modelování je důležité shromáždit údaje a informace, které vysvětlují podstatu problému, jednotlivé údaje o jeho řešení a experimentální data o chování reálného systému, jestliže jsou k dispozici. [2]

Na základě daných informací je možné vytvořit hypotézu, která nadefinuje a připraví experimenty, které poskytnou data o chování reálného objektu. Experimenty je myšlena praktická činnost, která směřuje k rozvoji poznání. Experimenty mohou být chápány různě. Mohou být myšlenkové, fyzické nebo např. vědecké. Výhodou provedení experimentu je možnost jeho opakování za stejných podmínek. Experiment zahrnuje algoritmus experimentu, což je soubor jednoznačných předpisů, postup práce, velikost a charakter změn proměnných veličin. [1], [3]

Poté dochází k vytvoření matematického modelu, který respektuje požadavky a zásady využívané programovacími prostředky. Je důležité specifikovat následující informace:

- rovnice, které popisují dynamiku stavu modelu a výstupních veličin
- počáteční hodnoty a podmínky pro řešení soustavy rovnic
- parametry modelu
- formáty souborů daných experimentálních dat. [1], [3]

Vytvoří se počítačový model, který se postupně zdokonaluje pomocí změn vstupních podmínek, díky čemuž vznikají nové struktury, které se více podobají experimentu nebo pozorování než předchozí struktura. Tato část modelování pokračuje tak dlouho, dokud není získána nejlepší shoda počítačového modelu s reálným systémem. Pokud má počítačový model podobné projevy jako reálný objekt, provádějí se pokusy, které slouží k získání nových poznatků o reálném objektu. Nakonec se provádí aplikace výsledků. Poslední dvě fáze jsou zahrnuty pod simulací. Jednotlivé body tohoto procesu jsou znázorněny na Obr. 1. [1], [3]



Obr. 1: Základní kroky počítačového modelování [1]

## 2.3 Simulace

Simulace nezahrnuje pouze využití počítačového modelu a metod simulace systému k vytvoření matematického modelu, ale rozumí se tím všechny fáze zahrnuté v procesu poznávání. Mezi hlavní fáze procesu patří:

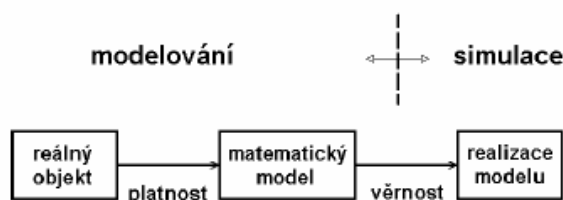


- vymezení systému u zkoumaného objektu
- vytvoření počítačového modelu
- ověření věrnosti počítačového modelu s reálným objektem
- provedení nových experimentů pomocí počítačového modelu
- aplikace výsledků simulace na zkoumaný objekt. [2]

Díky zavedení tohoto pojmu se vymezily modely, které mají význam v rozvoji vědeckého poznání. Řadí se sem modely dynamických systémů a procesů i modely mezních ustálených stavů, v nichž je zkoumaný systém zahrnutý. Model může být realizován, jak na počítači, tak pomocí jiných technických prostředků. Simulaci je možné nahradit obecnějším pojmem modelování, obráceně to však nejde a to především z toho důvodu, že při simulaci dochází k přenosu získaných poznatků zpět na zkoumaný objekt. [2]

### 2.3.1 Platnost a věrnost modelu

Nejprve se vezme v potaz reálný objekt, který se pomocí matematického modelu namodeluje na zařízení, které je schopné zpracovat data, pokud má k dispozici instrukce, které model popisují. Zároveň se ověří jeho platnost, což je zahrnuto v procesu modelování. Platnost modelu udává, jak model reprezentuje reálný objekt. Poté dochází k realizaci modelu, kdy se ověřuje jeho věrnost pomocí simulace. Věrnost vyjádří, jestli realizační zařízení realizuje model správně a ověřuje se pomocí porovnání výsledků počítačových výstupů s výsledky vzorovými nebo srovnáním výsledků s experimentálními daty. Tento proces modelování je znázorněn na Obr. 2. Pokud model nepracuje správně, dochází buď k úpravě matematického modelu, nebo k úpravě základní hypotézy. [1], [3]



Obr. 2: Základní schéma modelování systému [1]

### 2.3.2 Zjednodušení a věrohodnost modelu

Podstatným jevem u modelování je zjednodušování modelu, které se projevuje v závislosti na složitosti zkoumaného problému. Vzhledem k tomu, že není možné, aby existovala úplná shoda mezi reálným objektem a jeho modelem, tak je důležité nalézt optimální poměr mezi zjednodušením a přijatelnou věrohodností modelu. Toto pravidlo platí jak pro model simulační, tak pro model matematický. [2]

Uvedený poměr je závislý na charakteru dané úlohy, cíle řešení a také znalosti fyzikální podstaty problému. Důležitá je schopnost řešitele oddělit podstatné věci od nepodstatných, díky kterým dojde k takovému zjednodušení modelu, že bude zachována věrnost modelu, řešení bude nenákladné, ale přesné. [2]

## 2.4 Cíle a důsledky modelování

Hlavním úkolem procesů modelování a simulace je pochopení chování reálných systémů, což slouží k lepšímu predikování a optimalizování chování reálných objektů, popřípadě k vytvoření nových objektů. U biologických systémů dochází:

- ke stanovení vazeb mezi jednotlivými součástmi systému – tato informace je buď známa anebo je ji možné vydedukovat z experimentálních dat, model bývá využit buď ke stanovení funkčních vztahů, nebo ke stanovení časových závislostí a vztahů.
- k výpočtu parametrů systému – parametry se dále mohou využívat např. k diagnostickým účelům. Pro přesné stanovení daných parametrů je důležité, aby byl model zcela soudržný se známou informací o činnosti studovaného systému, čemuž by měla odpovídat i kvalita dat, které jsou získány experimentálně.
- k predikci chování systému – model je možné využít k opakovaným simulacím odezev na různé parametry či vstupy, které je možné měnit.
- k identifikaci rozdílů chování systému za různých experimentálních podmínek – umožní identifikovat citlivost chování systému vůči změnám podmínek, které mohou způsobit, jak nepatrné odchylky v chování systému, tak i významné odezvy systému.
- k integracím informací o systému a také k výuce a vzdělávání – využívají se k vysvětlení a poznávání chování složitých systémů, jejich vlastností a změn způsobených vlivy různých principů. Umožňují testování nových teorií, hypotéz. [3]

Díky modelování a simulaci je možné:

- přesněji formulovat daný problém a jeho cíle
- lépe se orientovat ve složitějších vztazích, kdy je možné zjednodušovat pozorovaná fakta
- oddělit od sebe podstatné a nepodstatné věci
- odhalit mechanismy jevů. [3]

## 2.5 Systém

Nejprve se nadefinuje systém, který vede ke konkrétním představám o struktuře modelu. Musí se stanovit základní prvky systému, základní vazby mezi jednotlivými prvky a vazby pro komunikaci s okolím systému. [1], [3]

Systém má různé definice. Může být brán třeba jako komplex vzájemně na sebe působících elementů od L. von Bertalanffyho. Dále může být definován jako soubor určitých funkčních závislostí mezi vhodně zvolenými veličinami, které charakterizují chování systému. [1], [3]

### 2.5.1 Vlastnosti systému

Zvykem je rozdělovat systémy na diskrétní a spojité, dle čehož se dělí i typy modelování.

- Spojité systémy se vyznačují tím, že děj v nich probíhá spojitě ve všech prvcích. Tyto systémy bývají často označovány jako dynamické.

- Diskrétní systémy se vyznačují tím, že děj probíhá postupně v jednotlivých prvcích, které plní předepsané funkce. Dojde tedy k zpracování v jednom prvku a poté vstoupí do dalšího prvku. [2]

System je charakterizován strukturou systému, kterou tvoří množina všech vazeb mezi prvky a podsystémy systému a chováním, které je projevem dynamiky systému. [1]

Další základní vlastnosti systému je stav systému, což je souhrn přesně definovaných podmínek a vlastností systému, které je možné v daném časovém okamžiku rozpoznat. [1]

Vzhledem k tomu, že dochází ke změně stavu systému na základě měnícího se vstupu, je důležité zmínit i stabilitu systému, což je schopnost systému udržovat nezměněnou vnější formu, kterou mohou ovlivňovat změny vstupů a stavů prvků systému. Stabilita je brána jako vlastnost, která zaručí, že i při malé změně počátečních podmínek je pohyb v systému jen málo odlišný od původního. [1], [3]

Z hlediska chování systému k okolí rozlišujeme systém:

- Otevřený: Dochází k informační a energetické výměně systému s jeho okolím.
- Uzavřený: Nedochází k žádné výměně s okolím, je vůči svému okolí izolován. [1]

Okolí je bráno jako množina prvků, které nejsou součástí daného systému, ale jsou se systémem v nějakém vztahu. [1]

Vazby (veličiny), které zprostředkovávají vliv okolí na systém, jsou brány jako vstupy systému. Vnější vazby systému, které představují jeho vliv na okolí, jsou brány jako výstupy systému. [1]

Při sestavování modelu dochází většinou k oddělení systému od okolí, čímž dochází k zjednodušení modelu. [1]

## 2.5.2 Biologický systém

Biologické systémy bývají přirozené, většinou nebývají uměle vytvořené člověkem. Mají velký rozměr, protože obsahují vysoký počet stavových proměnných, přičemž rozměr nemusí být vždy přesně znám. Díky vysokému počtu stavových proměnných má složitou hierarchickou strukturu, kdy je mezi jednotlivými úrovněmi struktury významná interakce. Biologický systém má velké rozdíly mezi jednotlivými realizacemi a velké rozdíly v chování jednotlivých realizací. U provádění experimentů je významné omezení jejich počtu opakovatelných za dostatečně srovnatelných podmínek a významné omezení z hlediska prevence škod. [1]

## 2.6 Matematický model

K vyjádření daných vlastností sledovaného biologického objektu se využívá matematický model, který je založený na základě matematických či fyzikálních vztahů obsahujících veličiny, které charakterizují chování systému. Matematické modely jsou nejčastěji vytvořené pomocí diferenciálních rovnic, integrálních, diferenčních či integro-diferenciálních rovnic, ale je možné je sestavit i na základě vztahů z teorie množin, algebry, matematické logiky a teorie pravděpodobnosti, kdy je nutné tyto vztahy a rovnice přiřadit ke konkrétnímu jevu či procesu, což je důležitou podmínkou k tomu, aby se jednalo o matematický model. [2]

Při vytváření matematického modelu se využívají 2 principy jeho tvoření.

- Deduktivní postup: Tento postup zahrnuje sestavení matematického modelu, který využívá platné zákony příslušné vědní disciplíny. Využívá se v případech, kdy je podstata řešených jevů dobře známa, propracována a je ověřena.
- Induktivní postup: Pokud při vytváření modelu nejsou známy exaktní zákony, využívá se induktivního postupu, který se nejčastěji využívá v medicíně, biologii. [1], [2]

Matematické prostředky je možné rozdělit podle různých kritérií, mezi která patří:

- charakter proměnných, který může být diskrétní, spojité, logické
- proměnnost parametrů, které mohou být lineární, nelineární, časově proměnné
- vztah okolí, který může být autonomní, u něhož je jednodušší se jím zabývat z matematického hlediska, kdy se vhodně nedefinuje rozhraní mezi systémem a jeho okolím či neautonomní
- typ časové základny, která může být diskrétní, spojitá anebo nezávislá na časovém měřítku
- deterministický charakter proměnných a parametrů. Ten může být deterministický a je definován zcela explicitně, nepřipouští žádné náhodné závislosti. Nebo je nedeterministický, tedy pravděpodobnostní.
- vztah k minulosti, kdy může a nemusí obsahovat paměť
- vnější popis, kdy je dán vstup/výstup
- vnitřní popis, který je stavový. [1]

Použitelnost matematického modelu byla v dřívější době omezena existencí analytického řešení. Matematický model je vytvářen pomocí počítače, který umožňuje automatizovat výpočet rovnic, které definují model, díky čemuž uživateli stačí zadávat vstupy modelu a zpracovávat výstupy, které jsou získané pomocí výstupních zařízení počítače. Ty mohou být ve formě tabulek, grafických průběhů. Díky počítačovému zpracování a závislosti na programové podpoře může uživatel s modelem provádět různé experimenty, které by mohl provádět s reálným objektem. Model je možné sledovat za různých podmínek. Může se tedy nasimulovat chování systémů za podmínek, které by u reálného objektu nesměly nastat. [2]

Matematický model je možné využít v mnoha oblastech, ale přesto je možné vymezit hlavní pole působnosti:

- syntéza soustav: Systém není brán jako originál, proto se nejprve navrhne jeho struktura, která se pak modeluje. Cílem modelování je zjistit chování modelu a na základě toho realizovat skutečnou soustavu. Při každém vytváření systému je umožněno vytvořit několik struktur.
- analýza soustav: Systém je brán jako originál. Jeho struktura je známá anebo je možné ji zjistit. Modeluje se chování systémů v různých podmínkách. Je to výhodné z hlediska modelování stavů, které se nesmí u originálu vyskytnout.
- identifikace soustav: Systém existuje. Na základě experimentování se zjistí neznámé chování systému. Pomocí experimentování se vytvoří různé hypotetické struktury, které se modelují. Chování těchto struktur se porovnává s chováním originálu, kdy se upraví hypotézy a provedou se potřebné rozborů.
- simulátor systémů: Model se využije k simulování reálné soustavy, kdy je cílem prověření součinnosti s nějakou jinou soustavou. [2]

Matematický model je vytvořen na základě blokového či kompartmentového schématu. V této práci se využije kompartmentový model, kdy jednotlivé kompartmenty představují jednotlivé úseky sledovaného systému. V modelování respiračního systému představují jednotlivé kompartmenty tkáň, mozek, plíce, tedy místa, kde dochází ke změně sledované stavové veličiny.

## 2.7 Kompartment a kompartmentový model

K modelování biologických systémů se využívají tzv. multikompartmentové modely, u nichž je předpokládáno, že látka, která se sleduje, se nachází v diskretních oblastech – kompartmentech. Multikompartmentový systém se tedy skládá z určitého počtu jednotlivých kompartmentů, které jsou navzájem propojeny. Sestavení probíhá na základě diferenciálních rovnic, kdy se sleduje dynamika systému. Kompartment je tedy brán jako zóna systému, která je definována fyziologickým prostorem, mezi něž se může řadit – krev, lidské tělo či jeho libovolný systém (dýchací, oběhový, svalový). Kompartment je považován za homogenní systém, který je z kinetického hlediska odlišitelný. Každý kompartment obsahuje vstup, který může být tvořen přivedením sledované veličiny z okolí nebo syntézou veličin uvnitř a dále obsahuje výstup, který je tvořen převedením látky do jiné formy či jejím pohybem mimo prostor kompartmentu. [3]

### 2.7.1 Zpětná vazba

Jednotlivé systémy většinou tvoří uzavřené smyčky – zpětné vazby, které jsou tvořené vzájemnou návazností jednotlivých bloků systému. Zpětná vazba ovlivňuje činnost systému, kdy jejím uzavřením dochází k tomu, že určitá veličina dokáže ovlivnit sebe samotnou nepřímo prostřednictvím jiných veličin. Zpětná vazba je důležitá pro udržování stálých podmínek, v nichž organismus žije, proto je považována za jednu z nejzákladnějších principů v přírodě. Bývá dvojího typu:

- Kladná: Představuje účinek stejného principu vzhledem k situaci, která nastala bez jejího působení.
- Záporná: Představuje účinek opačného principu. [3]

## 2.8 Přístupy k modelování respiračního řízení

Modelování lze klasifikovat několika způsoby:

- modely, které se snaží studovat konkrétní aspekty dýchání určené k snížení modelu na nejjednodušší uspořádání v souladu s tímto problémem (minimální modely)
- modely, které se snaží zahrnout všechny relevantní známé fyziologické funkce související s problémem (dílní modely)
- modely, které se snaží zmapovat současný stav znalostí o systému jako celku (komplexní modely). [4]

Hlavním cílem výzkumu, který má mnoho klinických aplikací, byla kontrola ventilace, zejména studie stability řídicího systému. Příklady minimálních modelů respirační kontroly zavedli Glass a Mackey (1979), Carley a Shannon (1988) a Cleave (1986). Tyto modely byly použity pro zkoumání vlastností stability dýchacího řízení, včetně podmínek pro nestabilní chování systému. Zjednodušené modely jsou navrženy tak, aby se testovaly některé hypotézy o funkci dýchacího regulátoru nebo poskytly podklady pro koncept. Dané modely však nemají k dispozici dostatečné fyziologické údaje

potřebné pro studium interakce různých procesů nebo pro použití v klinických situacích. Cílem u minimálních modelů je posouzení vlivů krevních plynů na celkový průměr dýchání při měření minutové ventilace, kdy jsou u modelů ignorovány podrobnosti o diskrétním procesu dané akce, stejně jako vliv anatomických a fyziologických funkcí, přičemž všechny z nich mohou hrát významnou roli, například u obstrukčního apnoe (OA). [4]

### 3. Respirační systém

Dýchání je proces, ve kterém dochází k výměně krevních plynů – kyslíku a oxidu uhličitého mezi okolním prostředím a buňkami v těle. Dýchání se obecně rozděluje:

- na ventilaci, kdy dochází k výměně mezi atmosférickým vzduchem a vzduchem v plicích alveolech
- respiraci, kdy dochází k výměně krevních plynů mezi alveoly a krví, krví a tkáněmi
- buněčné dýchání, které představuje metabolické procesy ve tkáních, které zahrnují  $O_2$  a  $CO_2$  v buňkách. [4]

Respirační systém působí společně s kardiovaskulárním systémem a má za úkol dodávat  $O_2$  a živiny potřebné pro metabolismus, kdy dochází k jejich vstřebávání v energetickém procesu a odstranit  $CO_2$ , který je v této souvislosti odpadním produktem metabolismu. Činnost obou soustav musí být vzájemně koordinována vzhledem k potřebám ve tkáních, zvláště ve svalectech. Centra této koordinace jsou uložena v prodloužené míše. Na základě informací o obsahu  $O_2$  a  $CO_2$  v krvi, které jsou zaznamenány pomocí receptorů v cévách i v mozku, dochází ke koordinaci jednotlivých činností kontrolním systémem. Kontrolní systém pracuje na principu negativní zpětné vazby. [4], [5]

#### 3.1 Obecné vlastnosti (funkce) respirace

Ventilace se týká rychlosti, při které je vzduch přesunut do plic. Vzhledem k metabolickým požadavkům se při ventilaci využívá  $O_2$  a vyrábí  $CO_2$ , přičemž respirační systém musí umět reagovat na změny těchto požadavků. Jedním z mechanismů je kontrola zpětné vazby, která sleduje hladiny  $O_2$  a  $CO_2$ , které se liší úrovněmi ventilace v odezvě k odchylkám v úrovních těchto krevních plynů tak, aby byla zachována stabilita systému. Tento mechanismus se nazývá chemická kontrola dýchání. Systém funguje i během období odpočinku, kdy neexistují dobrovolné změny ventilace a také během spánku. [4], [5]

Zmíněný mechanismus není jediný, kterým je možné dýchání regulovat. Např. při cvičení se ventilace dramaticky zvyšuje v závislosti na velkém vzrůstu metabolických požadavků, přičemž hladiny  $O_2$  a  $CO_2$  jsou téměř beze změny od jejich úrovně v klidu. Z čehož vyplývá, že existuje i jiný mechanismus, který nezávisí na naměřených odchylkách v úrovních těchto krevních plynů. Tento mechanismus není dobře známý. Může zahrnovat nějakou formu dopředné vazby anebo se naučí odezvy. [4], [5]

Tato práce bude zaměřena na modelování a aplikaci chemické zpětné vazby řídicího systému. Pro kontrolu zpětnou vazbou v každém systému je nutné mít k dispozici prostředky pro monitorování stavu systému a prostředky pro změny chování systému tak, aby se vyrovnaly odchylky od ustáleného stavu řízení nebo aby se udržela určitá definice sledovaného systému. [4]

Ventilační rychlost je ovlivňována změnou množství  $O_2$  a  $CO_2$ , přičemž k sledování hladin těchto plynů slouží 2 smyslové stránky. Získané informace se přivádí zpět do hlavního dýchacího centra. Při stanovení teorie matematického ovládání je ventilace uvedena jako funkce kontroly, kdy  $O_2$  a  $CO_2$  jsou řízené proměnné. K udržení stabilního stavu respiračního systému se využívá řízení změny ventilace tak, aby se systém vrátil k ustáleným hladinám  $O_2$  a  $CO_2$  po nějaké odchylce.

Ventilace je určena rychlostí a hloubkou dýchání a má rozměr toku. Minutová ventilace  $\dot{V}_E$  je dána v litrech za minutu. Charakterizuje průměrný průtok vzduchu plicemi a může být brána jak z hlediska nádechu, tak výdechu. [4]

Výměna  $O_2$  a  $CO_2$  v plicích je provedena pomocí pasivní difuze, proto efektivní výměna závisí na zachování účinných difuzních gradientů, které mohou být ovlivněny podle toho, jak rychle je obnoven vzduch v plicních sklípcích (tj. alveolární ventilace  $\dot{V}_A$ ). [4]

Respirační fyziologie využívá jednotky parciálního tlaku pro  $O_2$  a  $CO_2$  v plynové a krevní fázi, označenými jako  $P_{O_2}$  a  $P_{CO_2}$ . [4]

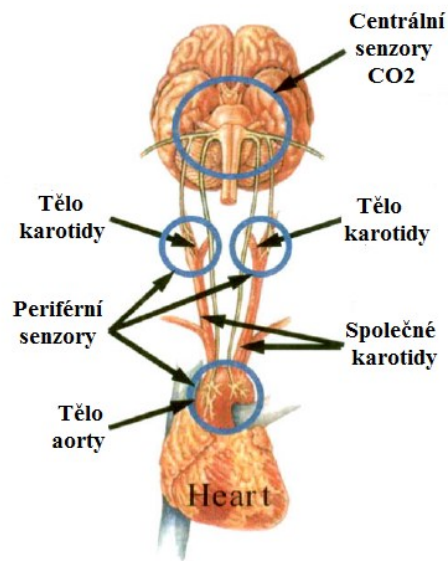
### 3.2 Systém chemické regulace pro ventilaci

Základní vlastnosti chemické kontroly respiračního systému jsou znázorněny na Obr. 3. Existují 2 smyslové mechanismy pro sledování systémových hladin krevních plynů, které jsou znázorněné na Obr. 3.

U dýchání je důležité, aby byla zachována jeho pravidelnost a aby rychlost a hloubka ventilace byly ve shodě s potřebami organismu. Dýchání je proto závislé na opakujícím se cyklickém dráždění dýchacích svalů prostřednictvím nervů, které vycházejí z páteřní míchy. Míšní nervy, které inervují dýchací svaly jsou aktivovány z dechového centra, které je uloženo v prodloužené míše a mostu obsahujících neurony. V prodloužené míše existují neurony, které jsou citlivé na zvýšení obsahu  $CO_2$  a snížení obsahu  $O_2$ , díky čemuž se činnost dýchacího centra urychluje. Koncentrace  $CO_2$  se v mozkové tkáni měří pomocí hlavního senzoričského systému. [4], [5]

V krkavicích a v srdečnici blízko vzestupné části jsou uloženy chemoreceptory, které také reagují na změny krevních plynů. Tyto senzory měří systémovou tepennou koncentraci plynů a jsou souhrnně označovány jako periferní senzoričský systém. Karotidy jsou hlavními determinanty odezev, a aortální vliv se stává důležitým, pokud karotická odpověď chybí. Proto se bude v první řadě brát ohled na smyslové smyčky zahrnující krkavici. [4], [5]





Obr. 3: Centrální a periferní senzory [4]

Informace z obou sensorických míst se shromáždí, sjednotí a převedou se do signálu ventilační jednotky dýchacího regulátoru. Tato ventilační jednotka se přenese dýchacími svaly (především inspiračními) k modulaci dýchání. Sjednocení sensorů, dýchacího centra a plicní akce představuje negativní zpětnou vazbu, jejíž hlavní části jsou znázorněny na Obr. 3. Na základě informací týkajících se změn v krevních plynech, které jsou předány od základních sensorů, dojde k reakci dýchacího centra pomocí změny dýchání tak, aby došlo k obnovení rovnovážného stavu systému. Oba sensorické systémy ovlivňují celkovou ventilační odpověď odlišně. Jde tedy o periferní a centrální vlivy dýchání, které jsou často označovány jako periferní a centrální regulátory. [4]

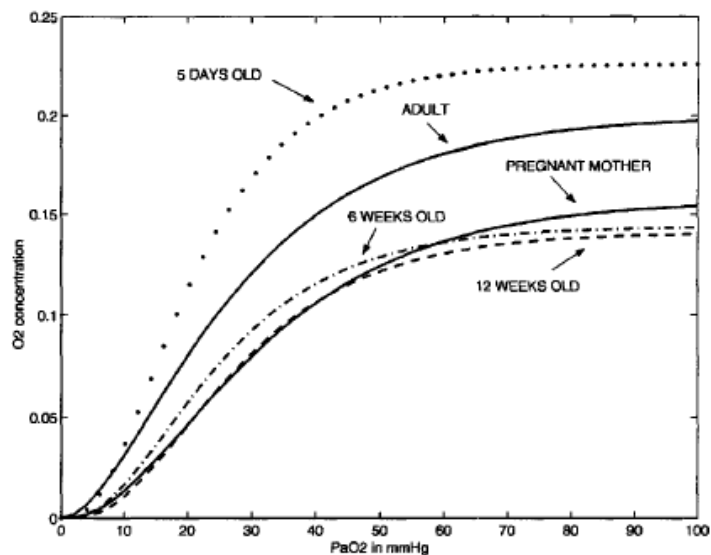
### 3.2.1 Interakce periferních a centrálních regulátorů

Po provedení dynamického experimentálního výzkumu ustáleného stavu byly objeveny faktory, které ovlivňují dýchání a odlišují centrální a periferní sensorické informace o dýchání. Řada modelů byla navržena pro zachycení celkové funkce ventilační chemické kontroly. [4]

Celkový obraz, který zobrazuje reakci dýchacího centra na změny  $O_2$  a  $CO_2$  má přiměřeně zastoupenou aditivní interakci periferních a centrálních ovládacích prvků s multiplikativní interakcí mezi  $O_2$  a  $CO_2$  v periferním řízení. Centrální chemosenzory jsou hlavními senzory pro  $CO_2$ , kdežto periferní senzory jsou hlavními senzory pro  $O_2$ , i když se neustále objevují nové informace o vyšším stupni složitosti v sensorickém dýchacím systému. Při normální úrovni  $O_2$  (normoxie) je celková ventilační odpověď určena především  $CO_2$ . Nachází se zde významné rozdíly v proporciální úrovni centrální a periferní ventilační jednotky (Mohan, Duffin, 1997) a lze předpokládat, že se v modelování centrálního řízení podílí 70-80 % normoxie z celkového řízení. [4]

Centrální regulátor reaguje v širokém slova smyslu na  $CO_2$  v mozku. Tato reakce zahrnuje  $H^+$  ionty a změny pH v mozkové tkáni, včetně interakce s CSF. Vztah mezi  $CO_2$  a  $H^+$  ionty může být viděn na Obr. 3. Zdá se, že centrální smyslové stránky jsou široce rozděleny a mohou zahrnovat intracelulární i extracelulární reakce na pH a také složky, které zahrnují přímou reakci na  $CO_2$ .

Důvodem pro takové složité situace může být potřeba vnímat obě úrovně ventilace, aby odpovídaly metabolickým požadavkům a úrovní pH, které mají být zachovány. Souběhem různých mechanismů může být také vysvětlena posloupnost evolučních úprav, které se nahromadily během období měnicích se podmínek prostředí. [4]



Obr. 4: Disociační křivky plodu, dítěte a dospělého člověka [4]

Periferní regulátor reaguje na  $O_2$  a  $CO_2$ . Signál vytvářející se v periferních chemosenzorech představuje sjednocení vlivu  $O_2$  a  $CO_2$ , odráží multiplikativní interakce těchto dvou plynů. Kromě toho faktor  $CO_2$  obsahuje nelineární odpověď  $O_2$ , která se stává významnou pouze při významném poklesu úrovně  $CO_2$ , což je méně než 70 mmHg, přičemž musí být splněna hypoxická podmínka. Hypoxický podnět zahrnuje  $CO_2$  stimulaci uvolňující neurotransmitery, které jsou v buňkách krkavice. Způsob  $CO_2$  stimulace na periferní senzory pravděpodobně zahrnuje i intracelulární tvorbu  $H^+$  iontů. Když  $CO_2$  stoupá, koncentrace  $H^+$  iontů stoupá a snižuje se pH v buňkách. I přidružená nervová zakončení karotid vyvolají neuronální aktivitu. [4]

Krevní plyny musí být přepravovány na fyzickou vzdálenost z plic, kde jsou hladiny krevních plynů různé, na sensorická místa, kde jsou hladiny krevních plynů měřeny. Tato přeprava způsobí zpoždění ve zpětných vazbách, které mohou mít vliv na stabilitu systému. Zpoždění závisí na proudění krve, ( $Q_\infty$  v aortě nebo  $F_B$  v krční tepně vedoucí do mozku), a dále závisí na objemu příslušné cévy, která spojuje plíce a senzory. Zpoždění jsou stavově závislá, což vyplývá z toho, že zpoždění závisí také na předchozích stavech těchto toků, které jsou určeny předešlým stavem systému. Tato zpoždění a jejich vztahy k řídicím systémům jsou znázorněny na Obr. 4. Další analýza těchto zpoždění a jejich vlivu na stabilitě bude popsána později. [4]

Respirační chemoreceptory v krční dutině se nachází v blízkosti karotických baroreceptorů, které monitorují arteriální krevní tlak. Kardiovaskulární a respirační systémy pracují mnoha způsoby. Za zmínku stojí vliv hladiny plynu  $O_2$  a  $CO_2$  na místní vaskulární rezistenci a na  $Q_\infty$  s tím, že metabolické účinky mohou ovlivnit dlouhodobější regulaci krevního tlaku.  $Q_\infty$  a  $F_B$  mají vliv na

respirační negativní zpětnou vazbu, kdy způsobují dopravní zpoždění během pohybu krevních plynů mezi plícemi a senzoričnými místy. [4]

### 3.3 Dýchací centrum

Dýchací centrum má 3 hlavní funkce:

- zpracování informací zaslaných od chemosenzorů, plicních receptorů a vyššího mozkového centra
- vytvoření centrálního dýchacího modelu na základě těchto informací
- zaslání nervových impulsů ke stimulaci dýchacích svalů k dýchání. [6]

Jeden dech zahrnuje nádech a výdech. Nádech je aktivní děj, jehož hlavním dýchacím svalem je bránice. Jedná se o plochý sval, který odděluje hrudní dutinu od břišní. Na nádechu se aktivně podílejí i zevní mezižeberní svaly, které slouží k rozvinutí hrudního koše, kdy se žebra vytáčeji dopředu a do stran. Výdech je pasivní děj, při němž se aktivně uplatňují pouze vnitřní mezižeberní svaly. Tento děj je způsoben především pružnými orgány břišní dutiny, které vytlačují bránici zpět nahoru a žebra se svou pružností vrátí do své původní polohy. Vzhledem k tomu, že dýchací kvocient  $RQ$  (poměr produkce  $CO_2$  na spotřebu  $O_2$ ) se liší v závislosti na typu substrátu metabolismu (pro sacharidy  $RQ = 1,0$ ; pro tuk  $RQ = 0,70$ ; pro bílkoviny  $RQ = 0,80$ ), expirační ventilace je o něco nižší než inspirační ventilace pro obvyklou směs substrátů. [4], [6]

Objem vzduchu v jedné inspiraci se označuje jako dechový objem  $V_T$ . Inspirace je aktivní proces (zahrnuje membrány a svaly hrudníku a snižuje intrapleurální tlak v plících) a tvoří asi 35- 40 % z celkového dechu. Celková minutová ventilace  $\dot{V}_E$  závisí na míře a hloubce dýchání:

$$\dot{V}_E = V_T f_v \quad 3.1$$

kde  $f_v$  představuje frekvenci dechů za minutu (okolo 16) a  $V_T$  představuje dechový objem (asi 0,5 litrů u dospělé osoby). Různé kombinace frekvence a dechového objemu můžou produkovat stejný počet  $\dot{V}_E$ . [4]

Dechové centrum vytváří model (schéma) hloubky a rychlosti dýchání. Model dýchání je vytvořen superpozicí nejméně dvou zdrojů modelů. Základní dýchací rytmus přispívá primárně centrálnímu rytmu generátoru, kdy je rytmus změněn na základě příchozí smyslové informace. [4], [6]

Dýchací centrum se skládá 3 skupin buněk, které se nacházejí v dřeni a v ponsu: dorsální respirační skupina, ventrální respirační skupina a ponsová respirační skupina. Tyto skupiny vzájemně vytvářejí rytmus sjednocující informace chemických senzorů reagujících na metabolické požadavky, které generují výstup motoneuronů do dýchacích cest a ovlivňují průchodnost v horních dýchacích cestách. Studium o dýchacím centru se nejvíce provádí na neurologické úrovni, zatímco funkční otázky např.  $\dot{V}_E$ , které jsou rozděleny do kombinace rychlosti a hloubky dýchání, jsou méně řešeny. Cílem minimalizace práce dýchání může být důležitým faktorem při určování vzoru dýchání. [4], [6]

#### 3.3.1 Strukturální rysy dýchání

Strukturální prvky dýchacího systému hrají důležitou roli v činnosti řízení dýchání. Vzduch prochází nosem a ústy přes hltan, jehož horní část je spojena s dutinou nosní – nosohltan, dále hrtanem

(horními dýchacími cestami) k rozvětveným větvím vodivých trubic (dýchacích cest), které zahrnují průdušnici, průdušky a průdušinky končící v plicních sklípcích, což jsou malé vzdušné vaky, jejichž tenké stěny jsou obklopeny složitými kapilárními pochvami. Výměna plynů probíhá na hranici alveolární-kapilární. [4], [6]

Rozvětvený strom zahrnuje přibližně 23 větví, které jsou zakončeny v alveolárních váčcích. To umožňuje umístění 274 až 790 miliónů alveolů s průměrným počtem asi 48 miliónů sklípků, povrch rozhraní s ovzduším je zhruba 130 m<sup>2</sup>. Taková struktura by byla mechanicky nestabilní, pokud by plicní sklípky nebyly na povrchu lemovány aktivní látkou, která pomáhá udržet alveoly otevřené. Konečné plicní sklípky a několik z nejnižších vodivých větví (alveolární kanály a respirační průdušinky) obsahují alveoly umožňující šíření krevních plynů, což ve vyšších větvích není možné. Difuzní proces je podporován tloušťkou alveolárních kapilár a také ve velké míře plicními sklípkami, které jsou protkané kapilárami. [4], [6]

V dýchacím ústrojí probíhá výměna plynů pouze v plicních alveolech, do nichž pronikne pouze část dechového objemu  $V_T$  – alveolární ventilace  $\dot{V}_A$ . Zbytek vzduchu tvoří objem mrtvého prostoru  $V_D$ , za který se považují dutiny, jimiž vzduch pouze proudí. [4]

Na začátku každého dechu je část čerstvého inspirovaného vzduchu udržována v anatomickém mrtvém prostoru a na konci každého dechu je část alveolárně-kapilárního vzduchu zachována v mrtvém prostoru. Jeho objem odpovídá přibližně funkčnímu mrtvému prostoru, který je větší v případě, že v alveolech nedochází k výměně plynů, což může být způsobeno selháním, kdy dochází k pohlcení čisté odezvy ventilace jako reakce na měnící se požadavky u výměny krevních plynů. Alveolárně mrtvý prostor může být částečně kompenzován stažením cév v oblasti hypoventilace (hypoxická plicní vasokonstrikce), zatímco anatomický mrtvý prostor nemůže být kompenzován. Vztah popisující čistou akci ventilace je dán:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D \quad 3.2$$

kde  $\dot{V}_E$  představuje minutovou ventilaci (vdechnuté litry za minutu),  $\dot{V}_A$  představuje alveolární neboli účinnou ventilaci a  $\dot{V}_D$  představuje celkový mrtvý prostor ventilace. Proto je  $\dot{V}_A$  ve skutečnosti nejdůležitější v dýchací funkci. [4][6]

Jak bylo uvedeno výše, účinnost výměny  $O_2$  a  $CO_2$  v plicích závisí na zachování účinného difuzního gradientu, protože se výměna provádí pomocí pasivní difuze.  $CO_2$  se rozptýluje přes hranici alveolární-kapilární mnohem snadněji (asi 20krát snadněji) než  $O_2$ . Z tohoto důvodu může být za normálních okolností určený alveolární, kapilární a systémový arteriální parciální tlak  $CO_2$ . Vzhledem k nižší účinnosti difuze  $O_2$  a dalších faktorů je alveolární-arteriální gradient asi 3-6 [mmHg]. Tento sklon se mění s věkem a dalšími faktory a může se stát významným v důsledku některých plicních onemocněních. Ventilací-perfuzní shoda  $\dot{V}_A/Q_\infty$  představuje, do jaké míry je prokrvení alveolární oblasti dostatečné na to, aby se efektivně využil alveolární vzduch. [4], [6]

Pokud se plíce vezmou jako celek, tak to odpovídá celkové alveolární ventilaci  $\dot{V}_A$ , která je zahrnuta do celkového průtoku krve plicemi (rovnající se  $Q_\infty$ ). [4]

Jak vzduch postupuje dolů do plic, tak vlivy gravitace a další faktory zvyšují stupně ventilace a perfuze, ale ne ve stejné míře, což způsobí nižší oblast pro vytvoření hyperperfuze (nižší  $\dot{V}_A/Q_{\infty}$ ). K dispozici je přechod, na kterém je ideální ventilace-perfuze dokonale uzavřena. Existuje určitý zdravotní stav, ve kterém mají tyto vlivy závažné důsledky, ale za normálních okolností odpovídající stupeň  $\dot{V}_A/Q_{\infty}$  zajišťuje efektivní využívání alveolární ventilace. Výsledek těchto konstrukčních prvků popsaných výše v souladu s normálními okolnostmi nakládání  $O_2$  a vykládání  $CO_2$  v plicích je tak účinný, že proces dosažení rovnovážného stavu v každé červené krvince je dosažen ještě předtím než buňka projde ven z plicního kapilárního řečiště, což zajišťuje, že i v průběhu cvičení, kdy se výrazně sníží tranzitní čas, lze splnit metabolické požadavky. [4]

Zaměření modelování zde nevyžaduje provedení funkce struktury a funkce plic. Tyto funkce mohou být důležité při určitých klinických aplikacích jako je modelování respirační funkce během anestézie. [4]

### 3.3.2 Krevní přeprava plynů

Nakládání a vykládání krevních plynů pro přemístění jak z plic, tak do plic závisí na řadě významných a složitých mechanismech. Konkrétní funkce se liší pro  $O_2$  a  $CO_2$ . Jednotka tlaku pro plyn je částečně obsažena v tělesné tekutině tkání a krve a je dalším měřítkem koncentrace, čerpající motivací pro využití Henryho zákona pro plyn v rovnovážném stavu s tekutinou. Zákon uvádí, že množství plynu v kapalině je přímo úměrné parciálnímu tlaku plynu nad kapalinou (v rovnovážném stavu). Řešení, které splňují tento zákon, se nazývají jednoduchá řešení. [4]

Vzhledem k velkému počtu chemických mechanismů a přítomnosti hemoglobinu (Hb) je nosnost krve pro  $O_2$  a  $CO_2$  vyšší než by bylo v případě, kdyby byly plyny rozpuštěny v krvi. Jako  $O_2$  vstupující do krve v rozpuštěném stavu je rychle přijat do Hb, což umožní další rozpouštění  $O_2$ , čímž se výrazně zvýší nosnost krve pro  $O_2$ . [4]

Podobné je to také na hranici alveolární-kapilární, kdy se  $CO_2$  nejprve rozpustí v krvi kapilár jako jednoduchý roztok. Hodně z tohoto  $CO_2$  je převzato ze zmíněného roztoku a je uloženo v alternativní formě (zejména bikarbonátu), jak bude popsáno níže, takže vznikne další prostor pro další rozpouštění  $CO_2$ . Odvozené disociační vztahy se týkají celkové koncentrace těchto krevních plynů na ekvivalentní parciální tlak, který by produkoval tyto koncentrace v jednoduchých roztocích. [4]

#### 3.3.2.1 $O_2$ transport

Kyslík se v krvi přenáší ve dvou formách:

- je vázaný na hemoglobin, který je obsažený v erytrocytech (97 %)
- je fyzikálně rozpuštěný v krevní plazmě (3 %). [4]

Transport kyslíku je zajištěn především pomocí vazby na hemoglobin, zbylé množství představuje  $O_2$ , které je velmi malé i při plném nasycení krve. Hemoglobin je tvořený 2 složkami: bílkovina – globin (96 %) a hem (4 %), který obsahuje  $Fe^{2+}$ . Pokud je na hemoglobin navázaný kyslík nazývá se oxyhemoglobinem, pokud je kyslík uvolněn tak deoxyhemoglobinem. [4], [5]

Pro normální počáteční alveolární-kapilární  $O_2$  dílčích tlakových gradientů (tj.  $\Delta P_{O_2} = 60 \text{ mmHg}$ ), ekvilibrační  $O_2$  vyžaduje asi 0,25 sekund. Plicní kapilární krev zůstává v kontaktu s alveolami po dobu asi 0,75 sekund, kdy prochází přes plicní kapiláry, čímž je dosaženo normální rovnováhy  $O_2$ . Vzhledem k přítomnosti Hb,  $O_2$  v krvi není tvořen jednoduchým roztokem. V důsledku toho,  $O_2$  disociační křivka, která vykresluje koncentraci  $O_2$  proti parciálnímu tlaku  $CO_2$  je ve tvaru S (rostoucí vpravo), zploštěná ve chvíli, kdy se blíží maximální nosnost. Vztah koncentrace a parciálního tlaku má podobu (Revow et al., 1989):

$$C_{O_2} = a_0(1 - e^{-b_0 P_{O_2}})^{c_0} \quad 3.3$$

kde  $a_0$ ,  $b_0$  a  $c_0$  jsou kladné konstanty.  $C_{O_2}$  představuje koncentraci  $O_2$  a  $P_{O_2}$  představuje parciální tlak  $O_2$ . Konstanty  $a_0$  a  $b_0$  jsou v disociační křivce různé tak, aby odrážely změny v  $O_2$  slučitelné k Hb, které vznikají se změnou věku a se změnou fyzického stavu. Standardní hodnota  $c_0$  je  $c_0 = 2$ , což je také využito ve vykreslené křivce na Obr. 4. Množství nasycení  $O_2$ , označené jako  $S_{a,O_2}$ , je dalším měřítkem nosné kapacity  $O_2$  v krvi. Využitý podíl nosnosti Hb je charakterizován:

$$S_{a,O_2} = \frac{[Hb]_{O_2}}{[Hb]_{total}} \times 100 \quad 3.4$$

Když je  $S_{a,O_2}$  znázorněno jako funkce parciálního tlaku, tak je funkce podobná tvaru S křivky a zplošťuje se tak, že se  $S_{a,O_2}$  blíží 100%.  $O_2$  disociační křivka se mění v závislosti na věku a fyzické kondici jedince. Při narození a během prvních měsíců života krev dítěte obsahuje především fetální Hb, který je pomalu nahrazený Hb dospělého člověka, což je proces, který je v podstatě dokončený v prvním roce života. Změna v poměru plodu k dospělosti Hb mění disociační křivky, jak je znázorněno na Obr. 4, kde se parametry  $a_0$ ,  $b_0$  a  $c_0$  volí tak, jak je uvedeno v Revow et al. (1989). [4]

### **$CO_2$ transport**

Oxid uhličitý je v krvi přenášený ve 3 formách:

- je ve formě  $HCO_3^-$  (67 %)
- je fyzikálně rozpuštěný v plazmě v kombinaci s Hb a proteiny (8 %)
- je vázaný na hemoglobin (25 %). [5]

$CO_2$  rozpuštěný v plazmě je podobně jako  $O_2$  málo zastoupený. V tomto stavu  $CO_2$  nezůstává pouze v molekulární podobě, ale přeměňuje se na  $HCO_3^-$ , která je vytvořena v reakci popsané na pravé straně rovnice nebo přepravován jako bikarbonát iontů popsaný levé straně rovnice.



Touto formou se přenáší až 67 %  $CO_2$ , přičemž zbývající část je vázaná na hemoglobin v kapilárách, která se v plicích zase uvolní, díky čemuž může hemoglobin vázat další  $O_2$ . [4]

Je důležité si uvědomit, že zmíněná rovnice má úzkou souvislost mezi  $CO_2$  a vodíkem iontů  $H^+$  v roztoku. Hodnota pH je záporný logaritmus koncentrace  $H^+$  a je měřítkem acidobazické rovnováhy, což je klíčový faktor v metabolismu. Je zřejmé, že ventilace odstraňuje  $CO_2$  z krve, což

může ovlivnit pH posunutím směru z výše uvedené reakce. Ve skutečnosti, v důsledku hypoxické hypoventilace, která se vyskytuje při vysokých výškách, může vytvořit v důsledku nadměrné ztráty  $CO_2$  acidobazickou rovnováhu a respirační alkalózu. To může spolu se snížením centrálního ovládní stimulace  $CO_2$  vytvořit horní mez na účinnou ventilační reakci na hypoxii. Disociační graf koncentrace  $CO_2$  v závislosti na parciálním tlaku je téměř lineární (stoupající vpravo) v normálním rozmezí a může být vyjádřen jako:

$$C_{CO_2} = K_{CO_2} P_{aCO_2} + k_{CO_2}. \quad 3.6$$

I když je počáteční tlakový gradient  $CO_2$  na alveolární-kapilární hranici částečně nižší než  $O_2$ , zvýšená rozpustnost  $CO_2$  znamená, že je téměř dosaženo kompletní ekvibrace alveolární a kapilární krve. Parciální tlak  $P_{aCO_2}$  arteriálního  $CO_2$  je asi 40 mmHg, zatímco parciální tlak  $P_{TCO_2}$  intersticiální  $CO_2$  je 45-50 mmHg, což umožňuje efektivní ustálení intersticiálního  $CO_2$  s  $CO_2$  žilní krve. Na alveolární-kapilární hranici žilní krev eliminuje dostačující  $CO_2$  k obnovení alveolární-arteriálního tlaku  $P_{aCO_2}$  na 40 mmHg. [4]

### 3.3.3 Bohrův a Haldaneův účinek

Disociační vztahy vyvinuté pro  $CO_2$  a  $O_2$  se týkají celkové koncentrace těchto krevních plynů rovnocenných částečnému tlaku působícího v jednoduchém roztoku. Přítomnost  $CO_2$  v krvi ovlivňuje vazbu  $O_2$  na Hb. Důležitým rysem tohoto účinku je, že snížení koncentrace  $CO_2$ , která se vyskytuje ve formě krve procházející plicemi, podporuje vazbu  $O_2$ , zatímco zvýšení  $CO_2$ , který se vyskytuje ve tkáních má opačný efekt, podporuje tedy vykládání  $O_2$ . Tedy při stoupajícím  $CO_2$ , teplotě prostředí zároveň s klesajícím pH se snižuje afinita Hb ke kyslíku a vazebná křivka hemoglobinu se posunuje dolů doprava. Tento jev se označuje jako Bohrův efekt. Jeho fyziologický význam se vysvětluje následovně: intenzivní metabolismus u tkáň potřebuje více kyslíku, k čemuž se musí vytvořit potřebné podmínky. Proto má pracující tkáň větší produkci  $CO_2$ , vytvoří více tepla a kyselými produkty sníží pH, což usnadní uvolnění  $O_2$  z hemoglobinu. [4], [6]

Úroveň  $CO_2$  vážícího se na Hb střídavě ovlivňuje úroveň koncentrace  $CO_2$  v krvi. Jak se Hb zbaví kyslíku, je zde prostor pro sloučeniny  $CO_2$  související s připojením k Hb.  $H^+$  má také prostor pro vazbu s Hb, tím se přesouvá reakce na pravé straně rovnice 3.5 a umožňuje zvýšenou tvorbu kyseliny uhličitě, na kterou mohou být vázaná velká množství  $CO_2$ . Výsledkem je, že snížení  $O_2$  zvyšuje nosnost krve pro  $CO_2$  (posunutí disociační křivky  $CO_2$  na levou stranu). Zvýšení  $O_2$  vazby má opačný účinek a jeho vliv na nosnost  $CO_2$  krve se označuje jako Haldaneův efekt. Je zřejmé, že společná akce účinků Bohrova a Haldaneova účinku podporuje nakládání a vykládání krevních plynů v plicích a jiných tkáních. [4], [6]

### 3.3.4 Zákon pro ideální plyn

V respirační fyziologii jsou experimentální výsledky a fyziologické parametry uvedeny za různých podmínek. Aby bylo pochopitelné, jak je možné sladit různé experimentální podmínky, je důležité přezkoumat některé elementy ideálního plynu. [4]

Ideální plyn je plyn skládající se z atomů a molekul, které představují v podstatě body (zabírají zanedbatelný prostor) komunikující pružně v závislosti na kinetických zákonech, a je charakterizován

3 stavy: teplotou  $T$ , tlakem  $P$  a objemem  $V$ . Mnoho plynů, včetně plynů spojených s ventilací se přibližují těmto podmínkám. [4]

Zákon pro ideální plyn je důsledkem experimentálního pozorování shrnutého v Boyleho zákoně a v Charlesově zákoně. Kombinace pozorování těchto zákonů, kde platí:

$$PV = KT, \quad 3.7$$

kde  $K$  představuje pevnou konstantu. Držením teploty  $T$  byla stanovena rovnice uvádějící, že tlak  $P$  a objem  $V$  jsou nepřímo úměrné (Boylův zákon), zatímco držení pevného tlaku  $P$  znamená, že teplota  $T$  a objem  $V$  jsou přímo úměrné (Charlesův zákon). [4]

Upravením jednotky:

$$PV = nRT, \quad 3.8$$

kde  $V$  je univerzální plynová konstanta a  $n$  je počet molů plynu. Pro stejné množství  $n$  (v molech) ideálního plynu a dvě různá uspořádání  $P_i, T_i$  a  $V_i, i = 1, 2$  pro tlak, teplotu a objem se získá:

$$\frac{P_1 V_1}{T_1} = \frac{P_2 V_2}{T_2}. \quad 3.9$$

Dalo by se také říct, že fixní molární množství  $n$  ideálního plynu mění svůj objem v závislosti na hodnotách tlaku a teploty. Vzhledem k idealizované povaze ideálního plynu se může kombinovat několik různých takových plynů, kde každý má stejný objem  $V$  a chová se nezávisle na ostatních, což vede ke vztahu:

$$P_{tot}V = (n_1 + n_2 + n_3 + \dots + n_k)RT, \quad 3.10$$

kde  $n_i$  představuje molární množství  $i$ -tého plynu a  $P_{tot}$  je součet tlaků. Rozdělení od objemu  $V$  ukazuje, že se shrnulo  $k$  nezávislých tlaků. Každý tlakový výraz:

$$P_i = \frac{n_i RT}{V} \quad 3.11$$

definuje parciální tlak  $i$ -té složky plynu a jde o tlak, který by byl spojený s touto složkou plynu, jestliže je obsazený celý objem  $V$  samotného plynu. [4]

To vede přímo k vyjádření Daltonova zákona, v němž se uvádí, že celkový tlak ze směsného plynu je součet všech dílčích tlaků nezávislé složky plynu. Rozdělení odpovídajících stran 3.11 podle 3.10 a zjednodušení nám umožňuje tvrdit, že:

$$P_i = F_i P_{tot} \quad 3.12$$

kde  $F_i$  je molární zlomek  $i$ -tého prvku. Jinými slovy, každý jednotlivý tlak plynu přispívá parciálnímu tlaku  $P_i$  v poměru k jeho molárnímu zlomku  $F_i$  v kombinaci k celkovému molárnímu objemu plynu. Pro pevnou hodnotu tlaku a teploty (Avogadryho zákon) jsou molární a objemové podíly složek plynu stejné. [4]



Tyto vztahy týkající se experimentálních hodnot, které byly naměřené za různých podmínek, se můžou dále využít. Dva nejběžnější typy podmínek jsou:

- BTPS (tělesná teplota a tlak okolí, nasycení vodou) kde  $T = 31\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $C = 310\text{ }^{\circ}\text{K}$ ,  
 $P = \text{tlak okolí } P_{amb} \text{ a } P_{H_2O} = 47\text{ mmHg}$ .
- STPD (klasická teplota a tlak, sucho), kde  $T = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $C = 273\text{ }^{\circ}\text{K}$   
 $P = \text{hladina atmosférického tlaku. [4]}$

Například, jak jde vzduch do dýchacích cest, zahřeje se na tělesnou teplotu a vodní pára vzniklá z kapaliny se nachází na povrchu dýchacích cest. V době, kdy vzduch vstupuje do plicních sklípků, se vodní páry stanou plně nasycenými, mají tedy 47 mmHg, pokud je zachovaný stejný celkový tlak (musí být stejný vnější i vnitřní tlak). Proto se ventilační toky a objemy nejspíše udávají v BTPS jednotkách. Na druhé straně, množství a metabolické fáze krevních hodnot jsou obvykle uvedeny v STPD jednotkách, což umožňuje standardní měření. Proto rovnice pro hmotnostní bilance zahrnují fázi krve, fázi plynného množství (parametry) a převodní faktor, který se týká BTPS a STPD. [4]

Tento převod je založený na formulaci zákona pro ideální plyn, který zní:

$$\frac{760V_{STPD}}{273} = \frac{(P_{amb} - 47)V_{BTPS}}{310} \quad 3.13$$

Výše uvedená rovnice se upravila s ohledem na přidanou vodní páru před uvedeným přepočtem s tím, že referenční zlomkové hodnoty plynů v ovzduší jsou obvykle uvedeny pro suchý vzduch. Vodní pára se chová jako ideální plyn v některých ohledech, ale množství vodní páry, které může být drženo ve vzduchu, se mění s teplotou, což narušuje vztah normálního zákona pro ideální plyn. To je důvod, proč je referenční objem plynu podílem složky plynu obvykle uveden pro suchý vzduch. Řešení pro  $V_{BTPS}$ , pokud jde o  $V_{STPD}$  dává:

$$V_{BTPS} = \frac{863}{(P_{amb} - 47)} V_{STPD} \quad 3.14$$

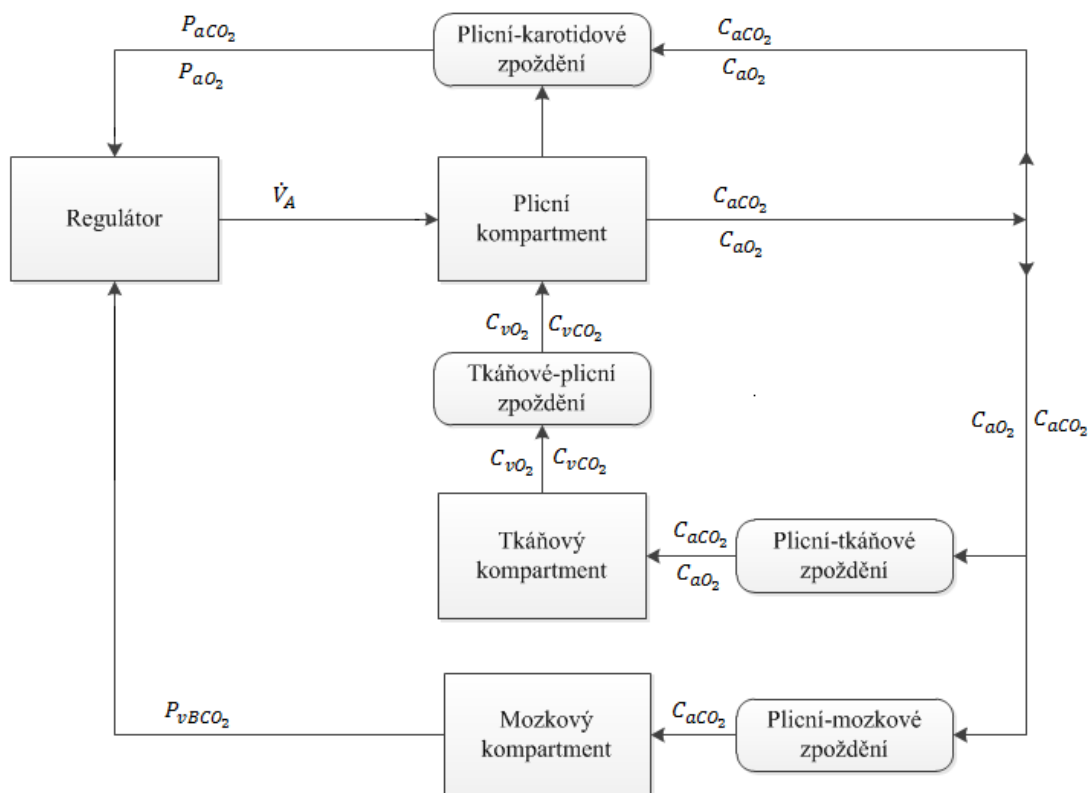
což znamená, že  $V_{BTPS}$  je přibližně 1,2 krát větší než  $V_{STPD}$  na úrovni hladiny moře, kde  $P_{amb} = 760$ . [4]

#### 4. Multikompartmentový matematický model respiračního systému

Většina modelů popisující respirační systém využívá kompartmentových modelů. Kompartmentový model se skládá z jednotlivých prvků, které představují homogenní tkáně nebo jednotlivé orgány, které jsou popsány stavovými veličinami. Jedním z přístupů popisu respiračního systému jsou diferenciální rovnice popisující rychlost změny látky v prostoru a jsou založeny na modelu perfúzního omezení, nebo ekvivalentně, na modelu dispozičně omezeného proudění a jsou odvozeny od principu zachování hmoty. To znamená, že změna rychlosti látky v prostoru je rovna celkovému proudění do prostoru, od čehož se odečte celkový průtok ven z prostoru. Další přístup k modelování respiračního systému je soustředěn na funkci specifických subsystémů jako jsou plíce. [4]

Je vhodné, aby jakékoliv diskuze o matematickém modelování komplexních systémů, např. řídicím respiračním systémem, zachovávaly rovnováhu mezi složitostí a jednoduchostí. Modely musí mít velmi kvalitně a přesně popsány mechanismy a dynamiku podkladového procesu. Na druhou stranu, přiměřené předpoklady a zjednodušení musí být provedeny tak, že matematické modely jsou učenlivé alespoň z výpočetního hlediska. [4]

V následujících kapitolách rozebrán matematický model pro respirační systém, který je převzatý z literatury [4], skládající se ze 3 kompartmentů: plíce, mozek a tělní tkáň, regulátoru a bloků dopravního zpoždění.



Obr. 5: Matematický model respiračního systému [4]

Model se skládá z 5 stavových proměnných reprezentujících parciální tlaky (nebo koncentrace) krevních plynů  $CO_2$  a  $O_2$  v plicích a tkáních a  $CO_2$  v mozku. Vzhledem k tomu, že kardiovaskulární submodel zde není zahrnutý, srdeční výdej  $Q_\infty$ , průtoky krve  $F_s$  a  $F_p$  mohou být zaměněny. Alveolární parciální tlaky jsou zaměněny se systémovými arteriálními parciálními tlaky. Parciální tlaky se budou spolu s koncentracemi využívat jako stavové veličiny, symboly, které zdůrazňují systémové arteriální úrovně (vyšší  $O_2$  a nižší  $CO_2$ ) a systémové žilní úrovně (vyšší  $CO_2$  a nižší  $O_2$ ).

Pro vytvoření modelu jsou důležité následující předpoklady:

- A. Teplota těla, vlhkost těla a okolní tlak jsou konstantní.
- B. Arteriální a alveolární  $CO_2$  je považována za stejnou, zatímco malý kyslíkový alveoloarteriální gradient je rozdílný. Také tkáňové a žilní krevní plyny jsou v rovnováze.
- C. Plicní sklípky a plicní kapiláry jsou 2 prostory, které dobře propojují smíšené prostory se zanedbanou podrobnou strukturou a průtoky.
- D. Výměna plynů probíhá na základě difuze, alveolární prostor představuje malou plochu a bariéra krevních plynů mezi alveolami a kapilárami je velmi tenká, což umožňuje efektivní difuzi plynů v obou směrech.
- E. Centrální senzor reaguje na mozkový parciální tlak  $CO_2$  (detailní aspekty mechanismů zahrnující  $H^+$ ,  $pH$  a zapojení CSF jsou zahrnuty pod síť celkové odezvy na úrovni  $CO_2$ ).
- F. Levá a pravá plíce se chovají podobně a proudění vzduchu je stejné v obou plicích.
- G. Efektivní ventilační proudění je 0,70 z celkového minutového objemu.
- H. Mimosrdeční posunování (asi 2 %) je zanedbatelné.

V následujícím textu budou popsány 3 úseky představující kompartmenty, které jsou součástí modelu pro kontrolu respiračního systému.

## 4.1 Plicní kompartment

Výhodou vytvoření modelu pomocí kompartmentů je to, že vede přímo do sady dynamických rovnic na základě jednoduchých bilančních vztahů. To může být uvedeno jednoduše jako:

- změna v kompartmentu  $j$  = (součet všech převodů do  $j$  prostoru)
- - (součet všech převodů mimo  $j$  prostor)
- + (tvorba v  $j$  prostoru)
- - (zničení v  $j$  prostoru)

Z matematického modelu respiračního systému znázorněného na Obr. 5 lze okamžitě psát dynamické rovnice pro plicní kompartment popsaný rovnicemi hmotnostních bilancí pro rychlost změny plicních objemů  $CO_2$  a  $O_2$ .

To znamená, že:

$$\begin{aligned} V_{ACO_2} \dot{F}_{ACO_2} &= F_p (C_{vCO_2} - C_{aCO_2}) + \dot{V}_A (F_{iCO_2} - F_{ACO_2}), \\ V_{AO_2} \dot{F}_{AO_2} &= F_p (C_{vO_2} - C_{aO_2}) + \dot{V}_A (F_{iO_2} - F_{AO_2}), \end{aligned} \quad 4.1$$

kde  $F_{ACO_2}$  respektive  $F_{AO_2}$  je dílčí koncentrace  $CO_2$  respektive  $O_2$  v plicním kompartmentu,  $F_{iCO_2}$  a  $F_{iO_2}$  jsou podobné množství nadechnutého vzduchu,  $F_p$  je plicní průtok krve,  $C_{vCO_2}$  představuje koncentraci  $CO_2$  ve venózní krvi přicházející do tkáňového kompartmentu a  $C_{aCO_2}$  představuje koncentraci  $CO_2$  zůstávající v krvi po vyložení z plic, která je také zároveň koncentrací arteriální krve tekoucí do tkáňového prostoru. Kromě toho,  $V_{ACO_2}$  označuje efektivní objem  $CO_2$  v plicním kompartmentu a  $V_{AO_2}$  je obdobné množství pro  $O_2$ . První člen na pravé straně obou rovnic představuje čistou změnu koncentrace  $CO_2$ , respektive  $O_2$ , kvůli plynu, který je přepravován průtokem krve. Druhý člen na pravé straně obou rovnic tvoří čistou změnu koncentrace  $CO_2$ , respektive  $O_2$  vzhledem k alveolární ventilaci. Součet těchto dvou členů dává celkovou změnu v alveolární koncentraci  $CO_2$ , respektive  $O_2$ .

Rozdíl je tvořen mezi  $V_{ACO_2}$  a  $V_{AO_2}$ . Zatímco  $V_{AO_2}$  je v podstatě stejný jako skutečný objem plynu v plicích,  $V_{ACO_2}$  je výrazně větší, protože  $CO_2$  (jak již bylo řečeno, tak  $CO_2$  jednoduše přechází do formy roztoku) se rozpouští do plicní tkáň a tekutin, které představují objem skladovaného plynu kromě objemu plic. Je důležité si všimnout toho, že výše uvedené vztahy musí být v BTPS, STPS nebo v jiných jednotkách. Typické ventilační hodnoty, objemy a parametry jsou uvedeny v BTPS jednotce, zatímco koncentrace krevních plynů jsou uvedeny v STPD jednotce (jako jsou metabolické výskyty, které se objevují v rovnicích tkáňového prostoru níže). Jednotky můžeme dorovnat pomocí 3.14 převedení koncentračních výrazů v 4.2 uvedených v STPD do BTPS. Odvozením konečné podoby rovnic plicního prostoru je možné nahradit následující vztahy:

$$\begin{aligned} P_{ACO_2} &= F_{ACO_2}(P_{amb} - 47), \\ P_{AO_2} &= F_{AO_2}(P_{amb} - 47), \\ P_{iCO_2} &= F_{iCO_2}(P_{amb} - 47), \\ P_{iO_2} &= F_{iO_2}(P_{amb} - 47). \end{aligned} \quad 4.2$$

$P_{amb}$  představuje atmosférický tlak, který byl stanovený na 760 mmHg.

Konečně podle předpokladu B zmíněného výše, se může využít dvou zjednodušujících předpokladů:  $P_{ACO_2} = P_{aCO_2}$  a  $P_{AO_2} = P_{aO_2}$ . Díky čemuž se získají následující modelové rovnice pro plicní prostor:

$$\begin{aligned} V_{ACO_2} \dot{P}_{aCO_2} &= 863F_p(C_{vCO_2} - C_{aCO_2}) + \dot{V}_A(P_{iCO_2} - P_{aCO_2}), \\ V_{AO_2} \dot{P}_{aO_2} &= 863F_p(C_{vO_2} - C_{aO_2}) + \dot{V}_A(P_{iO_2} - P_{aO_2}). \end{aligned} \quad 4.3$$

Jako stavové veličiny popisující plicní kompartmenty jsou považovány koncentrace obou plynů vcházejících a vycházejících do plic, což vede k následující úpravě:

$$\begin{aligned} V_{ACO_2} \dot{C}_{aCO_2} &= 863F_p(C_{vCO_2} - C_{aCO_2}) + \dot{V}_A(C_{iCO_2} - P_{aCO_2}), \\ V_{AO_2} \dot{C}_{aO_2} &= 863F_p(C_{vO_2} - C_{aO_2}) + \dot{V}_A(C_{iO_2} - P_{aO_2}). \end{aligned} \quad 4.4$$

Stejně tak koncentrace plynů v systémové arteriální krvi jsou podobné plicní žilní krvi. Vzhledem k tomu, že zde není zahrnut kardiovaskulární systém a rozdělení srdce na pravou a levou část, je možné krevní průtoky brát následovně:

$$F_p = F_S = Q_\infty \quad 4.5$$

kde  $Q_\infty$  představuje srdeční výdej. V tabulkách v této kapitole se uvede hodnota  $Q_\infty$ , ale v další kapitole se budou zahrnovat samostatné plicní a systémové toky.

## 4.2 Tkáňový kompartment

Tkáňový prostor v modelu lze prezentovat jako koncentrovaný prostor metabolických aktivit včetně všech tkání (tedy i mozkové tkáně). Rovnice jsou odvozeny podobně jako rovnice popisující plicní prostor. Rovnice hmotnostních bilancí popisují vytvoření a odebrání  $CO_2$ , a dodání a příjem  $O_2$  ve tkáňovém prostoru, v souvislosti s procesy, které udržují metabolickou aktivitu. Vzhledem k tomu, že proces šíření od kapilár a buněk je rychlý, je možné předpokládat, že hladiny krevních plynů tkání a žil jsou v rovnovážném stavu (níže je rovněž uveden seznam předpokladů):

$$\begin{aligned} C_{TCO_2} &= C_{vCO_2} \\ C_{TO_2} &= C_{vO_2} \end{aligned} \quad 4.6$$

V důsledku toho jsou dány rovnice, jimiž se řídí výměna plynů v prostoru tkáně:

$$\begin{aligned} V_{TCO_2} \dot{C}_{vCO_2} &= MR_{CO_2} + F_S(C_{aCO_2} - C_{vCO_2}), \\ V_{TO_2} \dot{C}_{vO_2} &= -MR_{O_2} + F_S(C_{aO_2} - C_{vO_2}). \end{aligned} \quad 4.7$$

Levé strany těchto rovnic představují změny objemu  $CO_2$ , respektive  $O_2$  v tkáňovém kompartmentu. Změna objemu  $CO_2$  v tkáňovém prostoru je vypočítána vynásobením pevnou efektivní hodnotou objemu  $V_{TCO_2}$  oxidu uhličitého se změnou koncentrace  $\dot{C}_{vCO_2}$  oxidu uhličitého. Změna objemu  $O_2$  je vypočítána obdobně. Pravé strany rovnic popisují čisté objemové změny, pokud jde o metabolické produkce  $CO_2$  značené  $MR_{CO_2}$  a pokud je jeho odstranění popsáno jako čistá změna stavu koncentrace  $CO_2$  arteriální a žilní krve, označené  $C_{aCO_2}$  a  $C_{vCO_2}$ , pro krev procházející tkáni. Čistá změna objemu se vypočte vynásobením koncentrace tkáně s průtokem krve  $F_S$ . Analogické úvahy pro změnu objemu  $CO_2$  vedou k rovnici 4.7.

## 4.3 Mozkový kompartment

Mozkový kompartment je nutný pro možné sledování mozkového  $CO_2$ , který poskytuje vstup do hlavního kontroléru v mozku. Společně s centrální a periferní kontrolou tvoří řídicí systém dýchání.

V tomto modelu je mozková tkáň soustředěná do obecného prostoru. Bylo by snadné rozdělit obecné tkáně do prostoru mozkové tkáně a do prostoru nemozkové tkáně a rovněž rozdělit průtok krve  $F_S$  do mozkových a nemozkových krevních toků. Nicméně zde je potřebné využít pouze stopy  $CO_2$

mozku, které jsou potřebné jako vstup do centrálního ovládání ventilace. Což je popsáno následujícím vztahem:

$$V_{BCO_2} \dot{C}_{vBCO_2} = MR_{BCO_2} + F_B (C_{aCO_2} - C_{vBCO_2}) \quad 4.8$$

kde  $V_{BCO_2}$  označuje pevný efektivní objem  $CO_2$  prostoru mozkové tkáně,  $MR_{BCO_2}$  představuje metabolickou produkci  $CO_2$  mozku,  $F_B$  označuje průtok krve mozkem a  $\dot{C}_{vBCO_2}$  označuje koncentraci  $CO_2$  ve venózní krvi opouštějící prostor mozku. Tento vztah vyplývá analogicky ze vztahů hmotnostní bilance pro prostor obecné tkáně a z předpokladu, že koncentrace  $CO_2$  v mozkové tkáni je v rovnovážném stavu s venózní krví mozku. Což znamená:

$$C_{BCO_2} = C_{vBCO_2} \quad 4.9$$

kde  $C_{BCO_2}$  představuje koncentraci  $CO_2$  v mozkové tkáni. Vzhledem k tomu, že řádná funkce mozku je velmi důležitá, tak metabolická aktivita mozku a CBF mají tendenci být přísně regulovány a subsystém je do značné míry izolován od vnějších vlivů. Proto se předpokládá, že  $F_B$  je konstantní.

Toto zjednodušení je vhodné s výjimkou zvláštních podmínek, které může představovat nadměrná hyperkapnie (zvýšení parciálního tlaku  $CO_2$  v arteriální krvi). Modely pro závislosti CBF na  $CO_2$  (Fincham a Tehrani) mohou být zahrnuty do modelu spolu s rozdělením tkáňového prostoru na mozkovou a nemozkovou tkáň, pokud to vyžaduje úroveň modelování nebo fyziologických podmínek.

#### 4.4 Stavy zpoždění

Pro vytvoření bilanční rovnice hmotnosti se musí vzít v úvahu skutečnost, že arteriální a venózní koncentrace jsou přepravovány pomocí konečných krevních toků, což způsobuje zpoždění, které musí být zahrnuto do modelu a vyjádřeno rovnicemi. Tato zpoždění jsou znázorněny na Obr. 5.

Například v rovnici 4.11 je pokles koncentrace  $CO_2$  brán jako venózní krev procházející plicemi, kam přichází z tkáňového prostoru a vystupující jako koncentrace arteriální krve, která postupuje do prostoru tkáně. Výměna v plicích v čase  $t$  zahrnuje venózní krev, která byla v prostoru tkáně dříve, protože průtok krve musí dopravit venózní krev a koncentraci tkáně z tkáni prostoru do plic (což je konečný čas  $\tau_v > 0$ ). Proto se musí vyhodnotit  $C_{vCO_2}$  v 4.4 v čase  $t - \tau_v$ . Díky čemuž má žilně-arteriální  $CO_2$  spád v plicích tvar:

$$C_{vCO_2}(t - \tau_v) - C_{aCO_2}(t) \quad 4.10$$

Hodnota pro  $\tau_v$  závisí na průtoku krve  $F$  a na vaskulární geometrické cestě z plic do tkáni. Podobné úvahy se používají k začlenění dalších zpoždění, jak je znázorněno na Obr. 5, což vede k vytvoření následujících rovnic obsahujících zpoždění:

$$\begin{aligned} V_{ACO_2} \dot{C}_{aCO_2}(t) &= 863F_p \left( C_{vCO_2}(t - \tau_v) - C_{aCO_2}(t) \right) + \dot{V}_A (P_{iCO_2} - P_{aCO_2}(t)), \\ V_{AO_2} \dot{C}_{aO_2}(t) &= 863F_p \left( C_{vO_2}(t - \tau_v) - C_{aO_2}(t) \right) + \dot{V}_A (P_{iO_2} - P_{aO_2}(t)), \\ V_{TCO_2} \dot{C}_{vCO_2}(t) &= MR_{CO_2} + F_S (C_{aCO_2}(t - \tau_T) - C_{vCO_2}(t)), \end{aligned} \quad 4.11$$

$$V_{TO_2} \dot{C}_{vO_2}(t) = -MR_{O_2} + F_S(C_{aO_2}(t - \tau_T) - C_{vO_2}(t)),$$

$$V_{BCO_2} \dot{C}_{vBCO_2}(t) = MR_{BCO_2} + F_B(C_{aCO_2}(t - \tau_B) - C_{vBCO_2}(t)).$$

## 4.5 Empirická regulace rovnice

Z diskuze v kapitolách 3.2 a 3.3.2 je jasné, že existuje souvislost mezi  $CO_2$  a  $H^+$  v procesech kontrolujících ventilaci. Cesty, kterými  $CO_2$  a  $H^+$  ovlivňují stimulaci periferních a centrálních chemosenzorů jsou složité. Při modelování se mluví o vlivu  $CO_2$  na dýchání, přičemž se ve skutečnosti bere čistý efekt, kdy se vynechají detaily na chemické a buněčné úrovni.

Vztah popisující závislost minutové ventilace  $\dot{V}_E$  na  $P_{aCO_2}$ ,  $P_{aO_2}$  a  $P_{vBCO_2}$  je dán:

$$\dot{V}_E = G_p e^{-0.05P_{aO_2}} (P_{aCO_2} - I_p) + G_C (P_{vBCO_2} - \frac{MR_{BCO_2}}{K_{CO_2} F_B} - I_C) \quad 4.12$$

První člen popisuje vliv krevních plynů  $P_{a,CO_2}$  a  $P_{a,O_2}$  na dýchání, které jsou snímány pomocí periferních senzorů umístěných v krční tepně. Tento efekt bude brán jako periferní řízení ( $\dot{V}_P$ ). Druhý člen popisuje vliv  $P_{vBCO_2}$  na dýchání a představuje hlavní řízení ( $\dot{V}_C$ ).

V rovnici je zobrazeno i dopravní zpoždění  $\tau_p$  mezi plícemi a periferní smyčkou. Parametry  $G_C$  a  $G_p$  představují periferní a centrální zisky regulátoru, kdy tyto zisky ovlivňují citlivost řídicího systému na změny v senzorických informacích poskytnutých periferními a centrálními dýchacími senzory. Parametry  $I_C$  a  $I_p$  značí prahové hodnoty tak, aby se příslušné ventilační podmínky staly nulové, pokud množství klesne pod tyto prahové hodnoty. Ventilační účinky mrtvého prostoru mohou být tvořeny definováním následujícího vztahu:

$$\dot{V}_A = E_F \dot{V}_E \quad 4.13$$

kde  $\dot{V}_A$  je alveolární ventilace, která představuje objem vzduchu podílející se na efektivní výměně plynů, a  $E_F$  je konstanta menší než 1. Díky tomu je celková minutová ventilace snížena na základě stanovení procenta mrtvého prostoru, který při modelování projeví změnu ventilace jako změnu rychlosti dýchání. To v podstatě znamená snížení rozsahu v kontrolních ziscích  $G_C$  a  $G_p$ , což je rozumné, protože mrtvý prostor snižuje účinnost dýchání (např. Batzel a Tran, 2000). Druhý způsob, jak vysvětlit mrtvý prostor, je popsán následovně:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_E - \dot{V}_D \quad 4.14$$

V této souvislosti se pevné množství  $\dot{V}_D$  odečte od  $\dot{V}_E$ . Vzhledem k tomu, že představuje fixní mrtvý prostor nezávislý na zvýšení či snížení  $\dot{V}_E$ , vztah vyjadřuje, že se mění se změnou hloubky dýchání. Výše uvedené vztahy popisují základní funkce respiračního systému.

Alternativní vzorce mohou být použity k upřesnění těchto funkcí. Například je možné odvodit model dýchání, který mění svou celkovou minutovou ventilaci, rychlost i hloubku dýchání, což je nejčastější případ u člověka. Využitý vzorec, který je uveden od Severinghause (1979), se týká  $P_{aO_2}$  a saturace  $O_2$ .

$$S_{aO_2} = 100(1 - 2.4e^{-0.05P_{aO_2}}) \quad 4.15$$

Může se týkat nasycení  $O_2$  dýchání pomocí následujícího vzorce, který rovněž zahrnuje malé pevné periferní jednotky na 100% nasycení:

$$\begin{aligned} \dot{V}_E = G_p \left( 102.4 - S_{aO_2}(t - \tau_p) \right) \max(0, P_{aCO_2}(t - \tau_p) - I_p) \\ + G_C \max \left( 0, P_{vBCO_2}(t) - \frac{MR_{BCO_2}}{K_{CO_2} F_B} - I_C \right) \end{aligned} \quad 4.16$$

Je zřejmé, že ve zmíněném vzorci je hodnota parametru regulace zesílení  $G_p$ , která musí být upravena z již zmíněného vztahu 4.12, který se využije v simulaci. Tyto regulátory představují kompromis mezi požadavkem dostatečné složitosti, která je využita pro znázornění důležitých vlastností řídicího systému, a omezení, aby byly regulátory dostatečně jednoduché pro analytické zpracování.



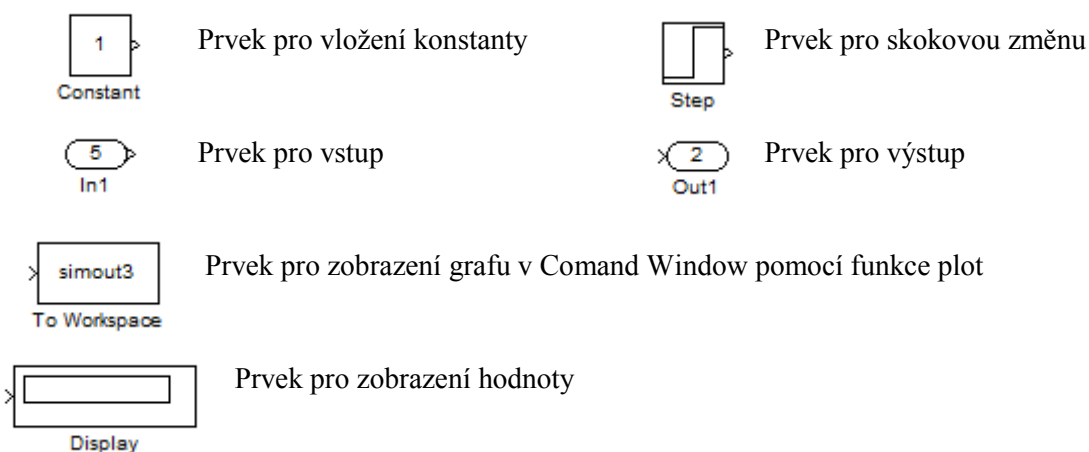
## 5. Simulační model respiračního systému

Simulační model byl vytvořen podle kompartmentového schématu respiračního systému na Matematický model respiračního systému. Jednotlivé kompartmenty představující základní části, kde dochází k výměně krevních plynů, byly sestaveny na základě rovnic zmíněných u každého kompartmentu – plíce, mozek a tělní tkáň. Dále jsou zde zahrnuty 4 bloky dopravního zpoždění, které představují zpoždění, ke kterým dochází při průchodu plynů mezi jednotlivými částmi systému a také regulátor, který byl sestaven na základě empirické regulační rovnice.

### 5.1 Prvky využití v Simulinku

Jako simulační prostředí bylo využito prostředí Simulinku v Matlabu. V této kapitole budou popsány jednotlivé prvky, které se využily při vytvoření simulačního modelu a jsou brány z literatury [7].

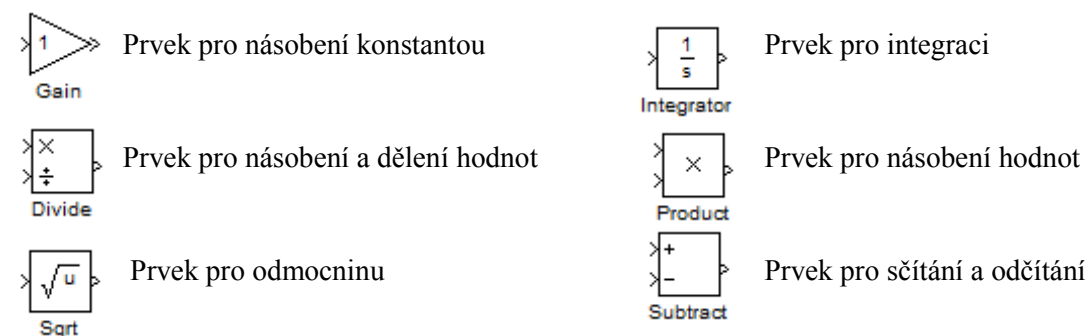
#### 5.1.1 Prvky pro vstupy a výstupy:

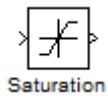


#### 5.1.2 Prvky pro směrování signálu

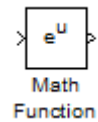


#### 5.1.3 Prvky pro matematické funkce

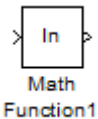




Prvek pro omezení hodnoty horní a dolní mezí

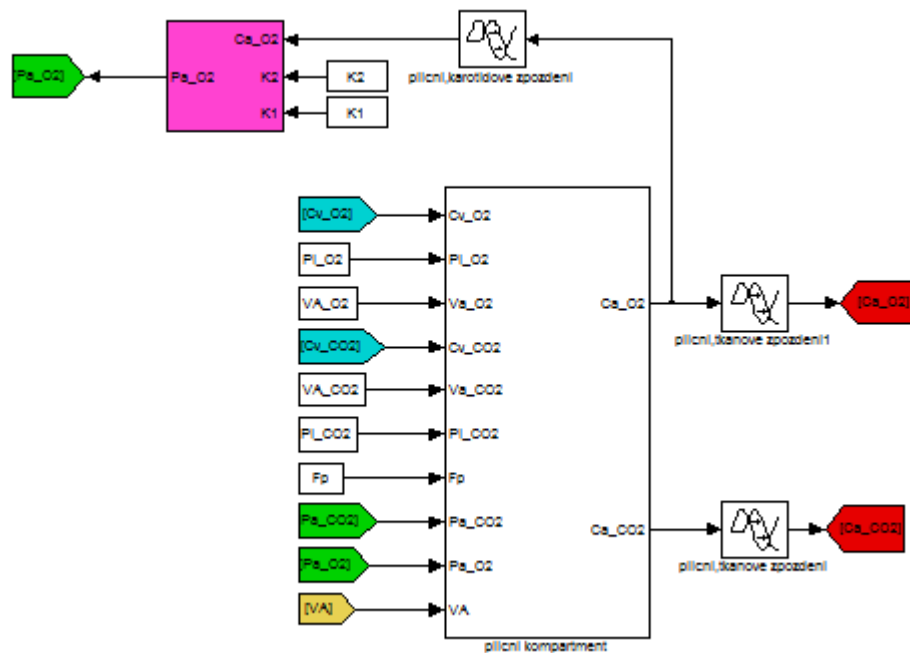


Prvek pro převedení vstupu na exponenciální hodnotu



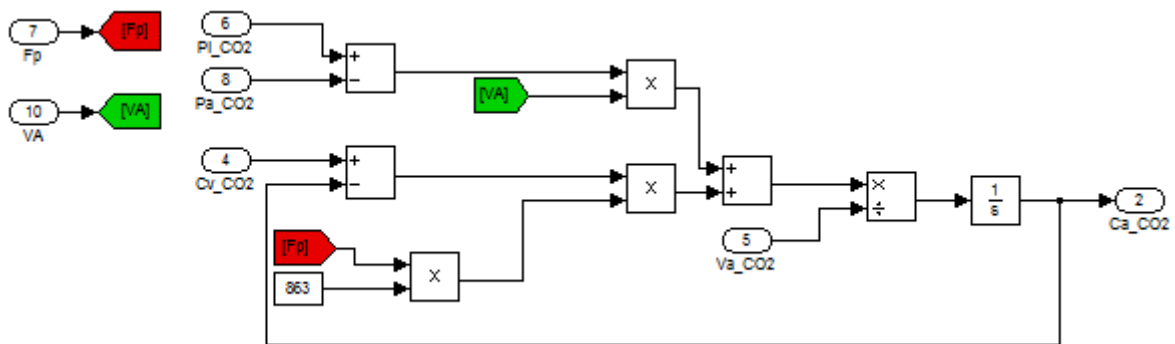
Prvek pro přepočítání vstupní hodnoty logaritmickou funkcí

## 5.2 Plicní kompartment

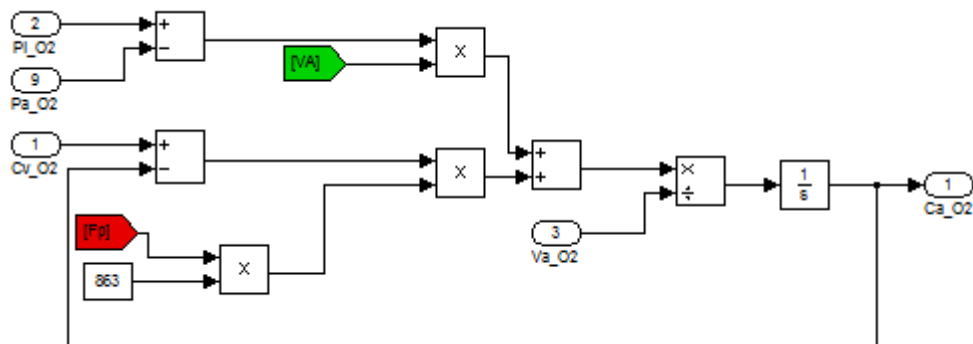


Obr. 6: Blok plicního kompartmentu a blok přepočtu koncentrace  $O_2$  na tlak  $O_2$

Do plicního kompartmentu vstupují konstantní hodnoty, které představují krevní průtok, plicní objemy plynů a parciální tlaky plynů v nadechnutém a vydechnutém vzduchu. Dále zde vstupují proměnné hodnoty, které představují koncentrace krevních plynů ve venózní krvi, alveolární ventilace a parciální tlaky krevních plynů v arteriální krvi. Z plicního kompartmentu vystupují koncentrace krevních plynů v arteriální krvi, které následně vstupují do tkáňového kompartmentu a do bloků přepočtů koncentrací na parciální tlaky obou krevních plynů. Krevní plyny při průchodu mezi jednotlivými částmi systému procházejí přes bloky zpoždění. Plicní-tkáňové zpoždění je nastaveno na 0,33 min a plicní-karotidové zpoždění je nastaveno na 0,13 min.



Obr. 7: Blokové schéma plicního kompartmentu zahrnujícího  $CO_2$



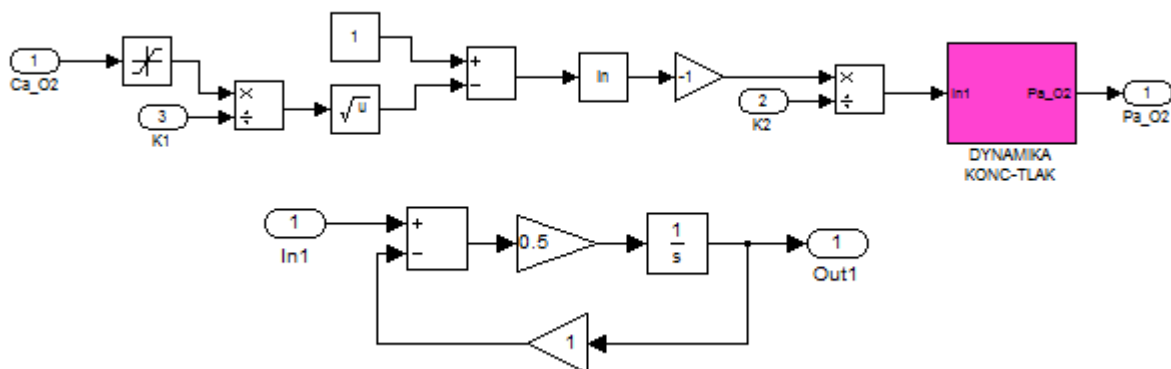
Obr. 8: Blokové schéma plicního kompartmentu zahrnujícího  $O_2$

Blokové schémata na Obr. 7 a Obr. 8 byla vytvořena na základě následujících rovnic 4.4:

$$V_{ACO_2} \dot{C}_{aco_2} = 863F_p(C_{vCO_2} - C_{aco_2}) + \dot{V}_A(C_{iCO_2} - P_{aco_2}),$$

$$V_{AO_2} \dot{C}_{ao_2} = 863F_p(C_{vO_2} - C_{ao_2}) + \dot{V}_A(C_{iO_2} - P_{ao_2}).$$

### 5.3 Blok přepočtu koncentrace $O_2$ na tlak



Obr. 9: Blokové schéma přepočtu s blokem úpravy dynamiky přepočtu, k čemuž se využila soustava 1. řádu

Soustava 1. řádu se použila z důvodu opatření, které respektuje fyzikální skutečnost, že při skokové změně koncentrace nedochází ke skokové změně tlaku, ale tento děj je z hlediska dynamiky aproximován exponenciálním průběhem s určitou časovou konstantou.

Schéma na Obr. 9 vyjadřuje přepočtení koncentrace  $O_2$  vycházejícího z plicního kompartmentu na tlak  $O_2$  vcházejícího do regulátoru, které bylo vytvořeno na základě následující rovnice 5.1. Tato rovnice byla upravena do tvaru vyjadřující neznámou  $Pa_{O_2}$ .

$$Ca_{O_2} = K_1(1 - e^{-K_2 Pa_{O_2}})^2 \quad 5.1$$

Po osamostatnění proměnné  $Pa_{O_2}$  vycházejí 2 možnosti řešení:

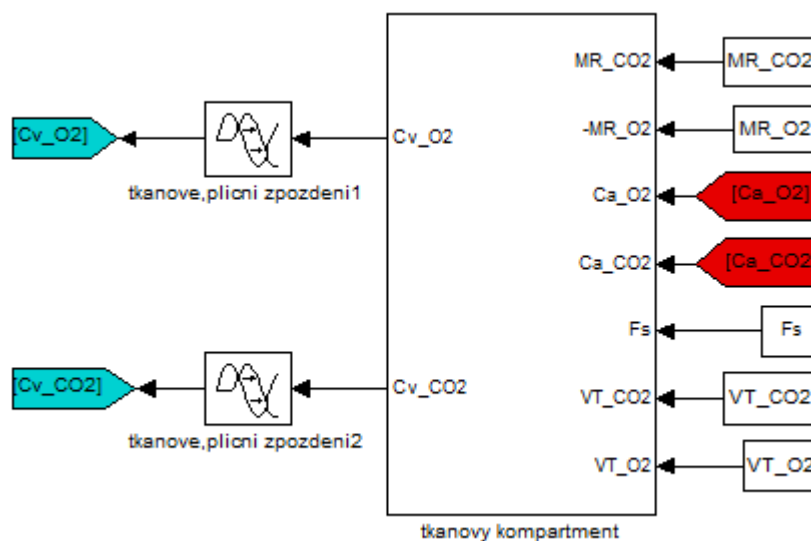
$$Pa_{O_2} = \frac{-\ln\left(1 + \sqrt{\frac{Ca_{O_2}}{K_1}}\right)}{K_2} \quad 5.2$$

$$Pa_{O_2} = \frac{-\ln\left(1 - \sqrt{\frac{Ca_{O_2}}{K_1}}\right)}{K_2} \quad 5.3$$

Z fyzikálního hlediska je možné vzít pouze 2. možnost řešení. První možnost řešení je nevhodující z hlediska záporné hodnoty ve výsledku.

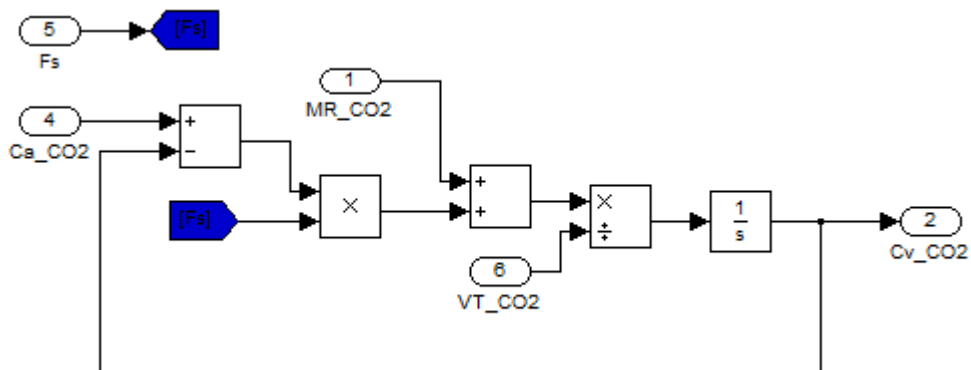
Vytvořené schéma zahrnuje prvek *Saturation*, který je vytvořený z důvodu omezení hodnoty koncentrace kyslíku v arteriální krvi  $Ca_{O_2}$ , která by neměla přesáhnout hodnotu  $K_1$ , což je konstanta pro  $O_2$  disociační křivky. Tato konstanta má hodnotu 0,2, proto byla saturace nastavena na hodnotu 0,199.

## 5.4 Tkáňový kompartment

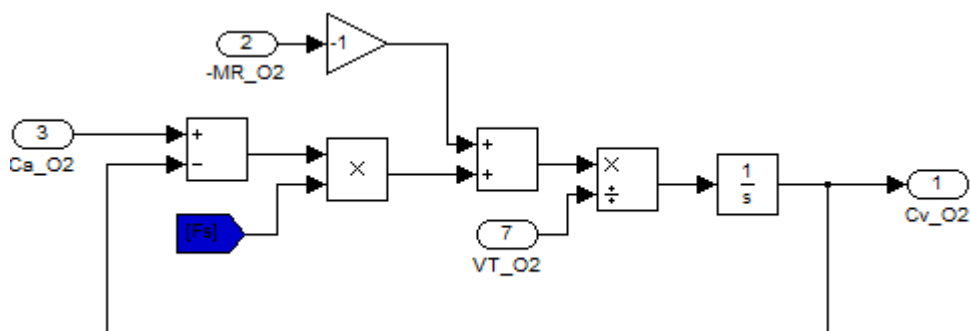


Obr. 10: Blok tkáňového kompartmentu

Do bloku tkáňového kompartmentu vstupují konstantní hodnoty, které představují krevní průtok, plicní objemy a metabolické produkce krevních plynů. Dále zde vstupují proměnné hodnoty, které představují koncentrace krevních plynů v arteriální krvi. Z bloku vycházejí koncentrace  $O_2$  a  $CO_2$  ve venózní krvi, které vstupují do prvku tkáňově-plicního zpoždění, které je nastaveno na 0,56 min a z něhož následně vcházejí do plicního kompartmentu.



Obr. 11: Blokové schéma tkáňového kompartmentu zahrnujícího  $CO_2$



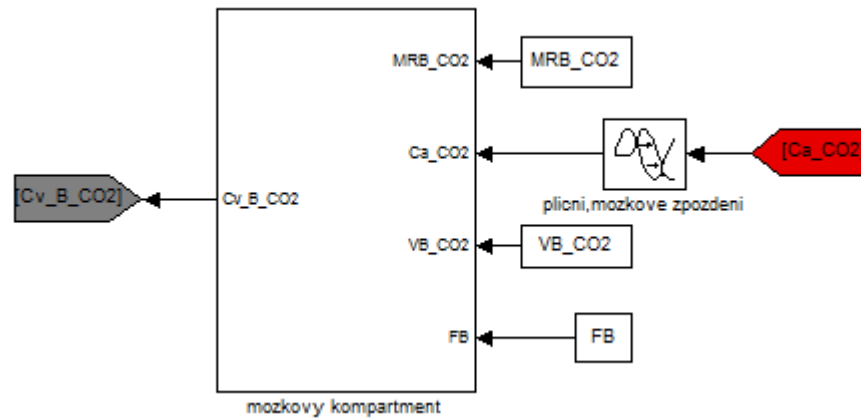
Obr. 12: Blokové schéma tkáňového kompartmentu zahrnujícího  $O_2$

Blokové schémata na Obr. 11 a Obr. 12 byly vytvořené na základě rovnic 4.7:

$$V_{TCO_2} \dot{C}_{vCO_2} = MR_{CO_2} + F_S(C_{aCO_2} - C_{vCO_2}),$$

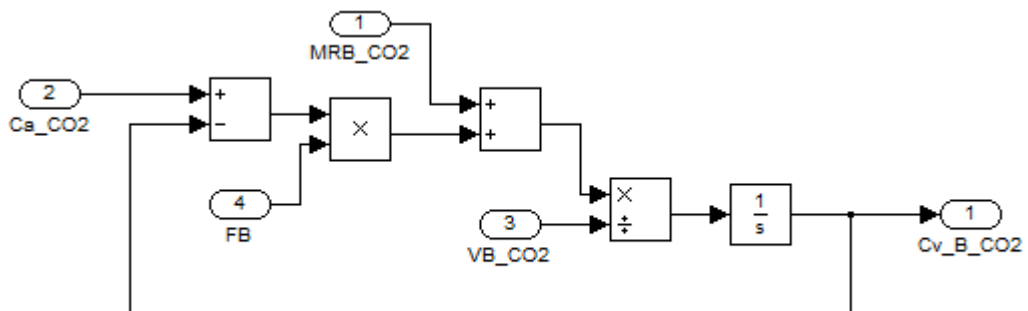
$$V_{TO_2} \dot{C}_{vO_2} = -MR_{O_2} + F_S(C_{aO_2} - C_{vO_2}).$$

## 5.5 Mozkový kompartment



Obr. 13: Blok mozkového kompartmentu

Do bloku mozkového kompartmentu vchází proměnná hodnota koncentrace  $CO_2$  v arteriální krvi, která vychází z plicního kompartmentu a prochází přes prvek plicní-mozkové zpoždění, které je nastaveno na 0,14 min. Dále do něj vstupují konstantní hodnoty představující krevní průtok, metabolický produkt a plicní objem  $CO_2$ . Vycházející koncentrace  $CO_2$  ve venózní krvi mozkové tkáně je přepočtena na tlak, který následně vchází do regulátoru.

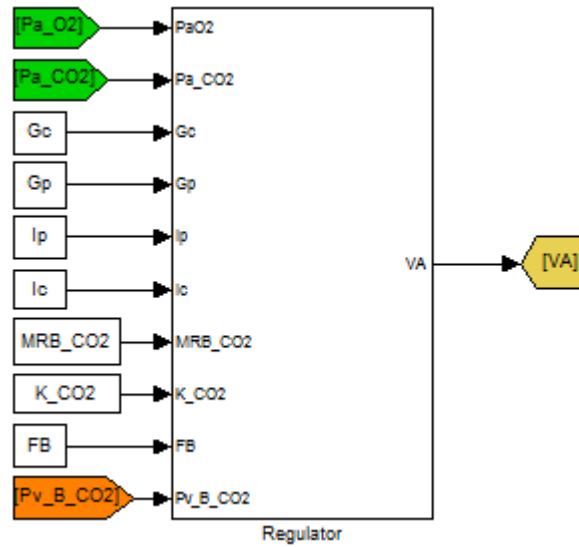


Obr. 14: Blokové schéma mozkového kompartmentu zahrnujícího  $CO_2$

Blokové schéma bylo vytvořeno na základě rovnice 4.8:

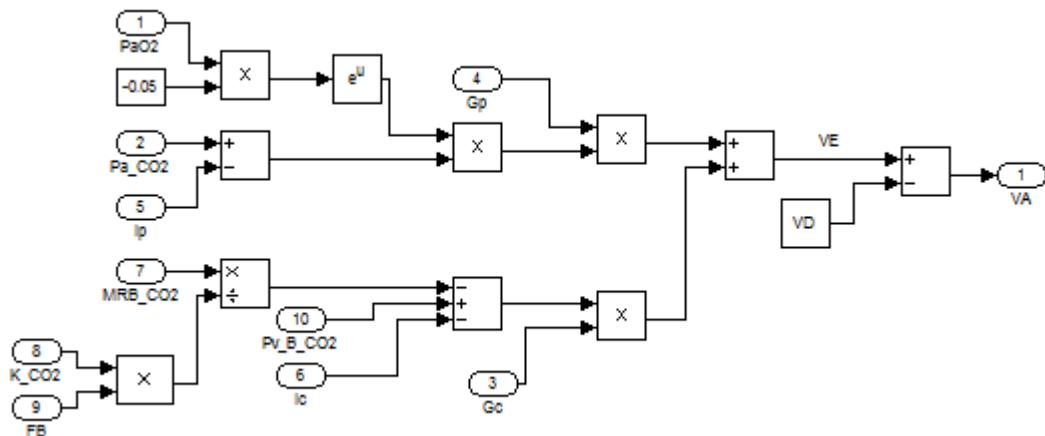
$$V_{BCO_2} \dot{C}_{vBCO_2} = MR_{BCO_2} + F_B (C_{aCO_2} - C_{vBCO_2}).$$

## 5.6 Regulátor



Obr. 15: Blok regulátoru

Do bloku regulátoru na Obr. 15 vchází proměnné hodnoty tlaků  $CO_2$  z mozkového kompartmentu a plicního kompartmentu a tlak  $O_2$  z plicního kompartmentu. I zde vstupují konstantní hodnoty, mezi které patří krevní průtok, metabolická produkce  $CO_2$ , konstanty periferní a centrální kontroly minutové ventilace, konstanta fyziologické sklonu  $CO_2$  disociační křivky a konstanty periferního a centrálního zisku. Regulátor zahrnuje výpočet hodnoty  $\dot{V}_E$ , která představuje minutovou ventilaci. Z této hodnoty je pomocí odečtené hodnoty ventilace mrtvého prostoru  $\dot{V}_D$  vypočtena alveolární ventilace  $\dot{V}_A$ , která vystupuje z bloku regulátoru a pokračuje do plicního kompartmentu opět přes prvek zpoždění.

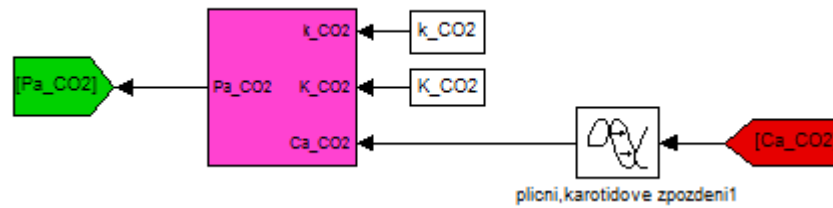


Obr. 16: Blokové schéma regulátoru

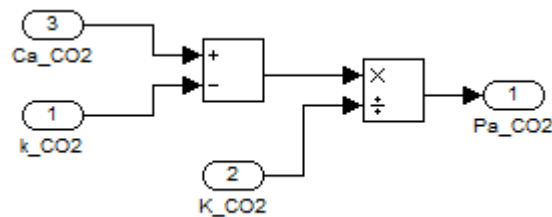
Blokové schéma regulátoru bylo vytvořeno na základě empirické rovnice 4.12

$$\dot{V}_E = G_p e^{-0.05 P_{aO_2}} (P_{aCO_2} - I_p) + G_c \left( P_{vBCO_2} - \frac{MR_{BCO_2}}{K_{CO_2} F_B} - I_c \right).$$

## 5.7 Blok přepočtu koncentrace $CO_2$ na tlak $CO_2$



Obr. 17: Blok přepočtu arteriální koncentrace  $CO_2$  vycházející z plicního kompartmentu na arteriální tlak  $CO_2$  vcházející do regulátoru



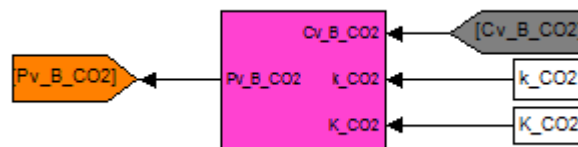
Obr. 18: Blokové schéma přepočtu koncentrace  $CO_2$  na tlak

Schéma bloku přepočtu zobrazena na Obr. 18 bylo vytvořeno podle následující rovnice:

$$Ca_{CO_2} = K_{CO_2} Pa_{CO_2} + k_{CO_2} \quad 5.4$$

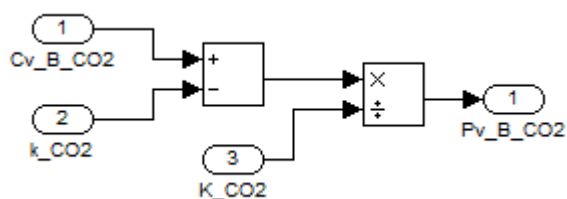
Kde  $Ca_{CO_2}$  představuje koncentraci  $CO_2$  v arteriální krvi,  $K_{CO_2}$  představuje fyziologický sklon  $CO_2$  disociační křivky,  $Pa_{CO_2}$  představuje parciální tlak  $CO_2$  v arteriální krvi a  $k_{CO_2}$  představuje konstantu fyziologického  $CO_2$  disociační křivky.

I zde je možné vidět, že koncentrace  $CO_2$  nejprve vchází do prvku plicní-karotidového zpoždění, které je nastaveno stejně jako u kyslíku na 0,13 min a poté dále pokračuje do bloku přepočtu.



Obr. 19: Blok přepočtu koncentrace  $CO_2$  vycházející z mozkového kompartmentu na tlak  $CO_2$  vcházejícího do regulátoru





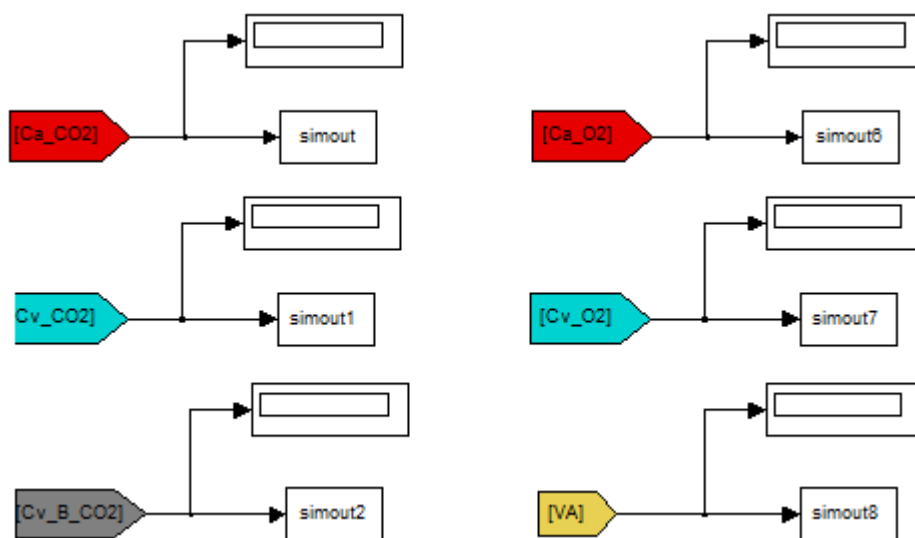
Obr. 20: Blokové schéma přepočtu koncentrace

Blokové schéma bylo vytvořeno podle následující rovnice:

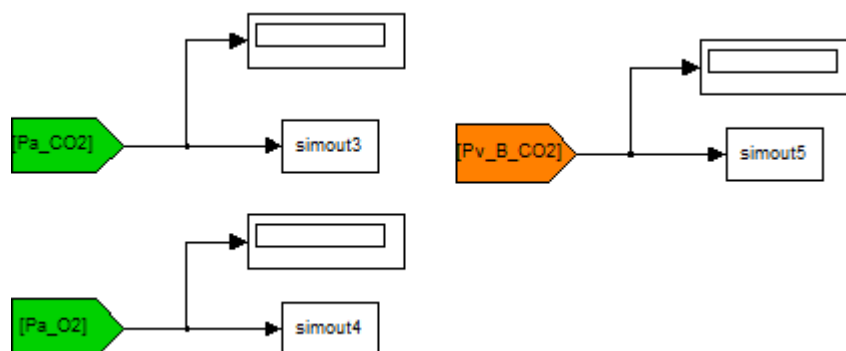
$$CvB_{CO_2} = K_{CO_2}PvB_{CO_2} + k_{CO_2} \quad 5.5$$

Kde  $CvB_{CO_2}$  představuje koncentraci  $CO_2$  v krvi mozkové tkáně,  $K_{CO_2}$  představuje fyziologický sklon  $CO_2$  disociační křivky,  $PvB_{CO_2}$  představuje parciální tlak  $CO_2$  v krvi mozkové tkáně a  $k_{CO_2}$  představuje konstantu fyziologického  $CO_2$  disociační křivky.

## 5.8 Zobrazení výsledků a grafů



Obr. 21: Zobrazení hodnot a průběhů koncentrace krevních plynů a alveolární ventilace, která se využije u 2. případové studie



Obr. 22: Zobrazení hodnot a průběhů parciálních tlaků krevních plynů

## 5.9 Parametry a počáteční hodnoty pro simulaci respiračního systému

### 5.9.1 Hodnoty pro bloky přepočtů

Tabulka 1: Konstanty pro přepočtené vztahy

Parametr	Hodnota	Jednotka
$K_{CO_2}$	0.244	l/mmHg
$k_{CO_2}$	0.0057	l
$K_1$	0.2	l
$K_2$	0.05	mmHg

### 5.9.2 Regulátor a mozkový kompartment

Tabulka 2: Parametry pro regulátor a mozkový kompartment

Parametr	Hodnota	Jednotka
$G_P$	30.24	l/(min.mmHg)
$I_C$	35.5	mmHg
$I_P$	35.5	mmHg
$F_P$	6.0	l/min
$G_C$	1.5	l/(min.mmHg)
$MR_{BCO_2}$	0.031	l/min
$F_B$	0.5	l/min
$V_{BCO_2}$	0.9	l

### 5.9.3 Plicní kompartment

Tabulka 3: Parametry pro plicní kompartment

Parametr	Hodnota	Jednotka
$F_p$	6	l/min
$P_{iCO_2}$	0.0	mmHg
$P_{iO_2}$	150	mmHg
$V_{aCO_2}$	3.2	l
$V_{aO_2}$	2.5	l

### 5.9.4 Tkáňový kompartment

Tabulka 4: Parametry pro tkáňový kompartment

Parametr	Hodnota	Jednotka
$MR_{CO_2}$	0.22	l/min
$MR_{O_2}$	0.27	l/min
$V_{TCO_2}$	15.0	l
$V_{TO_2}$	6.0	l
$F_S$	6.0	l/min

### 5.9.5 Počáteční hodnoty koncentrací a parciálních tlaků

Tabulka 5: Počáteční hodnoty koncentrací a parciálních tlaků

Proměnná	Počáteční hodnota	Jednotka
$C_{aCO_2}$	0,493	mmol/l
$C_{aO_2}$	0,197	mmol/l
$C_{vCO_2}$	0,535	mmol/l
$C_{vO_2}$	0,147	mmol/l
$C_{vBCO_2}$	0,556	mmol/l
$P_{aCO_2}$		mmHg
$P_{aO_2}$	95	mmHg
$P_{vBCO_2}$		mmHg

### 5.10 Zobrazení průběhů jednotlivých proměnných

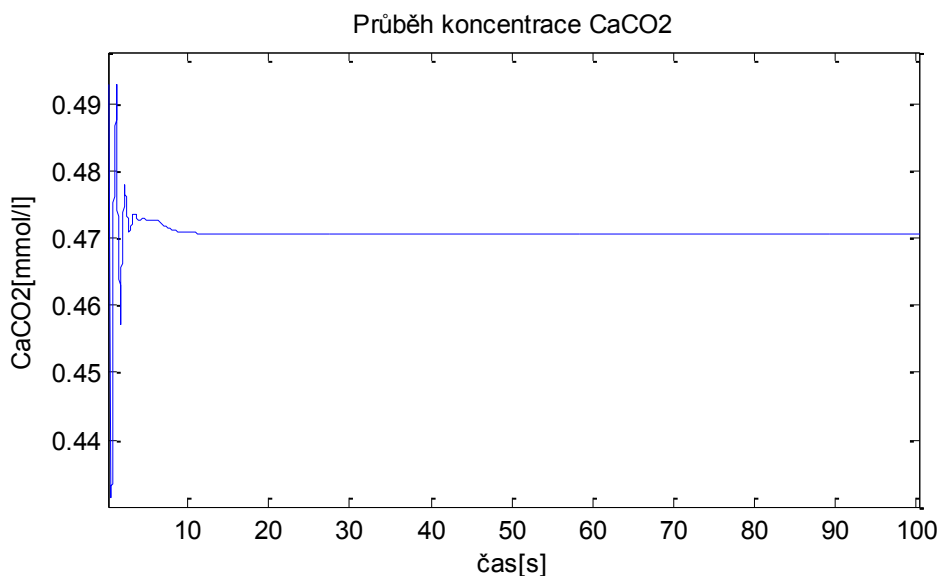
Simulace je spuštěná ve skriptu: `Respiracni_system`. Před spuštěním simulace je důležité nahrát hodnoty pomocí skriptu: `Vstupni_hodnoty`.

Pro zobrazení průběhů jednotlivých výstupů se využijí prvky *Simout*, na které jsou výstupy jednotlivých proměnných vedeny. K přesnému určení ustálené hodnoty daných proměnných se využijí prvky *Display*. Výstupy jsou zobrazeny na Obr. 21 a na Obr. 22. V prostředí M-file programu Matlab&Simulink, konkrétně spuštěním skriptu: `Vystupni_prubehy` je poté možné vykreslit grafy pomocí funkce `plot`.

K simulaci se využily parametry z kapitoly 5.9. Průběhy na následujících obrázcích znázorňují ustálené stavy, kdy se v modelu nevyskytují žádné poruchy. Zákmity na začátku průběhů jsou způsobeny tím, že počáteční hodnoty pro simulaci nejsou (a ani nemohou být) zadány zcela přesně.

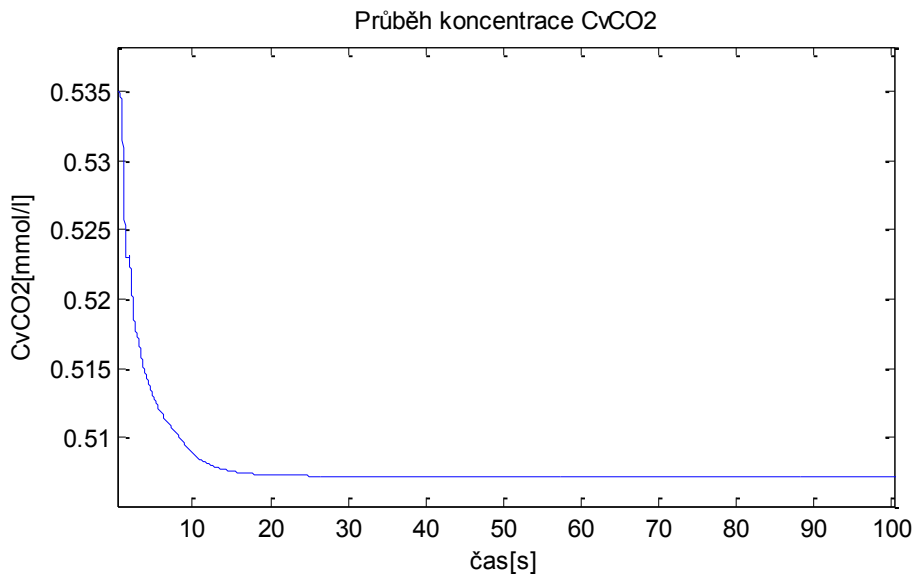
Vzhledem k tomu, že grafy vycházejí z určitých počátečních hodnot, byly simulovány po dobu 200 s, aby se jednotlivé hodnoty ustálily a bylo možné je z grafů odečíst. Díky tomu, že ustálené hodnoty se v grafu objevují už v dřívějším čase, využilo se pro vykreslení cca 100 s.

### 5.10.1 Zobrazení průběhů koncentrací krevních plynů



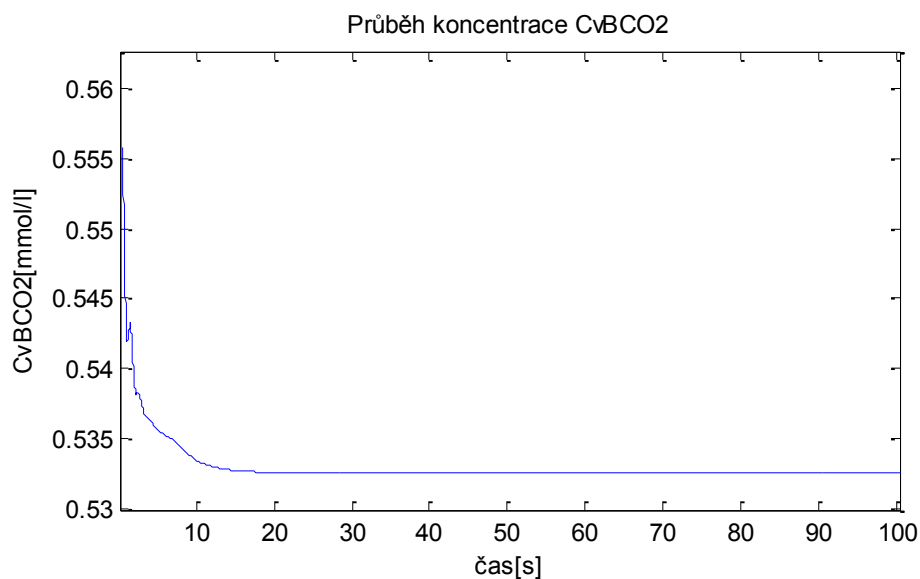
Obr. 23: Průběh koncentrace CO<sub>2</sub> v arteriální krvi

Na Obr. 23 je zachycený průběh koncentrace oxidu uhličitého v arteriální krvi, která vychází z plicního kompartmentu. Tento průběh představuje koncentrace CO<sub>2</sub>, která v krvi zůstává po jeho vyloučení z plic a je následně zavedena krevním průtokem do tkáňového kompartmentu. Ustálená hodnota se pohybuje okolo 0,47 mmol/l. Přesnější hodnota bude odečtena z prvku *Display*.



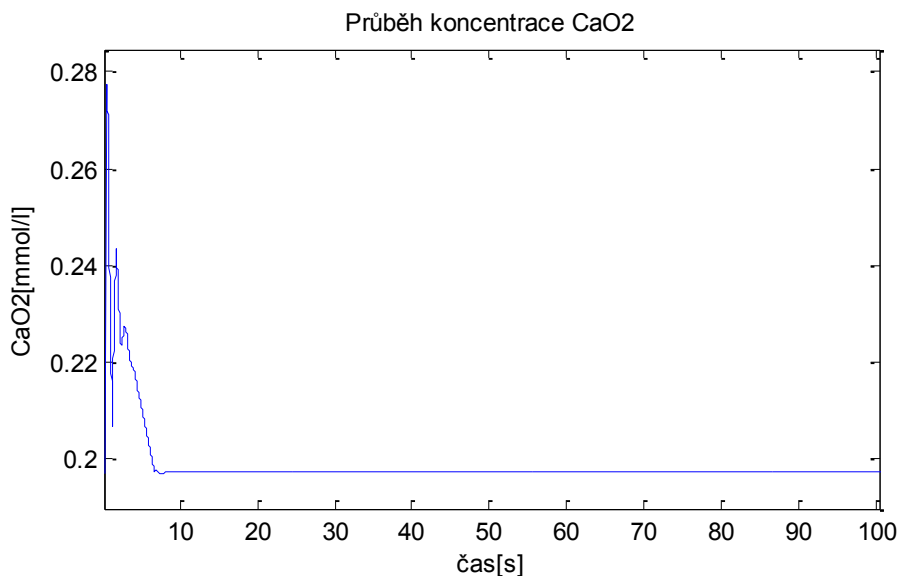
Obr. 24: Průběh koncentrace CO<sub>2</sub> ve venózní krvi

Na Obr. 24 je znázorněný průběh koncentrace CO<sub>2</sub> ve venózní krvi, která vystupuje z tkáňového kompartmentu a vchází do plicního kompartmentu. Ustálená hodnota se pohybuje okolo 0,505 mmol/l. Přesnější hodnota bude opět odečtena z prvku *Display*.



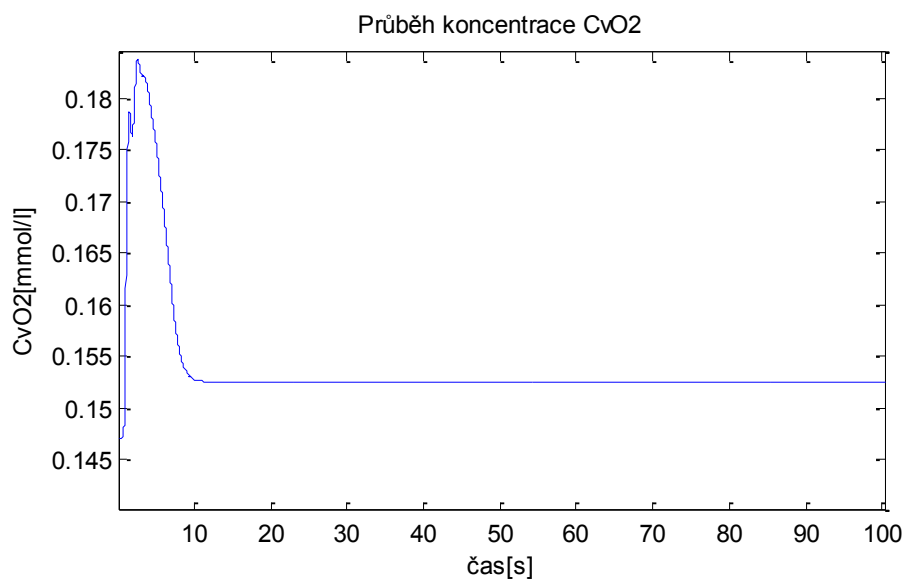
Obr. 25: Průběh koncentrace  $CO_2$  ve venózní krvi mozkové tkáně

Na Obr. 25 je zobrazený průběh koncentrace  $CO_2$  ve venózní krvi mozkové tkáně. Tato koncentrace je po výstupu z mozkového kompartmentu přepočtena na hodnotu parciálního tlaku  $CO_2$ , který dále vstupuje do regulátoru. Ustálená hodnota odpovídá zhruba 0.530 mmol/l, kdy přesnější hodnota bude odečtena z prvku *Display*.



Obr. 26: Průběh koncentrace  $O_2$  v arteriální krvi

Na Obr. 26 je zobrazený průběh koncentrace  $O_2$  v arteriální krvi, který vystupuje z plicního kompartmentu a dále vstupuje do tkáňového kompartmentu. Ustálená hodnota této koncentrace je zhruba 0,2 mmol/l, kdy se přesnější hodnota opět odečte pomocí prvku *Display*.

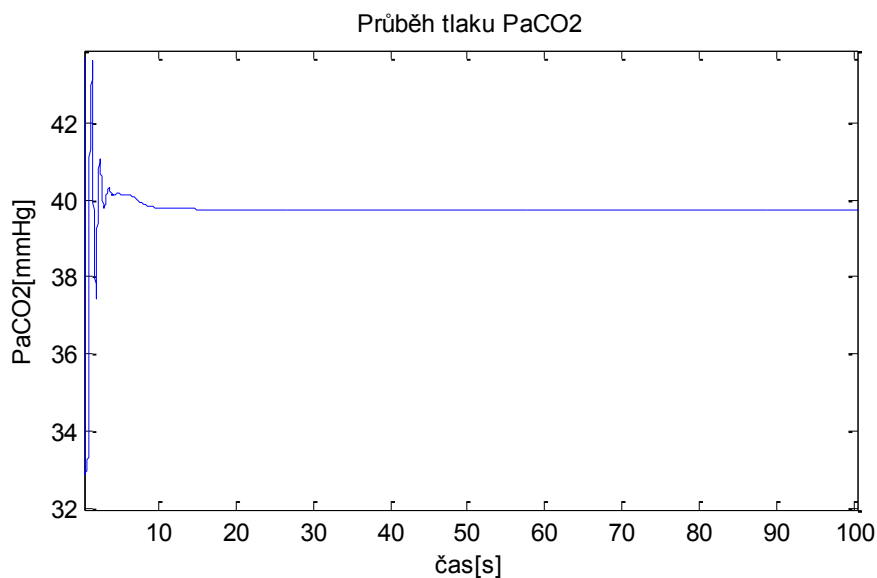


Obr. 27: Průběh koncentrace  $O_2$  ve venózní krvi

Na Obr. 27 je zobrazený průběh koncentrace kyslíku ve venózní krvi, který vystupuje z tkáňového kompartmentu a vstupuje do plicního kompartmentu. Ustálená hodnota je zhruba 0,15 mmol/l. Přesná ustálená se odečte z prvku *Display*.

### 5.10.2 Zobrazení průběhů parciálních tlaků krevních plynů

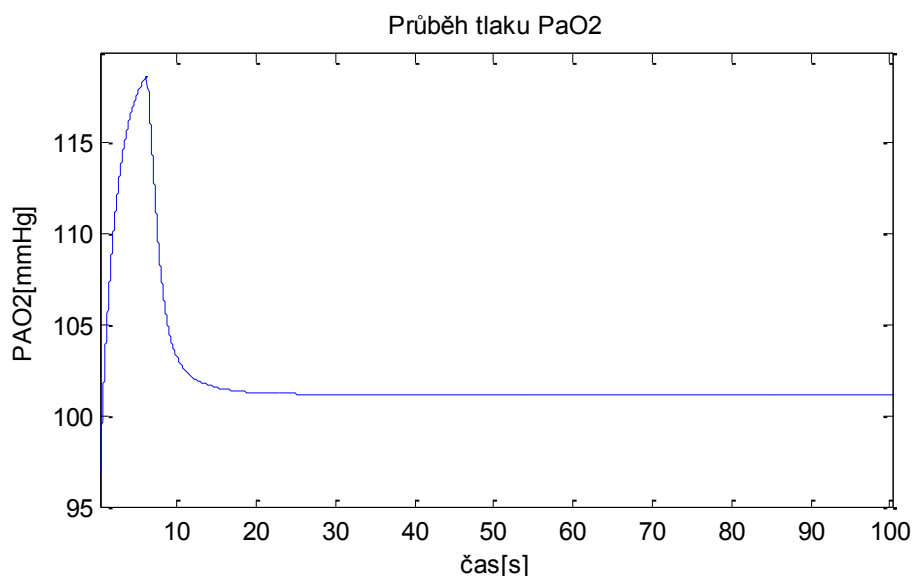
Parciální tlaky krevních plynů se sledují z toho důvodu, že se podílejí na výměně těchto krevních plynů. Rozdíly těchto tlaků jsou hnací silou výměny krevních plynů mezi alveolárním prostorem a erytrocyty v kapilární krvi plic.



Obr. 28: Průběh parciálního tlaku  $CO_2$  vystupujícího z plic

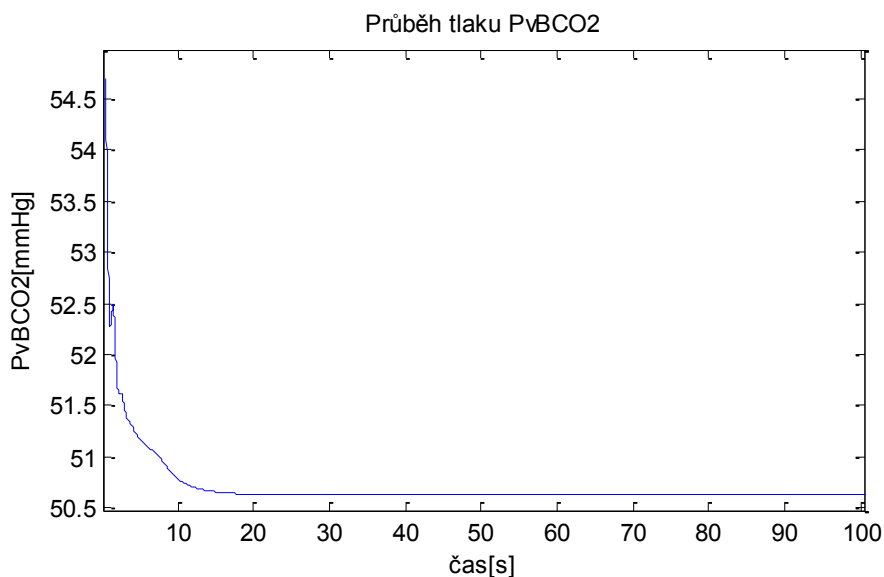
Na Obr. 28 je zobrazený průběh parciálního tlaku  $CO_2$  arteriální krve. Vzhledem k tomu, že z plicního kompartmentu vystupovala hodnota koncentrace  $CO_2$ , bylo důležité tuto hodnotu přepočítat

na parciální tlak. Tento přepočít je zmíněn v kapitole 5.7. Hodnota toho tlaku odpovídá zhruba 40 mmHg. Přesnější hodnota bude odečtena z prvku *Display*.



Obr. 29: Průběh parciálního tlaku  $O_2$  vystupujícího z plic

Průběh parciálního tlaku kyslíku na Obr. 29 byl opět získán díky přepočtu. Z plicního kompartmentu vycházela hodnota koncentrace  $O_2$  v arteriální krvi, která byla následně přepočtena na hodnotu tlaku a to v kapitole 5.3. Z grafu je možné odečíst tlak odpovídající zhruba 100 mmHg.



Obr. 30: Průběh parciálního tlaku  $CO_2$  vystupujícího z mozkové tkáně

Průběh parciálního tlaku  $CO_2$  je získán pomocí přepočtu koncentrace vycházející z mozkového kompartmentu. V bloku regulátoru se počítá totiž s hodnotou tlaku. Tento přepočít je uvedený v kapitole 5.7. Hodnota parciálního tlaku odpovídá zhruba 51 mmHg. Přesná hodnota bude odečtena opět pomocí prvku *Display*.

## 6. Analýza vytvořeného modelu

### 6.1 Adekvátnost modelu v ustáleném stavu

Jak už bylo zmíněno, model respiračního systému byl testován po dobu 200 s, aby došlo k ustálení sledovaných hodnot, které vycházely z počátečních stavů. Tyto ustálené hodnoty proměnných bylo možné přibližně odečíst z grafů nebo je získat odečtením z prvku *Display*.

Jelikož kompartmenty využívaly k výpočtu integrátory, bylo nutné nastavit jejich počáteční podmínky, které jsou nastavené u všech koncentrací krevních plynů a parciálního tlaku kyslíku. K vytvoření modelu byly využité parametry a počáteční hodnoty z kapitoly 5.9. Tyto počáteční hodnoty odpovídají zadaným ustáleným hodnotám v Tabulka 6. Kvůli skutečnosti, že model regulátoru obsahuje exponenciální funkci, je i multikompartmentový model nelineární jako celek, u něhož se sleduje průběh 8 proměnných, které představují parciální tlaky a koncentrace krevních plynů, které vystupují a vstupují do jednotlivých kompartmentů.

Tabulka 6: Hodnoty koncentrací a parciálních tlaků

Proměnná	Zadaná ustálená hodnota	Simulovaná ustálená hodnota	Jednotka
$C_{aCO_2}$	0,493	0,4705	mmol/l
$C_{aO_2}$	0,197	0,1975	mmol/l
$C_{vCO_2}$	0,535	0,5072	mmol/l
$C_{vO_2}$	0,147	0,1525	mmol/l
$C_{vBCO_2}$	0,556	0,5325	mmol/l
$P_{aCO_2}$		39,74	mmHg
$P_{aO_2}$	95	101,2	mmHg
$P_{vBCO_2}$		50,62	mmHg

### 6.2 Vliv velikosti kroku na rychlost a přesnost simulace

Solver options

Type: Variable-step Solver: ode15s (stiff/NDF)

Max step size: 0.5 Relative tolerance: 1e-3

Min step size: auto Absolute tolerance: auto

Initial step size: auto Shape preservation: Disable All

Solver reset method: Fast Maximum order: 5

Number of consecutive min steps: 1

Solver Jacobian method: auto

Obr. 31: Nastavení parametrů simulace: velikost kroku

Pomocí nastavení parametru *Max step size* je možné ovlivňovat velikost kroku probíhající simulace. Čím větší velikost kroku se zadá, tím rychleji simulace proběhne. Původní velikost byla nastavena na 0,02, kdy bylo možné vidět, že simulace nějakou dobu trvá. Po snížení této hodnoty



na 0,001 simulace trvalo podstatně delší dobu. Po zvýšení této hodnoty na 0,5 byla simulace provedena téměř hned.

Velikost kroku má zanedbatelný vliv na přesnost modelu. Při vyzkoušení kroků 0,001 a 0,5 a 1 nebyly patrné žádné změny. Pro zajímavost byly kroky zvětšeny i na hodnoty 5 a 10, kdy se projevil nepatrný vliv u 2 proměnných, kdy došlo k ovlivnění hodnoty na místě tisícín, což je zanedbatelná změna.

### **6.3 Případové studie**

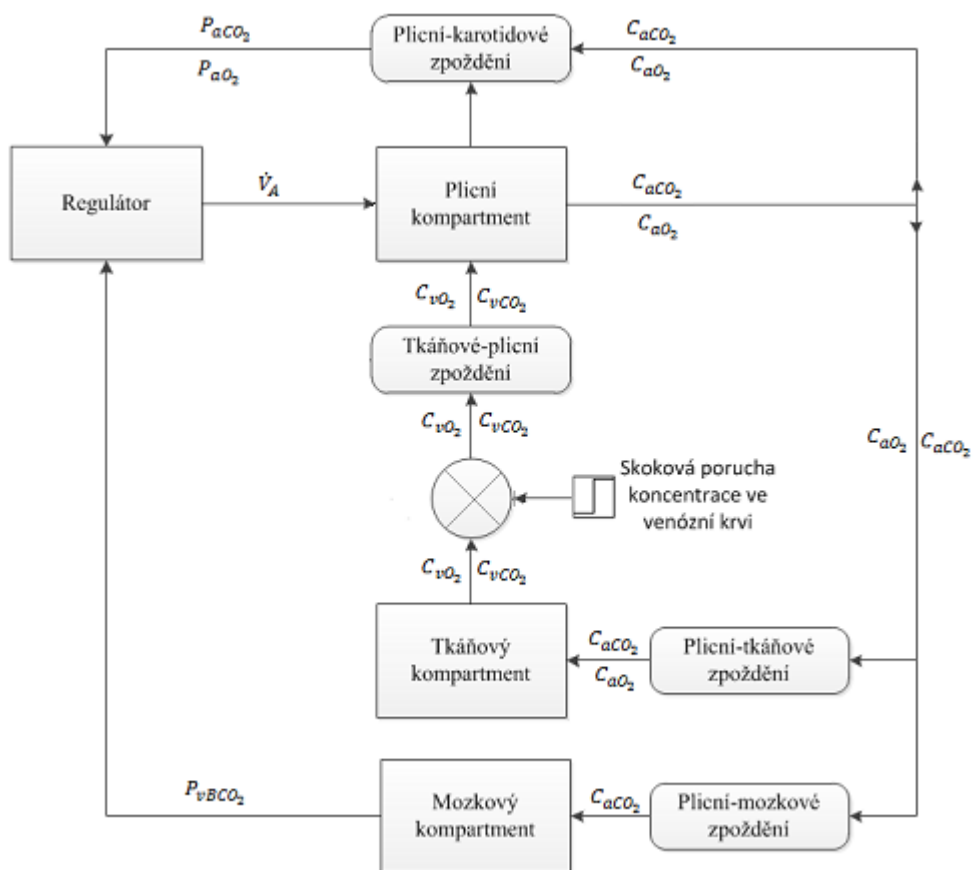
V následujících kapitolách budou provedeny případové studie, které se zaměří na vliv skokové změny u 2 proměnných.

V prvním případě bude hodnota skokové změny simulována u koncentrace kyslíku ve venózní krvi vstupující do plicního kompartmentu a bude hodnota skokové změny simulována u koncentrace kyslíku ve venózní krvi vstupující do plicního kompartmentu ve formě přírůstku koncentrace kyslíku o 7 %. V simulaci se bude zkoumat vliv této poruchy na zbývající koncentrace a parciálních tlaky.

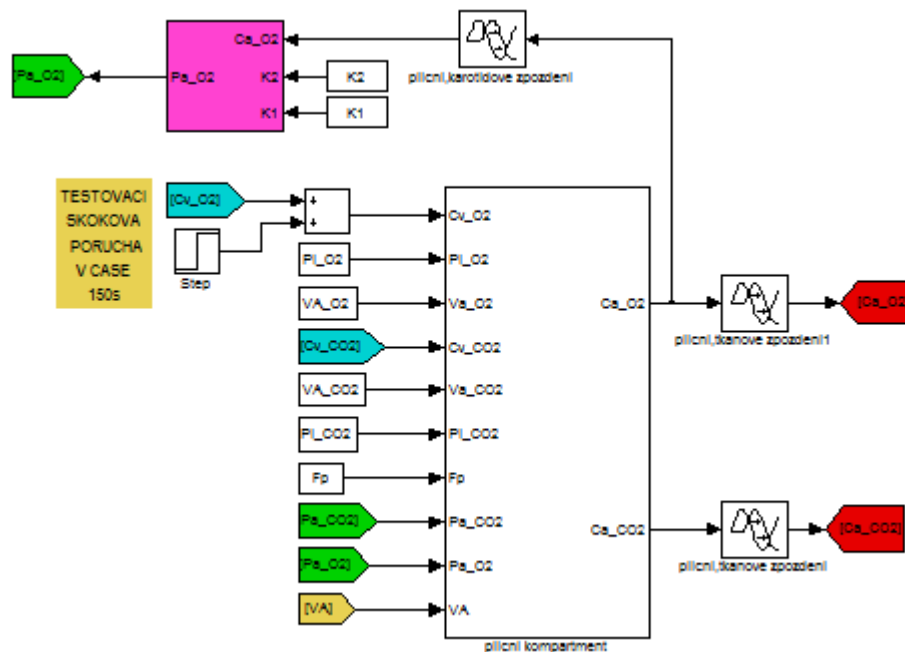
V druhé případové studii bude pozorován vliv skokové změny na minutovou ventilaci. Pomocí skokové změny bude minutová ventilace snížena a bude sledován její vliv na změny hodnot koncentrace a parciálních tlaků krevních plynů. Minutová ventilace se bere jako primární parametr respiračního systému a bude možné vidět, že se hodnoty mění v závislosti na fyziologii respiračního systému.

#### **6.3.1 Případová studie 1: Porucha koncentrace O<sub>2</sub> ve venózní krvi**

Do simulačního modelu byla zavedena skoková změna na hodnotu koncentrace kyslíku ve venózní krvi vstupující do plicního kompartmentu a to v čase 150 s, kdy už bylo dosaženo ustáleného stavu. Tato porucha je zaznamenána v matematickém modelu respiračního systému na Obr. 32. Pomocí této skokové poruchy budou simulovány změny sledovaných veličin a porovnány jejich změněné hodnoty. Při nastavení této skokové poruchy se vycházelo z počáteční hodnoty koncentrace kyslíku ve venózní krvi, která je nastavena na 0,147 mmol/l. Hodnota poruchy je nastavena 0,01029, což odpovídá 7 %. Pro simulaci se využije skript: Respiracni\_system\_skok\_koncentrace\_kyslik.



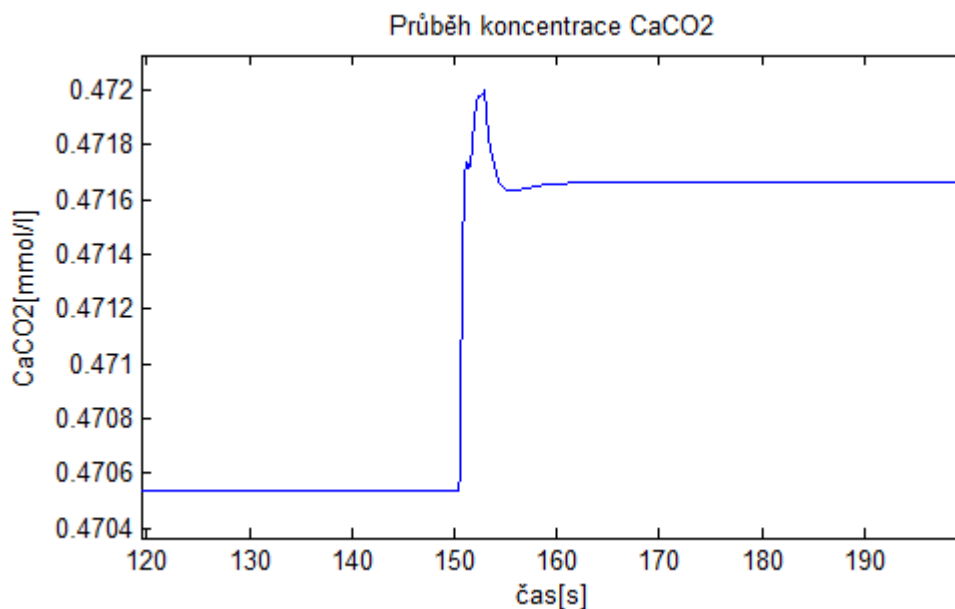
Obr. 32: Matematický model respiračního systému se skokovou změnou v koncentraci venózní krve



Obr. 33: Blok plicního kompartmentu se skokovou změnou a blok přepočtu koncentrace  $O_2$  na tlak  $O_2$

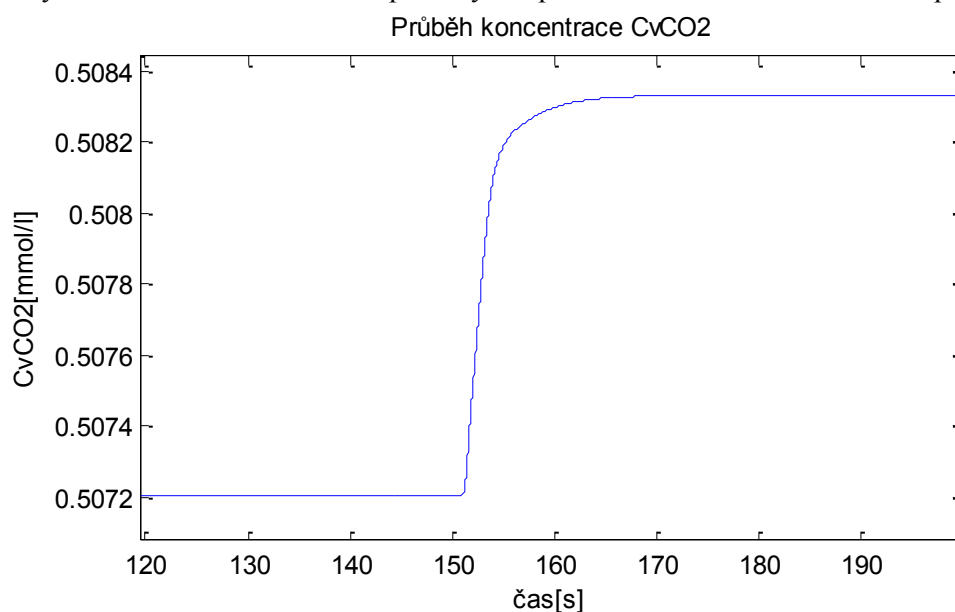
### 6.3.1.1 Průběhy koncentrací krevních plynů se skokovou změnou

Vzhledem k tomu, že u průběhů koncentrací krevních plynů bez skokové změny bylo vidět, že se ustálený stav objevoval už v čase 100 sekund, tak budou jednotlivé průběhy simulovány v čase 120-200 s. Jednotlivé hodnoty nových ustálených hodnot po skokové změně budou odečteny z prvku *Display*.

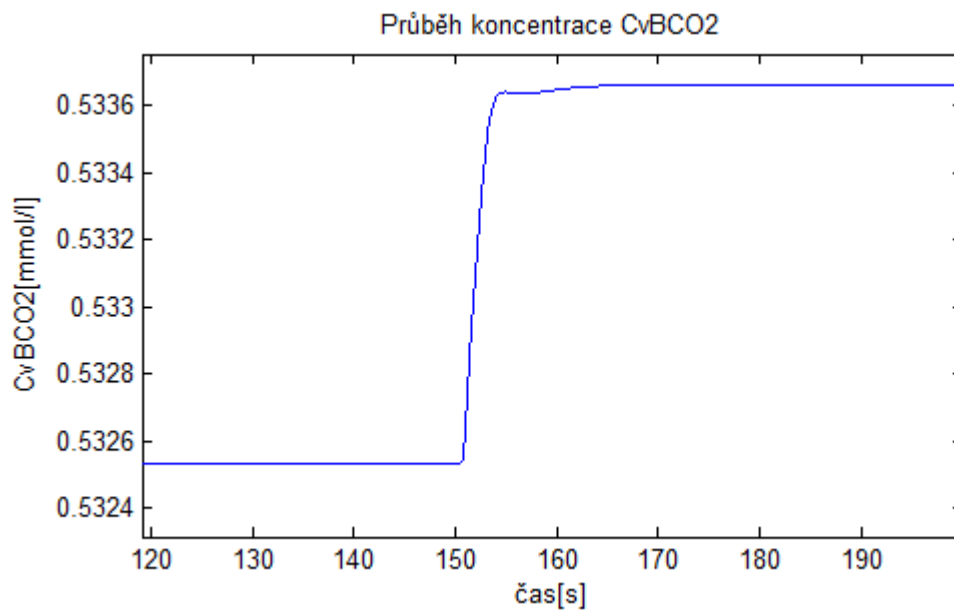


Obr. 34: Průběh koncentrace  $\text{CO}_2$  v arteriální krvi se skokovou změnou v čase 150 s

Na Obr. 34 je možné vidět, jak se změnil průběh koncentrace oxidu uhličitého v arteriální krvi po skokové změně, která byla zavedena v čase 150 s. Před touto dobou je vidět průběh ustálené hodnoty koncentrace v simulaci bez poruchy. Po poruše se hodnota koncentrace nepatrně zvýšila.

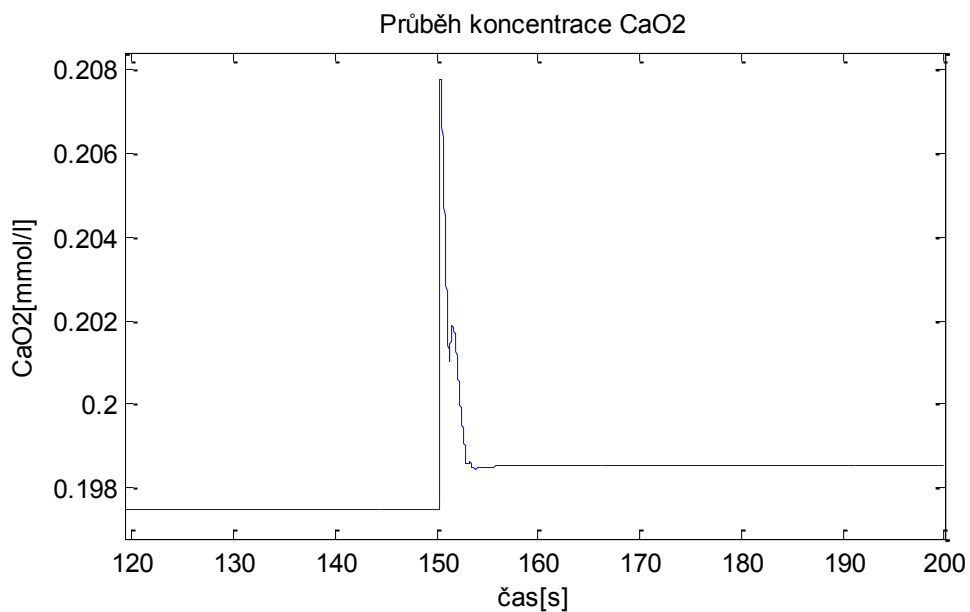


Obr. 35: Průběh koncentrace  $\text{CO}_2$  ve venózní krvi se skokovou změnou v čase 150 s



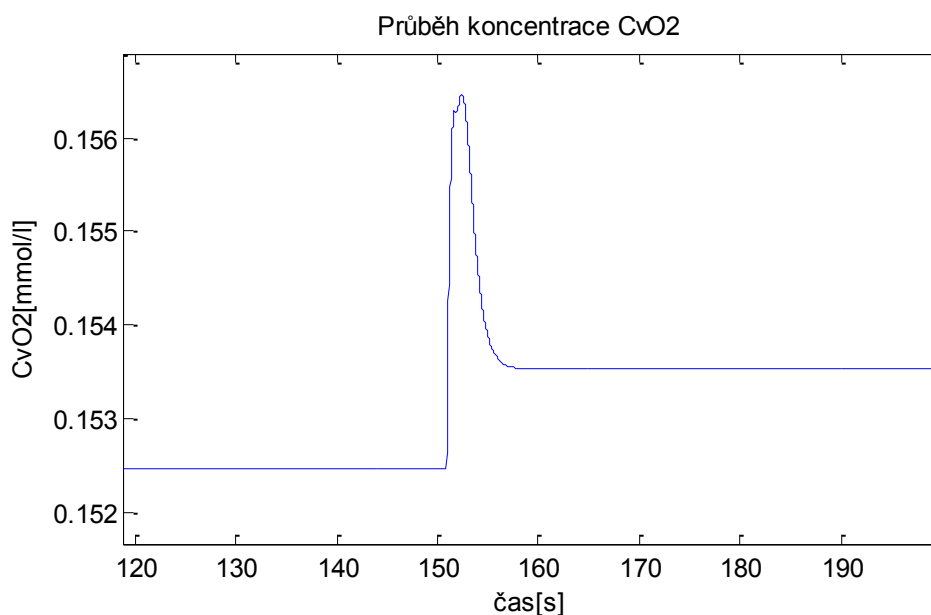
Obr. 36: Průběh koncentrace  $CO_2$  ve venózní krvi mozku se skokovou změnou v čase 150 s

V průbězích na Obr. 35 a Obr. 36 je možné vidět, že se ustálené hodnoty koncentrací oxidu uhličitého ve venózní krvi vystupující z tkáňového kompartmentu a ve venózní krvi vystupujícího z mozkového kompartmentu změnily v čase 150 s pouze o 2 %.



Obr. 37: Průběh koncentrace  $O_2$  v arteriální krvi se skokovou změnou v čase 150 s

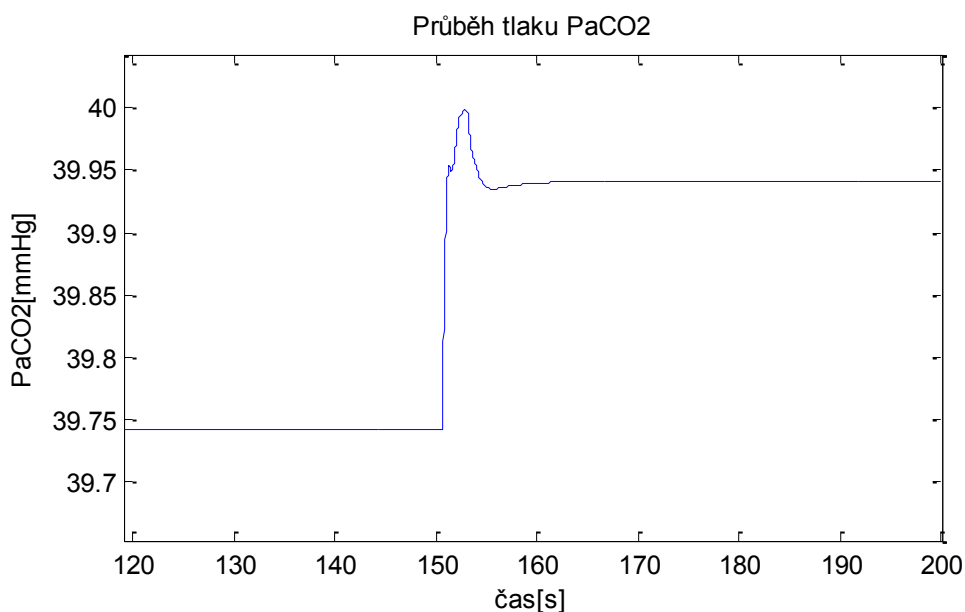
I když je v tomto průběhu možné vidět větší skokovou změnu v čase 150 s, ustálená hodnota koncentrace kyslíku po této změně se nepatrně liší od ustálené hodnoty před provedenou změnou, vyčísleno o cca 0,5 %.



Obr. 38: Průběh koncentrace  $O_2$  ve venózní krvi se skokovou změnou v čase 150 s

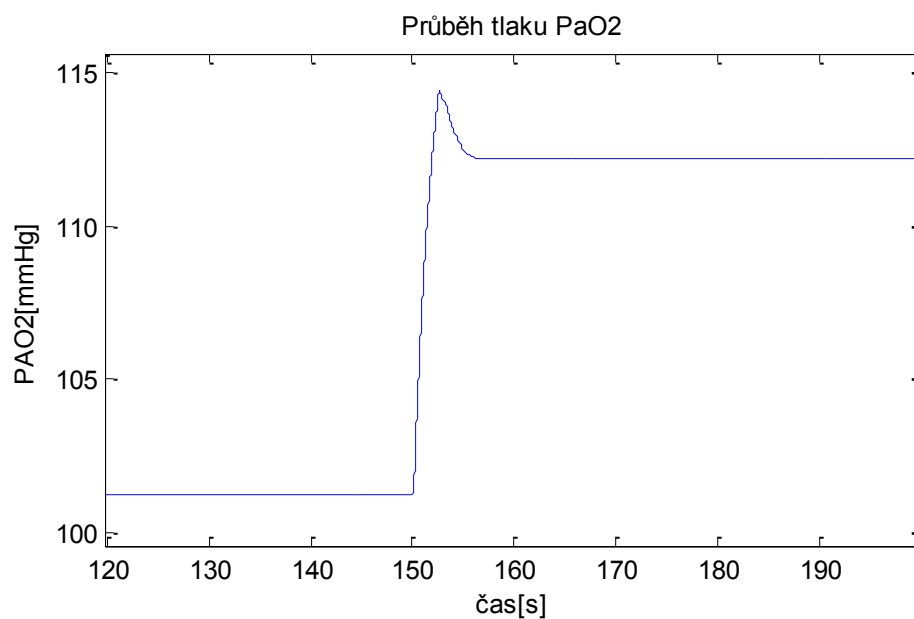
### 6.3.1.2 Průběhy parciálních tlaků krevních plynů se skokovou změnou

I u průběhů parciálních tlaků bude stačit pro vykreslení skokové změny a nově ustálené hodnoty rozmezí času 120 – 200 s.



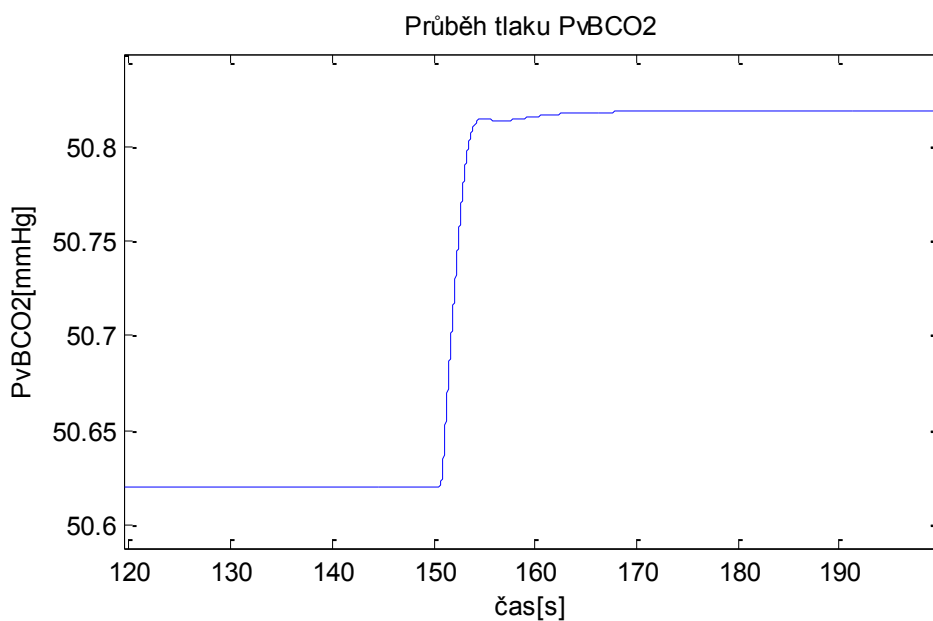
Obr. 39: Průběh parciálního tlaku  $CO_2$  se skokovou změnou v čase 150 s

Na Obr. 39 je možné vidět průběh parciálního tlaku oxidu uhličitého se simulovanou skokovou změnou v čase 150 s. Do této doby je možné vidět průběh ustálené hodnoty simulace bez provedené poruchy. Ustálená hodnota po skokové změně se liší od ustálené hodnoty před provedenou změnou cca o 0,5 %.



Obr. 40: Průběh parciálního tlaku  $O_2$  se skokovou změnou v čase 150 s

Na Obr. 40 je možné vidět průběh parciálního tlaku kyslíku s ustálenou hodnotou ze simulace bez poruchy, skokovou změnou v čase 150 s a novou ustálenou hodnotou po provedení změny. U parciálního tlaku kyslíku je možné vidět největší rozdíl mezi ustálenou hodnotou před skokovou změnou a po jejím provedení. Původní ustálená hodnota se pohybuje okolo 100 mmHg, přičemž nově ustálená hodnota se pohybuje okolo 110 mmHg. Přesné hodnoty budou opět odečteny z prvku *Display*.



Obr. 41: Parciální tlak  $CO_2$  se skokovou změnou v čase 150 s

### 6.3.1.3 Zhodnocení nových ustálených hodnot a vlivu skokové poruchy na zbývající proměnné

Tabulka 7: Hodnoty proměnných po skokové změně

Proměnná	Původní hodnota	Maximální hodnota	Ustálená hodnota po změně	Jednotka
$C_{aCO_2}$	0,4705	0,472	0,4717	mmol/l
$C_{aO_2}$	0,1975	0,2078	0,1985	mmol/
$C_{vCO_2}$	0,5072	0,5083	0,5083	mmol/l
$C_{vO_2}$	0,1525	0,1565	0,1535	mmol/
$C_{vBCO_2}$	0,5325	0,5337	0,5337	mmol/l
$P_{aCO_2}$	39,74	40	39,94	mmHg
$P_{aO_2}$	101,2	114,4	112,2	mmHg
$P_{vBCO_2}$	50,62	50,82	50,82	mmHg

Na zobrazených průbězích bylo možné vidět, jak byly jednotlivé proměnné ovlivněny přivedenou poruchou. Tuto poruchu tvořila skoková změna v čase 150 s, po jejímž začátku je možné vidět, že průběhy nejprve dosáhly určitého překmitu a následně se ustálily na vyšší hodnoty.

V Tabulka 7 jsou zobrazeny původní ustálené hodnoty, maximální hodnoty proměnných a nově ustálené hodnoty po provedení poruchy.

Jedním z důležitých výsledků při analýze simulačního modelu je také vliv určitých parametrů na oblast platnosti modelu. Simulačními experimenty se skokovou změnou koncentrace kyslíku ve venózní krvi bylo zjištěno, že při určité procentuální hodnotě skokové změny, konkrétně nad 12 %, již nedochází k ustálení koncentrací kyslíku ve venózní a arteriální krvi na výstupech tkáňového a plicního kompartmentu, ale tyto průběhy mají astatický charakter. Prvotní příčinou tohoto jevu je přítomnost nelinearity typu saturace v části simulačního schématu na Obr. 9 v kapitole 5.3. Nutnost použití této nelinearity však plyne ze způsobu přepočtu koncentrace  $Ca_{O_2}$  na tlak  $Pa_{O_2}$ .

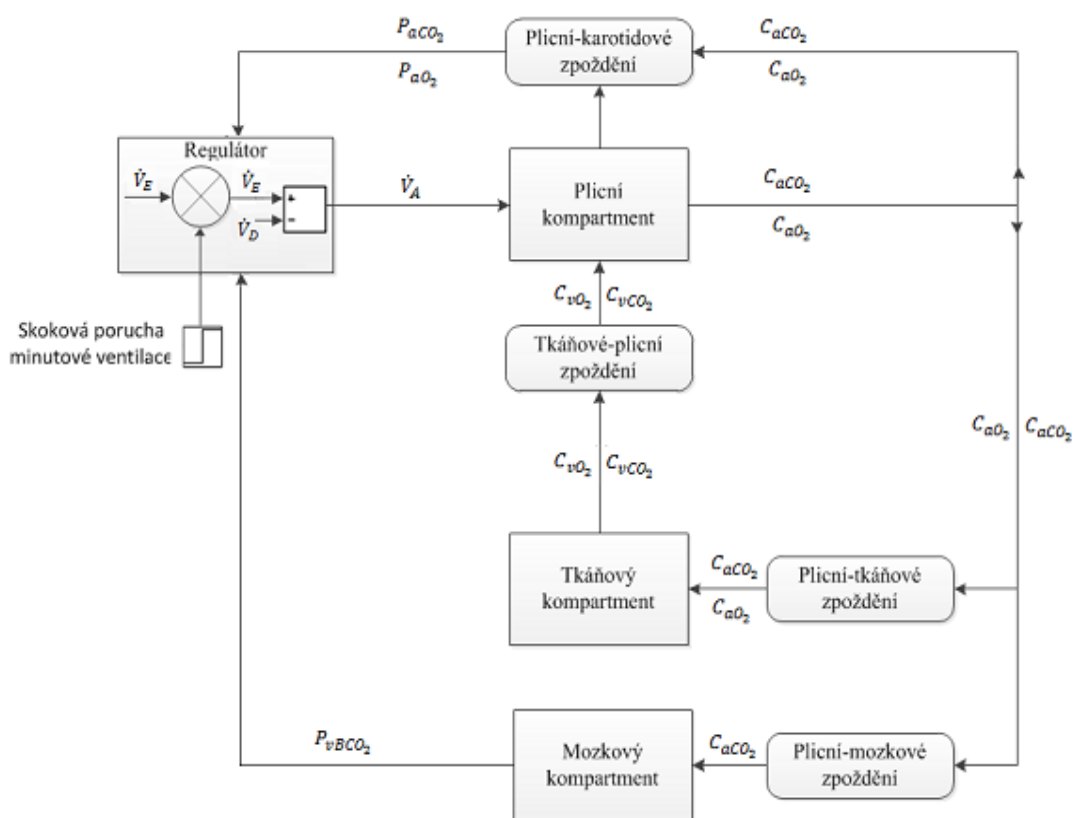
Z rovnice 5.1 vyplývá, že přepočet z tlaku  $Pa_{O_2}$  na koncentraci  $Ca_{O_2}$  je dán matematickým vztahem platným pro libovolné hodnoty tlaku. To však neplatí při přepočtu koncentrace  $Ca_{O_2}$  na tlak  $Pa_{O_2}$ , jelikož osamostatnění tlaku  $Pa_{O_2}$  z rovnice 5.1 vede na vztahy 5.2 a 5.3, u nichž vlivem neekvivalentní úpravy dochází k omezení platnosti vztahu mezi koncentrací a tlakem, zejména z důvodu přítomnosti funkcí logaritmus a druhá odmocnina.

Z pohledu funkcionality celého obvodu lze konstatovat, že v tomto stavu není regulátor schopen provést adekvátní akční zásah vedoucí k ustálenému stavu. Tato nežádoucí vlastnost ve stávajícím modelu by mohla být eliminována buď změnou koncepce simulačního modelu v části simulačního modelu na Obr. 9, nebo detailní analýzou definičních oborů funkcí definovaných matematickými vztahy 5.1, 5.2, 5.3 a aplikací závěrů z této analýzy na simulační schéma.

### 6.3.2 Případová studie 2: Porucha minutové ventilace

Interpretací této případové studie je z fyziologického hlediska simulace stavů, kdy dojde k poruše minutové ventilace. Ta znázorňuje situaci, kdy se pacient nejprve nadechne o 10 % méně a poté o 40 % méně. Díky čemuž bude možné sledovat vliv snížení minutové ventilace na koncentrace a parciální tlaky krevních plynů.

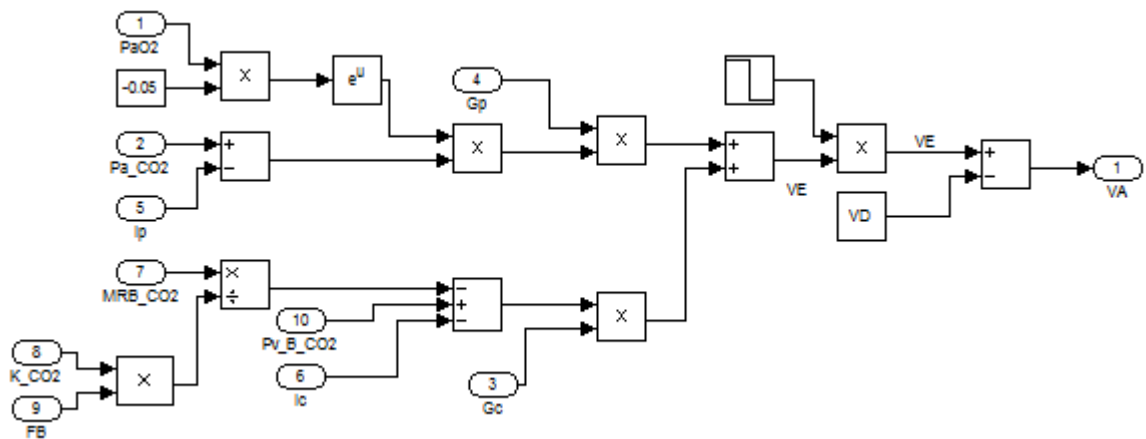
V této případové studii bude zkoumán vliv celkové minutové ventilace na definované veličiny. Skoková porucha se zařadí do bloku regulátoru, kde dochází k výpočtu celkové minutové ventilace, z které je následně vypočtena alveolární ventilace. Vypočtena alveolární ventilace se jako jediná podílí na výměně krevních plynů. Proto bude ve výsledku sledován vliv změny ventilací na koncentrace a parciální tlaky jednotlivých krevních plynů.



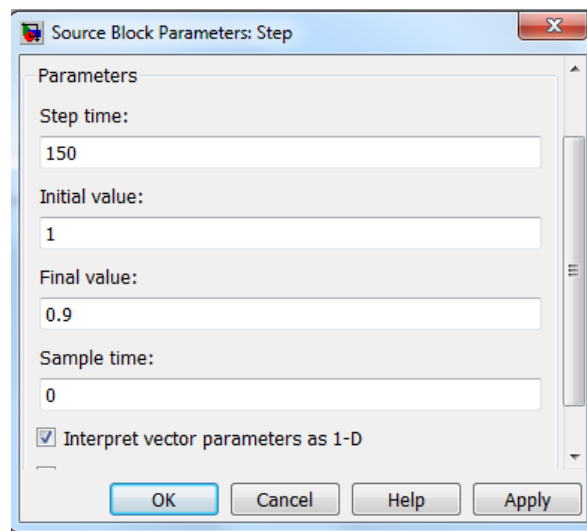
Obr. 42: Matematický model respiračního systému se skokovou změnou minutové ventilace

Skoková změna bude probíhat opět v čase 150 s a bude simulována změna o 10 %. Pro simulaci se využije skript: Respiracni\_system\_skok\_ventilace.





Obr. 43: Blokové schéma regulátoru se zavedenou skokovou změnou

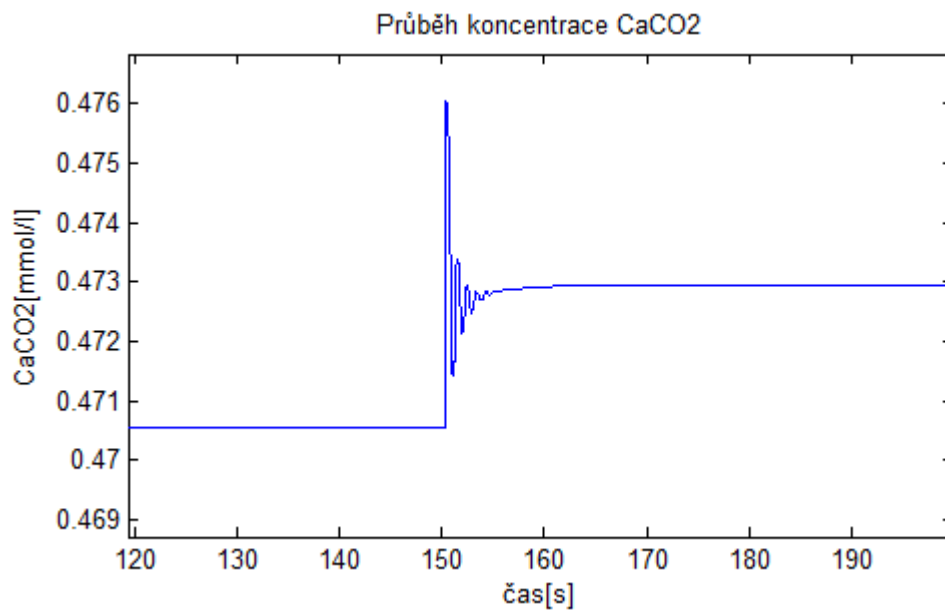


Obr. 44: Nastavení parametrů skokové změny

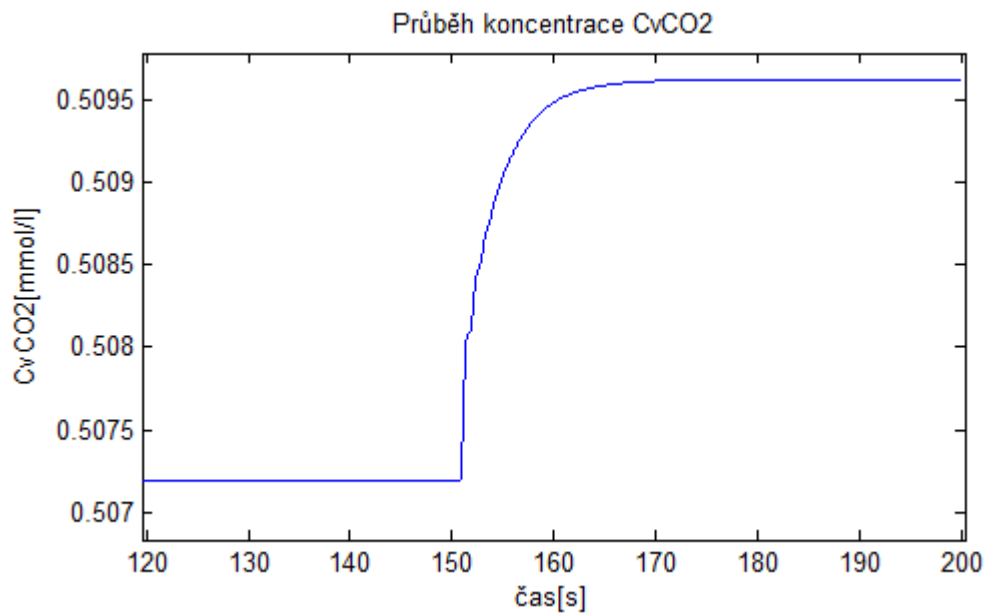
Na Obr. 44 je zachycené nastavení parametrů skokové změny. Step time je hodnota času, po které se skokově změní hodnota vstupu z počáteční na konečnou, je nastavena na 150. Final value je konečná hodnota, která je nastavena na 0,9, tedy 90 %. To odpovídá snížení minutové ventilace o 10 %.

### 6.3.2.1 Průběhy koncentrací krevních plynů se skokovou změnou minutové ventilace

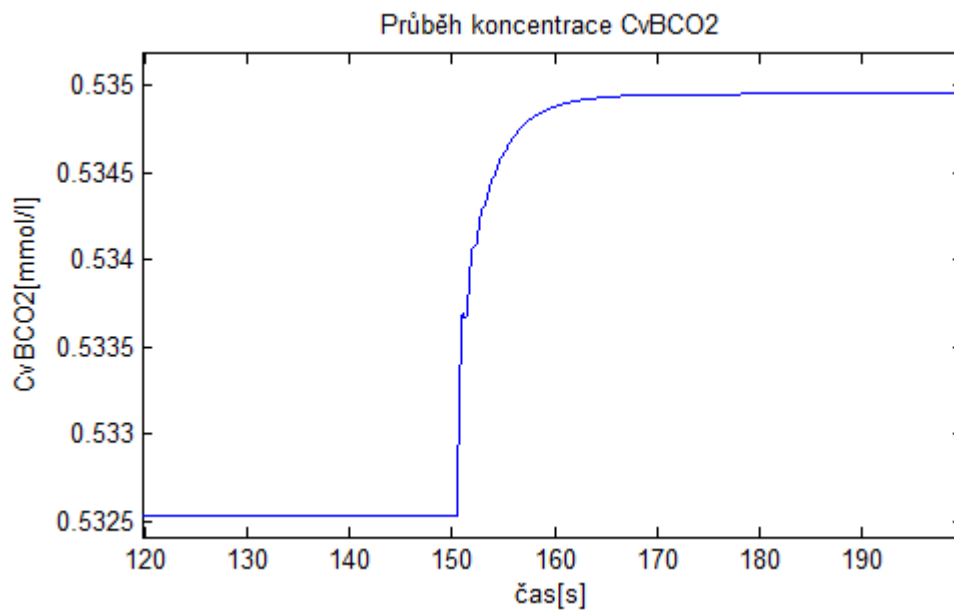
Jednotlivé průběhy koncentrací krevních plynů byly simulovány v čase 200 s. Vzhledem k tomu, že je zde primárně simulována skoková změna a její vliv na ustálenou hodnotu, není nutné simulovat celý časový úsek průběhu. K zhodnocení stačí vykreslení průběhů od 120 s do konce. Mezi časem 120 – 150 s je možné vidět ustálené hodnoty proměnných před poruchou. V čase 150 s jsou viděny skokové změny, které jsou postupně ustáleny v nové hodnoty proměnných.



Obr. 45: Průběh koncentrace  $\text{CO}_2$  v arteriální krvi se skokovou změnou

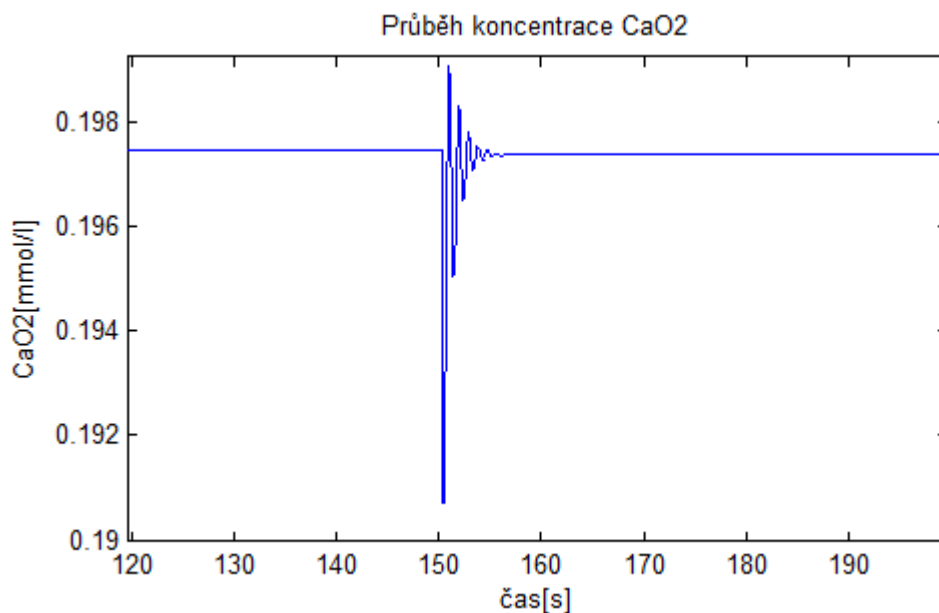


Obr. 46: Průběh koncentrace  $\text{CO}_2$  ve venózní krvi se skokovou změnou

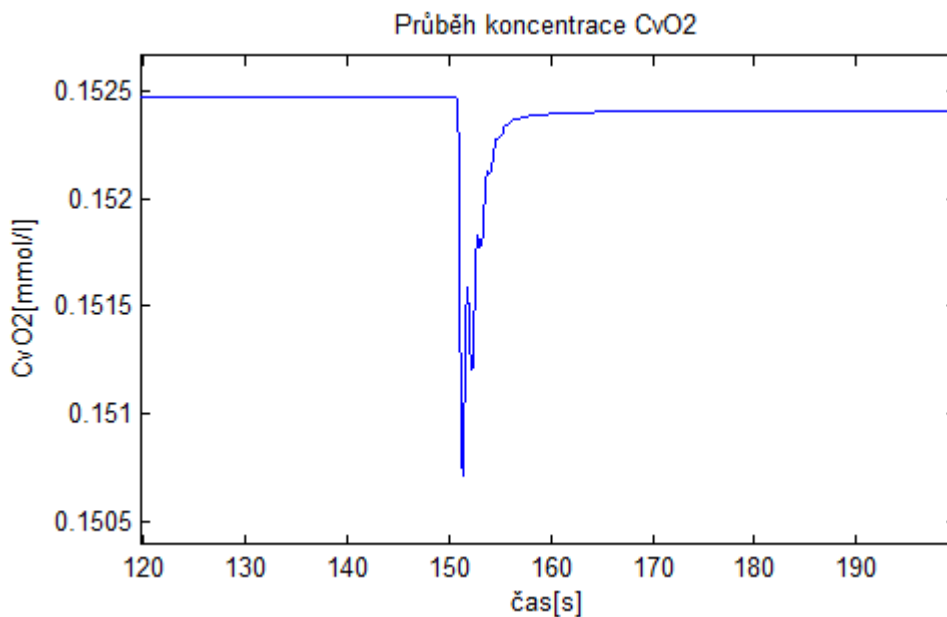


Obr. 47: Průběh koncentrace  $CO_2$  ve venózní krvi mozkové tkáně se skokovou změnou

Na Obr. 45, Obr. 46 a Obr. 47 jsou zachycené změny v koncentracích oxidu uhličitého v arteriální, venózní krvi a venózní krvi v mozkové tkáni. Na všech grafech je možné vidět, že se ustálené hodnoty po poruše skokové změny v čase 150 s zvětšily. Je to v důsledku toho, že došlo ke snížení minutové ventilace a tím ke snížení koncentrace kyslíku vdechnutého do těla organismu, což se projevuje zvýšením koncentrace oxidu uhličitého.



Obr. 48: Průběh koncentrace  $O_2$  v arteriální krvi se skokovou změnou

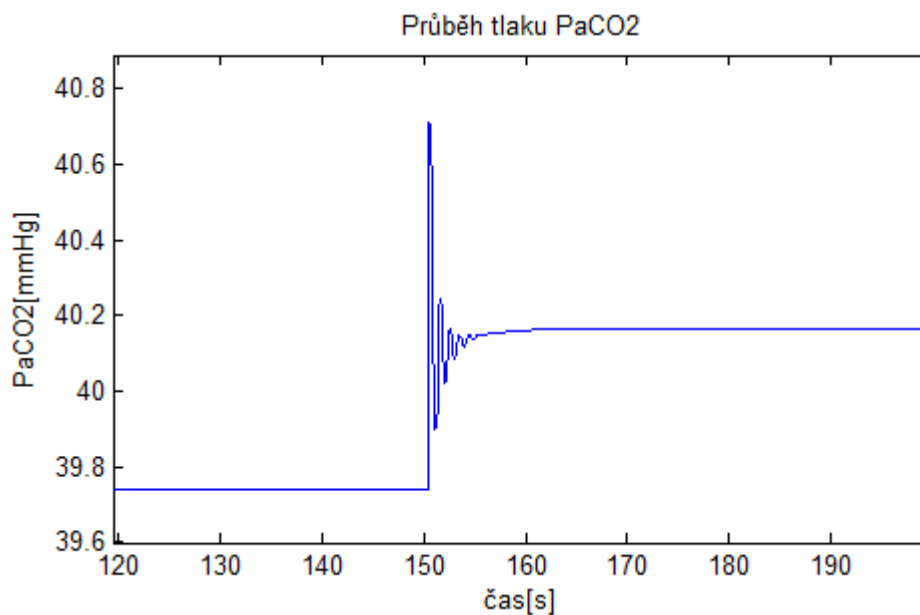


Obr. 49: Průběh koncentrace  $O_2$  ve venózní krvi se skokovou změnou

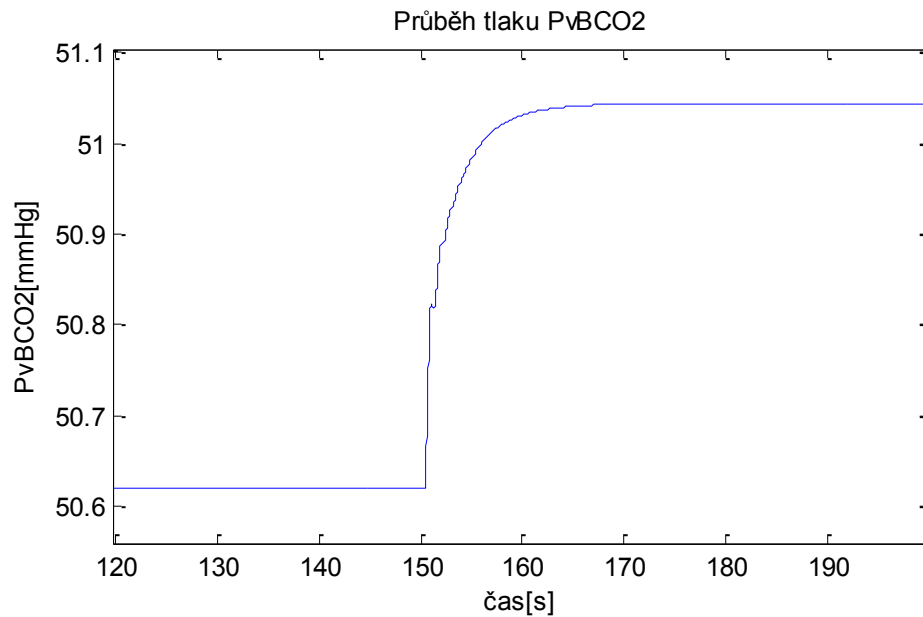
Na Obr. 48 a Obr. 49 jsou zachyceny průběhy koncentrací kyslíku v arteriální a venózní krvi. Po projevení skokové změny u minutové ventilace došlo k ustálení nových hodnot koncentrací. I přestože změny jsou minimální, je možné vidět, že nové ustálené hodnoty jsou menší než ustálené hodnoty před poruchou. Tyto změny simulují vliv snížení minutové ventilace na příjem koncentrace kyslíku.

### 6.3.2.2 Průběhy parciálních tlaků krevních se skokovou změnou minutové ventilace

I zde je dostačující k vykreslení průběhů parciálních tlaků využít čas od 120 s do konce. Do času 150 s je možné vidět ustálené stavy proměnných před skokovou změnou. V čase 150 s jsou vidět skokové změny, které jsou postupně ustálené v nové hodnoty parciálních tlaků.

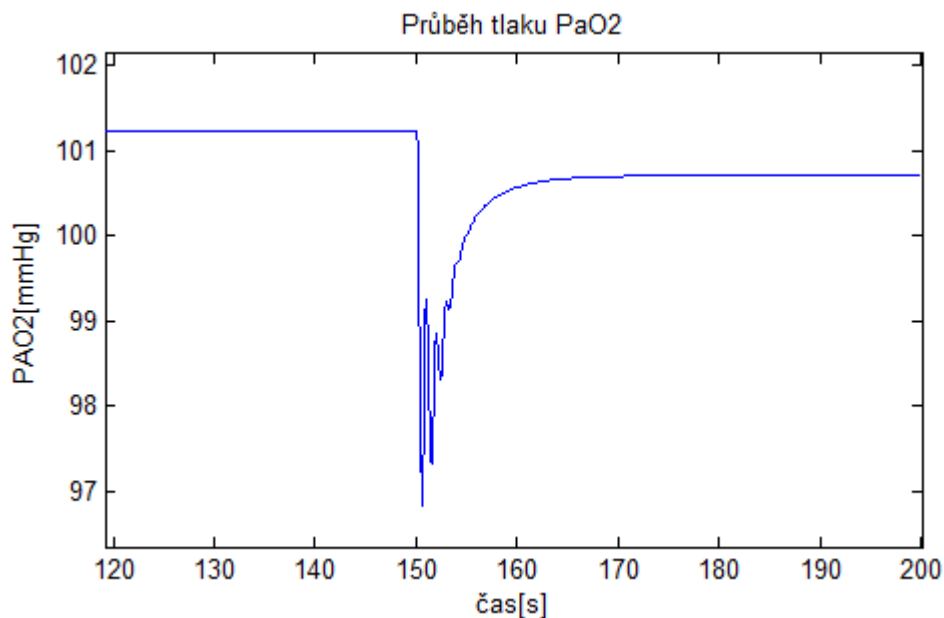


Obr. 50: Průběh parciálního tlaku  $CO_2$  v arteriální krvi



Obr. 51: Průběh parciálního tlaku  $CO_2$  ve venózní krvi mozkové tkáně

Na Obr. 50 je zachycený průběh parciálního tlaku oxidu uhličitého v arteriální krvi a na Obr. 51 je zachycený průběh parciálního tlaku oxidu uhličitého ve venózní krvi mozkové tkáně. Vzhledem k tomu, že jsou parciální tlaky a koncentrace na sobě závislé, i zde je možné vidět, že se nově ustálené hodnoty zvětšily oproti ustáleným hodnotám před poruchou.



Obr. 52: Průběh parciálního tlaku  $O_2$  v arteriální krvi

Zachycený průběh parciálního tlaku kyslíku v arteriální krvi Obr. 52 znázorňuje pokles hodnoty sledované proměnné. I zde se projevuje závislost mezi koncentrací a parciálním tlakem. Koncentrace kyslíku se ustálily také na menší hodnotě, než byla hodnota před poruchou.

### 6.3.2.3 Zhodnocení nových ustálených hodnot a přesnosti modelu

Zde bude hodnoceno, jaký vliv má změna minutové ventilace na sledované veličiny, kdy se bude vyhodnocovat, o kolik procent se změnila nově ustálené hodnoty koncentrací a parciálních tlaků krevních plynů. Jak už bylo zmíněno dříve, skoková změna byla provedena u minutové ventilace, která je zahrnuta v bloku regulátoru. Hodnota celkové minutové ventilace bez jakékoliv poruchy v simulačním modelu je 7,177 l/min.

Hodnota byla změněna o 10 %, tedy nová hodnota před poruchou je 7,919 l/min, která se změnila na hodnotu 7,127 l/min po projevení poruchy. Ke změně hodnoty ještě před započteným skokem došlo kvůli tomu, že celý model je zavazbený a hodnoty jednotlivých bloků jsou vzájemně propočítávány, proto se i s poruchou změnila původní hodnota. Díky tomu se změnila i hodnota alveolární ventilace, která ovlivnila pozorované proměnné následovně.

Tabulka 8: Ustálené hodnoty proměnných po skokové změně minutové ventilace – 10 %

Proměnná	Původní simulovaná ustálená hodnota	Ustálená hodnota po skokové změně	Jednotka	Procentuální změna
$\dot{V}_A$	4,777	4,727	l/min	1,05 %
$C_{aCO_2}$	0,4705	0,473	mmol/l	0,53 %
$C_{aO_2}$	0,1975	0,1974	mmol/l	0,05 %
$C_{vCO_2}$	0,5072	0,5096	mmol/l	0,51 %
$C_{vO_2}$	0,1525	0,1524	mmol/l	0,07 %
$C_{vBCO_2}$	0,5325	0,535	mmol/l	0,47 %
$P_{aCO_2}$	39,74	40,17	mmHg	1,07 %
$P_{aO_2}$	101,2	100,7	mmHg	0,49 %
$P_{vBCO_2}$	50,62	51,04	mmHg	0,82 %

Tabulka 8 obsahuje ustálené hodnoty bez skokové poruchy a nově ustálené hodnoty právě po skokové změně minutové ventilace. Vzhledem k tomu, že minutová ventilace byla změněna pouze o 10 %, nově ustálené hodnoty jsou odlišné minimálně. Rozdíl jednotlivých hodnot je vyjádřený procentuálně, kdy je možné vidět, že většina změněných hodnot nepřesáhne 1%.

Hodnota alveolární ventilace  $\dot{V}_A$  se v nově ustáleném stavu zmenšila o 1,05 %. Díky zmenšení hodnoty minutové ventilace se zmenšily hodnoty koncentrace kyslíku, jak v arteriální, tak ve venózní krvi. Tyto změny jsou oproti původnímu stavu zanedbatelné. Na základě závislosti parciálního tlaku a koncentrace kyslíku došlo i ke snížení již zmíněného tlaku. Výsledkem snížení vdechnutého kyslíku je zvýšení hodnoty koncentrace oxidu uhličitého, což se projevilo i ve zvýšení hodnot parciálních tlaků oxidu uhličitého. I o těchto hodnotách se dá říct, že se zvýšily nepatrně.

Tabulka 9: Ustálené hodnoty proměnných po skokové změně minutové ventilace – 40 %

Proměnná	Původní simulovaná ustálená hodnota	Ustálená hodnota po skokové změně	Jednotka	Procentuální změna
$\dot{V}_A$	4,777	4,501	l/min	5,78 %
$C_{aCO_2}$	0,4705	0,4844	mmol/l	2,87 %
$C_{aO_2}$	0,1975	0,1971	mmol/	0,20 %
$C_{vCO_2}$	0,5072	0,5211	mmol/l	2,67 %
$C_{vO_2}$	0,1525	0,1521	mmol/	0,26 %
$C_{vBCO_2}$	0,5325	0,5464	mmol/l	2,54 %
$P_{aCO_2}$	39,74	42,18	mmHg	5,78 %
$P_{aO_2}$	101,2	98,24	mmHg	2,92 %
$P_{vBCO_2}$	50,62	53,05	mmHg	4,58 %

Tabulka 9 obsahuje ustálené hodnoty proměnných při skokové změně, kdy je nasimulované snížení minutové ventilace o 40 %. V parametrech prvku *Step* se nastavila Final value na 0,6. Rozdíly mezi ustálenými stavy před a po skokové změně se zvětšily oproti změně při 10 %, jak je zachyceno v Tabulka 8. Opět je možné vidět, že dojde ke snížení koncentrací a parciálního tlaku kyslíku a zvýšení hodnot koncentrací a parciálních tlaků oxidu uhličitého.

## 7. Závěr

V diplomové práci jsem se zabývala problematikou respiračního systému, kdy jsem v prvních třech kapitolách nastínila základní pojmy v oblasti modelování biologických systémů a vytvoření kompartmentového matematického modelu respiračního systému. Dále jsem se zabývala pojmy z oblasti respiračního systému, kdy bylo nutné nastínit jeho funkci a základní oblasti, kde dochází ke změně koncentrací a parciálních tlaků krevních plynů, což je důležitý předpoklad pro správnost simulačního modelu.

Následně jsem na základě kompartmentového matematického modelu zrealizovala model v simulačním prostředí programu Matlab&Simulink. Tento model byl vytvořen pomocí 3 kompartmentů (plíce, tkáň, mozek), regulátoru a 4 bloků zpoždění, což jsou základní části respiračního systému, kde dochází ke změně sledovaných proměnných.

Při simulaci se vycházelo ze zadaných počátečních podmínek koncentrací a parciálních tlaků krevních plynů, což se projevilo v průběžích zákmity, které se projevily na začátcích grafů. Následně došlo k ustálení hodnot sledovaných proměnných.

Dále jsem v práci provedla 2 případové studie, kde jsem sledovala vliv poruchy skokové změny na 2 zvolené sledované veličiny.

V první případové studii jsem simulovala skokovou poruchu koncentrace ve venózní krvi vstupující do plicního kompartmentu v čase 150 s. Porucha byla nastavena na 7 %. Při této procentuální změně došlo k nepatrným změnám zbývajících proměnných, které se nově ustálily na hodnotě nepatrně vyšší, než byla před provedením poruchy. Při zvyšování této hodnoty nad 12 % došlo k tomu, že se hodnoty koncentrace kyslíku v arteriální a venózní krvi neustálí, ale jejich průběh získává astatický charakter. Jak už bylo v práci zmíněno, je to způsobeno neekvivalentní úpravou vztahu přepočtu koncentrace  $Ca_{O_2}$  na tlak  $Pa_{O_2}$ , který obsahuje funkce logaritmu a druhé odmocniny.

V druhé případové studii jsem simulovala vliv skokové poruchy, přivedené na minutovou ventilaci, na sledované veličiny. Nejprve jsem minutovou ventilaci snížila o 10 %, což simulovalo snížení dýchání o 10 % a sledovala její vliv na koncentrace a parciální tlaky krevních plynů. Při simulaci došlo ke snížení koncentrací kyslíku a parciálního tlaku kyslíku a zvýšení koncentrací a parciálních tlaků oxidu uhličitého. Toto odpovídá fyziologii respiračního systému, kdy dochází při poklesu koncentrace kyslíku ke zvýšení koncentrace oxidu uhličitého. Pro zajímavost jsem tuto poruchu změnila na 40 %, což představuje snížení dýchání o 40 %. Tato změna se projevila stejně jako u 10 %, ale s větším procentuálním rozdílem. U změny 10 % sledované proměnné nepřesáhly rozdíl 1 %, u změny 40 % byl tento procentuální rozdíl vyšší a pohyboval se u většiny proměnných od 2 % výše.



## 8. Použitá literatura

- [1] HOLČÍK, Jiří. *Modelování a simulace biologických systémů*. Praha: České vysoké učení technické, 2006. 133 s. ISBN 80-01-03470-4.
- [2] OŽANA, Štěpán. *Modelování, simulace a regulace technologických celků průmyslových energetických soustav s distribuovanými parametry*. Habilitační práce, VŠB -TU Ostrava, 2014.
- [3] PAZOUREK, Jaroslav. *Simulace biologických systémů*. Praha: Grada Publishing, 1992. 284 s. ISBN 80-85623-13-7.
- [4] BATZEL, J. J., KAPPEL F., SCHNEDITZ D., TRAN H. T. *Cardiovascular and Respiratory Systems: Modeling, Analysis, and Control*. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, c2007. xix, 274 s. ISBN 978-0-89871-617-7.
- [5] MOUREK, Jindřich. *Fyziologie. Učebnice pro student zdravotnických oborů*. Praha: Grada Publishing, 2012. 224 s. ISBN 978-80-247-3918-2
- [6] NOVOTNÝ Ivan, Hruška Michal. *Biologie člověka – pro gymnázia*. Praha: Fortuna, 2010. 239 s. ISBN 80-7373-007-03
- [7] ZAPLATÍLEK, K., DOŇAR, B. *Matlab pro začátečníky*. 2. vydání. Praha: BEN-technická literatura, 2009, 152 s. ISBN 80-7300-175-6

## **9. Seznam příloh**

Příloha A – Schéma simulační modelu respiračního systému I

Příloha na CD

# Příloha A - Schéma simulačního modelu respiračního systému

