

## SIMULOVANIE KETOACIDÓZY

Marek Mateják

### Anotácia

Rozšírením našej implementácie fyziologického modelu človeka „HumMod Golem Edition“ začína byť možné napríklad podrobne skúmať vplyv zvýšenej produkcie ketokyselín na výmenu krvných plynov i na koncentrácie jednotlivých elektrolytov počas simulačnej doby niekoľkých mesiacov. Ukázalo sa, že prebytok báží (base excess) je pre komplexné kvantitatívne modely lepšie udržiavať ako závislú premennú od totálnych koncentrácií jednotlivých elektrolytov a acidobazických pufrov. Práve totálne množstvá elektrolytov a pufrov sú skutočnými stavovými premennými, ktoré plne podliehajú zákonom zachovania hmoty. Tento nový pohľad na počítanie acidobázy vyriešil dlhodobú stabilitu modelu, ktorá sa v predchádzajúcich verziách po niekoľkých simulačných týždňoch pri poruchách acidobázy rozchádzala.

### Kľúčové slová:

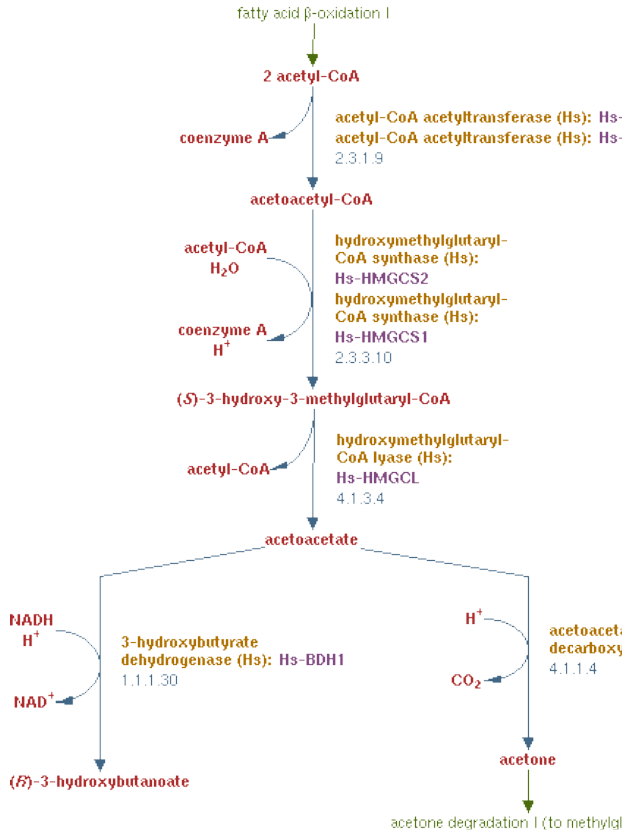
*HumMod Golem Edition, metabolická acidóza, acidobáza, kvantitatívny matematický model fyziológie človeka*

### Úvod

Ketoacidóza sa radí medzi metabolické acidózy, ktorých hlavným znakom je zvýšená hladina kyselín v krvi. To má za následok zvýšený počet voľných vodíkových iónov (protónov). Tie majú väčšiu tendenciu obsadzovať miesta na molekulách acidobazických pufrov. V prípade prchavého CO<sub>2</sub> v podobe bikarbonátu to znamená zníženie jeho koncentrácie pri prechode krví alveolami pľúc. Zjednodušene možno povedať, že parciálny tlak sa pre CO<sub>2</sub> nastavuje v pľúcach okolo 20-40mmHg (podľa intenzity dýchania, ktorá často vrcholí s pCO<sub>2</sub>=20mmHg spôsobeným rýchlymi a hlbokými nádychmi) a množstvo bikarbonátu sa upraví tak aby splňovalo Henderson-Hasselbalchovu rovnicu (Hasselbalch, 1917). Avšak pri proteínoch a iných funkčných molekulách môže zmena kyslosti znamenať zmenu ich vlastností, čo v extrémnych prípadoch môže viesť až k smrti. Preto sa telo snaží udržať záporný dekadický logaritmus protónovej aktivity (pH) vo veľmi úzkom rozmedzí pH<7.4 najmä pomocou selektívnych aktívnych membránových kanálikov v ľadvinách. Túto funkčnosť je možné rozdeliť na vyhadzovanie voľných vodíkových iónov (H<sup>+</sup>) a na vyhadzovanie amónnych iónov (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) do moču. Deje sú počas metabolickej acidózy natoľko intenzívne, že majú za následok zmenu koncentrácií ostatných elektrolytov (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup>) v tele. To spolu s ďalšími faktormi ako je zvýšená hladina glukózy pri cukrovke veľmi komplikuje postup terapie, pretože môžu nastať závažné problémy s osmolaritou, ktoré môžu vrcholíť edémom mozgu.

Ketolátky(KA) v tele vznikajú najmä z mastných kyselín, etanolu alebo octu. Dôvodom je inhibovanie pyruvátdehydrogenázy pri produkcii KA, takže na výrobu acetyl-koenzýmuA (Ac-CoA) sa v hepatocite prestane využívať

glukóza. Zároveň sú inhibované metabolické cesty tvorby mastných kyselín z Ac-CoA. Priamo z Ac-CoA tak vzniká acetyloctát (AcAc) a z neho 3-hydroxymalsát (b-HB). Z chemického hľadiska sa však b-HB nie je keto-kyselinou, ale hydroxykyselinou, z historických dôvodov sú však obe označované vo fyziológii ketoacidózy za ketokyseliny (KA). Okrem regulácie špecifických enzýmov týchto reakcií (D. H. WILLIAMSON, 1968) sa počas hladovania alebo cukrovky určuje rýchlosť produkcie KA hlavne rýchlosť aerobného-metabolizmu hepatocytu (konzumpcia O<sub>2</sub>), pretože premena AcAc<sup>-</sup> na b-HB<sup>-</sup> vyžaduje energiu vo forme NADH.



Obrázek 1 — Syntéza ketolátok v hepatocyte.

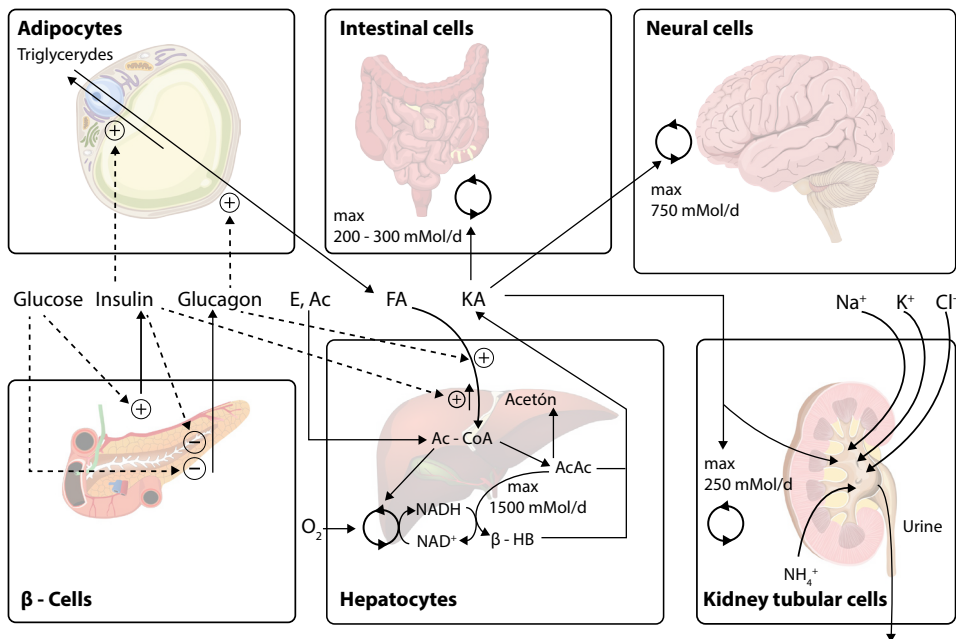
Telesné KA zanikajú buď priamo v metabolizme, prirodzeným rozpadom, exkréciou v ľadvinách prípadne pľúcami v podobe plynného acetónu.

Pri ketoacidóze sú takmer všetky vylučované organické kyseliny ketolátkami (D. G. SAPIR, 1972).

Kyselina Acetyloctová (AcAc)	$pK_a$	3.6
	Molar mass	102.09 g/mol
Kyselina b-hydroxymáselná (b-HB-)	pKa	4.7
	Molar mass	104.1 g/mol

Tabuľka 1 — Kyseliny spôsobujúce ketoacidózu (KA)

Podľa (Robert L. Hester, 2011) je za normálneho stavu v krvi približne 0,5 mg/dl ketolátok, čo pri priemernej molekulárnej hmotnosti 103 g/mol je asi 0,05 mmol/l. Diabetická ketoacidóza (DKA) je definovaná sérovou koncentráciou ketolátok väčšou ako 5 mEq/L (Diabetic Ketoacidosis). V silnej ketoacidóze však môže hladina stúpnuť až na 15-25 mmol/l.



Obrázek 2 — Distribučné schéma ketokyselín (KA)

## 1. Distribučný model ketokyselín

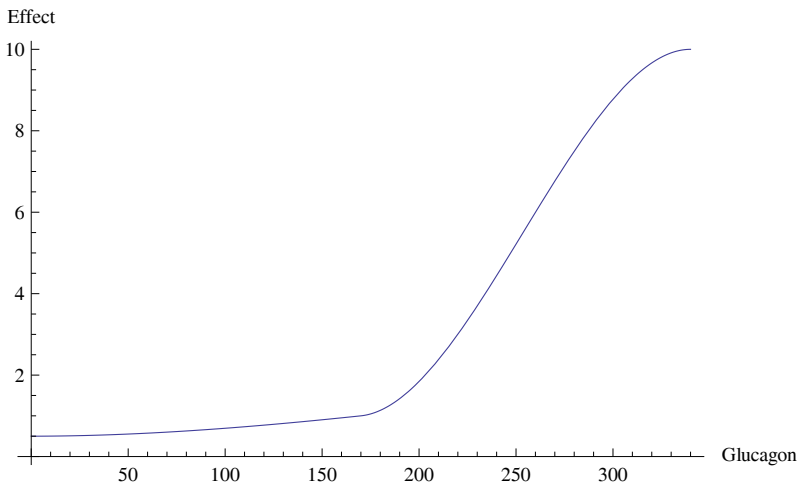
Produkcija extracelulárnych ketolátok (KA) v pečevných hepatocytoch je určená rýchlosťou produkcie Acetyl-KoenýmuA (Ac-CoA), ktorý vzniká v prípade ketoacidóz výhradne z masných kyselín(FA), etanolu(E) alebo octu (Ac). Táto produkcia je okrem koncentrácií daných substrátov v krvi regulovaná i glukagónom, ktorý urýchľuje beta-oxidáciu FA. Efekt urýchlenia z (Robert

L. Hester, 2011) odpovedá vzťahu z [Obr. 3], kde na vertikálnej ose je násobok normálnej rýchlosti beta-oxidácie a na osi horizontálnej je koncentrácia glukagónu v ng/L. Limitným faktorom pre produkciu b-HB z AcAc je rýchlosť aerobného metabolizmu v hepatocyte, čo priamo odzrkadľuje spotreba kyslíku ( $O_2$ ) v pečeni.

Spotreba kyslíku v mozgu, vo vybraných intestinálnych bunkách a v tubulárnych bunkách ľadvín určuje limitnú rýchlosť metabolizmu KA v príslušných orgánoch. Aerobný metabolizmus je na [Obr. 2] naznačený otáčajúcim sa Kresbovým cyklom.

Ketolátky sa hromadia v mimobunkovej tekutine (ECF) v podobe AcAc-, b-HB a acetónu. V dychu čuchom detekovateľný acetón je vedľajší produkt, ktorý vzniká v hepatocytoch ak sa všetok AcAc nepremenil na b-HB. Treba počítať so značne narušenou homeostázou. Zmeny v koncentráciách elektrolytov (chlór  $Cl^-$ , sodík  $Na^+$ , draslík  $K^+$ ,...) sú odzrkadením značného boja ľadvín s prekysleným prostredím. V prípade diabetickej ketoacidózy (DKA) nastáva v dôsledku straty sodíku nadmernou diurézou i zníženie objemu extracelulárnej tekutiny.

Model exkrecie ketolátok do moču pochádza z originálneho modelu HumMod (Robert L. Hester, 2011), kde glomerulárna sekrécia ketolátok podlieha rovnakým Donnanovým rovnováham ako ostatné elektrolyty, tak aby moč zostala elektroneutrálna a neobsahovala makromolekuly, ktoré neprechádzajú glomerulárnou membránou. Reabsorbcia ketolátok v nefróne je priamo závislá na pH. Podľa (Robert L. Hester, 2011) ak je pH v arteriálnej plazme rovné 7,4, tak sa takmer všetky reabsorbujú všetky ketolátky z primárneho moču a vo výslednom moču sa už vyskytovať nebudú.

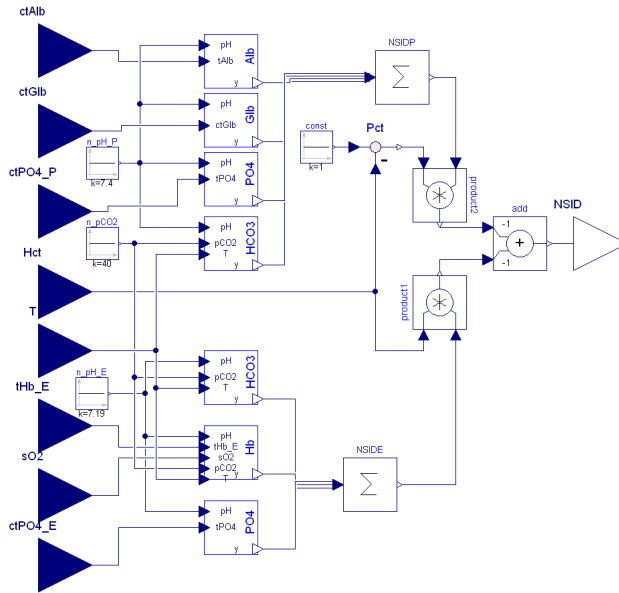


Obrázek 3 — Efekt produkcie ketolátok v závislosti na koncentrácii glukagónu v portálnej plazme [ng/L]

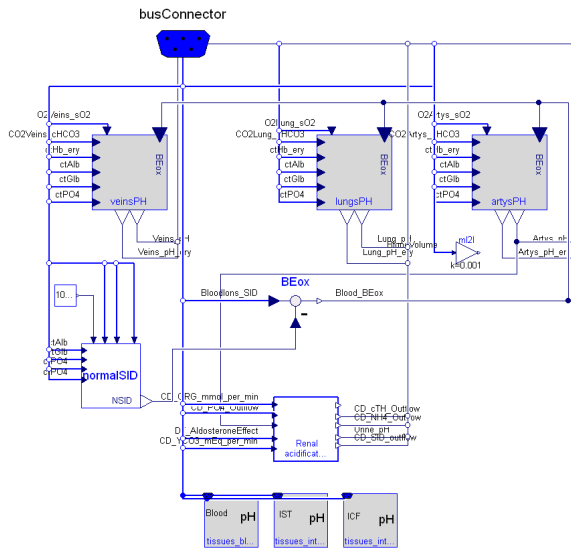
A ak arteriálne pH klesne na 7.0, tak sa reabsorbcia ketolátok zastaví a všetky ketolátky z primárneho moču budú vylučované.

## 2. Počítanie pH krvi

Krv je možné z hľadiska priestorového rozdeliť na dva kompartmenty: plazmu (P) a erytrocyty (E). Ich vzájomný vzťah vyjadruje hematokrit (Hct), ktorý je definovaný ako pomer objemu E k objemu E+P. V každom kompartmente jednotlivé chemické látky sa z elektrického hľadiska vo fyziologickej acidobáze rozdeľujú na silné ióny (SI) (resp. elektrolyty, silné kyseliny alebo silné zásady) a slabé ióny (WI) (resp. slabé kyseliny alebo slabé zásady) a bikarbonát ( $\text{HCO}_3$ ). Do skupiny SI zaraďovať hlavne sodík (Na), chlór (Cl), draslík (K), sulfáty ( $\text{SO}_4$ ), laktát (Lac) a ketokyseliny (KA). Do skupiny WI budeme zaraďovať základné acidobazické puffre ako albumín (Alb), hemoglobín (Hb), plazmatické globulíny (Glb), fosfáty ( $\text{PO}_4$ ) a difosfoglycerát (DPG). Vzhľadom k špecifickým vlastnostiam kyseliny uhličitej ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) nebudeme  $\text{HCO}_3$  zaraďovať ani do skupiny SI ani do WI, pretože v otvorenom systéme pľúcnych alveoloch je prchavá v podobe  $\text{CO}_2$ . Náboj na molekule alebo priemerná valencia ( $zX$ ) na látke X v skupine SI je celočíselný a konštantný, nezávislý od pH. V skupine WI je  $zX(\text{pH})$  funkciou pH, ktorá sa nazýva titračná krivka puffru X. Ak vynásobíme molárnu koncentráciu ( $cX$ ) s nábojom na molekule  $zX$ , tak dostávame priemerný náboj látky X v danom objeme ( $yX$ ). Ďalším dôležitým pojmom je súčet  $yX$  všetkých X zo skupiny SI nazývaný strong ion difference (SID). Súčet  $-yX$  všetkých X zo skupiny WI sa nazýva anion gap (AG). A keďže AG i  $\text{HCO}_3$  sú funkciou pH a iných faktorov ( $\text{O}_2, \text{CO}_2, T, \dots$ ), tak je vhodné si určiť štandardné podmienky normálneho stavu napríklad podľa (Siggaard-Andersen, Acid-Base Balance, 2005) hodnotami  $\text{pH}=7.4$ ,  $T=37^\circ\text{C}$ ,  $\text{pCO}_2=40\text{mmHg}$  a plnej saturácii hemoglobínu s  $\text{O}_2$ . Hodnotu AG pri týchto podmienkach budeme nazývať normal anion gap (NAG), normálnu hodnotu bikarbonátu zase  $\text{NHCO}_3$  a ich súčet nazveme ako normal strong ion difference (NSID) vid' [Obr.4]. Ak by sme chceli využiť prác, ktoré spravovali vlastnosti krvi titrovanej kyselinami alebo zásadami, tak je nutné zaviesť pojem titrovateľných vodíkových iónov (cTH) resp. base excess (BE). Táto veličina je definovaná ako množstvo silných monovalentných báz resp. silných monovalentných kyselín, ktoré je nutné dodať na daný objem roztoku pri  $T=37^\circ\text{C}$ ,  $\text{pCO}_2=40\text{mmHg}$ ,  $s\text{O}_2=1$  tak aby tento roztok dosiahol  $\text{pH}=7.4$ . Z tejto definície je teda možné zapísať  $-\text{cTH}=\text{BE}=\text{SID}-\text{NSID}$ . Po týchto úpravách je možné vyššie uvedeným spôsobom namapovať na acidobazický model (Siggaard-Andersen, 1977) jednotlivé koncentrácie elektrolytov a puffrov, ktoré sú už v modeli HumMod Golem Edition plne integrované. Potom je možné dopočítavať hodnotu pH pre rôzne nastavenia krvi v žilách, v pľúcnych alveolách, resp. v iných tkanivách.



Obrázek 4 — Výpočet NSID krvi z totálnych koncentrácií pufrov



Obrázek 5 — Aktuální základný výpočtový blok Acid-Base modelu HumMod Golem Edition

### 3. Počítanie prietokového pH v moči

Prietoková kyslosť moču ( $\text{pH}_u$ ) sa počíta pomocou rovnice elektroneutrality cez toky všetkých nabitých častíc. Molárne toky  $qX$  [mMol/min] každej častice  $X$  sú súčasťou modelu nefrónov. Náboj  $zX$  [mEq/mMol] častice  $X$  sa môže meniť pri rôznych podmienkach (najmä pH a teplota). Špeciálnymi nabitými časticami sú bikarbonáty, ktoré sú dopočítavané z  $\text{pCO}_2$ .

$$0 = z_{\text{Na}} * q_{\text{Na}} + z_{\text{K}} * q_{\text{K}} + z_{\text{Ca}} * q_{\text{Ca}} + z_{\text{Mg}} * q_{\text{Mg}} + z_{\text{NH}_4} * q_{\text{NH}_4} + z_{\text{Cl}} * q_{\text{Cl}} + z_{\text{SO}_4} * q_{\text{SO}_4} + z_{\text{PO}_4} * q_{\text{PO}_4} + z_{\text{KA}} * q_{\text{KA}} + z_{\text{CO}_2} * q_{\text{CO}_2} + z_{\text{others}} * q_{\text{others}}$$

$$z_{\text{CO}_2} * q_{\text{CO}_2} = - a_{\text{CO}_2} * \text{pCO}_2 * (10^{(\text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{CO}_2})}) * q_{\text{H}_2\text{O}}$$

$Z_{\text{Na}}$	+1
$Z_{\text{K}}$	+1
$Z_{\text{Ca}}$	+2
$Z_{\text{Mg}}$	+2
$Z_{\text{Cl}}$	$-1 / (1 + 10^{(\text{pKa}_{\text{HCl}} - \text{pH}_u)})$
$Z_{\text{NH}_4}$	$+1 / (10^{(\text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{NH}_4})} + 1)$
$Z_{\text{KA}}$	$-1 / (1 + 10^{(\text{pKa}_{\text{KA}} - \text{pH}_u)})$
$Z_{\text{SO}_4}$	$-(1 + 2 * 10^{(\text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{HSO}_4})}) / (10^{(\text{pKa}_{\text{H}_2\text{SO}_4} - \text{pH}_u)} + 1 + 10^{(\text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{HSO}_4})})$
$Z_{\text{PO}_4}$	$-(1 + 2 * 10^{(\text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{H}_2\text{PO}_4})} + 3 * 10^{(2 * \text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{H}_2\text{PO}_4} - \text{pKa}_{\text{HPO}_4})}) / (10^{(\text{pKa}_{\text{H}_3\text{PO}_4} - \text{pH}_u)} + 1 + 10^{(\text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{H}_2\text{PO}_4})} + 10^{(2 * \text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{H}_2\text{PO}_4} - \text{pKa}_{\text{HPO}_4})})$
$Z_{\text{CO}_2}$	$-(1 + 2 * 10^{(\text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{HCO}_3})}) / (10^{(\text{pKa}_{\text{CO}_2} - \text{pH}_u)} + 1 + 10^{(\text{pH}_u - \text{pKa}_{\text{HCO}_3})})$

Tabuľka 2 — Závislosti nábojov na molekule na pH pri konštantnej teplote

Kyselina chlorovodíková	$\text{pKa}_{\text{HCl}}(25^\circ\text{C})$	-8
Amoniak	$\text{pKa}_{\text{NH}_4^+}(25^\circ\text{C})$	9.25
Kyselina uhličitá	$\text{pKa}_{\text{CO}_2}(37^\circ\text{C})$	6.103
	$\text{pKa}_{\text{HCO}_3}(25^\circ\text{C})$	10.329
Kyselina Acetyloctová	$\text{pKa}_{\text{AcAc}}(37^\circ\text{C})$	3.6
Kyselina Beta-hydroxymáselná	$\text{pKa}_{\text{b-HB}}(37^\circ\text{C})$	4.7
Kyselina sírová	$\text{pKa}_{\text{H}_2\text{SO}_4}(25^\circ\text{C})$	-3
	$\text{pKa}_{\text{HSO}_4}(25^\circ\text{C})$	1.99

Kyselina fosforečná	$pK_{a_{H_3PO_4}}(37^\circ C)$	1.91
	$pK_{a_{H_2PO_4}}(37^\circ C)$	6.66
	$pK_{a_{HPO_4}}(37^\circ C)$	11.78

Tabuľka 3 — Záporné dekadické logaritmy disociačných konštánt vybraných kyselín

Odtok kyselín do moču ako zmenu BE krvi je možné zapísať ako

$$qBE := nz_{Na} * qNa + nz_K * qK + nz_{Ca} * qCa + nz_{Mg} * qMg + nz_{Cl} * qCl + nz_{SO_4} * qSO_4 + \\ nz_{PO_4} * qPO_4 + nz_{KA} * qKA + nz_{CO_2} * qCO_2 + nz_{others} * qOthers$$

kde  $nz_x$  je normálny náboj na molekule látky X pri normálnych podmienkach definujúcich NSID ( $pH=7.4, T=37^\circ C, pCO_2=40$ ).

Pri regulovaní kyslosti ľadvinami sa však vraví(napr. v Ciba-Geigy,1981) o exkrécii kyselín ( $A_{H^+}$ ), ktorá by bola nulová ak by krv po renálnej filtrácii nezmenila pH. Preto sa tento tok nevzťahuje k norme ale k aktuálnemu pH v krvi.

$$A_{H^+} := - (pz_{Na} * qNa + pz_K * qK + pz_{Ca} * qCa + pz_{Mg} * qMg + pz_{Cl} * qCl + \\ pz_{SO_4} * qSO_4 + pz_{PO_4} * qPO_4 + pz_{KA} * qKA + pz_{CO_2} * qCO_2 + pz_{others} * qOthers)$$

kde  $pz_x$  je plazmatický náboj na molekule látky X pri aktuálnom arteriálnom pH v krvnej plazme vstupujúcej do glomerulov.

$A_{H^+}$  pozostáva z exkrécii titrovateľných vodíkových iónov ( $A_{TA}$ , resp. YTA v Ikeda,1979) a amónnych iónov ( $A_{NH_4^+}$ ).

$$A_{H^+} = A_{NH_4^+} + A_{TA}, \text{ kde } A_{NH_4^+} := z_{NH_4} * qNH_4$$

Je nutné si uvedomiť, že zmena referenčného pH spôsobí zmenu významu a preto je nutné v modeli korigovať prepojenie medzi odtokom kyselín z krvi ( $-qBE$ ) a odtokom kyselín do moču ( $A_{H^+}$ ).

$$qBE = - A_{H^+} + (nz_{PO_4} - pz_{PO_4})qPO_4 + (nz_{KA} - pz_{KA})qKA + (nz_{CO_2} - pz_{CO_2})qCO_2 + \\ (nz_{others} - pz_{others})qOthers$$

kde sa navzájom odčítajú toky iónov, ktorých odtok náboja sa v oboch významoch významne nelíši.

#### 4. Scenáre pre výučbu medikov

Model dokáže nielen počítať koncentrácie a toky ketolátok, ale zároveň i toky elektrolytov a osmolaritu spolu s hemodynamikou, hormónami atď. Ďalším krokom je vytvoriť interaktívnu výukovú aplikáciu, kde by hráč reagoval na aktuálny stav tohto virtuálneho pacienta a naopak model reagoval na počínanie hráča. Prostredie by malo čo najvernejšie reflektovať reálne podmienky. To znamená, že výstupy z modelu budú zobrazované na vyžiadania podľa typu vyšetrenia. Napríklad rozbor moču, rozbor krvi, hemodynamické data, celkový stav pacienta(strata vedomia, kóma,..).



### Scenár: Diabetická ketoacidóza (DKA)

Model sa nastaví na cukrovku 1.typu s nízkou hladinou inzulínu, vysokou hladinou mastných kyselín a ketolátok v plazme. Predpokladá sa správna funkčnosť ľadvín. Reaguje jak na zmenu jedálničku tak na podanie infúzie správneho zloženia a osmolarity v čase. Asi po dvoch hodinách po podaní inzulínu by sa mala prejavíť hypokalémia. Homeostáza pritom dynamicky reaguje na zvolené dávkovania i na časy v ktorých boli poskytnuté.

Hodnotí sa, či a nakoľko bol zvolený doporučený postup liečby (Halperin,2010) plus samozrejme jeho úspešnosť:

1. Obnovenie objemu extracelulárnej tekutiny na zabezpečenie stability krvného obehu.
2. Zabránenie edému mozgu, udržaním správnej efektívnej osmolarity plazmy
3. Zníženie nadprodukcie kyselín
4. Identifikovanie a predikovatelných udalostí spojených s DKA
5. Predvídanie a zabránenie komplikáciám, ktoré môžu narastať počas terapie

Ďalšími podobnými scenármi by mohla byť „Ketoacidóza z hladovania“, „Alkoholová ketoacidóza“, prípadne „Ketoacidóza z nadmerného požitia octu“.

Vzhľadom k robustnosti a veľkosti modelu sa bohužiaľ nepredpokladá jeho bezchybnosť. Musí byť preto navrhnutá cesta reportovania chýb aplikácie, ktorá umožní užívateľom vysvetliť prečo by mal model reagovať inak. Ideálne formou verejných internetových fór, kde by mohli drobnými príspevkami vstupovať odborníci v danej oblasti.

### Poděkování:

Práce byla podporována grantem MPO FR-TI3/8.

### Literatura:

- [1.] Ciba-Geigy. (1984). *Blood - Physicochemical Data*. In C. Lenter, Geigy Scientific Tables (p. 70). Ciba-Geigy Limited, Basle, Switzerland.
- [2.] Ciba-Geigy. (1981). *Renal Function Values*. In C. Lenter, Geigy Scientific Tables 1 (p. 104). Ciba-Geigy Limited, Basle, Switzerland.
- [3.] D. G. SAPIR, O. E. (1972). *The Effect of Carbohydrates on Ammonium and Ketoacid Excretion during Starvation*. *The Journal of Clinical Investigation*, pp. 2093-2102.
- [4.] D. H. WILLIAMSON, M. W. (1968). *Activity and Intracellular Distribution of Enzymes of Ketone-Body Metabolism in Rat Liver*. *Biochem. J.*, pp. 353-361.
- [5.] *Diabetic Ketoacidosis*. (n.d.). Retrieved from Medscape: <http://emedicine.medscape.com/article/118361-overview#aw2aab6b2b2>
- [6.] DONNAN, F. G. (1924). *THE THEORY OF MEMBRANE EQUILIBRIA*. *Chemical Reviews*, pp. 73-90.

- [7.] Engel, O. S. (1960). A New Acid-Base Nomogram an Improved Method for the Calculation of the Relevant Blood Acid-Base Data. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* , pp. 177-186.
- [8.] Hasselbalch, K. (1917). Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochemische Zeitschrift* , stránky 112-144.
- [9.] Marek Mateják, Jiří Kofránek: HUMMOD - GOLEM EDITION - ROZSÁHLÝ MODEL FYZIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ. In *Medsoft 2011*
- [10.] Mateják, M., Kofránek, J.: Quantitative human physiology – rozsiahly model fyziologických regulácií ako podklad pre lekársky výukový simulátor. 18. Konferencia Slovenských a Českých Patofyziológov, Lekárska fakulta UPJŠ Košice, 9.-10. september 2010, (Roman Beňačka Ed.), *Equilibria s.r.o. Košice*
- [11.] Marek Mateják, Jiří Kofránek: Rozsáhly model fyziologických regulací v modelice. *MEDSOFT 2010. Praha: Agentura Action M, Praha 2010, str. 66-80. ISSN 1803-81115*
- [12.] Marek Mateják, Jiří Kofránek, Jan Ruzs: Akauzální „vzkříšení“ Guytonova diagramu. *MEDSOFT 2009. (Milena Zeithamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha 2008, str. 105-120. ISBN 978-80-904326-0-4*
- [13.] Marek Mateják, Jiří Kofránek: Modelica vs. blokovno-orientované jazyky matematického modelovania. In *OBJEKTY 2008 (Žilina SR): Žilinská Univerzita, 20.-21.11.2008, (Jan Janech Ed.), Edis, Žilina, s. 79-94. ISBN 978-80-8070-923-3*
- [14.] Mitchell L. Halperin, M.B. Goldsetin, K.S. Kamel (2010). *Ketoacidosis. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology. A problem-based approach. Fourth Edition (p. 112), Saunders Elsevier*
- [15.] Noriaki Ikeda, F. M. (1979). A model of overall regulation of body fluids. *Annals of Biomedical Engineering* , stránky 135-166.
- [16.] Robert L. Hester, A. J. (2011, 4 13). *HumMod: a modeling environment for the simulation of integrative human physiology. Frontiers IN Computational Physiology and Medicine, pp. 1-12.*
- [17.] Roughton, L. R.-B. (1967). The specific influence of carbon dioxide and carbamate compounds on the buffer power and Bohr effects in human haemoglobin solutions. *The Journal of Physiology* , pp. 1-29.
- [18.] Siggaard-Andersen, O. (2005). *Acid-Base Balance . In S. J. Geoffrey J. Laurent (Editor), ENCYCLOPEDIA OF RESPIRATORY MEDICINE.*
- [19.] Siggaard-Andersen, O. (1977). The Van Slyke Equation. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation* , pp. 15-20.

**Kontakt:**

**Marek Mateják**

Oddělení biokybernetiky  
a počítačové podpory výuky  
ÚPF 1. LF UK, Praha  
U Nemocnice 5  
128 53, Praha 2  
e-mail: [marek@matfyz.cz](mailto:marek@matfyz.cz)