

MODEL ECMO OXYGENÁTORU

**Marek Mateják, Barbora Nedvědová, Anna Doležalová,
Jiří Kofránek, Tomáš Kulhánek,**

ANOTACE

Práce se zabývá modelováním oxygenátoru v ECMO pomocí modelovacího jazyka Modelica. Tento virtuální oxygenátor by po propojení s modelem HumMod Golem Edition mohl sloužit pro výuku studentů medicíny, či biomedicínského inženýrství. ECMO je obdoba mimotělního oběhu, s tím rozdílem, že jeho součástí není rezervoár, kde se kumuluje žilní, venózní krev. Používá se jako náhrada srdce a plic v průběhu složitých operačních zákroků, či pomáhá přemostit dobu čekání na transplantaci atd. Oxygenátor v tomto přístroji slouží k ohřevu a okysličení krve, která se vrací pacientovi do cévního systému.

KLÍČOVÁ SLOVA

Oxygenátor, výměna plynů, ohřev krve, ECMO, modelování, Modelica

1. ÚVOD

Cílem naší práce je vytvoření zidealizovaného oxygenátoru, ve kterém bude probíhat výměna krevních plynů. Simulace by měla být schopna počítat ohřev krev a transport krevních plynů.

Vstupem do modelu oxygenátoru je průtok krve, vody a plynů. Nejprve voda ohřívá krev a poté proběhne mezi plyny a krví výměna CO_2 a O_2 . Pro vstupující krev se bude brát v úvahu její tlak, totální koncentrace CO_2 a O_2 , koncentrace vodíkových iontů, koncentrace jednotlivých acidobazických buffrů a faktory, které ovlivňují saturaci kyslíkem (například DPG). Uživatel bude moci nastavit zastoupení vstupních plynů, které se řídí rovnicí 1.1.

$$PV=nRT$$

Rovnice 1.1

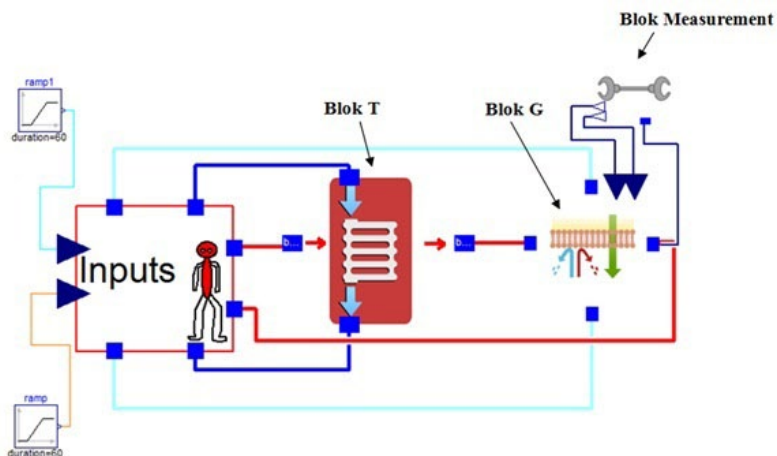
kde P je tlak plynu (Pa), V objem plynu (m^3), n látkové množství (mol), R plynová konstanta $8.3144621 \text{ (J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1})$ a T termodynamická teplota (K).

Dále bude možno nastavit teplotu vody, která bude ohřívát krev. Výstupem z modelu budou přibližné hodnoty krve, vystupující z oxygenátoru. Model by mělo být možné propojit s komplexním modelem HumMod Golem Edition [10,11], tudíž by tento virtuální oxygenátor mohl sloužit jako část trenážeru pro vyučování akutní medicíny.

2. ZPRACOVÁNÍ

Model (viz brázek 1) má několik částí, z nichž každá plní jednu svou základní funkci. Zjednodušený oxygenátor jako celek má na vstupu neokysličenou, studenou krev. Z oxygenátoru vystupuje okysličená a ohřátá na námi požadovanou teplotu. Teplo krvi předává voda. Neokysličená krev se stane

okysličenou po průchodu částí modelu, která krvi předává kyslík a odebírá jí oxid uhličitý. Výměna plynů probíhá pomocí vyrovnání parciálních tlaků jednotlivých složek vzduchu, přiváděného do bloku.



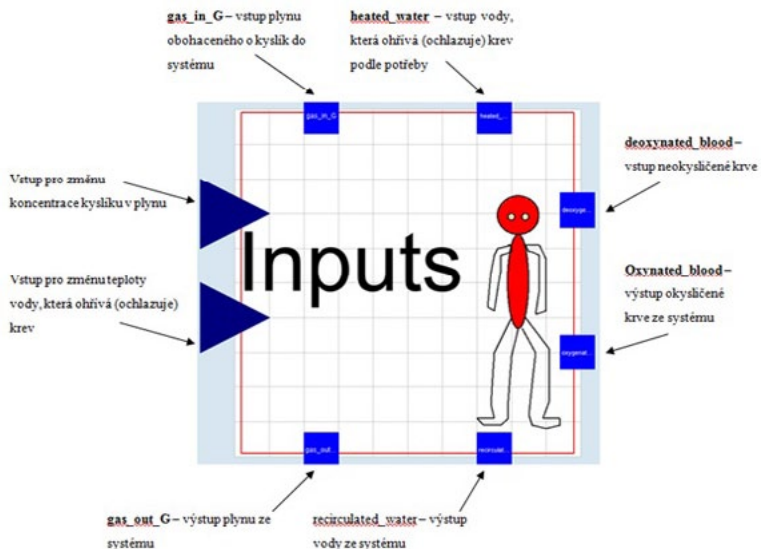
Obrázek 1 — Celkové schéma zapojení oxygenátoru v programu Dymola

Na začátku jsme vyrobili konektor jménem Port, který obsahuje základní nezávislé parametry krve, plynů i vody. Konkrétně se jedná o relativní tlak [Pa], volumeFlow [m^3], enthalpii [J/m^3], ctO_2 [mmol/l] což je koncentrace kyslíku v krvi, ctCO_2 [mmol/l] je koncentrace oxidu uhličitého v krvi, ctTHox [mmol/l] je přebytek koncentrace titrovatelných H^+ iontů v plně okysličené v krvi, ctHb [mmol/l] je koncentrace hemoglobinu v krvi, ctAlb [mmol/l] je koncentrace albuminu v krvi, ctGlb [g/l] je koncentrace globulinu v krvi, ctPO_4 [mmol/l] je koncentrace fosfátů v krvi a cDPG [mmol/l] což je koncentrace bifosfoglycerolů v krvi[7].

2.1 Blok Inputs

Náš model je složen z dílčích částí. První blok jménem Inputs (viz obrázek 2) je zároveň vstupem i výstupem z modelu. Obsahuje šest portů. První port gas_in_G je vzduch obohacený o kyslík, který okysličuje krev. Tento port z bloku Inputs vystupuje a do celkového modelu vstupuje. Druhým portem je gas_out_G . Tento port je vlastně výstup z modelu a vstup do bloku Inputs. Deoxygenated_blood je třetí port. Ten představuje neokysličenou krev, která z bloku Inputs vystupuje a do systému vstupuje. Čtvrtý port jménem Oxygenated_blood je vlastně celkovým výstupem z modelu a v praxi by měl být napojen do cévního systému člověka a přivádět mu okysličenou krev. Pro ohřívání krve využíváme vodu, která krvi předává teplo. Na to nám slouží zbylé dva porty v bloku Inputs. Z bloku Inputs tato voda do modelu vstupuje portem

Heated_water, zde předá své teplo krvi a do Inputs se vrací jako Recirculated_water. Uživatel si může zvolit, na jakou teplotu se má mít vstupující voda.



Obrázek 2 — Blok Inputs s popisy vstupů a výstupů

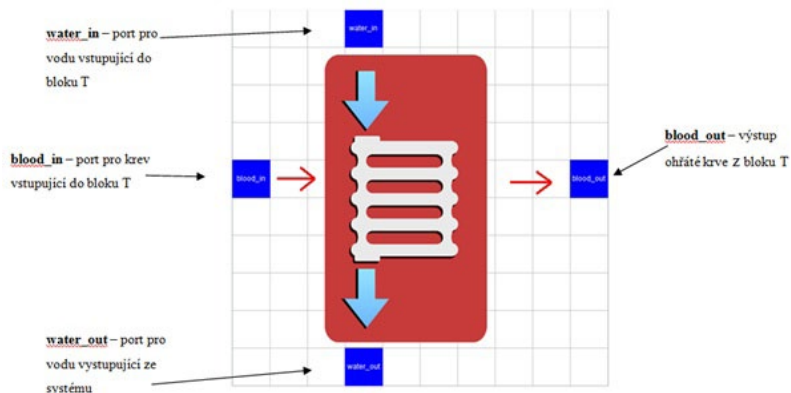
Samotný model oxygenátoru se nám skládá z bločku T zajišťujícího ohřívání či chlazení krve a z bloku G, který se stará o okysličení krve. Přenos plynů se řídí pomocí jejich finálních parciálních tlaků, kterých rovnice jsou v bloku Measurement.

2.2 Blok T

Blok T má celkem čtyři porty. Dva z nich slouží pro vstupující a vystupující krev. Druhé dva potom pro vstupující a vystupující vodu. Do bloku T vstupuje voda ohřátá na určitou teplotu (například 38°C) portem water_in. Dále sem vstupuje krev s určitou teplotou (například 35°C) portem blood_in. V bloku se tyto teploty vyrovnají a výstupem je voda a krev o stejné teplotě.

Pro možnost přesného nastavení teploty výstupní krve by se mohla v modelu použít regulační smyčka. V našem případě je tedy možné nastavit teplotu vstupující vody, která se pak vyrovná s teplotou krve a tím krev ohřeje. Regulační smyčka by sledovala, o kolik stupňů se krev ohřívá, a umožňovala by přesnější nastavení teploty výstupní krve. V našem případě se jedná o zjednodušený model bez této regulační smyčky. Směry toků jak krve, tak vody jsou patrné na obrázku 3.

Tok tepla je vyjádřen v Joulech za sekundu. Blok T předpokládá toky tepla jenom mezi krví a vodou podle zákona zachování energie (1.2), kde p je index



Obrázek 3 — Blok T se směry průtoky krve (červené šipky) a vody (modré šipky)

každého ze čtyř portů, h je entalpie na daném portu, f je přítok vody nebo krve přes daný port.

$$0 = \sum h_p \cdot f_p$$

Rovnice 1.2

Teplota T se z entalpie h vyjádří pomocí vztahu (1.3), kde T_0 (0°C) je základní nejnižší teplota v kapalném skupenství a c je konstantní tepelná kapacita krve (resp. vody).

$$T = T_0 + hc$$

Rovnice 1.3

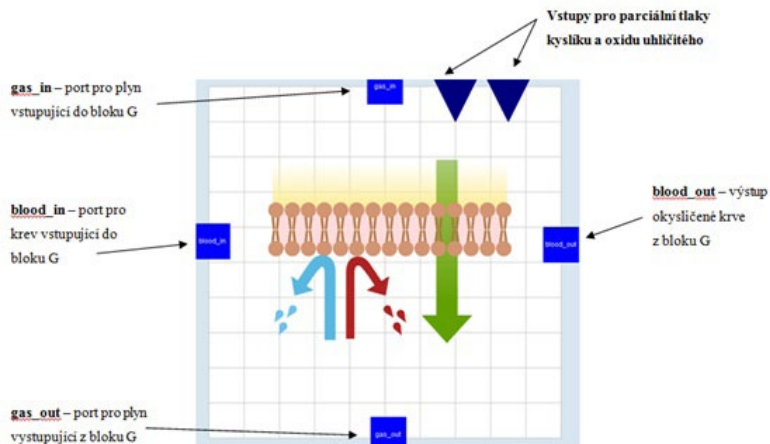
2.3 Blok G

Druhým blokem, ve kterém dochází k úpravám vlastností krve, je blok G. Tento blok slouží k výměně dýchacích plynů, tudíž k přivádění kyslíku do krve a odvádění oxidu uhličitého z krve. Do tohoto bloku vstupují údaje o parciálních tlacích kyslíku a oxidu uhličitého zjištěných z krve pomocí bloku Measurement. Spojením tohoto bloku s blokem G pomocí RealOutputs a RealInputs dochází k vytvoření rovnice, ve které platí, že hodnoty parciálních tlaků O_2 a CO_2 v krvi a plynu vtékajícího do G se rovnají (1.4).

Směry průtoků plynu a krve jsou patrné na obrázku 4.

Vstupující plyn má větší koncentraci O_2 , v našem případě od 15 do 30% a téměř nulovou koncentraci CO_2 . V bloku G plyn část O_2 odevzdá krvi a naopak z krve přijme část CO_2 . Výstupní koncentrace O_2 v plynu je tedy nižší v porovnání se vstupující a koncentrace CO_2 je naopak vyšší.

Vstupující krev má malou koncentraci O_2 (6.326 mmol/l) a vyšší koncentraci CO_2 (22.83 mmol/l). Na základě vyrovnání parciálních tlaků krev přijímá část O_2 z plynu a odevzdává mu část CO_2 . Výsledné koncentrace plynů v krvi jsou tedy takové, že koncentrace O_2 je vyšší v porovnání se vstupující krví a CO_2 je nižší.



Obrázek 4 — Blok G, průtoky krve a plynů

2.4 Blok Measurement

Tento blok slouží pro měření parciálních tlaků O_2 a CO_2 v krvi. Toto měření probíhá pomocí bloků, které se přímo týkají všech parametrů krve. Blok Blood nám přivádí do bloku Measurement informace o krvi protékající blokem G a bloky CO_2 , O_2 a pH z těchto informací určí hodnoty parciálních tlaků O_2 a CO_2 potřebné pro blok G, aby došlo k výměně plynů mezi plynem a krví. Vstupní hodnoty jsou do tohoto bloku přivedeny opět portem. Schéma zapojení bloku Measurement vidíme na obrázku 5. Gain jsou v tomto bloku přítomny z důvodu úpravy jednotek. Stejně tak i blok ConvertorKtodegC, který převádí jednotky teploty Kelvin na jednotky stupně Celsia.

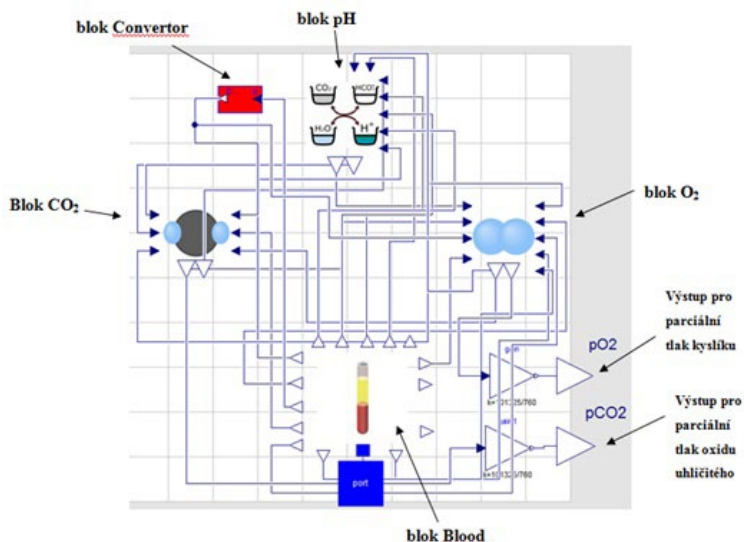
Spojením bloku Measurement s blokem G dochází k vyrovnání parciálních tlaků CO_2 a O_2 v krvi a procházejícího plynu. Toto spojení je jednou z nejdůležitějších rovnic pro celkové okysličení krve.

2.4.1 Blok Blood

Výstupní hodnoty bloku Blood spojíme s jednotlivými bloky týkajícími se informací o parametrech krve. Pomocí bloku Blood přivedeme do celkového bloku Measurement informace o krvi vytékající z bloku G a na základě těchto informací blok Measurement spočítá parciální tlaky O_2 a CO_2 .

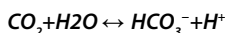
2.4.2 Blok Blood

Tento blok se týká oxidu uhličitého obsaženého v krvi. Jedním z výstupů tohoto bloku je pro nás důležitý parciální tlak CO_2 v krvi. Tento tlak je i výstupem z celkového modelu Measurement. Po spojení s bloky O_2 , pH a Blood je tento blok schopen parciální tlak CO_2 zjistit.



Obrázek 5 — Blok Measurement

Počítání parciálního tlaku CO_2 se řídí hlavně podle Handerson-Hasselbachovej (1.4) reakce s jinými rovnicemi popsanými Siggard-Andersnom a spol. [14].



Rovnice 1.4

2.4.3 Blok O_2

Tento blok zjišťuje parciální tlak O_2 v krvi z ostatních parametrů vstupujících z bloků Blood, pH a CO_2 . Jedním z výstupů tohoto bloku je také parciální tlak O_2 obsaženého v krvi. Tento tlak je opět výstupem z celkového bloku Measurement a na jeho základě probíhá výměna plynů v bloku G.

Parciální tlak O_2 je počítán pomocí saturační křivky kyslíku, která je však závislá na mnohých dalších vlastnostech popsaných v klinicky používané aplikaci Oxygen Saturation Algorithm od Siggard-Andersnom a spol. [5].

2.4.4 Blok pH

Do bloku pH vstupují parametry krve z bloku Blood, O_2 a CO_2 . Vystupují údaje o pH krve a pH erytocytlů. Blok slouží pro poskytnutí těchto údajů důležitých při zjišťování parciálních tlaků O_2 a CO_2 .

Kyselost krve kromě přebytků silných kyselin (ctHox) závisí hlavně na pufracích vlastnostech krve. Je počítána lineárním zjednodušením přes Van-Slykeovu rovnici z koncentrací a vlastností jednotlivých slabých kyselin jako jsou bikarbonát, fosfáty, hemoglobin, albumíny a globuliny [5,6,7,8,14].

2.4.5 Blok Convertor

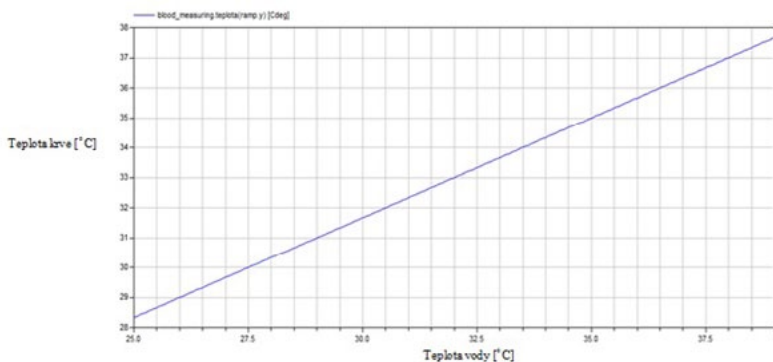
Blok ConvertorKtodegC slouží pro převod jednotek teploty z Kelvinů na stupně Celsia. Blok je zařazen proto, aby bylo model možné napojit na celkový model Hummod, kde se například v bloku CO₂ počítá s teplotou v jednotkách stupně Celsia.

3. TESTOVÁNÍ MODELU

Vstup do modelu	Hodnota	Fyzikální jednotka
plynová konstanta	8.31	J/(mol.K)
tepelná kapacita vody	4.15	J/(m3.K)
tepelná kapacita krve	4.14	J/(m3.K)
teplota vstupující vody	38	°C
průtok vody	10	l/min
tlak plynů	1	atm
průtok plynů	4	l/min
koncentrace O2 ve vstupujícím plynu	21	%
koncentrace CO2 ve vstupujícím plynu	0	%
teplota vstupující krve	35	°C
průtok krve oxygenátorem	5	l/min
množství O2 ve vstupující krvi	6.326	mmol/l
množství CO2 ve vstupující krvi	22.83	mmol/l
přebytek silných kyselin v krvi	0.0227	mEq/l
koncentrace hemoglobinu v krvi	8.4	mmol/l
koncentrace albuminů v krvi	0.66	mmol/l
koncentrace globulinů v krvi	28	g/l
koncentrace fosfátů v krvi	0.169	mmol/l
koncentrace DPG v krvi	5.4	mmol/l

Tabulka 1 — Defaultní nastavení modelu

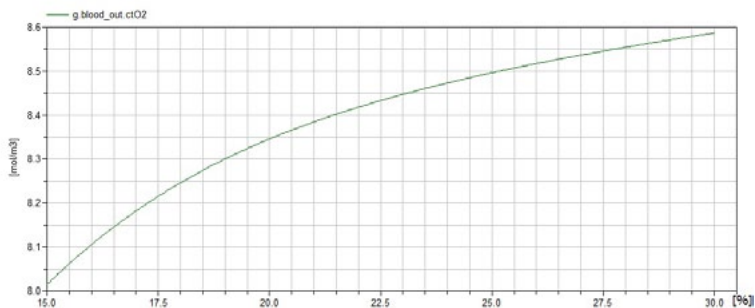
Pro ověření správného fungování modelu jsme provedli několik experimentů. Výstupem z modelu by měla být okysličená krev, ohřátá na určitou teplotu, která by se dala teoreticky vracet do pacienta, připojeného na mimotělní oxygenaci.



Obrázek 6 — Závislost ohřevu krve na teplotě vody (osa x) při defaultním nastavením modelu (tab 1).

Bylo nutné zjistit, jestli se odkysličená krev vstupující do systému po průchodu blokem T ohřívá na námi požadovanou teplotu. Tahle vstupní žilní krev odváděná z těla pacienta byla nastavena na 35 °C. Vzhledem k tomu, že na vstup přivádíme vodu, která mění svojí teplotu od 25 do 39 °C, měla by se i krev ohřívát v podobném intervalu. Jak vidíme na obrázku 6, teplota krve roste od necelých 29 do 38 °C, tudíž úměrně ohřevu vody na vstupu.

Další ze dvou hlavních problémů je v oxygenátoru okysličení krve. Vzhledem k tomu, že tento přístroj má substituovat činnost srdce a plic, musí tělo pacienta dostatečně zásobovat kyslíkem. Na vstupu našeho modelu měníme obsah kyslíku v plynu, který vhnáme do bloku G, od 15 do 30%. Koncentrace kyslíku ve venózní krvi je nastavena na konstantní úroveň $ctO_2=6.326$ mmol/l, co odpovídá normální 75% venózní saturaci. Na výstupu by se tudíž měla měnit koncentrace kyslíku v okysličené krvi v závislosti na tuto změnu. Jak vidíme na obrázku 7, tak se koncentrace kyslíku v krvi, která vystupuje ze systému, mění v závislosti na procentech kyslíku ve vstupujícím plynu.



Obrázek 7 — Závislost koncentrace kyslíku ve vystupující krvi (zelená křivka) na koncentraci kyslíku ve vstupujícím plynu (osa x – procenta kyslíku ve vstupujícím vzduchu) při defaultním nastavením modelu (tab 1).

4. ZÁVĚR

Cílem naší práce bylo namodelovat oxygenátor používaný v ECMO. Model dokáže simulovat ohřívání a okysličování krve pacienta připojeného na tento typ mimotělního oběhu. Tento model lze využívat pro ohřívání krve na různé teploty. Uživatel může nastavit teplotu vody, která pak tuto teplotu krvi odevzdá. Pro přímé a přesné nastavení teploty výstupní krve by bylo nutné model vylepšit zařazením regulační smyčky.

V bloku okysličování krve lze nastavit hodnoty koncentrace kyslíku v plynu. Čím jsou tyto hodnoty vyšší, tím více se výstupní krev okyslíčí.

Po vylepšení modelu, zpřesnění fyzikálních a fyziologických hodnot a propojení se stávajícím modelem HumMod Golem Edition [11] by tento systém mohl sloužit jako pomůcka při výuce jak mediků, tak budoucích biomedicínských inženýrů.

Poděkování

Tato práce je podporována projektem MPO FR—T13/869.

Literatura:

- [1.] Klaus Lewandowski: *Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure*; *Crit Care*. 2000; 4(3): 156–168.
- [2.] Madershahian N, Nagib R, Wippermann J, Strauch J, Wahlers T (2006). "A simple technique of distal limb perfusion during prolonged femoro–femoral cannulation.". *J Card Surg* 21 (2): 168–9.
- [3.] Wang D, Zhou X, Liu X, Sidor B, Lynch J, Zwischenberger JB (2008). "Wang–Zwische double lumen cannula–toward a percutaneous and ambulatory paracorporeal artificial lung.". *ASAIO J* 54 (6): 606–11.
- [4.] Angelica Oung (2008–01–31). "Patient recovers after 117 days of ECMO treatment". *Taipei Times*. Retrieved 2011–02–01.
- [5.] ANDERSEN, Siggard. *Hydrogen Ion, Carbon Dioxide, and Oxygen in the Blood*. [online]. [cit. 2012–02–05]. Dostupné z: [<http://www.siggard-andersen.dk/>]
- [6.] Jiří Kofránek: *Komplexní model acidobazické rovnováhy*. In *MEDSOFT 2009*. (Milena Ziemhamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha 2008, str. 23–60. ISBN 978–80–904326–0–4 english version: *Complex model of blood acid–base balance*
- [7.] Jiří Kofránek, Stanislav Matoušek, Ondřej Vacek: *Bilanční pojetí acidobazické rovnováhy a jeho využití ve výukových simulátorech*. In *Sborník 17. Konference českých a slovenských patofyziologů, 11–12. září 2008, str.17–18*. (Emanuel Nečas, Martin Vokurka, Eds.), 1. Lékařská fakulta UK, ISBN 978–80–254–0863–6
- [8.] Kofránek, Jiří, Matoušek, Stanislav, Mateják, Marek: *Modelování acidobazické rovnováhy*. In *MEDSOFT 2010 (Milena Ziemhamlová Ed.)* Praha: Agentura Action M, Praha, str.66–80, ISSN 1803–8115.
- [9.] Marek Mateják, Pavol Privitzer, Jiří Kofránek: *Modelica vs. blokovo–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
- [10.] Mateják Marek, Kofránek, Jiří: *Rozsáhlý model fyziologických regulací v Modelice*. In *MEDSOFT 2010 (Milena Ziemhamlová Ed.)* Praha: Agentura Action M, Praha, str. 126–146, ISSN 1803–8115.

[11.] Marek Mateják, Jiří Kofránek: HUMMOD – GOLEM EDITION – ROZSÁHLÝ MODEL FYZIOLOGICKÝCH SYSTÉMŮ. In Medsoft 2011

[12.] Siggaard-Andersen O., Wimberley P.D., Fogh-Andersen, Gøthgen I.H. (1988): Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest.* 48, Suppl 189: 7–15.

Kontakt:

MGr. Marek Mateják

MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

Oddělení biokybernetiky a počítačové podpory výuky

Ústav patologické fyziologie 1.LF UK a VFN

Praha, U nemocnice 5, 128 53 Praha 2

tel: +420 224965912

e-mail: matejak.marek@gmail.com

e-mail: kofranek@gmail.com