

MODEL CIRKULACE, PŘENOSU KREVNÍCH PLYNŮ A ACIDOBÁZE JAKO ZÁKLAD PRO SYSTÉM PODPORY ROZHODOVÁNÍ

Filip Ježek

Abstrakt

Na jednotce intenzivní péče se často setkáváme s pacienty v kritických stavech, kde je nejdůležitější zachovat základní životní funkce.

K diagnostice můžeme mít dvojí přístup - první vychází z čistě mechanistických představ a přesných znalostí závislostí, ve druhém hraje velkou roli intuice a zkušenosti. V praxi jde samozřejmě vždy o kombinaci obou. Avšak na rozdíl od intuice, propojení a závislosti nám může pomoci pochopit stroj.

Vytvoříme-li jednoduchý model, který budeme schopni z rutinně dostupných měření individuálně identifikovat, jsme schopni lépe v každodenní praxi chápat vnitřní stav pacienta a poloautomaticky predikovat jeho vývoj.

Na základě mnohonásobného používání systému dostaneme sadu dat s vývojem určené diagnózy. Na základě typizovaných postupů a rizik můžeme podpořit rozhodování lékaře.

Příspěvek představuje koncept systému a shrnuje fáze a úskalí celého projektu. Cílem je vyvolat diskuzi o potřebnosti takového systému a o jeho praktické využitelnosti.

Klíčová slova

identifikace, model, fyziologie

Úvod

Moderní medicína využívá moderních technologií a metod k lepšímu chápání stavu pacienta. Ale abychom chápali stavy a děje probíhající v pacientovi, musíme nejprve porozumět fyziologickým závislostem.

Uřčit diagnózu lze v zásadě dvojím způsobem. U prvního přístupu si tvoříme mentální model pacienta a jeho vnitřních procesů a upravujeme ho podle aktuálních dat. Druhý přístup vychází z odpozorovaných zkušeností a spoléhá na model statistický. V technice podobně označujeme přístupy jako "white box" (průhledná krabice, kdy víme co se děje uvnitř) a "black box" (uzavřená, neprůhledná krabice, můžeme pozorovat jen vstupy a výstupy, ale vnitřní strukturu neznáme).

Z podstaty ohromné složitosti člověka jako systému nelze používat výhradně ani jeden ani druhý model, ale vždy jejich kombinace. Nicméně stejně, biomedicínské inženýry mají tendenci vnímat pacienta spíše jako white-box, někdy možná příliš zjednodušený. Naproti tomu lékaři využívají více svou zkušenost a někdy opominají skryté vazby. Oba tyto přístupy mohou být přiřazeny člověku i stroji.

Naším cílem je vyvinout pomocné zařízení pro lékaře, které jim bude pomáhat utvářet lepší představu o vnitřních procesech v pacientovi v akutních stavech, tím oba přístupy lépe zkombinovat a tím zlepšit diagnostiku. Tento článek má prozkoumat možnosti takového zařízení a prezentovat projekt.

Personalizovaná medicína

Termín personalizovaná medicína je poslední dobou téměř trendem, jak díky pokrokům v genetice, zobrazovacím metodám, které umožňují 3D rekonstrukci vnitřního prostředí pacienta a následné úpravy terapeutických zásahů. Obecně jsou tyto metody založené na získávání specifických vlastností pacienta, spočítání dříve neznámých specifických parametrů a následnou úpravu péče. Tento přístup sice bývá ekonomicky náročnější, má však jednoznačné terapeutické výhody oproti přístupům, které individualitu nezohledňují [1].

V našem přístupu se místo strukturálních interindividuálních rozdílů zabýváme spíše aktuálním stavem pacienta, který se liší nejen mezi jednotlivými pacienty, ale mění se i pro stejného pacienta v čase.

Homeostáze

Pro zdravý organismus je důležité udržovat homeostázu, jinými slovy udržet stabilní vnitřní prostředí. Cirkulace v tom hraje jednu ze zásadních rolí, je ale nutné si uvědomit, že cirkulace nesestává pouze z hydrauliky, ale je složitým systémem chemických, fyzikálních a nervových subsystémů a regulátorů, které jsou všechny důležité pro udržení organismu na živu. Biologické systémy jsou obecně velice složité a obtížně popsatelné. Proto jejich výzkum vyžaduje vzájemné pochopení účastníků interdisciplinárního týmu.

Model je pouze teorie

Model je teorie, hypotetický vztah nebo proces či, v oblasti fyziologie, naše představa o fungování lidského těla. Pokud takovou představu formalizujeme v obecném matematickém tvaru, můžeme využít automatickou inferenci, jako například automatické řešení rovnic.

Avšak i ty nejkompexnější rovnice jsou pouze odhadem reality. Když dokážeme imitovat chování systému, nazýváme to simulací.

Krátká historie

Formalizované modely můžeme v medicíně najít již od 40. let, kdy byl například vyvinut model neuronu, nebo představen kompartmentový přístup, který se rychle ujal ve farmakokinetice. V 50. letech Hodgkin a Huxley publikovali svůj průlomový model excitace neuronu. Vývoj počítačů v 60. letech vedl k sérii publikací, zabývajících se matematickou formalizací ve fyziologii.

Ovšem k prvnímu rozšíření rozsáhlých fyziologických modelů došlo až v 70. letech. Tentokrát však nenašly většího využití. Další vlna přišla s masovým nástupem osobních počítačů a možností běžného využití výukových simulátorů. Nyní, s řádově vyšším výkonem počítačů, simulátory jsou součástí mnoha výukových nástrojů, jako figurín, virtuálních loutek a podobně. Fyziologické modely také hrají roli ve vyhodnocování klinických dat.

První komplexní integrativní fyziologický model publikoval Guyton ve známém článku "Circulation: the overall regulation" [2]. Od té doby je tento model dále rozvíjen a vylepšován, tak aby vystihoval moderní poznatky o fyziologii. Paralelně se začaly rozvíjet další modely, založené na odlišném přístupu, například Khoo et al a jejich Pneuma.

Historie simulátorů začala s leteckými simulátory ve 30. letech. Ačkoli mnoho principů simulací bylo popsáno již v 60. letech, virtuální realita a figuríny se jako součást lékařského výcviku začínají rozmáhat až v 90. letech, pravděpodobně díky rozšíření a ceně osobních počítačů.

Jedním z dalších důvodů rozmachu pole modelování a simulace v polovině 90 let jsou bezesporu zvýšené možnosti měření a obecně získávání a integraci dat, na kterých výzkumníci mohli založit své modely [3].

Systémy podpory rozhodování mají v medicíně již dlouho své místo. Umělá inteligence v medicíně má široké pokrytí a dlouhou historii. Nemusí být nutně sofistikované na to, aby byly efektivní (například [4]). Jednou z prvních aplikací bylo rozhodování o podávání různých typů antibiotik a i nadále ve farmakologii nacházejí individualizované modely velké uplatnění v návrcích dávkování.

Nicméně, systémy pro simulaci procesů jsou velmi vzácné. První metodologii použití individualizovaného modelu pro predikci stavu pacienta přináší Liščuk et al [5]. Další systémy se zrodily teprve nedávno, například Rees et al. [6], kde automaticky přizpůsobují nastavení umělé ventilace.

Potřeba modelů a systémového přístupu

Statistické analýzy mohou pomoci objevit závislosti, ale neposkytnou nám plný vhled do zodpovědných mechanismů. Jelikož jsou přesně matematicky definované, modely také mohou pomoci vyvrátit zmatky a nepřesnosti [3].

“Největší síla virtuální reality je v možnostech zkoušet a dopouštět se omylů bez následků na zvířeti či pacientovi. A jen díky takovým omylům - a pochopením příčin omylů - se dostaneme na cestu k úspěchu.”

(Richard Satava)

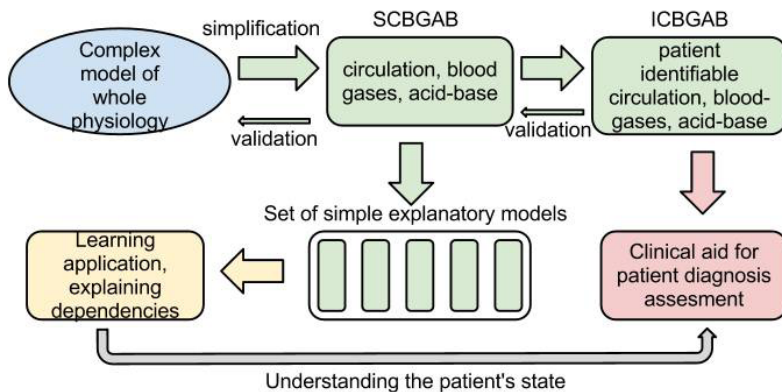
Vizí projektu je zařízení, které je připojené ke všem rutinně prováděným měřením pacienta, identifikuje vnitřní model podle aktuálního pacienta a jeho stavu a také podle dodatečných informací od lékaře dokáže odhadnout diagnózu a simulovat vývoj pacientova stavu.

Cíle

Hlavním cílem práce je vytvořit identifikovatelný model cirkulace, transportu krevních plynů a acidobáze jako základ budoucí klinické rozhodovací pomůcky.

Tato pomůcka je určena pro pacienty na jednotce intenzivní péče v akutních stavech, pooperačních nebo post-traumatických. To je z důvodu možnosti měření a sledování pacienta.

Vývoj bude probíhat ve třech fázích. V první fázi je potřeba adaptovat komplexní model fyziologie, který potom redukuje na zjednodušený model acidobáze a cirkulace. Ve druhé fázi z tohoto modelu připravíme výukové materiály a pomůcky k pochopení složitých dějů. Tyto pomůcky jsou potřeba nejen pro pochopení vnitřního stavu pacienta, ale i pro budování důvěry ve výsledné zařízení. Aby mohl lékař něčemu věřit, musí znát rozsah platnosti a omezení zdravotnického prostředku. Ve třetí fázi odvodíme ještě jednodušší model, který může být identifikovaný na konkrétního pacienta.



Obrázek 1 — Schéma vývoje - SCBGAB - simple model of circulation, blood-gases and acidbase model (zjednodušený model cirkulace, krevních plynů a acidobáze), ICBGAB - idenitifiable model of circulation, blood-gases and acidbase model (zjednodušený model cirkulace, krevních plynů a acidobáze)

Účel kombinace cirkulace, krevních plynů a acidobáze

Dá se namítat, jaký má důvod kombinovat model cirkulace, přenosu krevních plynů a acidobáze, když již máme jednotlivé submodely. Lidské tělo se však nedá rozdělit do samostatných kapitol jako lékařská učebnice, ale vše souvisí se vším. Cirkulace není pouze hydraulika, ačkoli ta je nejlépe pozorovatelná. V emergentních případech je nejdůležitější zajistit přísun kyslíku do tkání, zejména mozku. Ačkoli krev je sama o sobě důležitým orgánem, z této perspektivy je jen transportním orgánem. Rozšíření cirkulace o přenos krevních plynů je tedy důležitým krokem pro odhalení vnitřních stavů pacienta.

Přenos krevních plynů je ale těsně svázán s acidobazickou rovnováhou. Křivka krevní saturace kyslíkem je závislá na pH, které ovšem opět závisí na oxidu uhličitým a jeho disociaci na hydrogenuhličitán a uhlikový iont.

Proto jsou tyto systémy navzájem neoddělitelné a to ani v krátkém časovém měřítku.

Účel identifikovatelného modelu

Klinická pomůcka by měla být užitečná několika způsoby. Zprv by měla asistovat lékařům k určení diagnózy tím, že mu bude ukazovat hodnoty, které jsou většinou skryty. Tento koncept lze rozšířit do jakéhosi pomocného rozhodovacího mechanismu, nicméně k tomu nedojde dříve než po pár letech užívání a sběru dostatečného množství dat tak, abychom mohli dělat nějaké závěry. Další možností jsou ve využití vnitřního identifikovaného modelu pacienta a pokračování simulace k odhadování budoucího stavu. Na tomto případě si můžeme zkoušet "co-kdyby" scénáře, například simulace regulace určitých parametrů nebo vliv podání určitých léčiv. Spolehlivost takových

odhadů je ovšem rozporuplná a bylo by potřeba pečlivě zhodnotit meze validity následnou studií.

Díky analýze sensitivity můžeme také lépe rozpoznat důležitý parametr a udržet ho v bezpečných mezích.

Jednoduchý model cirkulace byl v minulosti použit například Liščukem a Burakovskim [5] pro pacienty po srdeční operaci. Model jim pomáhá udržet dostatečně nízký srdeční výdej pro srdeční regeneraci, na druhou stranu dostatečně vysoký pro udržení životních funkcí. Podobný přístup může být nasazen i pro podávání medikamentů.

Jedním z prvních cílů tohoto projektu je reprodukovat podobné možnosti v české klinické praxi. Je totiž nemožné předpokládat výsledné chování modelu a výsledky celého zařízení. Rozdíly mezi pacienty mohou být velké, některé parametry skryté a neidentifikovatelné a podobně. To právě vyžaduje další výzkum na realizovaném modelu.

V klinické praxi je stav pacienta neustále regulován podanými prostředky, ať se jedná o fyziologický roztok, nebo různá léčiva. Tyto prostředky ovlivňují známým způsobem určité fyziologické parametry. Zakomponováním modulu farmakokinetiky můžeme simulovat tyto jevy ještě před jejich podáním.

Simulátory jako výukové pomůcky

Rozsáhlé fyziologické modely jsou většinou využitelné převážně pro vysvětlení, demonstraci a výuku z jednoduchého důvodu: ačkoli celkové trendy a závislosti jsou platné, hodnoty se mezi jednotlivci mohou značně lišit. Komplexní modely jsou nastavené pro imaginární "ideální" subjekty. Navíc musíme vzít v potaz, že i nejkompaktnější model stále neobsahuje a ani nemůže obsahovat skutečně všechny vlivy a parametry. Nejen kvůli jejich složitosti, ale jednoduše proto, že je neznáme. Každý model je pouze zjednodušení reality.

Důležitost výuky pomocí modelů a simulátorů byla mnohokrát diskutována. Jeden příklad za všechny, Rodriguez et al tvrdí, že využití modelů pomohlo subjektivně 70 % studentů [7]. Ke klinické pomůcce musíme proto vytvořit ještě soustavu simulátorů a vysvětlujících textů, aby lékaři dokázali závislostem rozumět a zejména správně odhadnout meze platnosti systému. Vytvořené simulátory budou samozřejmě použitelné i v běžné výuce lékařských oborů.

Identifikace

Identifikace je proces odhadování parametrů, které se obvykle nedají jednoduše změřit. Identifikace je blízkou součástí procesu vytváření modelu. Nicméně, mnoho komplexních modelů bylo identifikováno obecně po částech pro obecného pacienta. Dokud byly tyto modely určeny pro výzkum obecných závislostí, bylo to dostatečné.

Ale dokonce i identifikace lineárních, časově nezávislých systémů je netriviální úloha. Biologické systémy jsou obecně velmi nelineární a časově závislé, navíc oproti umělým systémům jsme omezení možnostmi měření a testovacími vstupy (například sotva použijeme jednotkový skok).

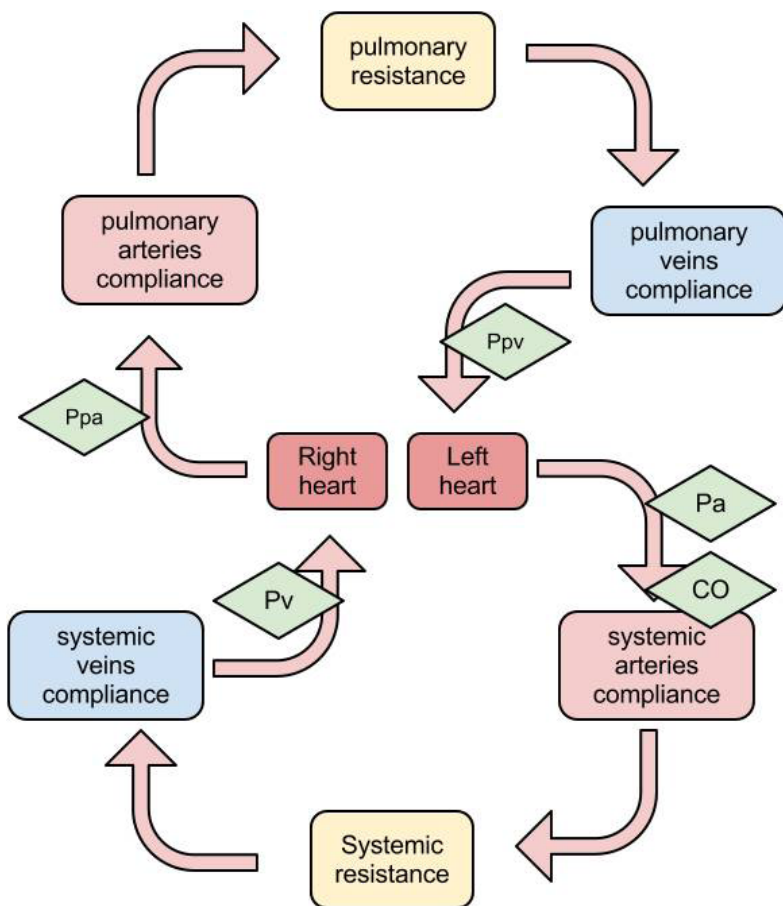
Je zásadní rozdíl v identifikaci dynamického a statického systému.

Pro úvodní experimenty považujeme náš systém za statický, nebo alespoň statický v daném čase. Použitím filtrovacího okna mohou další měření zpřesnit identifikaci a omezit šum.

Existuje mnoho identifikačních metod, většina z nich je ale pro náš případ nepoužitelná. Potřebujeme variantu učení bez učitele, neboť některé hodnoty si nemůžeme ověřit, například vaskulární elasticitu.

Jako první realizujeme identifikaci krevního oběhu. Dodatečné údaje z respirace a acidobáze mohou posloužit ke zpřesnění identifikace.

Metoda identifikace



Obrázek 2 — Jednoduchý model cirkulace. Odhadované parametry v obdélnících, měřené hodnoty v kosočtvercích.

Liščuk et al [8] využívají zajímavého přístupu v identifikaci jednoduchého modelu oběhu. Tento model vychází z běžně používané zjednodušené představy o lidském krevní oběhu, sestávající ze dvou pump řízených vstupním tlakem, pulmonární a systémové rezistence a arteriálních a venózních poddajností. Pokud bychom postupně přidávali všechny regulační mechanismy, skončíme s komplexním modelem ve složitosti Guyton či Hummod, proto je potřeba tak radikálního zjednodušení, abychom měli co nejméně parametrů a identifikace byla realizovatelná.

Model vystačí s měřením všech hlavních tlaků (arteriální i venózní pro systemický i pulmonární okruh) a odhadem výchozího srdečního výdeje podle povrchu těla. Některé parametry jsou spočítány, či lépe odhadnuty, přímo z měření (arteriální a venózní elasticita, periferní rezistence, sklon starlingovy křivky, vše pro pulmonární i systémický okruh). Následnou numerickou iterací se odhad zpřesňuje [5].

Byť se při takto brutální identifikaci musíme dopustit velké chyby, tento model se používá v klinické praxi již více než 40 let s dobrými klinickými výsledky [5]. Celý model je popsán v monografii [8] ale základní rovnice mají daleko starší původ.

Je důležité podotknout, že odhadnuté hodnoty nejsou platné samy o sobě, ale slouží k diferenciální diagnóze, kde jsou zahrnuty dlouholeté zkušenosti s tímto modelem. Za léta si vybudovali databázi měření pro různé diagnózy a jsou schopni srovnávat a z toho vyvozovat závěry, čili samotná metodika měření a identifikace přestává být důležitá.

Modely respirace a přenosu krevních plynů budou vycházet ze standardních přístupů popsaných v [9].

Validace

Jednotlivé modely budou validovány oproti naměřeným datům z literatury. Modely využitě pro výukové simulátory budou zkontrolovány experty. V první fázi nasazení klinické pomůcky se bude pouze zkoumat validita jejich predikcí, teprve po potvrzení mohou být výsledky prezentované lékařům.

Sběr dat

Hledáme partnery z klinického prostředí pro pokračování projektu a sběr dat.

Problematika sběru potřebných dat je rozsáhlá a je potřeba vzít v potaz mnoho faktorů - etických i technologických. Některé pacientské monitory podporují externí datový výstup například pro notebook, u jiných to není možné (ventilační přístroj) a musíme použít jiné techniky, například snímání kamerou a konverzi v reálném čase. Další data můžeme brát přímo z nemocničního informačního systému. Chtěli bychom minimalizovat nutnost dalších měření a vycházet pokud možno jen z již rutinně prováděných.

Mezinárodní spolupráce

V naší laboratoři dlouhodobě spolupracujeme s tvůrci modelu Hummod a nyní navazujeme i spolupráci s Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery Ruské Akademie lékařství (<http://www.bakulev.ru/en/>), kde mají dlouholeté zkušenosti s online identifikací kardiovaskulárních modelů v postoperativní péči.

Úskalí projektu

V průběhu rešeršní studie jsme si všimli, že některé z metod byly již patentovány. Ačkoli je naše úsilí čisté výzkumné, v budoucnu mohou vyvstat problémy při snaze produkt komercializovat.

Velkou neznámou je efektivita samotné identifikace a možnosti získávání dat. Nemůžeme dopředu zaručit, že poskytovaná data budou dostačovat pro požadovanou přesnost systému.

Uvedení jakéhokoli zdravotnického prostředku do praxe je velmi komplikované a nákladné, veškerá měření musí být schválena etickou komisí a ve zdravotnictví existuje velmi silná setrvačnost. Věříme ale, že jde o prospěšný pokrok.

Závěr

Vysvětlili jsme výchozí pozici pro projekt identifikovatelný model pacienta jako základ pro klinickou pomůcku. Dle provedené rešerše takový systém nebyl realizován a existuje jen pár podobných. Poslední dobou získává integrativní fyziologie vzrůstající pozornost s širokým uplatněním od různých výukových pomůcek po oblast výzkumu. Finálním cílem některých iniciativ je vytvoření jakéhosi virtuálního pacienta, nejkompexnějšího modelu, který je schopen simulovat téměř vše, co se v pacientovi děje. Současné výpočetní prostředky tuto cestu do jisté míry umožňují. Nicméně, potenciál online identifikace fyziologických modelů není v současné době rozvinut.

Jako hlavní cíl chceme vyvinout systém podpory rozhodování, schopný identifikovat jednoduchý model cirkulace, přenosu krevních plynů a acidobáze pro pacienta v intenzivní péči. Takový systém by měl umět poskytnout odhad vývoje stavu a "co-kdyby" experimenty. Hlavní úsilí je v tom najít dostatečně jednoduchý model pro identifikaci a naopak dostatečný pro požadovanou přesnost a prozkoumat možnosti získávání dat v klinické praxi.

Doprovodně je třeba vyvinout sadu doplňkových výukových simulátorů, které umožní pochopit funkci zařízení a jeho omezení.

Literatura:

- [1] S.K. Sadiq, M.D. Mazzeo, S.J. Zasada, S. Manos, I. Stoica, C.V. Gale, S.J. Watson, P. Kellam, S. Brew, and P.V. Coveney. *Patient-specific simulation as a basis for clinical decision-making. Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 366(1878):31993219, 2008.

- [2.] A.C. Guyton, T.G. Coleman, and H.J. Granger. *Circulation: overall regulation. Annual review of physiology*, 34(1):1344, 1972.
- [3.] J.T. Ottesen, M.S. Olufsen, and J.K. Larsen. *Applied mathematical models in human physiology*, volume 9. Society for Industrial Mathematics, 2004.
- [4.] M. Peleg, N. Lavra, and C. Combi. *Artificial Intelligence in Medicine: 13th Conference on Artificial Intelligence in Medicine, Aime 2011, Bled, Slovenia, July 2-6, 2011, Proceedings*, volume 6747. Springer-Verlag New York Inc, 2012.
- [5.] Liščuk BA Burakovskij BI. *Rezultaty individualnoj diagnostiki i terapii bolnyh ostrymi rasstrojstvami krovoobraženija (na osnove matematičeskich modelej). Krev (Institut kybernetiki imeni BM Glužekova AH USSR)*, 1985.
- [6.] S.E. Rees. *The intelligent ventilator (invent) project: The role of mathematical models in translating physiological knowledge into clinical practice. Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 104:51529, 2011.
- [7.] A. Rodriguez-Barbero and JM Lopez-Novoa. *Teaching integrative physiology using the quantitative circulatory physiology model and case discussion method: evaluation of the learning experience. Advances in Physiology Education*, 32(4):304311, 2008.
- [8.] Kalin CB et al Lishchuk BA. *Strategy of informatization in medicine (in Russian). Moscow*, 2011.
- [9.] J.J. Batzel. *Cardiovascular and respiratory systems: modeling, analysis and control*, volume 34. Society for Industrial Mathematics, 2007.

Poděkování

Práce byla podporována grantem MPO FR-TI3/8.

Kontakt:

Filip Ježek

Katedra kybernetiky, FEL ČVUT

Karlovo náměstí 13

Praha 2

e-mail: filip.jezek@fel.cvut.cz