

VÝVOJ MODELU PRO VÝUKOVOU APLIKACI ECMO

Filip Ježek, Anna Doležalová, Marek Mateják

Úvod

ECMO (Extra-korporální membránová oxygenace) je zařízení zajišťující umělé okysličování krve v situacích akutního selhávání oběhu, plic, či výměny krevních plynů. ECMO lze využít dvěma způsoby – veno-venózní (VV), kdy čerpáme krev z vén a vracíme ho opět do vén a veno-arteriální, kdy čerpáme krev z vén a vracíme ji do arterií. VA ECMO je použitelné i pro náhradu cirkulačních selhání, ale je s ním spojeno mnohem více klinických komplikací, např. problémy spojené s pulsátilitou selhávajícího srdce a další.

Nicméně i u VV zapojení ECMO je mnoho nastavení a může nastat vícero komplikací. Jelikož je ECMO používané v urgentních případech, precizní znalost systému a rychlá reakce zdravotnického personálu je pro přežití pacienta v případě komplikací klíčová.

Cílem výzkumu je vyvinout aplikaci, která demonstuje základní chod systému a imituje poruchy a patofyziologie pacienta. V současné době existuje již několik patientských simulátorů a programů pro výuku, nicméně žádný z nich neposkytuje otevřený model a vzhled do vnitřních procesů [Doležalová2014].

Výuková aplikace

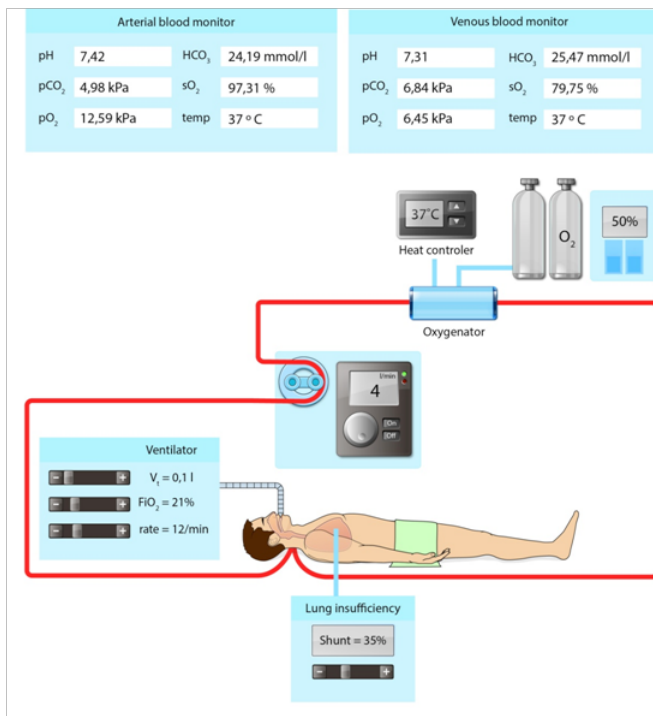
Základem pro vývoj modelu byl návrh výukové aplikace. Tato aplikace by měla sloužit k výuce a demonstraci funkce ECMO zařízení. Momentální návrh je pouze draft finální fáze aplikace, které předchází simulátory dílčích součástí. Zároveň počítáme s komplikovanějšími scénáři (například klesá arteriální tlak, je nutný zásah studenta. Zásah se projeví v modelu a hodnoty ukazují nový stav). Návrh simulátoru ukazuje Obrázek 1.

Model pro výukový simulátor musí umět:

1. Nastavovat variabilně průtok skrz VV ECMO (1-50 %)
2. Nastavovat běžné parametry ventilačního přístroje (frakce kyslíku, tlak, průtok)
3. Variabilní poškození oxygenační funkce plic pacienta
4. Ohřívání / ochlazování pacienta
5. Nastavovat průtok plynu v dýchacím přístroji, dechový objem, nastavení frakce kyslíku a oxidu uhličitého, včetně jeho tlaku.
6. Zobrazovat proměnné podobně jako na běžném patientském monitoru, krom toho podávat informace o vnitřním stavu, acidobázi etc.
7. Počítat acidobazickou rovnováhu v libovolném místě okruhu, včetně vlivu koncentrace Buffer - Base a nebikarbonátového pufru a případně změny pH na základě jejich podání.

Vývoj modelu

Základem pro výzkum byl model z r. 2012 [Matejak2012], tvořený jako semestrální práce. Sestával pouze z modelu ECMO, kde se modelovalo



Obrázek 1 — Vizuální návrh výukové aplikace se zřetelnými nastavitelnými parametry a zobrazovanými proměnnými.

okysličování a ohřevu vody. Pacient nebyl v modelu zahrnut a byl nahrazen fixními vstupy (fixní vlastnosti krve vtékající do ECMO), bral v potaz teploty vtékajícího a vytékajícího ohřevného média a zároveň koncentrace krevních plynů v médiu protékajícím oxygenátorem. Cílem tohoto cvičného modelu byla demonstrace schopností studentů v semestrální práci, nicméně předznamenal další vývoj.

Od té doby byl model od základu přepracován, s důrazem na výpočet krevní acidobáze a vlastnosti pacienta. Druhá verze modelu vznikla na základě spolupráce s Universitou v Aalborgu, konkrétně pod vedením Stephena Reese, jako semestrální projekt [Dolezalova2013]. Tento model již reflektoval vlastnosti pacienta (tj. jeho spotřebu kyslíku a produkci CO₂) a počítal acidobázickou rovnováhu dle přístupu [Rees2005]. Cílem tohoto modelu bylo vytvořit demonstraci optimálního nastavení průtoku krve skrz ECMO, kdy pro poškození plic v určitém rozsahu dostačuje jistý průtok okysličovacím přístrojem a větší průtok již nepřináší takový užitek.

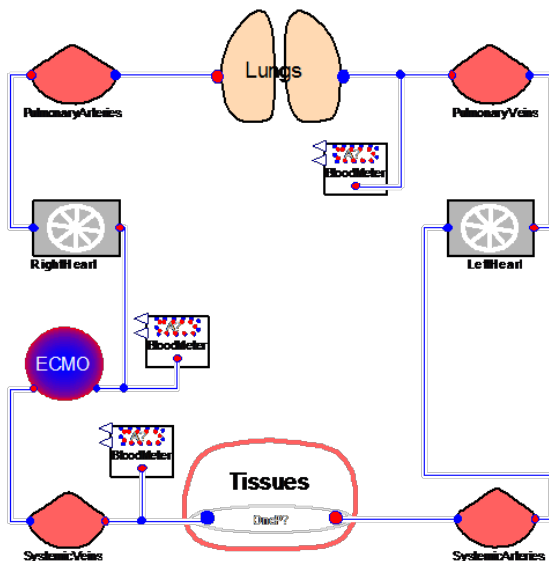
Model vzniklý na stáži byl v diplomové práci [Dolezalova2014] opět přepracován a zásadním způsobem rozšířen, s novým zadáním poskytnout

možnosti nastavovat lépe podmínky modelu pro výukovou aplikaci. Byl upraven konektor a doplněn o možnost regulace teploty a byl přidán vstup plynu k dýchání plic. Nyní model splňuje výše stanovené požadavky pro výukovou aplikaci.

Struktura modelu

Model byl vyvinut v jazyce Modelica, otevřeném jazyce pro simulace komplexních systémů. Výhody a nevýhody tohoto jazyka jsou detailně popsány v příspěvku [Kofránek2012]. Zde ukážeme pouze základní strukturu modelu. Vypisovat všechny jeho rovnice je nad rámec tohoto článku. Dokumentace je dostupná v diplomové práci [Doležalová2013], na požádání model poskytneme.

Struktura nejvyšší úrovně modelu je zřejmá na obrázku Obrázek 2. Jde tedy o zjednodušenou cirkulaci, sestavenou dle modelu popsaného v [Tribula2013]. K němu jsou doplněny modely plic a tkání a děje látkové přeměny v nich.

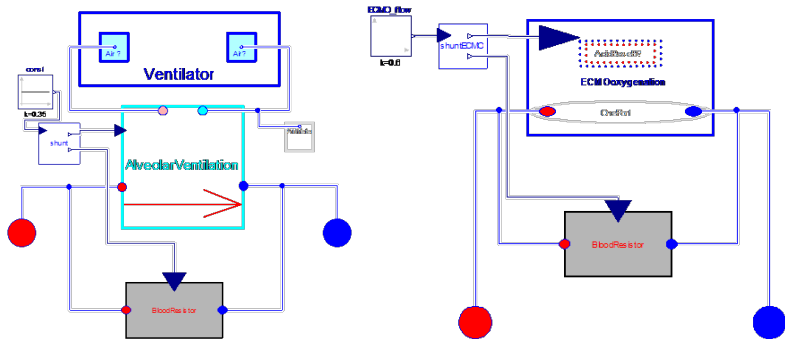


Obrázek 2 — Celkový model cirkulace s VV ECMO přístrojem.

Submodel Tissues (tkáň) odebírá z krve kyslík a dodává oxid uhličitý. Míra závisí na aktuálně nastavené úrovni metabolismu a je variabilní. Submodel plic a tkání (Obrázek 3) využívá paralelní odpor, kterým nastavujeme průtok oxygenační částí (alveoly, respektive membránovým oxygenátorem). V případě ECMO jde o validní zjednodušení s předpokladem, že počítáme s odporem kolem vložených kanyl. Celkový odpor submodelu je při variaci toku udržován konstantní. Samotná výměna plynů je modelovaná podle principu rovnosti parciálních tlaků krevních plynů.

V konektorech modelu se přenáší jen koncentrace látek, nikoli však důležité odvozené proměnné, jako například pH, či parciální tlaky (pO_2 , pCO_2), které nespĺňují vlastnosti míchání. Jelikož jejich dopočítávání je pracné (acidobáze krve je silně nelineární křivka) a poměrně časté (chceme sledovat hodnoty pH na všech klíčových místech), byl vytvořen prvek BloodMeter, který agreguje veškeré acidobazické výpočty a má na výstupech pO_2 a pCO_2 . Kdekoli tedy potřebujeme měřit tyto veličiny, stačí připojit BloodMeter.

Jako základní jednotky jsou použity převážně SI s drobnými odlišnostmi, například koncentrace je [mmol/l] místo [mol/m³], byť je numericky shodná, nejde v pravém smyslu o jednotky SI.

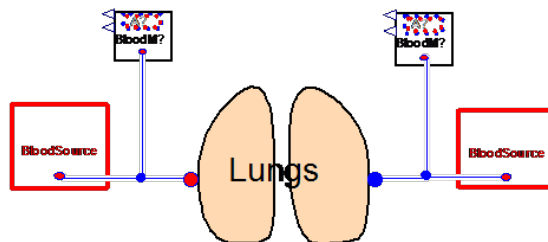


Obrázek 3 — A) struktura modelu plic (Lungs) a B) struktura submodelu ECMO

Testování

Model byl verifikován sadou testů pro jednotlivé submodely i větší celky (Viz Obrázek 4).

Validace pak byla prováděna pouze expertně, výsledky odpovídají známým fyziologickým hodnotám. Od měřených hodnot v literatuře se liší obecně strmější reakcí, protože pravděpodobně neobsahuje některé další řídicí mechanismy a vazby. Zde je potřeba se držet zadání, kde jde o výukovou



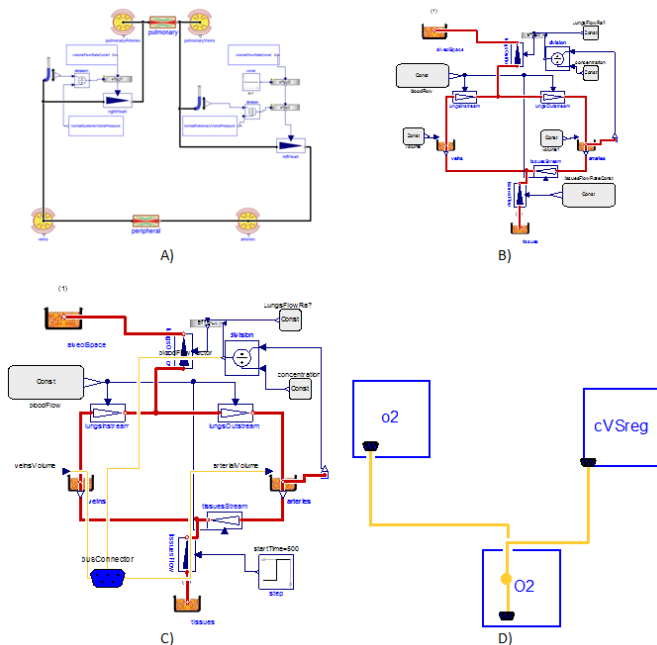
Obrázek 4 — Testování submodelu plic v kontrolovaných okrajových podmínkách.

aplikaci, čili je důležité ukázat trendy a následky důležitých fyziologických reakcí, nikoli jejich přesné hodnoty, které se navíc běžně liší pacient od pacienta

Oddělené soustavy oproti využití Stream konektorů

Oproti přístupu modelování použitým například v Hummod [Mateják2011] je v těchto modelech použita technika stream konektorů, které nám zjednodušují práci v případech více propojených domén. Konkrétně zde máme doménu hydraulickou, kde počítáme tlaky a toky krve, a zároveň doménu koncentrační, kde počítáme přenos krevních plynů (O₂, CO₂) a parametry acidobáze (BufferBase, BaseExcess). Všechny tyto vlastnosti je možné přenášet v jediném propojení.

Klasický přístup, využívaný dosud ve výše zmíněném modelu Hummod, ale i například i v physiobase [Mateják2014]. Zde jsou domény oddělené (tzn. v našem konkrétním případě by šlo o 3 defacto nezávislé modely ve třech doménách – hydraulickou, O₂, CO₂) a tyto submodely jsou pak vzájemně propojené signálovými konektory (například pro přenos objemů kompartmentů z hydraulické domény do domén koncentračních, kde se látky rozpouští v daném objemu).



Obrázek 5 — A, B, C, D Klasický vícedoménový přístup: A) Model regulace cirkulace krve, B) Model regulace cirkulace CO₂, C) propojení vstupů a výstupů submodelů na busConnector, D) celkové zapojení – propojení submodelů

V deklaraci jazyka Modelica od verze 3.1 se objevuje definice Stream konektorů. Princip Stream konektorů rozšiřuje možnosti akauzálních konektorů jak popisuje například [Kofránek2009]. Jsou zavedeny pro speciální případy míchání tekutin (a plynů, obecně jakéhokoli mísitelného média), kdy se na konektoru zavedou proměnné koncentrace (s prefixem stream) a jejich transport je navázán na tok média (vyjádřená v konektoru proměnnou s prefixem stream). Pokud dojde ke slítí dvou toků do jednoho (např. T křižovatka), pak je koncentrace výsledného toku automaticky přepočítána podle vstupních koncentrací a toků. To nám umožňuje propojovat komponenty a tvořit jejich sítě bez nutnosti přepočítávat koncentrace.

Nutnost je korektně definovat stream proměnnou, která skutečně vyjadřuje koncentraci. Například nelze podobným způsobem počítat s pH. Byť je tato hodnota (zjednodušeně) přímo přepočitatelná z koncentrace, nepodléhá pravidlům mísení koncentrací.

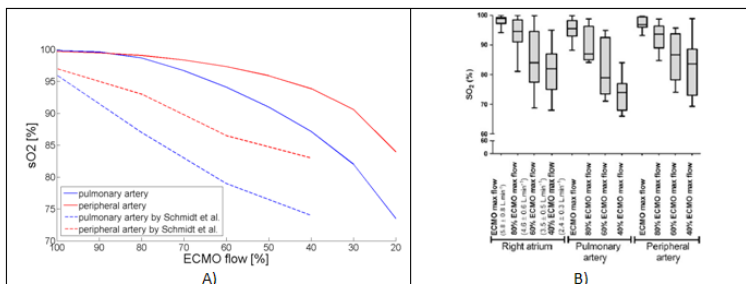
Stream konektory představují jasnou výhodu v komposibilitě modelů – stačí propojit submodely (orgány) jedním spojením a nemusíme se starat o další detaily. V jakémkoli bodě máme informaci o místní koncentraci.

Zároveň ale tento přístup přináší velkou složitost jednotlivých submodelů – na úrovni modelu jsou submodely sice přehledně propojeny, uvnitř musí být zahrnuta logika všech tří domén. Modifikace a pochopení takového modelu se tak stává nesnadnou. Navíc nelze na první pohled rozpoznat submodely, které působí na změnu koncentrací (zde například plíce, tkáně) a pasivní průtočné elementy (např. srdce).

Ze zkušeností z vývoje těchto modelů je jednoduché pravidlo: tam kde potřebujeme počítat s koncentracemi všude, tam využijme stream proměnné v konektoru, kde jedna doména složitostí převahuje, je záhodno rozdělit na přehlednější subsystemy.

Výsledky

Vytvořili jsme sadu simulovaných experimentů pro ověření chování modelu za různých podmínek. Jedním z testů byla závislost kyslíkové saturace na toku



Obrázek 6 — A) Srovnání výsledku modelu (plná čára) a experimentálních dat (přerušovaná čára). Vidíme podobný trend, byť hodnoty jsou odlišné. B) Naměřená data podle [Schmidt2012] ukazují veliké variace.

skrz ECMO. Tato data byla porovnána s experimentálními daty [Schmidt2012], respektive jejich průměry. Na obrázku (Obrázek 6 A) vidíme jejich srovnání. Je potřeba brát v potaz, že pracujeme s průměrovanými hodnotami s velkým rozptylem – jak vidíme na Obrázek 6 A. Obrázek ukazuje, že byť se hodnoty liší od naměřených dat, celkové trendy jsou věrohodně zachyceny. Data se kterými model srovnáváme jsou na Obrázek 6 B.

Omezení

Model je samozřejmě omezen množstvím předpokladů.

1. Buffer-base a non-bicarbonate buffer je v modelu konstantní. Je ignorován vliv dalších fyziologických regulací, které kontrolují koncentraci puftru. Toto lze ale velmi snadno rozšířit, můžeme simulovat i podávání puftru. Model acidobáze se zabývá pouze acidobází v plasmě, nikoli v erytrocytech. Toto zjednodušení ale nepřevrací zaznamenané trendy.
2. ECMO zařízení je nastavováno parciálními tlaky, nikoli přímo tokem plynu. Oxygenace krve je tak zjednodušeně dokonalá. Tok do ECMO je také uvažován 100 % z požadovaného, což reálně nemusí být splněno (s malými kanylami je problém dosáhnout vyšších průtoků).
3. Validita modelu přichází v úvahu pouze v omezených rozmezech. Jako výchozí podmínky jsou brány fyziologické hodnoty, měřeny na zdravých pacientech. Zde ale máme pacienta s často rozvíjejícím se multiorgánovým selháním. Směs poruch a příznaků je velice individuální.
4. Nejsou uvažovány další tělní fyziologické regulace.

I přes tyto omezení můžeme soudit, že navržený model splňuje požadavky na demonstrační výukovou pomůcku, díky níž můžeme ukazovat problematiku nastavování VV ECMO v součinnosti s nastavováním ventilačního přístroje včetně fyziologické odpovědi pacienta.

Závěr

Byl vyvinut model simulující napojení pacienta se selhávajícími plicemi na veno-venózní ECMO. Model je vhodný pro demonstraci funkce a nastavení ECMO přístroje v součinnosti s nastavením dýchacího přístroje.

Nyní je na řadě vývoj samotné aplikace a zejména příprava výukových scénářů a doprovodných vysvětlujících textů.

Poděkování

Práce vznikla za podpory grantu ČVUT č. SGS13/203/OHK3/3T/13.

Tento výzkum byl podpořen firmou Dassault Systemes, která poskytla licence nástroje Dymola, editoru jazyka Modelica, v němž byl model vyvíjen.

Práce na vývoji lékařských simulátorů je podporována projektem MP FR-T13/869, centralizovaným rozvojovým projektem VŠ MŠMT „Virtuální pacient - modely a simulátory pro výuku medicíny a biomedicínského inženýrství“ a společností Creative Connections s.r.o.

Reference:

- [1.] [Matejak2012] Marek Matejak, Barbora Nedvedova, Anna Dolezalova, Jiri Kofraneek, Tomas Kulhanek: Model ECMO oxygenatoru. In Medsoft 2012, sbornik prispevku. Praha 2012. Online http://creativeconnections.cz/medsoft/2012/Medsoft_Mat%C4%9B-j%C3%A1k_Marek.pdf
- [2.] [Dolezalova2013] Anna Dolezalova: Mathematical model for optimizing ecmo settings in case of respiratory failure. pages 1–44. Online http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/media/projekty/ecmo_dolezalova_aalborg.pdf
- [3.] [Dolezalova2014] Dolezalova Anna: Design of a Model for ECMO Demonstration and Teaching. Diplomova prace FEL CVUT 2014. Online <http://cyber.felk.cvut.cz/research/theses/detail.phtml?id=435>
- [4.] [Matejak2011] Marek Matejak, Jiri Kofraneek: Hummod - Golem edition - rozsahly model fyziologickych systemu. In Medsoft 2011, sbornik prispevku. Praha 2012. Online http://creativeconnections.cz/medsoft/2011/Medsoft_2011_Mat%C4%9Bj%C3%A1k_Marek.pdf
- [5.] [Matejak2014] Marek Matejak: Physioblibrary. In Medsoft 2014, sbornik prispevku. Praha 2014. In print.
- [6.] [Rees2005] S. E. Rees and S. Andreassen: Mathematical models of oxygen and carbon dioxide storage and transport:the acid-base chemistry of blood. Critical reviews in biomedical engineering, 2005.
- [7.] [Kofranek2013] Jiri Kofraneek: Modelica. In Medsoft 2013, sbornik prispevku. Praha 2013. Online http://creativeconnections.cz/medsoft/2013/Medsoft_2013_Kofranek2.pdf
- [8.] [Tribula2013] Martin Tribula, Filip Jezek, Pavol Privitzer, Jiri Kofraneek, Josef Kolman: Webovy vyukovy simulator krevniho obehu. Online http://creativeconnections.cz/medsoft/2013/Medsoft_2013_Tribula.pdf
- [9.] [Schmidt2012] Schmidt, M., Tachon, G., Muller, C. D., et al.:Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ecmo for respiratory failure in adults. Intensive CareMed 2012.

Kontakt:**Filip Jezek****Anna Dolezalova**

Katedra kybernetiky

Fakulta elektrotechnicka

eske vysoke uenı technicke

Marek Matejak

Laboraor biokybernetiky

a poıtaove podpory vyuky

stav patologicke fyziologie

1. lekaska fakulta, Univerzita Karlova