

Arkadiusz TOKARZ

Instytut Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej PAN
ul. Ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa
E-mail: atokarz@ibib.waw.pl

Wybrane przykłady modelowania biomedycznego

1 Wprowadzenie

W naukach przyrodniczych takich jak biologia czy medycyna modelowanie posiada bardzo duże znaczenie, ponieważ pozwala na odzwierciedlenie w sposób uproszczony skomplikowanych systemów (takich jak układ krążenia, czy układ oddychania), poszczególnych narządów (np. nerki), jak również procesów (np. sztucznej wentylacji płuc). Uproszczenie takie pozwala skupić się na wybranych cechach analizowanego obiektu, bądź procesu. Mówiąc o modelu należy wyróżnić tu dwa najistotniejsze – z punktu widzenia inżynierii biomedycznej - jego typy: model matematyczny oraz model fizyczny. Model matematyczny będący zbiorem symboli i relacji matematycznych pozwala opisywać i testować hipotezy związane z modelowanym obiektem bądź zjawiskiem. Natomiast model fizyczny traktowany jako fizyczna interpretacja modelu matematycznego umożliwia współpracę modelowanego obiektu ze światem zewnętrznym – w naszym przypadku – z różnymi urządzeniami medycznymi. Wartości wielkości zastosowanych w opisie modelowanego obiektu pochodzą z wyników własnych pomiarów bądź wyników opublikowanych przez innych naukowców.

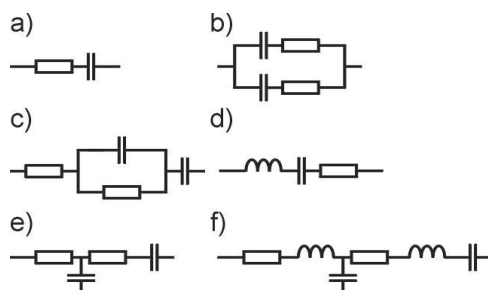
Wykorzystanie modeli, będących układem elementów odzwierciedlających rzeczywisty obiekt pełni znaczącą rolę w medycynie, biocybernetyce i inżynierii biomedycznej. Modele fizyczne znajdują zastosowanie między innymi do testowania urządzeń medycznych, takich jak np. urządzenia do wspomaganie układu krążenia [3]. Zastosowanie w badaniach modeli pozwala ograniczyć przeprowadzanie badań na pacjentach czy na zwierzętach. Dodatkową zaletą ich stosowania jest możliwość dowolnego manipulowania wybranymi, pojedynczymi parametrami, co nie zawsze jest możliwe w przypadku modelowanego rzeczywistego elementu organizmu [1]. Stosowanie modeli posiada również ogromne znaczenie w edukacji i szkoleniu personelu zarówno medycznego jak inżynierskiego [2].

Niniejsza praca ma na celu przybliżenie modeli oraz sposobów modelowania w biocybernetyce i inżynierii biomedycznej, szczególnie tych, które powstały, powstają bądź znalazły zastosowanie w IBIB PAN. Przedstawiony zostanie sposób działania, specyfikę oraz zastosowania poszczególnych modeli.

2 Komputerowy model układu oddechowego

Jako pierwszy przytoczony zostanie model układu oddechowego [2], którego uproszczony schemat pokazuje rys.2. Jednak aby zacząć mówić o tym dość skomplikowanym układzie należy przedtem przytoczyć historycznie wcześniejsze modele układu oddechowego. Najprostszym takim modelem jest połączenie elementu

rozpraszającego energię oraz elementu kumulującego energię potencjalną rys.1.a). Na rys.1.b) pokazany jest natomiast model Otisa, który dodatkowo uwzględnia niehomogeniczność układu oddechowego. Model oznaczony na rysunku jako c) dobrze opisuje relaksację skurczu i jest wykorzystywany do analizy własności viskoelastycznych układu oddechowego [7]. Model z rysunku 1.d) staje się użyteczny gdy bezwładność gazu zaczyna odgrywać znaczącą rolę, czyli przy częstotliwości zmian przekraczającej kilka herców. Widoczny na rys.1.e) model Meada wyodrębnia natomiast opór centralnych i peryferyjnych dróg oddechowych oraz podatność ścian oskrzeli. Ostatni zaś z przedstawionych modeli jest używany podczas analizy własności mechanicznych całego systemu oddechowego (uwzględnia on drogi oddechowe, tkanki oraz gaz zawarty w pęcherzykach płucnych).



Rys. 1. Podstawowe modele układu oddechowego.

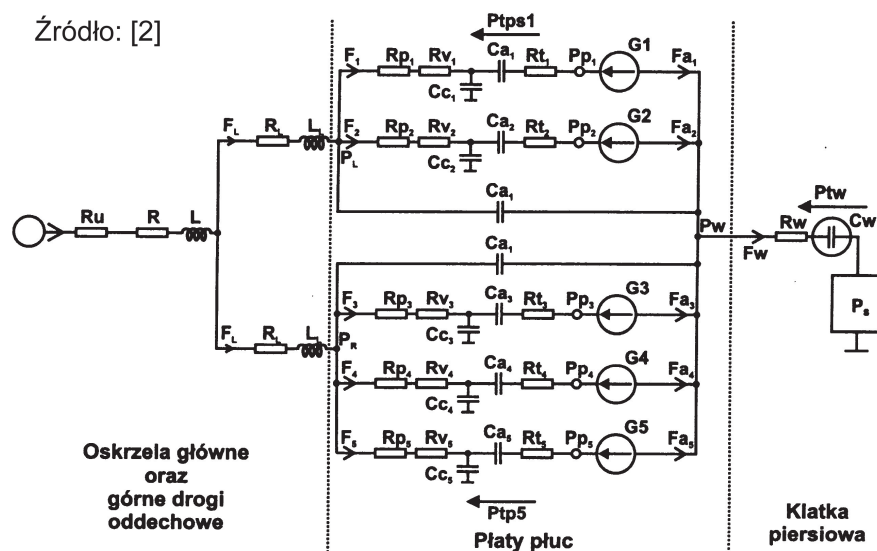
Fig. 1. Basic models of respiratory system.

Pokazany na rys.2. schemat dotyczy części modelu UO związanej z mechaniką oddychania. Układ ten jest jądrem systemu komputerowego Tgol. e-spirometryTM służącego do interaktywnej nauki interpretacji wyników badania spirometrycznego. Poszczególne elementy na schemacie symbolizują następująco: R – opór (dysypacja energii), C – podatność (sprężystość tkanek, ściśliwość powietrza), L – inercja (związana z bezwładnością). Cechami charakterystycznymi wymienionego układu oddechowego jest dostęp do ciśnienia w klatce piersiowej, uzyskany przez podział płuc na pięć pól oraz rozdzielenie płuc i klatki piersiowej. Kolejną bardzo ważną cechą modelu jest podział dróg oddechowych na oskrzela główne, oskrzela pośrednie oraz oskrzela obwodowe.

Przy omawianiu modelu układu oddechowego warto również wspomnieć o wyróżnieniu trzech rodzajów modeli [2]. Wyróżnienie to dzieli modele w zależności od ich zastosowania i co za tym idzie, stopnia komplikacji. Najprostsze modele znajdują zastosowanie głównie w diagnostyce, do oszacowania parametrów dla konkretnego pacjenta w oparciu o pomiar jednej lub kilku wielkości. Przedstawicielem ich jest model przedstawiony na rys.1.a). Drugi, bardziej skomplikowany rodzaj modelu znajduje zastosowanie do symulowania konkretnych zjawisk w układzie oddechowym. Przykładem takiego modelu może być układ pokazany na rys.1.c). Pozwala on symulować zależność objętości płuc od ciśnienia transpulmonarnego, różnej podczas wdechu i wydechu. Trzeci zaś rodzaj (zwany wirtualnym narządem) jest bardzo dokładnym i bardzo skomplikowanym modelem, pozwalającym między innymi na wywoływanie

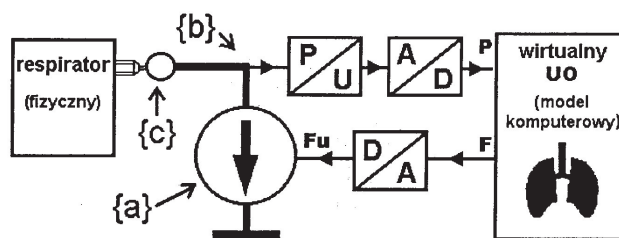
u wirtualnego pacjenta różnych zaburzeń i otrzymanie wyników badań zbliżonych do uzyskanych u rzeczywistego pacjenta.

Źródło: [2]



Rys. 2. Model układu oddechowego.

Fig. 2. Model of respiratory system.



Źródło: [4]

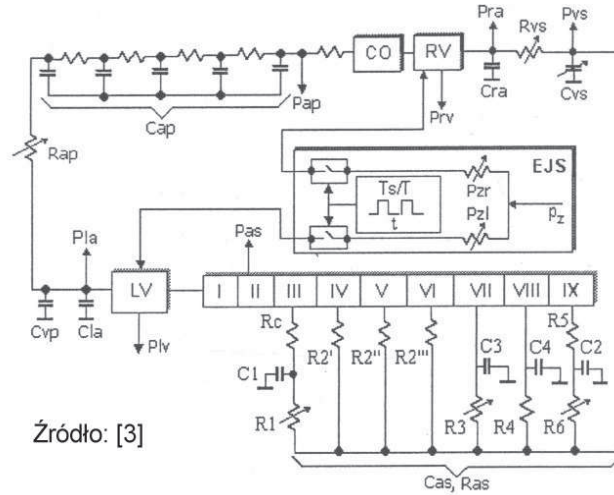
Rys. 3. Fizyczny respirator wentylujący wirtualny układ oddechowy

Fig. 3. Physical respirator ventilate virtual respiratory system

Omawiany wirtualny układ oddechowy został między innymi zastosowany do badań modelowych, w których połączono go z fizycznym respiratorem [4]. Połączenie to zostało zrealizowane dzięki wykorzystaniu przetwornika R/V-V/R, w sposób pokazany na rys.3. Wirtualny układ oddechowy na podstawie ciśnienia w punkcie {b}, odpowiednio przetworzonego przez przetworniki p/U i A/D, oblicza wartość przepływu F, która to z kolei po przetworzeniu przez przetwornik D/A steruje źródłem

przepływowym {a}. Połączenie to umożliwiło symulację procesu chorobowego płuc i dobranie do niego odpowiednich warunków sztucznej wentylacji.

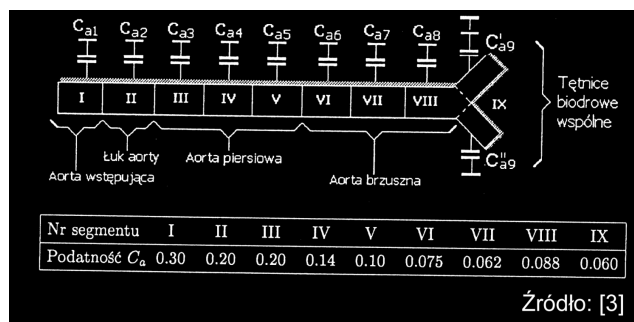
3 Fizyczny model układu krążenia



Rys. 4. Fizyczny model układu krążenia

Fig. 4. Physical model of blood circulation

Reprezentatywnym przykładem modelu fizycznego jest model układu krążenia [3] pokazany schematycznie na rys.4. Przedstawia on poszczególne elementy modelu takie jak model aorty, krążenie systemowe – peryferia aorty, krążenie płucne oraz komory i przedsionki serca. Model aorty został dodatkowo zamieszczony na rys.5. Składa się on z dziewięciu segmentów, do których dołączono elementy ich podatności o wartościach zamieszczonych w tabeli znajdującej się również na rysunku. Krążenie systemowe jest reprezentowane w modelu przez oporniki R1-R6, Rc. Oporniki o zmiennej wartości pozwalają na symulowanie stanów patologicznych. W skład krążenia płucnego wchodzi oporność arterialna płucna Rap, podatność arterialna płucna Cap oraz podatność żylna płucna Cvp. Sztuczne komory serca lewa LV i prawa RV są sterowane elektrycznym sygnałem prostokątnym generowanym przez elektroniczną jednostkę sterującą EJS.



Rys. 5. Model aorty

Fig. 5. Model of aortic

Odpowiedni dobór parametrów odwzorowujących hemodynamikę układu krwionośnego umożliwia symulację pracy układu krążenia zarówno w stanach fizjologicznie prawidłowych jak i patologicznych. Model ten może znaleźć zastosowanie przy badaniu różnych konstrukcji sztucznego serca, testowaniu urządzeń do wspomaganie układu krążenia oraz w kształceniu kadr medycznych i inżynierskich.

Model układu krążenia został wykorzystany do badań laboratoryjnych sztucznej lewej komory serca LVAD [3,7], będącej urządzeniem służącym do mechanicznego wspomaganie pracy serca. Badania te miały na celu optymalizację parametrów sterujących pracą LVAD, oraz wspomaganie przez LVAD różnych stanów patologicznych serca i układu krążenia.

Analizując działanie symulatorów układu krążenia można podzielić sposoby modelowania na dwie zasadnicze grupy: modelowanie z wykorzystaniem sieci o parametrach skupionych, oraz modelowanie z użyciem stałych rozłożonych. Pierwsza z grup uniemożliwia symulację zjawisk związanych z propagacją fali (brak efektu opóźnienia), natomiast druga grupa modeli charakteryzuje się trudniejszą zmianą parametrów – np. zmiana parametrów w modelu aorty wymusza wymianę samej aorty [3].

4 Model „wirtualnego pacjenta” leczonego terapiami nerkozastępczymi

Przykładem modelu matematycznego jest model „wirtualnego pacjenta” leczonego terapiami nerkozastępczymi [5]. W modelu tym można wyróżnić cztery główne części opisujące: transport wody w organizmie, transport substancji w organizmie, układ krążenia oraz mechanizmy regulujące. Do opisu transportu substancji w organizmie wykorzystane zostały modele kompartmentowe, zakładające pewne umowne obszary (kompartamenty), w obszarze których stężenie składników jest takie samo. W obrębie pojedynczego kompartmentu zmianę masy substancji można opisać za pomocą równania zachowania masy:

$$\frac{dM_i}{dt} = \sum_j f_{ij} - \sum_j f_{ji} + g_{i0} - f_{oi} \quad (1)$$

gdzie: f_{ij} – przepływ z kompartmentu i do j , f_{ji} – z j do i , g_{i0} – przepływ ze środowiska do kompartmentu i , f_{0i} – z kompartmentu i do środowiska.

Model wykorzystany do opisu transportu płynu w organizmie tworzą trzy kompartmenty zawierające poszczególne płyny: płyn komórkowy, płyn śródmiąższowy oraz krew o objętości składającej się z czerwonych ciałek krwi i osocza. Zmiana objętości krwi opisana jest przez równanie:

$$\frac{dV}{dt} = -F_a + R_v + Q_F + Q_{inf} - J_k + J_d \quad (2)$$

gdzie: F_a – filtracja krwi przez ścianki kapilar tętniczych, R_v – reabsorpcja krwi przez ścianki kapilar żylnych, J_k – wydalania płynów przez nerki, J_d – dostarczanie płynów z zewnątrz, Q_F – ultrafiltracja, Q_{inf} – infuzja płynu.

Objętość płynu komórkowego przedstawia równanie:

$$\frac{dV_{ic}}{dt} = -k_f (c_{is} - c_{ic}) \quad (3)$$

gdzie: k_f – współczynnik transportu wody przez błonę komórkową c_{ic} – stężenie wszystkich osmotycznie czynnych substancji w płynie komórkowym, c_{is} – i płynie śródmiąższowym.

Natomiast zmiana objętości płynu śródmiąższowego opisana została następująco:

$$\frac{dV_{is}}{dt} = k_f (c_{is} - c_{ic}) + F_a - R_v \quad (4)$$

W modelu używanym do opisu transportu substancji w organizmie uwzględniono następujące substancje: jony potasu, sodu, chloru, dwuwęglanu, mocznik, białko, glukozę. Kinetykę substancji w modelu opisują 24 równania różniczkowe. Wzór (5) przedstawia zmianę masy substancji w kompartmentcie wewnątrzkomórkowym:

$$\frac{dM_{s,ic}}{dt} = -k_s (c_{s,ic} - \beta_s c_{s,ex}) \quad (5)$$

gdzie: k_s i β_s – współczynniki transportu masy przez błonę komórkową.

Zmiany masy w kompartmentcie zewnątrzkomórkowych opisane są równaniem:

$$\frac{dM_{s,ex}}{dt} = \frac{dM_{s,ic}}{dt} - J_{s,t} + Q_{inf} c_{s,inf} + G_{s,ex} - D_{s,k} c_{s,ex} \quad (6)$$

gdzie: $J_{s,t}$ – przepływy substancji wymuszonej leczeniem, Q_{inf} – szybkość infuzji płynu, $c_{s,inf}$ – stężenie substancji w tym płynie, $D_{s,k}$ – resztkowe działanie nerek, $G_{s,ex}$ szybkość generacji substancji.

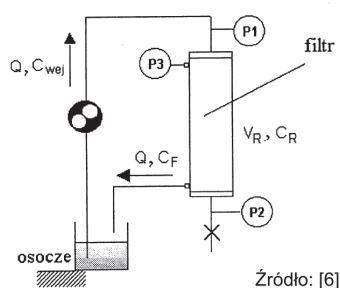
Model układu krwionośnego składa się z następujących kompartmentów: żyły i tętnice płucne, żyły i tętnice układowe a także lewy i prawy przedsionek serca. Do opisanie dynamiki ciśnień układu krwionośnego wykorzystano pięć równań różniczkowych. W modelu działania mechanizmów regulujących, służących utrzymaniu stałego,

średniego ciśnienia krwi (opartego o odpowiedź systemu nerwowego na sygnał z baroreceptorów) wykorzystano mechanizm zmiany oporu systemowego w zależności od wartości ciśnienia w tętnicy i prawym przedsionku. Opis ten zawiera cztery równania różniczkowe.

Opisany model umożliwia porównanie różnych metod leczenia - hemodializy i dializy otrzewnowej, z różnymi składami płynów dializacyjnych i różnymi parametrami, przez co powinien pozwolić na dobór najodpowiedniejszej formy leczenia. Model ma również umożliwić przewidywanie nagłego spadku ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na dużą utratę płynów podczas hemodializy, oraz odpowiednie jemu zapobieganie. Wykorzystanie modelu do testowania nowych metod leczenia zmniejsza również ilość koniecznych badań przeprowadzanych na zwierzętach. Innym zastosowaniem może być także możliwość wykorzystania do wspomagania decyzji lekarza oraz do szkolenia lekarzy nefrologów i bioinżynierów.

5 Teoretyczny model filtracji D.E.

Omawiając modele matematyczne warto również przybliżyć teoretyczny model filtracji Dead End Procedure (D.E.). Stanowi ona jedno z kilku możliwych rozwiązań drugiego stopnia filtracji kaskadowej. Zadaniem jej jest frakcjonowanie odseparowanego od krwi osocza (przez pierwszy stopień filtracji kaskadowej), w celu usunięcia jego patologicznych składników [6]. Schemat układowej realizacji filtracji D.E. pokazano na rys.7.



Rys. 7. Schemat układu filtracji D.E.

Fig. 7. Plasma fractionation D.E. system

W wyniku przeprowadzonej weryfikacji modelu uzyskano wysoką zgodność z wynikami eksperymentalnymi dla przewidywanych czasów zatkania membrany oraz dla wielkości stężeń β -lipoprotein. Jedną z wielu korzyści płynących z opracowanego modelu może być praktyczne stosowanie zasady prawidłowej konstrukcji filtra, czyli wyznaczenie nominalnej powierzchni filtra tak by założony czas filtracji nie przekraczał czasu zatkania membrany. Przy nie spełnieniu powyższej zasady, możliwe jest prognozowanie czasu zatkania filtra. Kolejnym praktycznym zastosowaniem może być również przewidywanie wielkości stężeń usuwanych molekuł z krwioobiegu pacjenta podczas procesu filtracji.

6 Podsumowanie

Przedstawione modele poprzez swoje zastosowanie pozwalają na ograniczenie ilości badań klinicznych wykonywanych na pacjentach jak również na zwierzętach. Umożliwiają symulację stanów fizjologicznie prawidłowych i patologicznych, oraz ułatwiają dobór odpowiednich metod leczenia. Podczas symulacji możliwa jest modyfikacja poszczególnych parametrów modelu, trudna do uzyskania w przypadku rzeczywistego organizmu. Zastosowanie modelu pozwala także na dostęp do wielkości, których nie da się zmierzyć u realnego pacjenta. Reasumując należy jeszcze raz podkreślić ogromne znaczenie stosowania modeli do testowania i projektowania sprzętu medycznego, wspomaganie decyzji lekarza, oraz szkolenia kadr medycznych.

Literatura

1. Gólczewski T., Darowski M.: *Wirtualny układ oddechowy i jego wykorzystanie w testowaniu metod sztucznej wentylacji i wspomaganie oddychania*, Bio-Algorithms and Med-Systems, Journal edited by Medical Collage – Jagiellonian University, Vol.1, No.1/2, pp. 65-7, 2005
2. Gólczewski T.: *Komputerowe metody w edukacji medycznej – wirtualny układ oddechowy w nauce interpretacji spirometrii*, Spirometria dla lekarzy, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, pp. 153-172, 2008
3. Górczyńska K., Darowski M., Pałko T., Wojciechowski D., Pęczalski K., Sionek P., Kowalewski M., Religa G.: *Wspomaganie układu krążenia w sposób mechaniczny*, Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000 t.3, pp. 1-97, Akademicka Oficyna Wydawnicza Exit 2001
4. Kozarski M., Gólczewski T., Darowski M.: *Modelowanie komputerowe własności mechanicznych płuc*, Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000 t.7, pp. 119-131, Akademicka Oficyna Wydawnicza Exit 2001
5. Gałach M., Weryński A.: *Gospodarka płynowa organizmu i działanie nerek*, Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000 t.1, pp. 347-372, Akademicka Oficyna Wydawnicza Exit 2001
6. Wójcicki J.M. i inni.: *Plazmafereza i afereza zastosowanie filtrów membranowych i sorbentów*, Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2000 t.1, pp. 323-406, Akademicka Oficyna Wydawnicza Exit 2001
7. Tomalak W.: *Wybrane aspekty badania mechaniki oddychania i modelowania systemu oddechowego przy użyciu techniki oscylacji wymuszonych – Praca na stopień doktora habilitowanego*, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Zespół Pediatryczny, Rabka 1998
8. Górczyńska K., Grodzicki K., Szczepanowski A., English M., Bogdanowicz R.: *Urządzenie do wspomaganie lewej komory serca i jego badania na fizycznym modelu układu krążenia*, Prace Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej, 4, pp. 22-57, 1995

Streszczenie

W publikacji przedstawiony został przegląd metod modelowania i przykładowych modeli biomedycznych. Przybliżono tu specyfikę, budowę, opis działania oraz zastosowania poszczególnych modeli. Opisano między innymi model układu oddechowego, model układu krążenia, model „wirtualnego pacjenta” podczas terapii

nerkozastępczej, model filtracji Dead End Procedure (D.E.). Omówiono również korzyści płynące ze stosowania modeli biomedycznych.

Selected examples of biomedical modeling

Summary

Review of a number of modelling methods as well as examples of biomedical models mathematical and physical was presented in this publication. Specificity, structure, working and applications of particular models can be found in the text. The model of respiratory system, circulatory system, “virtual patient” during renal replacement therapy, and Dead End Procedure (D.E.) plasma fractionation were described. The benefits of application of biomedical models were also showed.