

# ŠKOLA (SIMULAČNÍ) HROU – VYUŽITÍ SIMULAČNÍCH MODELŮ ACIDOBAZICKÉ ROVNOVÁHY V E-LEARNINGOVÉ APLIKACI

*Jiří Kofránek, Stanislav Matoušek, Michal Andrlík*

## **Anotace**

Simulační hry jsou výhodným pedagogickým nástrojem umožňujícím názorně vysvětlit komplexní vztahy ve fyziologických regulačních systémech a projevy regulačních poruch v patogeneze nejrůznějších onemocnění. Jedním z principů, který pomáhá pochopit význam jednotlivých regulačních smyček a jejich uplatnění při rozvoji nejrůznějších onemocnění možnost v modelu rozpojit regulační smyčky a sledovat jednotlivé původně propojené subsystémy odděleně (tzv. princip *ceteris paribus*). Tuto možnost hojně využíváme v multimediálním e-learningovém programu vysvětlujícím poruchy acidobazické rovnováhy. Teoretickým podkladem tohoto programu byly modely acidobazické rovnováhy o kterých jsme referovali na loňském Medsoftu. Simulační model byl odladěn a verifikován ve vývojovém prostředí Matlab/Simulink. Pro tvorbu multimediálních komponent jsme využili prostředí Adobe Flash, a pro tvorbu vlastní výukovou aplikace využíváme prostředí Adobe Connect. Aplikace bude součástí vytvářeného Internetového Atlasu fyziologických modelů.

## **Klíčová slova**

*Acidobazická rovnováha, e-learning, krevní plyny, simulační model, výukové simulátory*

## **1. Úvod**

V interaktivních výukových programech využívajících simulační hry dnes nachází své uplatnění staré Komenského krédo – "škola hrou". Spojení multimediálního prostředí, sloužícího jako zvukové a vizuální uživatelské rozhraní, se simulačními modely totiž umožňuje názorně si "osahat" vykládaný problém ve virtuální realitě. Simulační hrou je možné bez rizika otestovat chování simulovaného objektu – např. zkusit přistávat virtuálním letadlem, nebo, v případě lékařských simulátorů léčit virtuálního pacienta, nebo si otestovat chování jednotlivých částí

fyziologických subsystémů. Simulační hry umožňují názorně vysvětlit komplexní vztahy ve fyziologických regulačních systémech a kauzální řetězce v patogeneze nejrůznějších onemocnění. Spojení multimediálního interaktivního prostředí se simulačními hrami je pedagogicky velmi účinným nástrojem výkladu, usnadňujícím studentům pochopení složité dynamiky patofyziologických stavů. Jedním z patologických stavů, jejichž správné pochopení činí studentům medicíny (ale i některým lékařům) obtíže je problematika poruch acidobazické rovnováhy vnitřního prostředí. Tato problematika je důležitá pro řešení řady závažných stavů v akutní medicíně, její správná interpretace je však provázena řadou problémů. A právě zde může hra se simulačním modelem významně přispět k pochopení kauzálních řetězců, které vedou k acidobazickým poruchám.

## **2. Dánská škola acidobazické rovnováhy a "matematické čarodejnictví" některých zastánců "moderního přístupu" k acidobazické rovnováze**

Acidobazická rovnováha je výsledkem dvou regulovaných bilancí – bilancí mezi tvorbou a výdejem silných kyselin (ledvinami) a bilancí mezi tvorbou a výdejem oxidu uhličitého (respirací). Tyto bilance jsou propojeny prostřednictvím pufrčních systémů – bikarbonátového pufrčního systému a nebikarbonátového pufrčního systému (který je tvořen pufrčními systémy plazmatických bílkovin, hemoglobinu a fosfátů). Označíme-li souhrnnou koncentraci nebikarbonátových bazí jako [Buf] – ve skutečnosti se jedná o pufrční baze plazmatických bílkovin, hemoglobinu a fosfátů – pak souhrnná koncentrace bikarbonátů a nebikarbonátových pufrčních bazí tvoří tzv. hodnotu BufferBase [6]:

$$BB=[HCO_3^-] + [Buf]$$

Velkou část hodnoty BB ovlivňuje koncentrace hemoglobinu – aby bylo možno srovnávat hodnoty u pacientů, kteří mají různou koncentraci hemoglobinu, v klinice se počítá z rozdílem skutečné hodnoty BB a její normální hodnoty (v krvi závislé na koncentraci hemoglobinu) – tento rozdíl je označován jako tzv hodnota výchyly nárazníkových bazí, neboli Base Excess (BE):

$$BE=BB-NBB$$

Při metabolických poruchách acidobazické rovnováhy (tj. poruchách bilance mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin) dochází k tomu, že

nadbytek nebo nedostatek silných kyselin je tlumen pufracími systémy, což vede ke změnám hodnot BB resp. BE.

Respirační systém na to reaguje změnou rychlosti vylučování CO<sub>2</sub> což vede ke změnám hladiny CO<sub>2</sub> v arteriální krvi a (přes pufrací systémy) k následným kompenzačním změnám v koncentraci vodíkových iontů. Pro klinické vyhodnocování poruch acidobazické rovnováhy byly dánskými autory [5] experimentálně sestaveny nomogramy, které vyjadřují závislost koncentrace vodíkových iontů [H<sup>+</sup>], resp. pH na hodnotě pCO<sub>2</sub> a koncentraci hemoglobinu (Hb):

$$[H^+] = \text{Funkce}(pCO_2, BE, Hb)$$

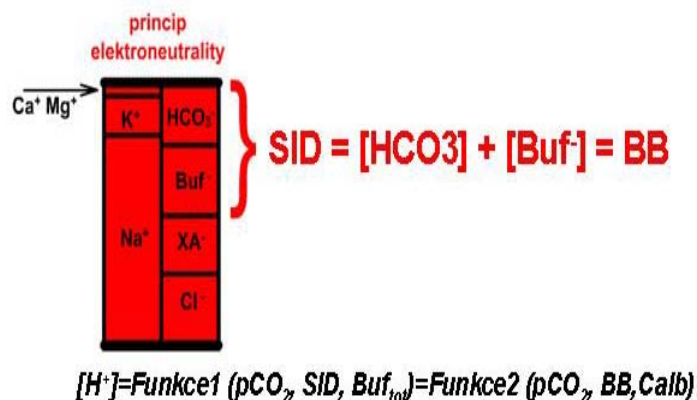
Tyto dnes v klinice široce využívané nomogramy byly založeny na předpokladu normální koncentrace plazmatických bílkovin (které ovlivňují hodnotu BB). To způsobuje problémy při interpretaci výsledků vyšetření acidobazické rovnováhy u akutně nemocných pacientů s poruchou koncentrace plazmatických bílkovin.

Tzv. "moderní přístup" Stewarta a jeho následovníků [2,7,8] k vysvětlení poruch acidobazické rovnováhy vychází z matematických vztahů, počítajících koncentraci vodíkových iontů [H] z parciálního tlaku CO<sub>2</sub> v plazmě (pCO<sub>2</sub>), celkové koncentrace slabých (neúplně disociovaných) kyselin a jejich bazí ([Buf<sub>tot</sub>] = [Buf] + [HBuf]) a z rozdílu mezi koncentrací plně disociovaných kationtů a plně disociovaných aniontů – tzv. SID (strong ion difference):

$$[H^+] = \text{Funkce}(pCO_2, SID, Buf_{tot})$$

K tomuto vztahu (jehož přesný tvar jsme uvedli např. v [x]) ovšem řada Stewartových následovníků přistupovala jako k "orákulu" – z věcně správných matematických vztahů se vyvozují nesprávné kauzální příčiny. Z výše uvedené rovnice např. vyplývá, že při hypalbuminémii (charakterizované snížením [Buf<sub>TOT</sub>]) je tendence k alkalémii, při rozředění ECT (a následným snížením SID) dochází k acidémii, při zakoncentrování ECT naopak k alkalémii (a vysvětlují se tak tzv. diluční acidózy při podání nadměrného množství fyziologického roztoku, nebo naopak kontrakční alkalózy, pozorované při některých hypovolemických stavech). Z toho pak někteří autoři vyvozují, že jednou z prvotních kauzálních příčin acidobazických poruch jsou změny v hodnotách SID. Tak např. Sirker a spol. [7] tvrdí že "pohyb vodíkových iontů přes membrány (skrže vodíkové kanálky) nemá vliv na jejich aktuální koncentraci. Přímé odstranění H<sup>+</sup> z jednoho kompartmentu nezmění hodnotu žádné nezávislé proměnné a tudíž i hodnotu koncentrace [H<sup>+</sup>]...

rovnovážná disociace vody vyrovnává jakékoli fluktuace v koncentraci  $[H^+]$  a slouží nevyčerpatelným zdrojem nebo výlevkou pro ionty  $H^+$ .

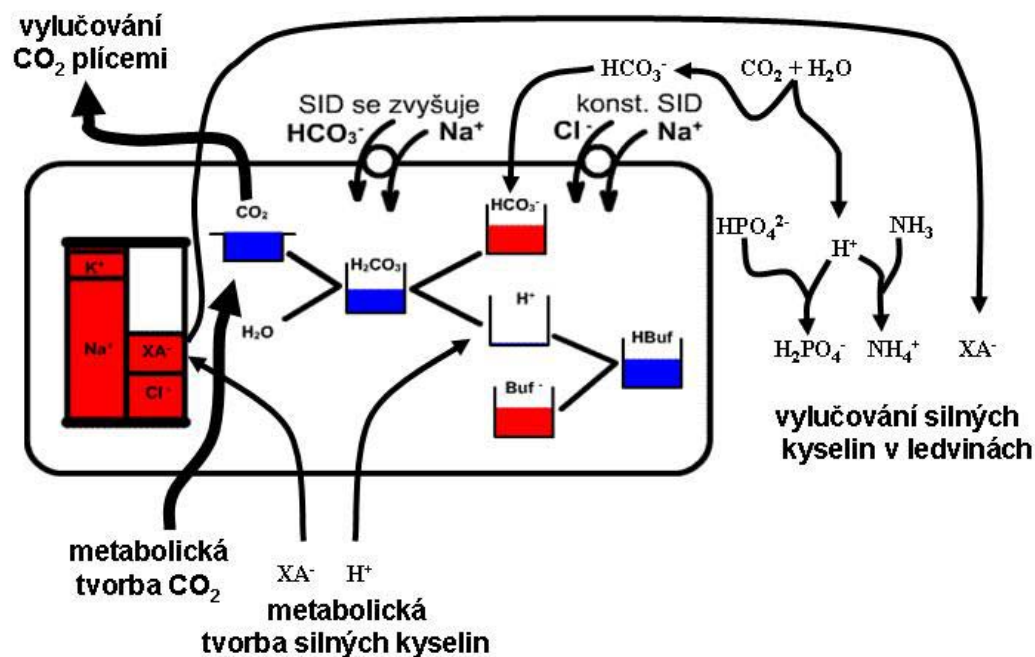


**Obr 1** Hodnota SID v plazmě je v podstatě totožná s hodnotou BB, koncentraci vodíkových iontů je možno v modelu vypočítat jak z hodnot SID podle Stewarta, nebo z hodnot BB a koncentrace plazmatických albuminů

### 3. Bilanční přístup k acidobazické rovnováze

Pro pochopení kauzálních řetězců při poruchách acidobazické rovnováhy je důležité si uvědomit, že hodnoty SID a BB jsou v podstatě totožné (obr. 1) a koncentraci vodíkových iontů lze vypočítat jak z hodnot SID, tak i z hodnoty BB. Proto změny SID jsou v podstatě totožné se změnami hodnot BB (projevující se změnou hodnot BE). Protože přesun iontů mezi kompartmenty tělních tekutin je vždy elektroneutralní (s výjimkou membránových procesů na vzrušivých membránách svalů a nervové tkáně), jsou přesuny vodíkových iontů či bikarbonátů vždy doprovázeny přesuny komplementárních iontů.

Tak například při metabolické tvorbě silných kyselin přichází z buněk do extracelulární tekutiny příslušné množství vodíkových iontů provázené ekvimolárním množstvím aniontů silných kyselin. Obdobně, přísuny či ztráty bikarbonátů jsou vždy provázeny ekvimolárními přesuny doprovodných iontů (např. ztráty bikarbonátů gastrointestinálním traktem jsou provázeny retencí chloridů v extracelulární tekutině, což vede k hyperchloremické metabolické acidóze). Pufrační reakce nemění elektroneutralitu – mohou ale měnit hodnotu SID a BB. Přesunutí vodíkové ionty nebo bikarbonáty okamžitě reagují s pufračními systémy a v numericky stejném smyslu mění jak hodnotu BB, tak i hodnotu SID. Změny hladin iontů charakterizované změnou SID a změny veličin charakterizujících pufrační kapacitu (změnou BB, resp. BE) jsou proto duální projevem jednoho a téhož stavu.



**Obr. 2** Acidobazická rovnováha je výslednicí dvou bilancí propojených přes pufrční systém – bilancí mezi tvorbou a vylučováním oxidu uhličitého a bilancí mezi tvorbou a vylučováním silných kyselin. Purační reakce sami o sobě nemění elektroneutralitu. Přesun iontů mezi kompartmenty tělních tekutin je vždy elektroneutralní, proto jsou přesuny bikarbonátů a vodíkových iontů vždy provázeny přesunem komplementárních iontů.

Náš bilanční přístup k formalizaci acidobazické rovnováhy sjednocuje klasické pojetí tzv. "Dánské školy" s kvantitativním pojetím Stewarta a jeho následovníků - podrobněji jsme o tom referovali na posledních dvou konferencích MEDSOFT [3,4].

V našem pojetí acidobazickou rovnováhu ovlivňuje dvojí (regulovaná) bilance: bilance tvorby a výdeje silných kyselin a bilance tvorby a výdeje oxidu uhličitého (obr 2). Tyto bilance jsou propojeny prostřednictvím pufrčních systémů. Kvantitativně tyto procesy popisuje simulační model, který umožňuje kauzálně vysvětlit souvislosti poruch acidobazické, objemové a iontové rovnováhy. Tento model je v pozadí naší výukové aplikace.

#### 4. Pohyblivé animace jako loutky na nitích výukového simulačního modelu

Motorem simulačních her jsou simulační modely, které vytváříme ve vývojovém prostředí Matlab/Simulink od firmy Mathworks. Prostředí Matlab/Simulink je efektivní nástroj pro návrh, konstrukci a identifikaci

simulačních modelů – není to ale prostředí, ve kterém by se realizovaly vlastní výukové simulátory.

Pro vytváření uživatelského rozhraní výukového simulátoru je velmi vhodné vstupy a výstupy simulačního modelu vizualizovat jako pohyblivé interaktivní obrázky. Proto simulační model propojujeme s multimediální animací vytvořenou pomocí Adobe Flash. Animace pak mohou být řízeny výstupy implementovaného simulačního modelu a graficky reprezentovat význam číselných hodnot - např. hladina jednotlivé komponenty pufru může klesat, podle pH může tekutina měnit svoji barvu, ručička měřicího přístroje se může pohybovat a průběžně zobrazovat hodnotu nějaké výstupní proměnné modelu čtené z běžícího simulačního modelu na pozadí apod.

Na druhé straně můžeme přes vizuální prvky vytvořené ve Flashi (nejrůznější tlačítka, knoflíky, táhla, ale i třeba pomocí virtuálního kapátka) do simulačního modelu zadávat nejrůznější vstupy.

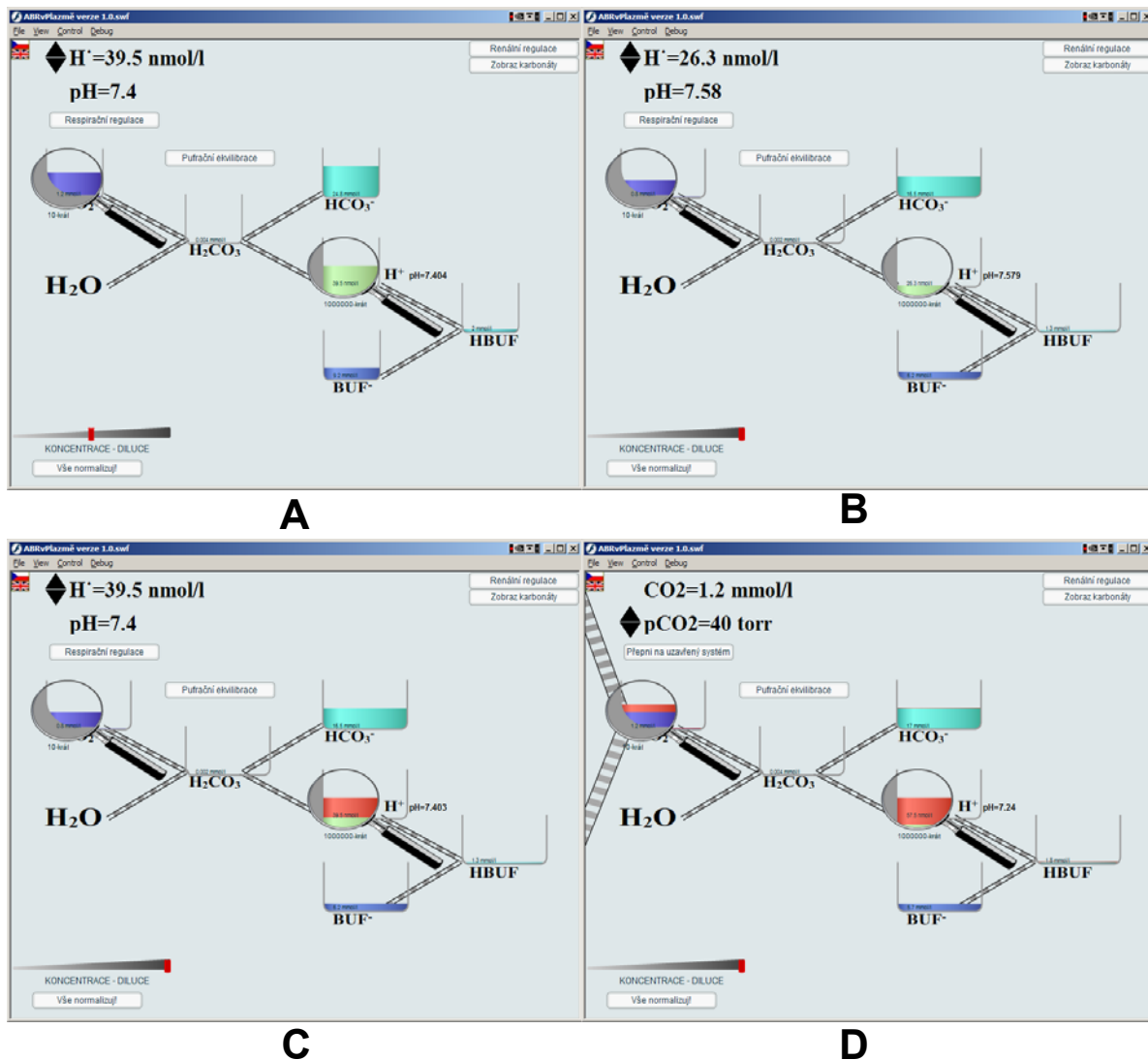
Jednou z možností, jak implementovat v Simulinku vytvořené a odladěné simulační modely do výukových simulátorů, je jejich "ruční" přeprogramování v jazyku Action Script. Action Script je řídicím jazykem interaktivních multimediálních komponent vytvořených v Adobe Flash a proto je pak snadné naprogramovat propojení modelu s příslušnými multimediálními komponenty. Tak jsme ve výukové aplikaci např. vytvořili např. některé komponenty pufráčního systému plazmy.

Je-li ale model složitější, je jeho "ruční" přeprogramování ze Simulinku do Action Scriptu velmi pracné. V naší laboratoři ale máme možnost pomocí speciálně námi vytvořeného konverzního nástroje automaticky přímo ze Simulinku vygenerovat .NET assembly [9]. Simulační hru pak vytváříme v C#. Flashové animace jsou do vytvářené výukové aplikace umístěny jako Active X komponenty a propojeny se vstupy/výstupy simulačního modelu. Animace pak mohou být řízeny simulačním modelem a do simulačního modelu mohou zároveň přicházet hodnoty vstupů generované interakcí uživatele s flashovou grafikou.

Další možností implementace simulačního modelu do výukového simulátoru je využití vývojového prostředí Control Web, původně určeného k navrhování průmyslových řídicích a vizualizačních aplikací (v tomto prostředí máme např. naprogramován model ledvinných regulací, o kterém referujeme v jiném článku v tomto sborníku).

## 5. Závěr

Simulačních hry jsou velmi efektivním nástrojem, který umožňuje vysvětlit řadu složitých patofyziologických jevů. Ukazuje se, že jedním z efektivních prostředků využití simulačních modelů je dočasné rozpojení regulačních smyček a zkoumání chování odpojeného subsystému



**Obr 3** Simulační hra s pufrálním systémem plazmy, určená k vysvětlení patogeneze vzniku diluční acidózy. A – pufrální systém plazmy byl odpojen z regulačních smyček a jeho chování může být sledováno samostatně. B – táklem iniciujeme diluci, která rozředí všechny látky, včetně koncentrace vodíkových iontů a koncentrace  $CO_2$ . C – stiskem tlačítka rozběhneme pufrální ekvibraci, která zvýší koncentraci vodíkových iontů – pH se normalizuje. D – stiskem tlačítka zapojíme systém do respirační regulace, která udržuje  $pCO_2$  na stálé hladině, dané úrovní alveolární ventilace, koncentrace se zvýší  $CO_2$  a následně se zvýší koncentrace vodíkových iontů – hodnota pH se přesune na kyselou stranu.

samostatně. Jako příklad uvádíme vysvětlení patogenezy diluční acidózy pomocí simulační hry s pufrálním systémem plazmy (obr 3 A-D).

Simulační výukové modely jsou propojeny s výkladovou částí vytvářenou v prostředí Adobe Connect (dříve Macromedia Breeze). Výuková aplikace, vysvětlující patofyziologii acidobazické rovnováhy, je součástí vytvářeného internetového atlasu fyziologie a patofyziologie [1], který je dostupný na internetové adrese [www.physiome.cz](http://www.physiome.cz).

## 6. Literatura

- [1] Andrlík M., Kofránek J., Matoušek S., Stodulka P., Wunsch Z., Kripner T., Hlaváček J.: Internetový atlas multimedialních modelů pro vybrané kapitoly normální a patologické fyziologie člověka. Ukázka předběžných výsledků. Sborník příspěvků MEDSOFT 2006. ISBN 80-86742-12-1, str. 7-12
- [2] Fencel J., Jabor A., Kazda A., Figge, J.: Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care* 162:2246-2251, 2000.
- [3] Kofránek J., Andrlík M., Bruthans J.: Modelování přenosu krevních plynů a acidobazické rovnováhy krve, pp.71-80, Sborník příspěvků MEDSOFT 2005, ISBN 80-86742-07-5, str. 71-80,
- [4] Kofránek J., Andrlík M., Matoušek S.: Bilanční přístup k modelování acidobazické rovnováhy a přenosu krevních plynů. Sborník příspěvků MEDSOFT 2006, ISBN 80-86742-12-1, str. 75-81,
- [5] Siggaard-Andersen, O.: The pH, log pCO<sub>2</sub> blood acid-base nomogram revised. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, vol. 14, 1962, pp. 598-604.
- [6] Singer R.B. and Hastings A.B. An unproved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine (Baltimore)* 27, 223-242. 1948.
- [7] Sirker, A. A., Rhodes, A., and Grounds, R. M.. Acid-base physiology: the 'traditional' and 'modern' approaches. *Anesthesia* 57, 348-356. 2001.
- [8] Stewart P.A. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61, 1444-1461. 1983.
- [9] Stodulka P., Privitzer P., Kofránek J., Mašek J.: Nové postupy v tvorbě simulátorů – inteligentní propojení Matlabu a Simulinku s platformnou .NET a tvorba stavových automatů řídicích výslednou aplikaci. MEDSOFT 2006. ISBN 80-86742-12-1, str. 171-176, Zeithamlová M., Agentura Action-M, Praha 2006.

## Poděkování

*Práce na vývoji lékařských simulátorů je podporována grantem MŠMT č.2C06031 a společností BAJT servis s.r.o.*

Jiří Kofránek,  
Laboratoř biokybernetiky,  
Ústav patologické fyziologie 1.LF UK,  
128 53 Praha 2  
tel: 777-68-68-68  
fax:26731 0503  
e-mail: kofranek@cesnet.cz