

IMS – Model pomocí celulárního automatu

Ověření vlivu akutní otravy fluoridem na lidský organismus

3. prosince 2022

David Kedra (xkedra00)
Petr Kolařík (xkolar79)

Obsah

1	Úvod	2
1.1	Autoři	2
1.2	Validita modelu	2
2	Rozbor a zpracování tématu	2
2.1	Použité metody	2
3	Koncepce modelu	3
3.1	Reálná východiska	3
3.1.1	I. fáze	3
3.1.2	II. fáze	4
3.1.3	III. fáze	4
3.2	Umělý model	5
3.2.1	Buňky krve	5
3.2.2	Buňky kyslíku	6
3.2.3	Buňky fluoridu	6
3.2.4	Průběh simulace	6
3.2.5	Statistiky	8
4	Architektura programu	9
4.1	Spuštění	9
4.2	Struktura	9
5	Simulační experimenty	11
5.1	Experiment 1	11
5.2	Experiment 2	12
5.3	Experiment 3	12
5.4	Experiment 4	13
6	Shrnutí a závěr	14
7	Reference	15

1 Úvod

Cílem této práce je pohlédnout na důsledky otravy organismu spojené především se vstřebáním většího objemu fluoridu do krve. Práce ověřuje chování látky žaludku a krvi z časového hlediska a simuluje tvorbu toxických látek v žaludku, vstřebávání přes jimi poškozené tkáně do krve a napadení kyslíku vázaného na krevní hemoglobin. Výsledkem analýzy jsou i statistické výpisy příslušející množství látky v krvi v určitých časových intervalech. Téma se snaží na problém zaměřit pomocí sestavení vhodného simulačního modelu a provedení experimentů s různými hodnotami vstupních dat, jako jsou např. tělesná hmotnost subjektu, obsah fluoridu v zubní pastě, snědené množství, apod.

1.1 Autoři

Tuto simulační studii vypracovali David Kedra a Petr Kolařík jako dokumentaci k simulátoru pomocí celulárního automatu, který slouží pro potvrzení a předpověď chování lidského organismu po příjmu jemu toxické látky fluorid vyskytující se v zubních pastách. Postupovalo se dle přístupných studií k tomuto tématu v knihách a elektronických zdrojích.

1.2 Validita modelu

Ověření validity modelu v reálném světě bylo patrně neuskutečnitelné, a proto proběhlo pouze pomocí experimentů s předem danými parametry, vycházejícími z dat odborných článků. Dle výstupních úrovní fluoridu a nebezpečných látek v těle pak bylo možné posoudit správnost očekávaných zdravotních problémů, které by při těchto dávkách nastaly. Správnost dat je ale postavena na limitovaném množství informací z literatury a jiných článků, jelikož je komplikované na toto téma provádět vědecké pokusy.

2 Rozbor a zpracování tématu

Špatné hygienické podmínky v oblastech s vysokou hladinou fluoru v pitné vodě, spalování uhlí nebo nadměrné užívání čaje, který absorboval fluorid z půdy. To jsou jedny z nejčastějších příčin endemické fluorózy, které často postihují kupříkladu Čínu nebo Indii. Desítky milionů lidí se po otravě nadměrným množstvím ocitají ve stavech nepříjemným pro jejich tělo. Může docházet k poškození mozku, ledvin, jater, srdce, či dalších zdravotně důležitých orgánů. Symptomy poškození se objevují i na lidské kostře, nebo zubech. Paradoxem však je to, že zdravá míra fluoridu je pro člověka užitečná a podporuje sílu kostí a zubní skloviny [3]. Pro tu je tato látka nejčastěji dodávána v podobě pravidelného čištění zubů a výplachů ústní vodou. Tyto produkty obsahují takové množství fluoridu, že po obvyklé dávce a bez nechtěného spolknutí nedochází k téměř žádnému nebezpečí pro lidské tělo. Co se ale stane, když pozřeme část zubní pasty? V žaludku se zvyšuje obsah fluoridu, kterému netrvá dlouho se vstřebat do krve a následné účinky mohou na člověka působit nepříznivě, nebo i fatálně. Toto působení je ovlivněno několika důležitými parametry. Odlišný vliv bude především záviset na věku dítěte či dospělého a na množství požití pasty.

2.1 Použité metody

Součástí této studie je vypracovaný simulátor průběhu otravy lidského těla fluoridem produkující experimentální výsledky na základě předložených vstupních kombinací hodnot parametrů, které projevují znatelné změny při reakci fluoridu v útrobních. Pro tento účel byl zvolen programovací jazyk C/C++. Mezi nejpodstatnější užití knihovny patří OpenCV¹ pro vizualizaci modelu a Simlib² pro generování náhodných hodnot daných vždy příslušným rozložením pravděpodobnosti. Algoritmus zachycující tuto reálnou biologickou situaci je modelován pomocí celulárního automatu, který idealizuje chování veličin do diskrétní podoby.

¹<https://opencv.org/>

²<https://www.fit.vutbr.cz/~peringer/SIMLIB/>

3 Koncepce modelu

Simulační model zobrazuje šíření fluoridu po proniknutí do žaludku. Po určitém čase dochází k postupnému vstřebávání do lidských tkání a krve. Dále dle nastudovaných vědeckých článků byly zjištěny a specifikovány konkrétní časové intervaly, po které fluorid setrvává v krevní plazmě. Vzniklé problémy závisí na množství fluoridu v krvi, které vypisují statistiky programu. Po stanoveném období, kdy člověku způsobuje zdravotní potíže, se fluorid absorbuje do jiných struktur a orgánů, nebo je vylučován z těla.

3.1 Reálná východiska

Simulace se orientuje na téma toxicity fluoridu způsobené požitím perorálních léčiv a především větších kvant zubní pasty. Léčiva specializovaná na posílení zubní skloviny vždy obsahují daný podíl fluoridu, který je určen pomocí jednotek *ppm* (z angl. Parts per million), které je též možné vyjádřit jako *mg/mg* nebo *mg/l* pomocí

$$ppm \cdot \rho_{pasty}[\text{g/ml}], \quad \text{dle vztahů z [9]}$$

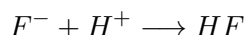
Hodnoty v zubních pastách tyto produkty rozdělují přibližně na následující skupiny:

Typ zubní pasty	Průměrný podíl fluoridu	Zaměření
S nízkým obsahem fluoridu	< 1000 ppm	Děti
Standardní pasty	1300 - 1500 ppm	Dospělí
S vysokým obsahem fluoridu	> 1500 ppm	Terapeutická léčba zubů

Tabulka 1: Běžné hodnoty fluoridu v zubních pastách

3.1.1 I. fáze

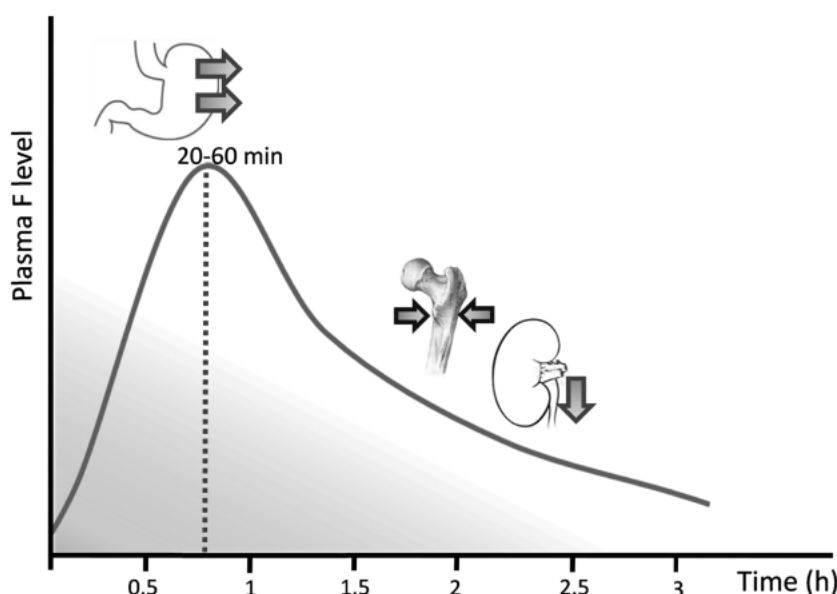
Počátkem předmětu k simulaci je snědení jistého celku zubní pasty zkoumaným pacientem. Po průchodu první částí trávicí soustavy se dostává do žaludku. Tam se postupně ionty fluoridu přemístí ují a začínají reagovat s vlhkým prostředím. Se sloučeninami již vzniklými v žaludku z vody a dalších látek reagují a utváří zvýšené množství kyselinu fluorovodíkovou (dle [10]), která vzniká z kombinace vody a fluorovodíku. Při zásadité povaze fluoridu (anion fluoru) probíhá produkce fluorovodíku následovně:



Díky přítomnosti vody v žaludku se mění na zmíněnou kyselinu. Ta má dráždivý velmi žíravá vůči efekt vůči tkáním, a proto leptá zažívací ústrojí. Zásahu na tom má především ion fluoru a nízké pH. Mimo jiné proniká až ke kostem, u kterých způsobuje dekalifikaci. Celkově způsobený nedostatek vápníku se projevuje i inhibicí nervového systému. V takovém případě se jedná o dlouhodobý chronický problém. Tento projekt se ale zabývá spíše akutní intoxikací, ke které dochází vstřebáním látek s fluoridem do krve a plazmy. K počátku samotného pronikání se u postižené osoby již mohou projevovat žaludeční potíže a křeče, nadměrná žízeň nebo bolesti hlavy. Zpomalení vstřebávání, nebo rychlejší vyloučení z těla může být podpořeno větší mírou potravinové nasycenosti, rozdílným metabolismem jedince a jeho tělesnou hmotností.

3.1.2 II. fáze

Kyselina fluorovodíková narušuje tkáň a fluorid se vsakuje do žil v těle. Další účinky závisí na obsahu fluoridu v krvi. Publikace [1] předkládá interval 20 - 60 minut po požití fluoridu jako vrchol jeho množství v krevní plazmě (obrázek 3). Znamená to tedy, že za tuto dobu by se do ní měla vstřebat naprostá většina této chemikálie. Následuje pokles hladiny a jak bylo nastíněno v sekci 3.1.1, stálé setrvání v krvi doprovází pohlcování vápníku a ukládání toxických látek v dalších orgánech.



Obrázek 1: Průběh vstřebávání fluoridu v těle z časového pohledu[1]

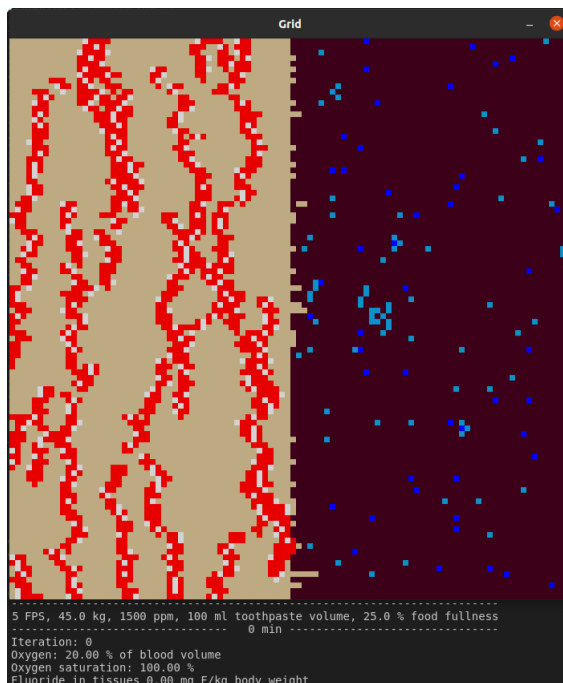
Fluoride, zástupce velice reaktivních prvků, napadá molekuly kyslíku v krvi a usiluje o rozvrácení organismu. Dle několika studií ([10], [5]) takto dochází k uvolňování reaktivního kyslíku a tvorbě vedlejších produktů a škodlivých látek. Příkladem je hydrogen peroxid a volné radikály. Organismus se dostává do nebezpečného stavu oxidačního stresu a ocitá se v nerovnováze mezi tvorbou reaktivních produktů a schopností je odbourávat. Konsekvencí je to, že hemoglobin (protein zajišťující transport červených krvinek přenášející kyslík z plic) tvoří látky neaktivní v přenosu kyslíku ([5]). Neschopnost správného okysličování tkání se projevuje v poklesu krevní saturace. Objevují se symptomy respiračních potíží, abnormálních pocitů v prstech či poruchy imunity.

3.1.3 III. fáze

Z grafu na obrázku 3 lze vypočítat dobu k přibližnému zahájení odstraňování toxických odpadních produktů a fluoridu z těla. Fluorid je vylučován z žaludku, pokud se nevstřebal do krve, a odváděn i z krve, pokud se nedostal do dalších orgánů. Od 2 hodin po intoxikaci, by mělo postupně docházet ke zlepšování akutních příznaků otravy a organismus se bude schopen pomalu regenerovat z nechronických následků.

3.2 Umělý model

Model celulárního automatu cílí na simulaci průběhu otravy od chvíle prezenze fluoridu v žaludku, vstřebání do krve až po reakce s kyslíkem v krvi a poklesu jeho aktivního objemu a krevní saturace. Pro tento účel bylo vytvořeno grafické zpracování problému ve 2D (obrázek 2).



Obrázek 2: Ukázka inicializovaného stavu spuštěného simulátoru

Okno modelu je rozděleno na 2 poloviny, kde pravá reprezentuje prostředí žaludku a levá organické tkáně s žilami. Vizualizovaná plocha je standardně tvořena mřížkou buněk o předem definovaném rozměru. Průběh simulace tkví v několika částech. Podstatná je hlavně prvotní distribuce správného počtu generovaných buněk všech zásadních typů.

3.2.1 Buňky krve

Objem krve v lidském těle je závislý na tělesné hmotnosti. Může být průměrován na 8 % celkové váhy a tedy 0,08 l/kg hmotnosti. Předpokládejme osobu váhy $m = 50$ kg, pak pro souhrnný objem její krve platí:

$$V_{krve} = m \cdot 0,08 = 50 \cdot 0,08 = 4\text{ l}$$

Na levé části okna (oblast tkání a žil) je potřeba vygenerovat počet buněk, který bude reprezentovat celkový objem této tekutiny v člověku. Aby se buňky krve nacházely ve strukturách podobných rozložení žil, jsou definovány jisté parametry demonstrující toto rozmístění. Není podstatné řešit počet buněk krve v závislosti na objemu, protože se ostatní počty budou odvíjet od zvoleného a budou pracovat s informací, že znázorňují vypočítaný reálný objem. Na obrázku 2 jsou znázorněny červenou barvou.

3.2.2 Buňky kyslíku

Počet buněk kyslíku (resp. saturovaného hemoglobinu) je dán pomocí vyjádření objemu dle [4]. V normální arteriální krvi je na hemoglobin vázáno 20 ml kyslíku na 100 ml krve. Počítáme tedy s objemem kyslíku jako s 20 procenty celkového objemu krve. Pro uvedený příklad ze sekce 3.2.1, budeme pro člověka o hmotnosti 50 kg a krevním objemem 4 l předpovídat objem kyslíku:

$$V_{kysliku} = V_{krve} \cdot 20 \% = 4 \cdot 0.2 = 0,8 \text{ l}$$

Pokud bude mít okno rozměr $N \cdot N$ buněk, pak levá část s tkáněmi bude zabírat $\frac{N}{2} \cdot N$ buněk. Příklad: Pro $N = 100$ bude počet buněk na levé části 5000; Při zvolení primárního generování např. 2000 buněk pro žíly, do nich bude umístěno 400 buněk kyslíku z ohledem na předchozí rovnice. Celkový počet buněk krve je součtem buněk kyslíku a „krve“. Kyslíkové buňky jsou reprezentovány bílou barvou (obrázek 2).

3.2.3 Buňky fluoridu

Kalkulace v oblasti pravé strany (žaludek) se opět odvíjí od celkového počtu krevních buněk. Z obrázku 2 lze fluorid rozpoznat pomocí tmavě modré barvy. Ke generování fluoridů je zapotřebí určit i obsah fluoridu v požití zubní pasty (ppm). Při spolknutí 100 % objemu zubní pasty, je objem fluoridu vstupující do žaludku, je při hustotě fluoridu 1,696 mg/ml určen následovně:

$$V_{fluoridu} = \frac{m_{fluoridu}}{\rho_{fluoridu}}$$

A pro konkrétní příklad požití zubní pasty s ppm = 1100 a objemem 100 ml a průměrnou hustotou 1,3 g/ml:

$$\text{Zubní pasta obsahuje 1100 ppm fluoridu} \Rightarrow 1100 \cdot 1,3 \text{ g/ml} = 1430 \text{ mg/l, viz 3.1}$$

$$m_{fluoridu} = 1430 \text{ mg/l} \cdot 0,1 \text{ l} = 143 \text{ mg}$$

$$V_{fluoridu} = \frac{143}{1,696} = 84 \text{ ml} = 0,084 \text{ l}$$

Tento objem je vzhledem k celkovému objemu krve v těle, do které se může absorbovat, pro zvolený příklad z 3.2.1 roven podílu:

$$\frac{V_{fluoridu}}{V_{krve}} = \frac{0,084}{4} = 0,021 = 2,1 \%$$

Při zvoleném počtu 2000 buněk krve z 3.2.2, se dostáváme na $0,022 \cdot 2000 = 42$ buněk fluoridu na pravé části, které reprezentují reálný spolknutý objem fluoridu vůči celkovému objemu krve na levé straně³.

3.2.4 Průběh simulace

Vývoj událostí je řízen stochastickým pohybem buněk fluoridu vygenerovaných na straně žaludku (vpravo). Samovolný náhodný pohyb je inspirován difuzí a modelem náhodného pohybu částice [2]. Stejný zdroj uvádí teorém náhodného pohybu částice:

Po n krocích jednotkové délky při náhodném pohybu se částice průměrně ocitne ve vzdálenosti od svého počátku, která je úměrná \sqrt{n}

Rovnoměrně rozložená pravděpodobnost přesunu buňky fluoridu na novou pozici v okolí je pro každou lokaci určena jako

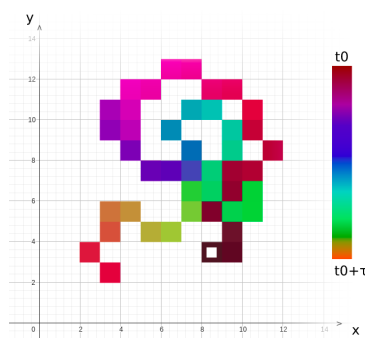
$$p_{xy} = \frac{1}{d_{okoli} \cdot d_{okoli}}, \text{ kde } d_{okoli} \text{ je šířka Moorova okolí (3, 5, 7, ...)}$$

³Vypočítané hodnoty ze sekcí 3.2.1, 3.2.2 a 3.2.3 fungují především orientačně a slouží jako maximální hranice pro generování korektního počtu buněk

Pravděpodobnost zahrnuje i pozici, kde se buňka právě nachází, a proto

$$P_{\text{pohybu}} = \frac{1}{d_{\text{okolí}} \cdot d_{\text{okolí}} - 1}$$

Pro běžné okolí 3x3 je $p_{xy} = \frac{1}{3 \cdot 3} = 11,1\%$. Toto okolí pohybu je ale poměrně náchylné na kolize a zaseknutí.

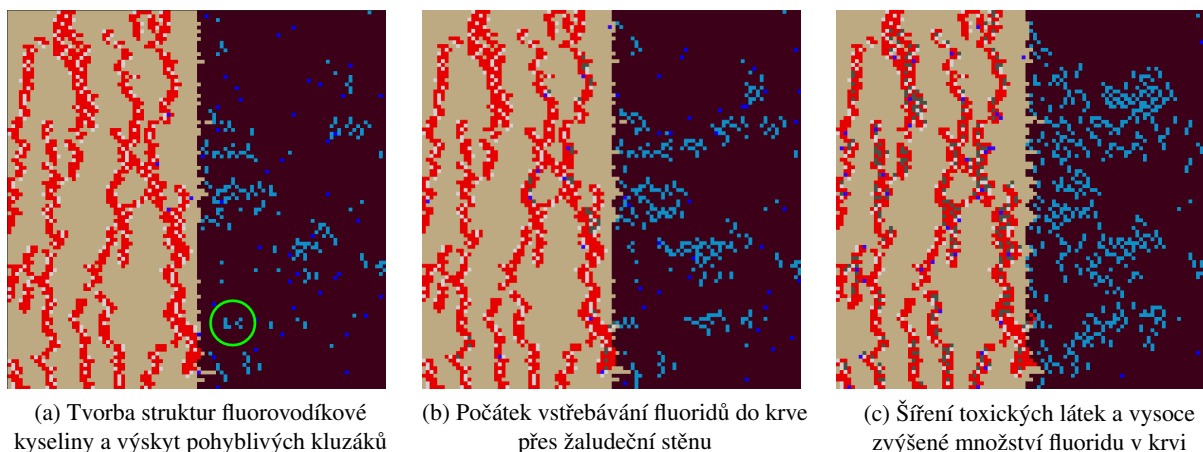


Obrázek 3: Zachycený náhodný pohyb buňky fluoridu po 2D poli se znázorněným časovým průběhem v heat mapě

Pohybem buněk fluoridu se přirozeně zvyšuje šance na střetnutí s prostředím, neboť v oblasti žaludku jsou ještě rozptýřeny i buňky vody (na obrázku 2 světle modrá barva). S nimi dochází k prvním interakcím, které jsou definované pomocí pravidel celulárního automatu. Ty jsou cíleny na tvorbu rozsáhlejších struktur z buněk stejného typu, ale jiného významu (reprezentují fluorovodík a kyselinu fluorovodíkovou). Účelem je uspořádání soustav pro lepší přesun fluoridu a rozklad tkání. Na obrázku 4 (a) lze pozorovat vznik aktivních formací kyseliny (označeno zeleným kroužkem), které se přesouvají k napadení stěny orgánu.

Pokud se fluorid dostane do okolí (v programu obvykle Moorovo okolí 3x3 buněk) těchto struktur, nabývá větší tendence pohybu doleva (k hranici s tkáněmi a krví). Na tomto předělu je přeměněn na toxičtější formu a pohybuje se doleva k žilám, po styku s nimiž se vstřebává dovnitř. V dalším vývoji se pohybuje mezi buňkami krve a reaguje se kyslíkovými jednotkami. Na úkor úbytku transportovaného kyslíku v krvi se tvoří nebezpečné látky v podobě „špatných“ buněk. Projevem je úbytek saturace na interních počítadlech poměrů.

Podle rozboru 3.1, se během 20 - 60 minut vstřebává většina fluoridu do tkání a krve (obrázek 4 (b) zobrazuje zahájení fáze a (c) demonstruje vrchol absorpce) a po průměrně 120 minutách dochází s rostoucí náchylností k exkreci škodlivých fluoridů a k redukci toxinů tvořených jako produkty reakcí v krvi. Během simulace lze pozorovat statistické výpisy objemu kyslíku v krvi, krevní saturace a množství fluoridu na 1 kg hmotnosti člověka. Více v sekci architektura programu 4.



Obrázek 4: Stavy simulace ve virtuálním čase 10, 30 a 80 minut

3.2.5 Statistiky







Výstupem simulátoru je vizuální zobrazení probíhající otravy v těle, ale i souhrnná analýza v textové podobě. Vedle objemu kyslíku v krvi a saturace je hlavní sledovanou veličinou, které program poskytuje, množství fluoridu v krvi vztahující se k aktuálnímu okamžiku. Intenzitu a nebezpečnost dávek fluoridu v krvi je možné zjistit z následující tabulky (2) převzaté z odborných statí.

Průměrné prahové hodnoty fluoridu	
Optimální množství	> 0,07 mg F/kg tělesné váhy
Toxické množství	5 mg F/kg tělesné váhy
Smrtelné množství (především děti)	16 mg F/kg tělesné váhy
Smrtelné množství (dospělí)	32 mg F/kg tělesné váhy

Tabulka 2: Optimální a nebezpečné úrovně fluoridu v lidském těle. Hodnoty určeny ze článku [10]

To, jaké nežádoucí projevy způsobují určitá množství v krvi si lze vyvodit z dosažených koncentrací porovnáním z očekávaných symptomatických výsledků. Příkladem je indukování zvracení a dalších nevolností žaludku do 30 minut od otravy při přítomnosti nejméně 6,8 mg v těle. Tyto údaje předvádí deník „Fluoride Action Network“ v rozboru [6]

Na výsledných statistikách můžeme pozorovat i poklesy objemu kyslíku v krvi a její saturace. Jsou způsobené tvorbou toxických látek vlivem prezence fluoridu, které má za důsledek znemožnění hemoglobinu generovat sloučeniny k přenosu kyslíku do tkání (podrobnější popis najdete v sekci 3.1.2). Na konkrétní hodnoty a zdravotní rizika, které tyto stavy přivodí, se zaměřuje tabulka 5 s užitečným rozbořem, který je možné použít k vyvození závěru z odsimulovaných dat.

Blood oxygen saturation (SpO ₂)				
100 - 98	%		Normal	
97 - 95	%		Insufficient Tolerable, patient hardly notices any influence	
94 - 90	%		Decreased Immediate intervention (eating, exercise)	
< 90	%		Critical Referral to specialist	
< 80	%		Severe hypoxia Hospitalization	
< 70	%		Acute danger to life	

Obrázek 5: Míry saturace kyslíkem v krvi a jejich riskantnost podle [8]

4 Architektura programu

4.1 Spuštění

Simulátor se skládá z několika hlavních souborů jazyka C++ a příslušných hlavičkových souborů. Adresář dále obsahuje soubor *Makefile*, sloužící k sestavení programu. To lze spustit voláním nástroje pomocí *make*, čímž se vytvoří spustitelný soubor *simulator*. Zapnout tento program pak lze příkazem *./simulator*, který lze rozšířit o specifické parametry: *./simulator [-s <fps>] [-w <weight>] [-p <ppm>] [-v <volume_of_toothpaste>] [-f <fullness>]*. Zvolením jejich hodnot je přizpůsoben běh programu požadované situaci.

Volitelné argumenty mají tyto funkce:

```
-s <fps>
    počet snímků (iterací) simulace za sekundu (výchozí 1)
-w <weight>
    váha člověka v kg (výchozí 40)
-p <ppm>
    Obsah fluoridu v zubní pastě v jednotkách ppm (výchozí 1500)
-v <volume_of_toothpaste>
    Přibližný objem spolknuté zubní pasty v ml (výchozí 100)
-f <fullness>
    Procentuální odhad (0.0 - 1.0) naplněnosti žaludku z důvodu nasycenosti jídlem (výchozí 0.25)
```

4.2 Struktura

Po spuštění simulace je otevřeno grafické okno zobrazující aktuální snímek stavu celulárního automatu. Ve standardním užití má okno 100x100 buněk. Proces zpracování vstupních argumentů řídí soubor *main.c*, který je i významným vstupním bodem programu. Dochází zde k inicializaci pole buněk celulárního automatu, který je v podobě objektu třídy *CA* vytvořen na začátku simulace. Po celou dobu udržuje hlavní a vedlejší matici buněk pro pomocné pohyby buněk a rychlejší aplikaci pravidel. Do pole jsou dle reálných výpočtů buňky rozmístěny v určitých poměrech, které odpovídají vzájemným objemům v těle. Distribuci na simulační plán řídí funkce modulu *grid.c place__Cells()*, kde *__* je název jednotlivých typů buněk. Typ buňky specifikuje soubor *cellular_automata()* jako enum *CType*. Jedná se o 8 bitové hodnoty vždy obsahující unikátní hodnotu bitu. Díky tomu je porovnávání takových hodnot možné provádět bitovými operacemi a snadno tak vymezit pravidla automatu. Např. lze uvést test na přítomnost dvou typů buněk na nějaké pozici jako bitový *OR*. Naopak všechny typy kromě jednoho lze zjistit přes bitový *XOR* na příslušné pozici.

Po provedení inicializační fáze se postupuje do iterativní činnosti simulátoru. V hlavní smyčce v *main.c* se v cyklu provádí překreslování 2D plátna na aktuální podobu celulárního automatu, realizuje se náhodný pohyb fluoridů a aplikují se pravidla na všechny buňky. Ty jsou definovány v *cellular_automata.cpp* v podobě očekávané formace buněk v Moorově okolí 3x3 buněk a výstupního stavu, na který se případně nastavuje středová buňka, pokud dojde ke shodě předpokladů. Složitější pravidla jsou určena pomocí komplexnějších podmínek, místo statických hodnot buněk. Výsledné stavy se ukládají do dočasného pole, kterým se nahradí aktuální podoba matice automatu. Případně je vytvořenými funkcemi je zajištěno nepřetékání pozic na souřadnice mimo okno.

Po aktualizaci stavu automatu se vykresluje nový stav. V průběhu iterací, které jsou obrazem reálného času dle určitého poměru, se kontroluje aktuální doba. Ta se spolu s dalšími statistikami (obrázek 6) vypisuje na *STDOUT*. Během 20-60 minut by se měly přesunout buňky fluoridu do levé části. To zajišťují pravidla na detekci jejich přítomnosti na hranici žaludku a tkání. Fluorid je pak transformován do toxického stavu a pohybuje se doleva k žilám. Pravidla po přiblížení se k nim zaručují, že se fluorid dostane do žíly, kde vyvolává tvorbu „weak“ sloučenin tmavé barvy. Dochází k úbytku buněk kyslíku, se kterými fluorid reaguje. Po dosažení

přibližně doby 120 minut se začíná stav organismu částečně regenerovat, ale chronické problémy způsobují nenavrácení se zcela do původního stavu.

```
----- 40 min -----  
Iteration: 400  
Oxygen: 18.61 % of blood volume  
Oxygen saturation: 92.91 %  
Fluoride in blood 2.22 mg F/kg body weight  
----- 60 min -----  
Iteration: 600  
Oxygen: 17.31 % of blood volume  
Oxygen saturation: 81.42 %  
Fluoride in blood 3.61 mg F/kg body weight
```

Obrázek 6: Možný výpis iterací programu

K výpisu a výpočtům statistik program počítá aktuální buňky v celulárním automatu, které původně vychází ze skutečných hodnot. Při simulaci jsou však několikrát využity např. funkce `simlib3::Random()` nebo `simlib3::Exponential()` sloužící k přizpůsobení a zavedení prvků nedeterminismu. Relevantní výsledky simulátor udává do několika virtuálních hodin, které odpovídají několika stovkám iterací.

5 Simulační experimenty

Experimenty byly prováděny pomocí naší simulace zadáváním odlišných parametrů a sledováním průběžných výsledků naší simulace po dvaceti minutách. Imitací reálného času je určitý poměr vůči počtu iterací a byl určen na základě porovnávání referenčních dat s průběžně získávanými výsledky. Cílem testování byla kontrola správné funkcionality programu a ověření validity modelované činnosti potvrzením korektnosti zanalyzovaných dat. Ty byly srovnávány s odpovídajícími informacemi a statistikami ze zdrojových článků. Snahou bylo potvrzení jejich platnosti.

Minimální toxická dávka fluoridu v pastě „Colgate For Kids“			
Věk dítěte	Průměrná váha	Toxické množství fluoridu	Toxické množství snědené pasty v procentech
2 roky	12 kg	60 mg	42 % pasty
3 roky	15 kg	75 mg	53 % pasty
4 roky	16 kg	80 mg	56 % pasty
5 roky	18 kg	90 mg	63 % pasty
6 roky	20 kg	100 mg	70 % pasty
7 roky	22 kg	110 mg	77 % pasty
8 roky	25 kg	125 mg	87 % pasty
9 roky	28 kg	140 mg	98 % pasty

* Koncentrace fluoridu v této pastě je 1100 ppm a její objem je 100 ml.

Tabulka 3: Toxická množství fluoridu z požití zubní pasty v závislosti na hmotnosti osob [7]

5.1 Experiment 1

Cílem prvního experimentu bylo potvrzení dat z tabulky 3. Jako příkladné vstupní hodnoty byly použity informace o dítěti ve věku pěti let.

Vstupní parametry			
Váha	ppm	Dávka snědené pasty	Naplněnost žaludku
18 kg	1100	63 ml	0 %

Tabulka 4: Experiment č. 1, vstupní parametry

Výstupní data			
Běh	Procento kyslíku v krvi	Nasycenost kyslíku	Množství fluoridu v krvi na kilogram váhy
1.	15,34 %	77,59 %	4,88 mg
2.	13,91 %	71,90 %	5,22 mg
3.	14,51 %	73,98 %	4,95 mg

Tabulka 5: Experiment č. 1, výstupní data po 60 minutách

Experiment dokázal, že množství fluoridu v těle průměrného pětiletého dítěte se po požití 63 ml zubní pasty vyšplhá až na toxickou hranici 90 mg, což vychází na 5 mg/kg tělesné váhy. Z článku [10] můžeme vyčíst, že při takové dávce fluoridu v těle je třeba navštívit nemocnici, vyprázdnit žaludek, přijmout do těla vápník (např. pít mléko) a zůstat pár hodin pod dohledem.

5.2 Experiment 2

V druhém experimentu byly použity informace o dítěti ve věku osmi let z tabulky 3, ale parametr plnosti [-f <fullness>] byl nastaven na 70 %. Zvýšení tohoto parametru by mělo dle článku [10] zpomalit pohyb fluoridu a tím zmenšit dávku, která se vstřebá do krve.

Vstupní parametry			
Váha	ppm	Dávka snědené pasty	Naplněnost žaludku
25 kg	1100	87 ml	70 %

Tabulka 6: Experiment č. 2, vstupní parametry

Výstupní data			
Běh	Procento kyslíku v krvi	Nasycenost kyslíku	Množství fluoridu v krvi na kilogram váhy
1.	17,05 %	87,69 %	3,68 mg
2.	16,66 %	85,14 %	2,55 mg
3.	17,22 %	87,16 %	3,38 mg

Tabulka 7: Experiment č. 2, výstupní data po 60 minutách

Experiment dokázal, že pokud je člověk zasyčen, pohyb fluoridu se zpomalí, čímž se stihne méně vstřebat do krve.

5.3 Experiment 3

Třetí experiment měl prokázat, že závažná intoxikace fluoridem pouze z pozření pasty, je u průměrného dospělého člověka téměř nemožná. Váha byla nastavena na 80 kg a ppm zubní pasty podle tabulky 1 na 1500, parametr [-f <fullness>] byl opět nulový.

Vstupní parametry			
Váha	ppm	Dávka snědené pasty	Naplněnost žaludku
80 kg	1500	100 ml	0 %

Tabulka 8: Experiment č. 3, vstupní parametry

Výstupní data			
Běh	Procento kyslíku v krvi	Nasycenost kyslíku	Množství fluoridu v krvi na kilogram váhy
1.	18,16 %	91,80 %	1,99 mg
2.	19,18 %	96,73 %	1,21 mg
3.	18,37 %	92,12 %	1,33 mg

Tabulka 9: Experiment č. 3, výstupní data po 60 minutách

Experiment dokázal, že vážné nebezpečí po snědení zubní pasty hrozí jen osobám nižší váhové kategorie.

5.4 Experiment 4

Cílem čtvrtého experimentu bylo dokázat, že ppm fluoridu v pastě zvyšuje množství a rychlost šíření fluoridu a zvyšuje tedy závažnost otravy. Pro tento účel jsme znovu nastavili parametry pro osmileté dítě z tabulky 3, ale parametr $[-p < ppm >]$ jsme nastavili na hodnotu 2800 dle tabulky 1 a parametr pro objem pasty $[-v \dots]$ jsme nastavili na 100, což znamená, že pasta byla snědena celá.

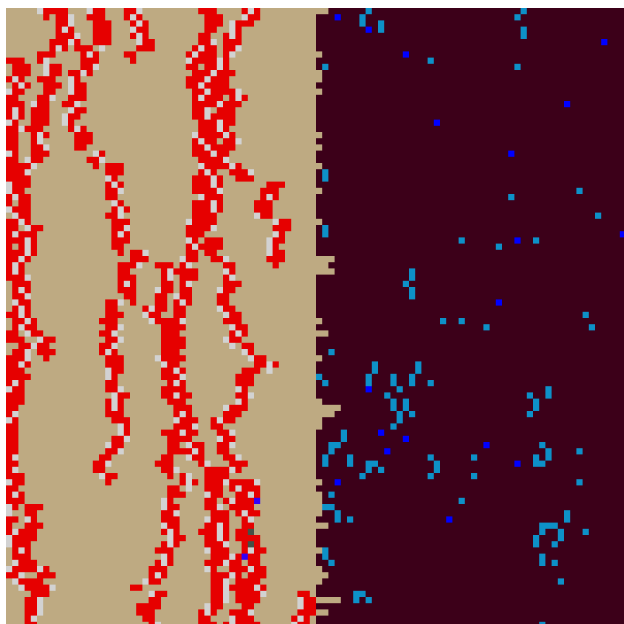
Vstupní parametry			
Váha	ppm	Dávka snědené pasty	Naplněnost žaludku
25 kg	2800	100 ml	0 %

Tabulka 10: Experiment č. 4, vstupní parametry

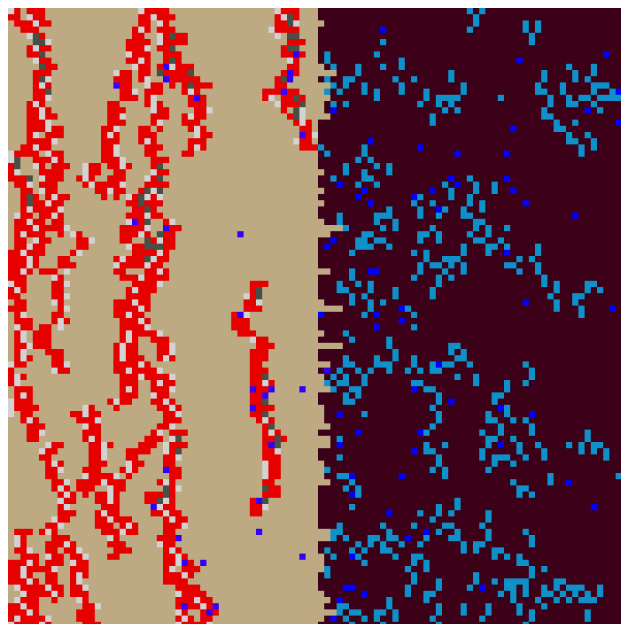
Výstupní data			
Běh	Procento kyslíku v krvi	Nasycenost kyslíku	Množství fluoridu v krvi na kilogram váhy
1.	10,05 %	51,71 %	15,45 mg
2.	9,71 %	49,65 %	14,28 mg
3.	9,41 %	49,20 %	14,92 mg

Tabulka 11: Experiment č. 4, výstupní data po 60 minutách

Experiment dokázal, že ppm fluoridu velmi výrazně ovlivňuje množství, které se dostane do krve. Dle článku [10] je při 15 mg F/kg tělesné váhy potřeba okamžitě navštívit nemocnici, kde dojde k vypumpování žaludku a zahájení srdečního monitorování kvůli možným arytmiím. Hodnoty saturace mohou v případě smrtelného množství klesat mimořádně nízko, protože simulátor nereaguje na podobné dopady fluoridové otravy.



(a) Při ppm = 600 téměř nezačala tvorba kyseliny fluorovodíkové, ani vstřebávání fluoridů



(b) Při ppm = 2800 je kyselina znatelně rozšířena a fluorid se přes postižené tkáně absorbuje do krve

Obrázek 7: Demonstrace vlivu **ppm** zubní pasty na průběh simulace ve shodném čase 20 minut

6 Shrnutí a závěr

K osvědčení relevance provedených experimentů 1 a 2 byly využity data z dostupných zdrojů. Příkladem byla tabulka 3. Ta vzhledem k dosaženým výsledkům prokázala, že simulované hodnoty korespondují s očekávaným předpokladem. Nicméně z důvodu nedostatku podobných přínosných vědeckých pramenů, bylo možné uskutečnit pouze omezený počet takových experimentů. Vzorové experimenty 3 a 4 proto více pracují s informacemi o účincích na dospělé osoby, či působení krajních množství fluoridu, které studie předpokládají.

Běžné hodnoty týkající se váhy člověka, spolknutého objemu pasty nebo jejího obsahu fluoridu simulátor úspěšně zpracovává a prezentuje potenciální vývoj otravy. Vzešlé výsledky lze zdárně konfrontovat se skutečnými údaji. Pro extrémní hodnoty vstupních parametrů implementovaný celulární automat mírně stagnuje v oblasti korektních prognóz. Je to způsobeno malou četností reálných dat pro tyto atributy, nemožností modelování těchto situací celulárním automatem a také nadměru akutními zdravotními komplikacemi, které by se člověku způsobily.

7 Reference

Reference

- [1] Buzalaf, C.; Leite, A.; Buzalaf, M.: *Fluoride Metabolism*. 01 2015, ISBN 978-1-84973-888-0, s. 54–74, doi:10.1039/9781782628507-00054.
- [2] Goodsell, David: *The Machinery of Life*. Copernicus Books. [online], 2009, [vid. Listopad 2022]. Dostupné z: https://biologicalmodeling.org/prologue/random_walk
- [3] Guan, Z.; Wang, L.; Sun, D.: *Endemic Fluorosis*. Singapore: Springer Singapore, 2019, ISBN 978-981-13-2529-8, s. 61–96, doi:10.1007/978-981-13-2529-8_3. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/978-981-13-2529-8_3
- [4] Klabunde, R. E.: *Oxygen Transport and diffusion*. [online], 04 2014, [vid. Listopad 2022]. Dostupné z: <https://www.cvphysiology.com/Microcirculation/M002>
- [5] Maheshwari, N.; Qasim, N.; Anjum, R.; aj.: Fluoride enhances generation of reactive oxygen and nitrogen species, oxidizes hemoglobin, lowers antioxidant power and inhibits transmembrane electron transport in isolated human red blood cells. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, ročník 208, 2021: str. 111611, ISSN 0147-6513, doi:<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111611>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651320314482>
- [6] Network, F. A.: *Gastrointestinal*. [online], Srpen 2012, [vid. Prosinec 2022]. Dostupné z: <https://fluoridealert.org/issues/health/gastrointestinal/>
- [7] Network, F. A.: *The minimum lethal dose of fluoride*. [online], Duben 2012, [vid. Prosinec 2022]. Dostupné z: <https://fluoridealert.org/studies/acute01/>
- [8] Schade, M.: *Oxygen saturation*. [online], Únor 2021, [vid. Prosinec 2022]. Dostupné z: <https://www.cosinuss.com/en/measured-data/vital-signs/oxygen-saturation/>
- [9] Szyk, B.: *PPM to Mg/L Converter*. [online], Září 2022, [vid. Prosinec 2022]. Dostupné z: <https://www.omnicalculator.com/conversion/ppm-to-mgl-converter#what-are-ppm-and-mgl>
- [10] Ullah, R.; Sohail Zafar, M.; Shahani, N.: Potential fluoride toxicity from oral medicaments: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, ročník 20, č. 8, 2017: s. 841–848, ISSN 2008-3866, doi:10.22038/ijbms.2017.9104, https://ijbms.mums.ac.ir/article_9104_41778d9ccb9fe6fdc55b5379a8f35463.pdf. Dostupné z: https://ijbms.mums.ac.ir/article_9104.html