



Modelování a simulace (IMS)

2022/2023

Projekt - zadání č. 10:

Spojité model z oblasti přírodních věd

Obsah

1	Úvod	3
1.1	Autor, zdroje	3
2	Teoretické podklady	4
3	Koncepce, způsob řešení	5
4	Testování, experimenty	7
4.1	Operace bez akutní normovolemické hemodiluce	7
4.2	Operace s akutní normovolemickou hemodilucí, odběr dvou jednotek krve	7
4.3	Porovnání dvou operací stejného pacienta - s použitím ANH a bez ní	9
5	Závěr	12
6	Bibliografie	13

1 Úvod

Cílem projektu do předmětu IMS bylo nastudování tématu akutní normovolemické hemodiluce, což je metoda dárcovství krve využívaná u operací, při nichž se očekává výrazná ztráta krve pacienta (více viz Teoretické podklady). Cílem praktické části práce bylo sestavení modelu změny počtu červených krvinek v krvi pacienta a následné experimentování s jednotlivými parametry modelu (množství krve pacienta, požadované hodnoty hematokritu atd.). Součástí experimentů také bylo nasimulovat operaci, při které krev pacienta nebyla předem odebrána, a porovnat výsledné hodnoty červených krvinek v krvi s hodnotami dosaženými při použití metody akutní normovolemické hemodiluce.

V následující kapitole jsou uvedeny základní teoretické podklady, které bylo potřeba nastudovat před začátkem navrhování modelu. Následují kapitoly věnované koncepci a způsobu řešení, dále experimentům a nakonec závěrečnému shrnutí zjištěných informací.

1.1 Autor, zdroje

Projekt vypracovala Lucie Svobodová (xsvobo1x@stud.fit.vutbr.cz), studentka Fakulty informačních technologií Vysokého učení technického v Brně.

V teoretické části byly nastudovány informace z odborných článků publikovaných na Internetu, jejich přehled je uveden v sekci Zdroje. Pro praktickou část byly využity informace získané z přednášek [6] předmětu Modelování a simulace (IMS) vyučovaného na Fakultě informačních technologií VUT, dále dokumentace a ukázkové příklady knihovny Simlib [8].

2 Teoretické podklady

Červené krvinky (erytrocyty) jsou velmi důležitou složkou krve - hrají roli přenašeče kyslíku, který zásobuje jednotlivé tkáně. Obsahují červené krevní barvivo hemoglobin, jehož železitá složka na sebe kyslík váže. Poměr mezi objemem červených krvinek v krvi a plné krve se nazývá hematokrit - je důležitým ukazatelem toho, jak je krev okysličená a tedy jak je schopná okysličovat další tkáně těla. Bez kyslíku nemohou žádné tělní tkáně přežít. [9, 10]

Při jakémkoliv krvácení jsou z těla ven vyplavovány spolu s krví i samotné červené krvinky a je tedy třeba dát pozor na to, aby hodnota hematokritu nepřesáhla hraniční hodnotu, při které je ještě tělo schopno tkáně vyživovat a fungovat. Při operacích, u nichž dochází k rozsáhlému krvácení, se musí řešit doplňování krve do krevního oběhu pacienta - krevní transfuze. Tuto krev je možné získat dvěma způsoby - buď od jiného dárce (tzv. alogenní transfuze), nebo od samotného pacienta (autologní transfuze, autotransfuze). Obecně je autologní transfuze preferována před alogenní transfuzí. Je to především proto, že při autologní transfuzi je nižší riziko přenosu patogenů, infekce a celkově nekompatibility jednotlivých krevních produktů. Zároveň je i rychlejší, neboť není potřeba čekat na krev od jiného, kompatibilního dárce, ani provádět tzv. křížový test - test kompatibility darovaného krevního produktu a krevního produktu pacienta samotného. [11]

Akutní normovolemická hemodiluce (dále ANH) se používá v případech, kdy se počítá s tím, že pacient během operace ztratí velké množství krve (více než 20 %). Metoda spočívá v tom, že se těsně před operací pacientovi odebere několik jednotek krve (vaky o objemu 500 ml), přičemž toto odebrané množství je uskladněno. Zároveň je do krve doplněn náhradní roztok koloidů nebo krystaloidů v objemu odebrané krve. Tím dochází ke zředění krve pacienta, tzv. hemodiluci. Zachování původního objemu krve (po hemodiluci již zředěné) se nazývá normovolemie - odtud název celé metody. Krev pacienta je tedy v aktuálním stavu naředěná a při krvácení, které během operace nastane, nebude z těla vyplaven tak velký počet červených krvinek, jako by byl, kdyby akutní normovolemická hemodiluce nebyla provedena. Po skončení zákroku je opět pacientovi dříve odebraná krev transfuzí vrácena zpět, díky čemuž se hodnota hematokritu zvýší a ideálně se dostane do předem požadovaných mezí.[1, 2, 3]

Této metody se v praxi hojně využívá, protože je rychlejší (není třeba provádět tzv. křížovou zkoušku, tedy zkoušku kompatibility krve pacienta a krve dárce), krev se odebere pacientovi přímo před operací a je také do doby maximálně 6 hodin vrácena zpět do krevního oběhu pacienta. Díky tomu není třeba oddalovat termín operace, než je nalezen vhodný dárce krve. Metoda ANH je také velmi ekonomicky výhodná, protože není potřeba odebírat krev dárců, skladovat ji v chladicích místnostech, provádět testy kompatibility atd. Akutní normovolemickou hemodiluci samozřejmě ale nelze provést u anemických pacientů, pro které by mohl být odběr krve velmi rizikový. [5]

3 Koncepce, způsob řešení

Před vytvořením modelu bylo nutné rozdělit celý proces metody akutní normovolemické hemodiluce na jednotlivé kroky a prošetřit, jaké operace se v každém z těchto kroků vykonávají. Proces ANH je tedy následující:

1. Pacient je připraven k operaci a k provedení odběru krve k uchování pro pozdější autotransfuzi. Pacient má určitý objem krve V a počáteční hodnotu hematokritu $Ht0$ - poměr červených krvinek k celkovému objemu krve.
2. Pacientovi je odebráno určité množství jednotek krve. Jedna jednotka krve je rovna 500 ml krve. Hodnota hematokritu se snižuje s ubývajícím objemem krve. Aby byl zachován původní objem tekutiny v krevním oběhu pacienta (normovolemie), je odebraná krev nahrazena náhradními roztoky koloidů nebo krystaloidů.
3. Následuje plánovaná operace. Při té opět pacient ztrácí krev a s ní se snižuje hodnota hematokritu stejným způsobem, jako při odběrech krve v kroce 2.
4. Po dokončení operace je zpět do krve pacienta doplněna dříve odebraná a uložená krev. Vzhledem k tomu, že v této krvi bylo mnohem větší množství erytrocytů než je v krevním oběhu pacienta po dokončení operace, hodnota hematokritu po transfuzi rapidně vzroste.

Na základě rozboru těchto kroků byl navržen model. Pro vytvoření modelu byl využit programovací jazyk C++ spolu s knihovnou SIMLIB [8]. Knihovna obsahuje třídy usnadňující modelování spojitých problémů, jako např. třídu `Integrator`. Program je možné přeložit příkazem `make` a příkazem `make run` spustit. Experimenty popsané v následující kapitole jsou pevně zapsány v kódu - po spuštění programu jsou tedy pomocí knihovny SIMLIB vygenerovány `*.dat` soubory, které obsahují data, která je možné pomocí příkazu `gnuplot` a souboru `*.plt` zobrazit.

V programu je vytvořena struktura ANH, ve které je definována diferenciální rovnice popisující změnu hodnoty hematokritu na jednotku ztracené krve, viz rovnice 1. V této rovnici proměnná Ht představuje hodnotu hematokritu, proměnná Vl objem ztracené krve a proměnná V celkový objem krve v krevním oběhu pacienta. Rovnice viz články [1,4].

$$\frac{dHt}{dVl} = -\frac{Ht}{V} \quad (1)$$

Další potřebnou rovnicí je rovnice pro výpočet objemu červených krvinek v odebrané krvi. Vzhledem k tomu, že objem červených krvinek v celkovém objemu krve při odběrech klesá podle rovnice 1, potřebujeme vypočítat objem odebraných krvinek. Tento objem spočteme podle rovnice 2, ve které Ew znamená odebraný objem červených krvinek (erythrocytes withdrawn), $Ht0$ hematokrit před odběrem krve, $Ht1$ hematokrit po odběru krve, V celkový objem krve před odběrem a $E0$ objem erythrocytů před odběrem krve. Tato rovnice je počítána ve funkci `computeErythrocytesWithdrawn()` ve struktuře `HemodilutionWithdrawn`.

$$Ew = (Ht0 * V) - (Ht1 * (V - E0)) \quad (2)$$

Poslední důležitou rovnicí, která je implementovaná ve funkci `computeHematocrit()` ve struktuře `HemodilutionReplace`, je funkce pro výpočet hodnoty hematokritu po zpětném doplnění krve do krevního oběhu pacienta, které se provádí bezprostředně po vykonané operaci. V této rovnici vystupuje

proměnná HtF , která reprezentuje hodnotu hematokritu po dokončení transfuze krve, HtC reprezentující hodnotu hematokritu bezprostředně po dokončení operace (je nižší než HtF), Vc obsahující objem krve v krevním oběhu pacienta po dokončení operace, Vw reprezentující objem krve odebrané před operací a EW jako objem červených krvinek v krvi odebrané před operací.

$$HtF = \frac{(HtC * Vc) + EW}{Vc + Vw} \quad (3)$$

Každý experiment byl rozdělen na jednotlivé kroky a podle toho byly použity jednotlivé funkce a struktury.

4 Testování, experimenty

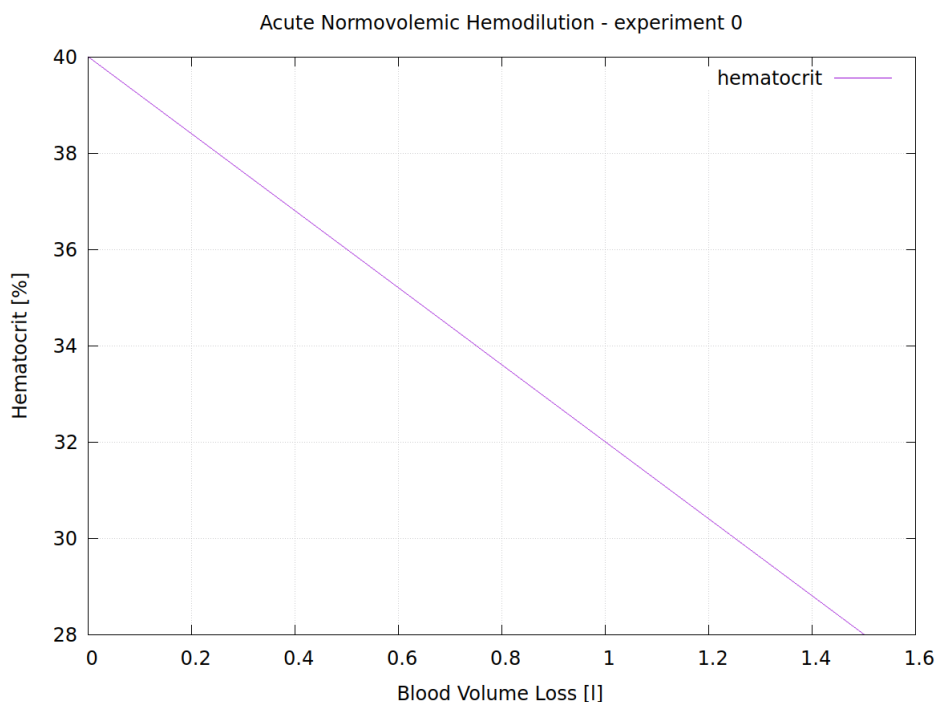
Výsledky implementovaného modelu byly porovnávány s daty uvedenými ve článku [12]. Byly vybrány dva příklady, které jsou popsány v následujících dvou podkapitolách. Třetí podkapitola se zabývá vlastním příkladem, který porovnává operaci, při které byla použita metoda akutní normovolemické hemodiluce, a operaci, při které tato metoda použita nebyla.

Všechny prezentované příklady předpokládají pacienta o váze 70 kg, jehož objem krve je roven 5 litrům. Hodnota hematokritu před operací je 40 %.

4.1 Operace bez akutní normovolemické hemodiluce

V prvním scénáři pacient podstoupí operaci bez předchozí ANH. Není mu tedy žádná krev odebrána ani naředěna. Při operaci ztratí 1.5 litru krve. Konečná hodnota hematokritu po této operaci je podle článku [12] rovna zhruba 28 %.

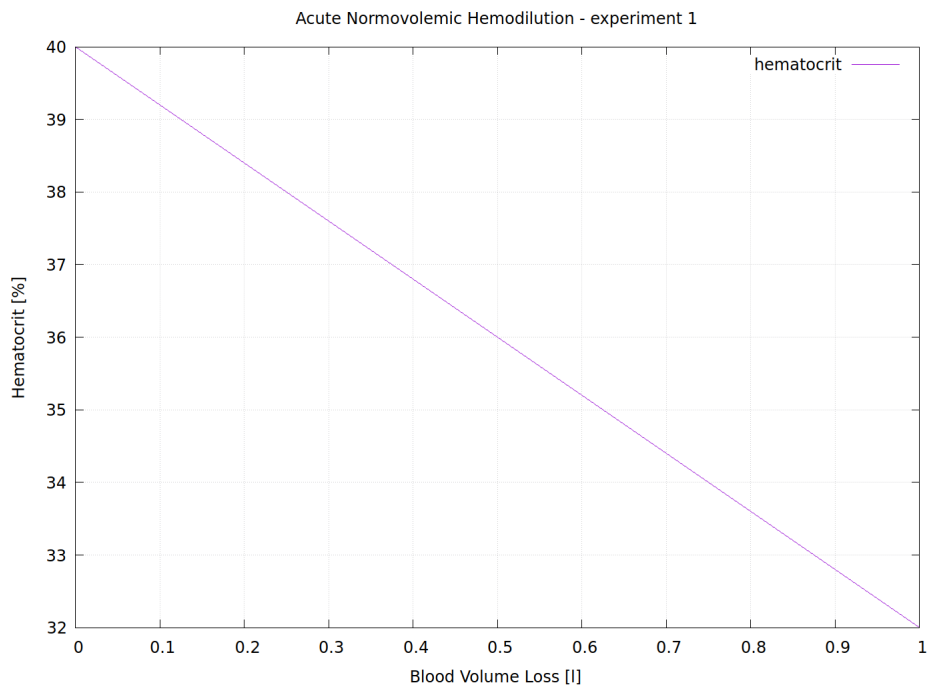
K simulaci byla použita rovnice 1. Na obrázku 1 je vidět, že z původní hodnoty hematokritu (40 %) byla v simulaci po odebrání 1.5 litru krve nová hodnota hematokritu rovna 28 %, jak bylo očekáváno.



Obrázek 1: Výstup simulace pro experiment 0. Hodnota hematokritu po odběru 1.5 l krve je 28 %.

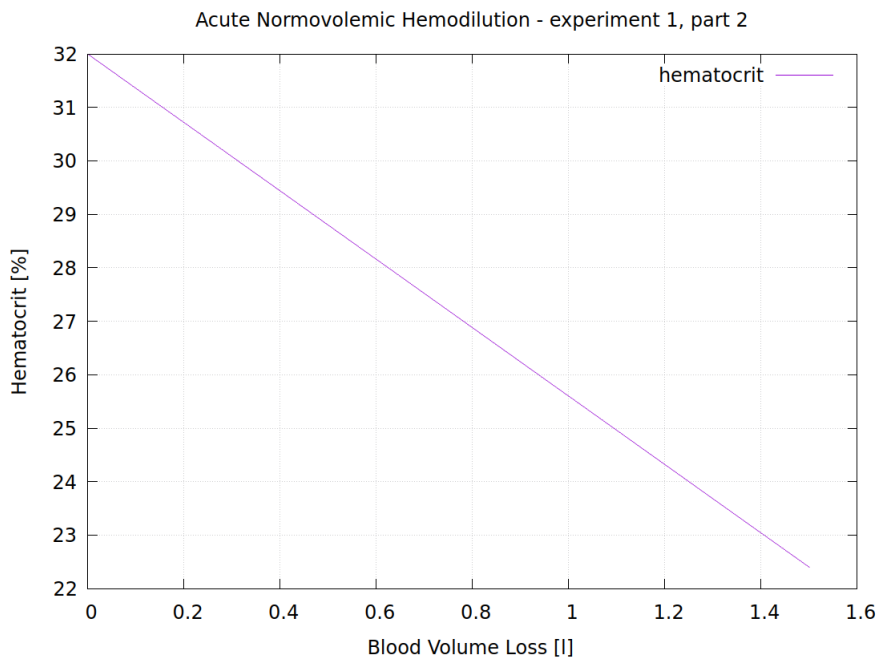
4.2 Operace s akutní normovolemickou hemodilucí, odběr dvou jednotek krve

Před podstoupením operace jsou pacientovi v tomto scénáři odebrány 2 jednotky krve, tzn. 1 litr krve. Z původní hodnoty hematokritu 40 % je nyní hematokrit roven 32 %. K simulaci byla v tomto bodě opět použita rovnice 1, výsledek odpovídá očekávanému řešení (viz obrázek 2).



Obrázek 2: Výstup simulace pro první část experimentu 1. Hodnota hematokritu po odběru 1.0 l krve je 32 %.

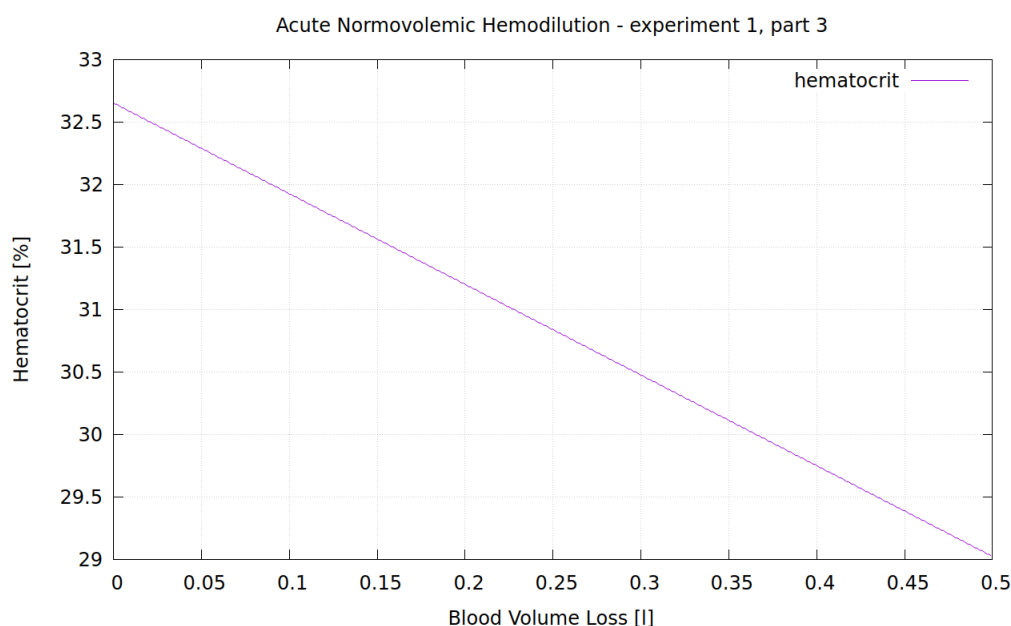
Dále byl do krevního oběhu doplněn roztok tak, aby byl objem krve opět na původní hodnotě 5 litrů. Následně byla zahájena operace, při které pacient ztratil opět 1.5 litru krve. Podle článku je aktuální hodnota hematokritu po operaci 24 %. K simulaci byla opět použita rovnice 1, výsledek je vidět na obrázku 3. Výsledek simulace se mírně liší (o 1.5 %).



Obrázek 3: Výstup simulace pro druhou část experimentu 1. Hodnota hematokritu po operaci se ztrátou 1.5 l krve je 22.5 %.

Po dokončení operace byla původně odebraná krev do krevního oběhu pacienta doplněna a hodnota hematokritu vzrostla na 32 %. K výpočtu byly použity rovnice 2 a 3. Výsledek byl vypočten a vypsán ve výstupu programu a jeho hodnota je 32.65 %, neliší se tedy od referenčního příkladu výrazně.

Poslední částí scénáře bylo pooperační krvácení, při kterém pacient ztratil 0.5 l krve. Finální hodnota hematokritu byla podle článku 30 %. K simulaci byla opět použita rovnice 1, jejíž výsledek lze vidět na obrázku 4. Finální hodnota hematokritu podle výpočtů je 29 %, je zde tedy chyba o velikosti 1 % vzhledem k referenčnímu příkladu.

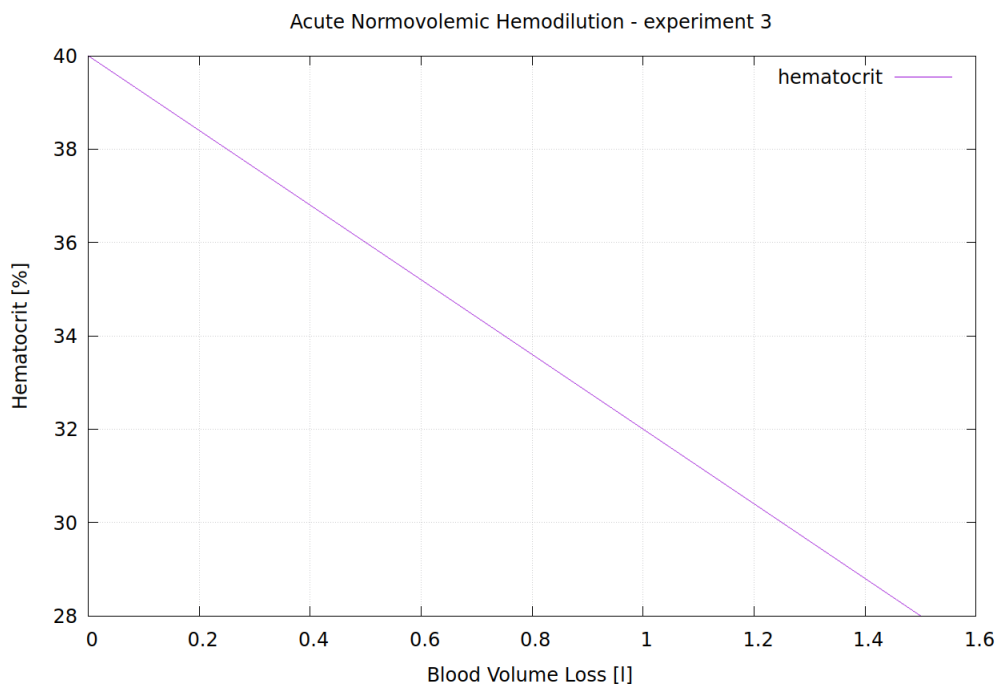


Obrázek 4: Výstup simulace pro poslední část experimentu 1 - pooperační krvácení. Hodnota hematokritu po ztrátě 0.5 litru krve je 29 %.

4.3 Porovnání dvou operací stejného pacienta - s použitím ANH a bez ní

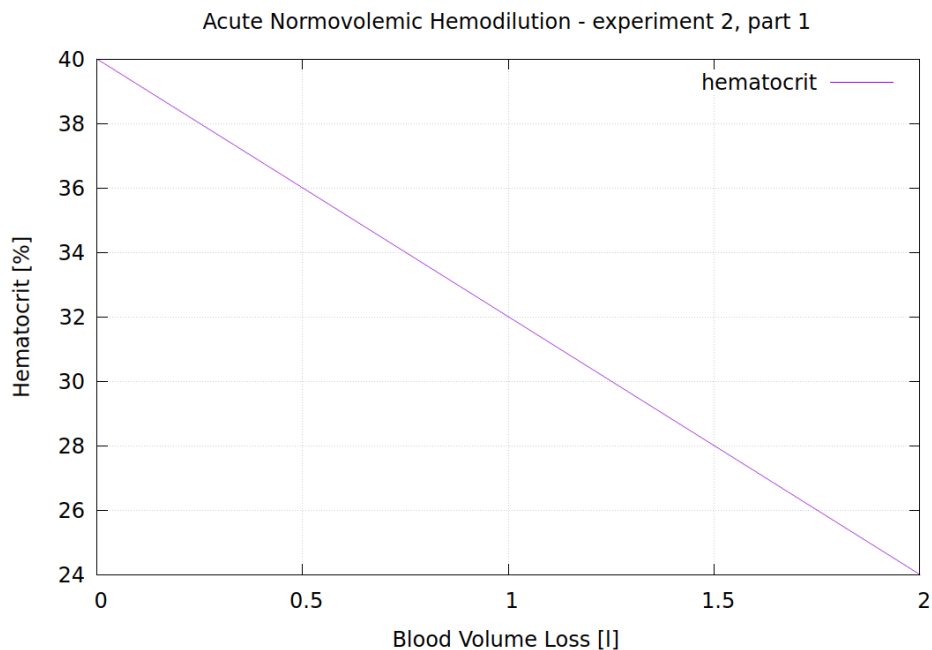
Tento experiment se zabývá porovnáním operace s použitím metody akutní normovolemické hemodiluce a bez ní. Skládá se ze dvou částí, přičemž v první části je simulována operace bez použití ANH a ve druhé je ANH použita. V obou částech máme stejného pacienta s 5 litry krve. Při operaci ztratí 1.5 litru krve. Žádné pooperační krvácení není bráno v úvahu.

První část experimentu je tedy stejná jako v experimentu 0. Výsledkem simulace je graf na obrázku 5 a výsledný hematokrit po ztrátě krve při operaci má hodnotu 28 %.

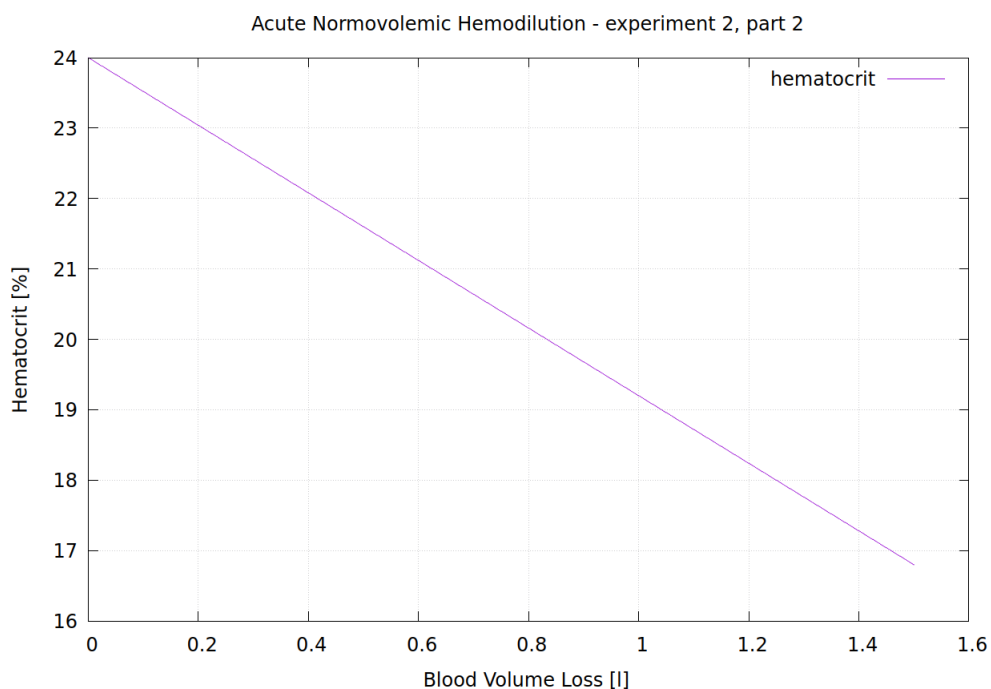


Obrázek 5: Výstup simulace pro experiment 3 - ztráta 1.5 litru krve na operačním sále bez předchozí ANH. Hodnota hematokritu je poté 28 %.

Ve druhé části experimentu je provedena akutní normovolemická hemodiluce. Pacientovi jsou před operací odebrány 2 litry krve a nahrazeny roztokem. V tuto chvíli je hematokrit 24 % (viz obrázek 6). Následně je pacient operován, přičemž ztratí 1.5 litru krve a po operaci je hodnota hematokritu 16.8 % (obrázek 7). Po zpětné transfuzi dříve odebrané krve a tedy po aplikaci rovnic 2 a 3 je hodnota hematokritu 35.68 %.



Obrázek 6: Výstup simulace pro první část experimentu 2 - odběr 2 litrů krve. Hodnota hematokritu je po odběru 24 %.



Obrázek 7: Výstup simulace pro druhou část experimentu 2 - ztráta 1.5 litru krve při operaci. Hodnota hematokritu klesla, z původních 24 % je po ztrátě 1.5 litru krve rovna 16.8 %.

Z těchto experimentů lze usoudit, že při použití metody akutní normovolemické hemodiluce má hematokrit hodnotu zhruba 35 %, narozdíl od 28 %, které by měl bez použití metody. Vzhledem k tomu, že ideální hodnota hematokritu by u pacienta byla asi 44 %, je vidět, že se metodu ANH vyplatí použít.

5 Závěr

Cílem projektu bylo sestavení modelu změny počtu červených krvinek v krvi pacienta, a to především pro simulaci akutní normovolemické hemodiluce, metody autotransfuze krve při operacích, při kterých se očekává ztráta velkého množství krve. Při jeho sestavování byla nejdříve nastudována teorie o této problematice a následně na jednotlivé kroky rozebrán postup provádění této metody. Na základě zjištěných informací byl sestaven program v jazyce C++ s využitím knihovny SIMLIB. Program představuje model akutní normovolemické hemodiluce, na kterém bylo experimentálně ověřeno několik reálných scénářů. Zaměření všech experimentů bylo na stanovení hodnot po dokončení zákroku. Porovnáním simulací s příklady v článku [12] byla ověřena validita implementovaného modelu. Byly simulovány lékařské operace, přičemž při některých bylo a při jiných nebylo využito metody akutní normovolemické hemodiluce. Při porovnávání těchto simulací se potvrdilo, že tato metoda dokáže zajistit mnohem vyšší hodnoty hematokritu po operaci, než by byly bez použití této metody, a je tedy funkční a efektivní. Podle nastudované teorie je metoda akutní normovolemické hemodiluce zároveň i jednodušší a levnější než alogenní transfuze a je tedy vhodné ji při chirurgických zákrocích využívat.

6 Bibliografie

- [1] Manel, J. et al. *Règle à calcul du volume sanguin à prélever pour réaliser une hémodilution normovolémique intentionnelle*. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation [online]. Revidováno 1998 [cit. 2022-12-02]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0750765888800649>.
- [2] De Araújo, L., Garcia, L. *Acute Normovolemic Hemodilution: A Practical Approach*. Open Journal of Anesthesiology, Vol. 3 No. 1, 2013, pp. 38-43. doi: 10.4236/ojanes.2013.31011. Dostupné z: https://www.scirp.org/pdf/OJAnes_2013013111295666.pdf.
- [3] Saricaoglu, F., et al. *The effect of acute normovolemic hemodilution and acute hypervolemic hemodilution on coagulation and allogeneic transfusion*. Saudi medical journal [online]. Revidováno květen 2005 [cit. 2022-2]. Dostupné z: <https://www.researchgate.net/publication/7790571>.
- [4] Vieira, A. *Efficacy of Acute Normovolemic Hemodilution in the Setting of Chronic Anemia*. Undergraduate Journal of Mathematical Modeling: One + Two: Vol. 7: Iss. 2, Article 3. [online]. Revidováno 2017 [cit. 2022-12-02]. Dostupné z: <https://digitalcommons.usf.edu/ujmm/vol7/iss2/3>.
- [5] Mannová, J. *Akutní normovolemická hemodiluce u operací aneurysmat břišní aorty* [online]. Doctoral theses, Dissertations. Masaryk University, Faculty of Medicine, Brno, 2008 [cit. 2022-12-05]. Dostupné z: <https://theses.cz/id/tcil9o/>.
- [6] Peringer, P., Hrubý, M. *Modelování a simulace* [online]. Revidováno 15. 9. 2022 [cit. 2022-12-01]. Dostupné z: <https://www.fit.vutbr.cz/study/courses/IMS/public/prednasky/IMS.pdf>.
- [7] Mařík, R. *Diferenciální rovnice* [online]. Revidováno 4. 12. 2022 [cit. 2022-12-05]. Dostupné z: <http://user.mendelu.cz/marik/am/slidy/08/>.
- [8] Peringer, P. et al. *SIMLIB/C++ == SIMulation LIBrary for C++* [online]. Revidováno 1. 11. 2022 [cit. 2022-12-02]. Dostupné z: <https://www.fit.vutbr.cz/~peringer/SIMLIB/>.
- [9] Wikipedia contributors. *Červená krvinka*. Wikipedia, The Free Encyclopedia [online]. Revidováno 14. 1. 2022. [cit. 2022-12-03]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/%C4%8Cerven%C3%A1_krvinka
- [10] Wikipedia contributors. *Hematokrit*. Wikipedia, The Free Encyclopedia [online]. Revidováno 3. 2. 2022. [cit. 2022-12-03]. Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Hematokrit>
- [11] Wikipedia contributors. *Krevní transfuze*. Wikipedia, The Free Encyclopedia [online]. Revidováno 14. 07. 2022. [cit. 2022-12-03]. Dostupné z: https://cs.wikipedia.org/wiki/Krevn%C3%AD_transfuze
- [12] Murray, D. *Acute normovolemic hemodilution*. Eur Spine J [online]. Revidováno 10. 6. 2004 [cit. 2022-12-03]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592192/pdf/586_2004_Article_755.pdf