

MODELOVÁNÍ TĚLESNÝCH TEKUTIN V JAZYKU MODELICA

Marek Mateják, Jiří Kofránek

Abstrakt

Po zkušenostech s modelováním velkých systémů lidské fyziologie jsme navrhli způsob jak propojit modelování hydrauliky kapalin se standardními komponenty jazyka Modelica. V Modelica Standard Library (MSL) je hydraulická „fluid doména“ poměrně dobře rozpracována v komponentech Modelica.Fluid i Modelica.Media. Naše propojení spočívá v definování kompatibilních knihovnických balíčků pro definování tělesných tekutin jako alternativních médií a zároveň v definování konverzí mezi našimi konektory a tím pádem i se všemi komponenty v knihovněch Chemical a Physiollibrary. Vzniká tak plně modulární přístup, kde je možné navzájem kombinovat média i různé komponenty z našich i ze standardních knihoven jazyka Modelica. Tímto způsobem je pak možné reprezentovat i složité modely, které detailně integrují chemickou, buněčnou, tkáňovou i systémovou úroveň.

Klíčová slova

Integrativní fyziologické systémy, matematické modelování, tělní tekutiny, Modelica, Standard Modelica Library, Physiollibrary, Chemical

1 Úvod

Vytváření modelů v jazyce Modelica podstatně ulehčují aplikační knihovny. Využití aplikačních knihoven umožňuje vytvářet model propojením jednotlivých komponent (které jsou instancemi jednotlivých knihovnických tříd) a nastavením jejich parametrů. Pak obrazně řečeno, model vytváříme z jednotlivých knihovnických bloků jako z legových kostiček. Aplikační knihovny (volně dostupné či komerční) byly vytvořeny pro řadu domén, v nichž se Modelica používá (např. pro automobilový průmysl, energetiku, teplárenství aj.). My jsme v minulosti vytvořili knihovny „Physiollibrary“ [1] a „Chemical“, které zjednodušují vytváření modelů fyziologických systémů. Pomocí těchto knihoven jsme např. implementovali rozsáhlý model fyziologických regulací nazvaný „Physiomodel“ i řadu dalších modelů z fyziologie a biochemie.

Kromě specializovaných aplikačních knihoven pro různé oblasti jazyk Modelica obsahuje velice užitečné knihovny v tzv. Modelica Standard Library. Tyto knihovny jsou stabilní, prošly dlouhým vývojem a jejich současná podoba je výslednicí dlouhodobého užívání velké komunity uživatelů jazyka Modelica. Proto se vyplatí tyto knihovny při modelování využívat.

Modelica Standard Library (MSL) obsahuje velice užitečné knihovny pro modelování hydraulických domén – knihovny Modelica.Fluid a Modelica.Media. Lidský organismus obsahuje cca 60% vody. Ve fyziologii se proto s problematikou hydraulických domén setkáváme na každém kroku. Dynamika tělních tekutin (cirkulace krve, lymfy, přesuny vody a jednotlivých látek mezi krví a jednotlivými kompartmenty tělních tekutin) je podstatným fyziologickým fenoménem a využívat pro modelování bločky z hydraulických knihoven bylo užitečné.

Abychom mohli přitom využívat i naše knihovny Physiollibrary a Chemical musíme mezi nimi a knihovnami Modelica.Fluid a Modelica.Media vytvořit nějaké „přemostění“.

2 Metody

Pro matematické modelování pohybu plynů a tekutin v lidském organismu jsme připravili komponenty, které je možné

navzájem spojovat pomocí konektorů, které obsahují tlak a hmotnostní tok. V předchozích verzích našich knihoven jsme používali tok objemový [1]–[3], který však není možné propojit s komponenty hydraulických domén (balíčky Fluid a Media v MSL).

V minulých letech jsme ukazovali jak v jazyce Modelica modelovat krevní oběh [4]–[6], chemické reakce [7] nebo acidobazickou rovnováhu. Dnes bychom chtěli ukázat možnost jak všechny tyto domény integrovat do jednoho modelu tak, aby se zachovala grafická přehlednost modelu.

K tomuto účelu jsme navrhli modelikovou knihovnu, která obsahuje komponenty vyvinuté takovým způsobem, že umožňuje vyvíjet všechny naše dosavadní modely a zároveň obsahuje skryté vnitřní propojení na velmi pokročilé výpočty z fyzikální chemie a termodynamiky spojené s mechanikou plynů a kapalin. Použitím pokročilých technik generického objektového programování je možné model velice intuitivně a jednoduše měnit. Například je možné oddělit médium jako je vzduch, krev, intersticiální tekutina, intracelulární tekutina od jiných tkání, jako jsou cévy, membrány, dutiny atd. Tak je možné si například vybrat různé typy modelů krve v závislosti na tom, co chceme modelovat. Numerickým výpočtům přitom nedělá problém ani médium, které obsahuje desítky chemických látek, které spolu navzájem interagují. Výměna média v modelu je přitom možná podobně jako změna parametru. Jednoduše se v parametrickém dialogu pomocí listboxu vybere jedno z předdefinovaných médií, které v daném modelu implementuje požadované vlastnosti.

2.1 Pumpa

Komponenta, která na základě hmotnostního toku, zadaném horním vstupním konektorem, vytvoří okamžitý průtok média z levého do pravého konektoru, se nazývá pumpa (knihovní komponenta Pump), obr. 1. Dá se např. využít ve zjednodušených modelech krevního oběhu, zejména při dlouhodobé simulaci, kdy nám jde o ustálené hodnoty krevního průtoku. Každému použití této komponenty v diagramu je možné nastavit, zda má být daný průtok konstantní (konstanta SolutionFlow) nebo variabilní (useSolutionFlowInput) podle vstupní proměnné v horní části komponenty. Krom toho je možné zvolit jiný než předdefinovaný typ média, které prochází skrz porty umístěné v levé a pravé části.

Když se hodnota toku zadává konstantou v dialogu (obr. 2), pak je možné zvolit i libovolné fyzikální jednotky, v kterých je hodnota zadaná. V numerice na pozadí se však vždy hodnota reprezentuje v SI jednotkách, což umožňuje kombinovat různé komponenty v různých knihovněch jazyka Modelica.

Hydraulický odpor cév je analogií Ohmova zákona, kde rozdíl tlaků v levé a pravé části komponenty určuje podle daného odporu hmotnostní tok média (obr. 3). Obdobně jako v pumpě je zde možné zvolit typ média i to zda je hodnota hydraulické vodivosti konstantní nebo variabilní.

Naše knihovna kromě toho dodefinovává fyzikální jednotky používané ve fyziologii a v medicíně. Proto je možné tyto jednotky používat v dialogových oknech (obr. 4) při nastavování modelu bez nutnosti explicitního přepočtu na standardní SI jednotky (do nichž se tyto jednotky automaticky přepočítávají).

2.3 Elastický kompartment

Nahromaděný objem média (Medium) nad určitou hodnotu (ZeroPressureVolume) v elastickém kompartmentu (obr. 5) generuje tlak podle jeho poddajnosti (Compliance). Tento generovaný tlak je relativní vzhledem k externímu tlaku na cévu, který se na různých místech v diagramu může lišit. V portech je proto vždy tlak absolutní, od kterého je nutné okolní externí tlak (ExternalPressure) odečítat (obr. 6), abychom mohli zobrazit běžně měřené hodnoty. Tím se umožní intuitivně pracovat s různými vnějšími tlaky na cévy v různých částech těla, např. nitrohruční tlak bývá nižší než atmosférický tlak, zatímco v edematózní tkáni bývá tlak na vnější stěnu cévy vyšší. Každé použití komponenty je vhodné inicializovat na dané počáteční množství média (mass_start) a případně i na jednotlivé koncentrace sledovaných chemických látek v daném médiu. Pokud bychom koncentrace látek inicializovali a ponechali je na výchozích hodnotách, tak se nebudou během simulace měnit a komponenta může sloužit pouze pro výpočet hydraulických vlastností modelu, jako jsou tlaky a toky.

Specialitou nového návrhu je možnost připojit jednotlivé chemické látky na chemické procesy pomocí chemických portů pro substance. Tyto porty lze aktivovat pomocí zaškrtnutí políčka useSubstances. Pak je možné propojovat libovolné chemické procesy jako například chemické reakce, pasivní i aktivní přechody přes membrány, změny skupenství, rozpouštění plynů v roztocích a elektronový transfer při elektrolýze.

2.4 Médium SimpleBodyFluid_C

Knihovna definuje základní médium použitelné pro základní acidobazické modely v tělesných tekutinách, jako je například krevní plazma, mezibuněčná (intersticiální) tekutina, glomerulární filtrát, moč nebo dokonce i infuzní, či dialyzační roztok (viz obr. 7). Médium obsahuje základní elektrolyty a pufrý, jejichž celkové koncentrace mohou být zadány v poli s určeným pořadím podle daných definovaných chemických látek. V tomto pořadí se vyskytují dané látky vždy i v polích konektorů, které se aktivují v elastických kompartmentech.

To například umožňuje propojit dané pole konektorů s poli konektorů na komponentech membrán a tak definovat stejný chemický proces pro každou jednotlivou substanci, jak dále ukážeme na modelu dialyzační membrány.

3 Výsledky

Model krevního oběhu (obr. 8) má přitom stejnou strukturu a jeho vytvoření je stejně složité jako při použití jednoduchých komponent z knihovny PhysioliLibrary. V parametrickém dialogu byla jen přidána možnost vybrat médium, které se bude danými hydraulickými komponenty pohybovat a zároveň v akumulárních bločcích byla přidána možnost definovat i iniciální stav koncentrací jednotlivých látek v daném médiu spolu s možností zobrazit porty pro jednotlivé substance. Obě tato nastavení mají defaultně zvolené hodnoty, takže pokud nás opravdu zajímají pouze hydraulické vlastnosti např. toky a tlaky v jednoduchých hydraulických komponentech (třeba v pumpě, v rezistoru či v elastickém rezervoáru cév), tak tyto nové parametry není třeba ani vyplňovat. Modelování krevního oběhu s novými komponenty je tak stejně jednoduché jako modelování s hydraulickými komponenty knihovny PhysioliLibrary ve verzích 3.2 a nižších.

Výsledky simulací však obsahují daleko víc informací, protože se podrobně vyhodnocuje i stav média po chemické a termodynamické stránce. Po vytvoření modelu je tak vhodné doplnit zobrazovací skript, který zobrazí jen ty proměnné modelu, pro které byl model vyvíjený. Tak například model krevního oběhu nemusí ještě navíc počítat toky kyslíku do a z krve. Koncentrace kyslíku u takového modelu tedy není vhodné zobrazovat z důvodu, že jsou v něm neměnné a nemají v něm žádný signifikantní vliv na tlaky a toky krve, které model primárně modeluje. Cílového uživatele modelu je tak třeba výběrem výsledků usměrnit tak, aby zbytečně nezkoumal parametry a proměnné, které model sice obsahuje, ale vůbec nevyužívá.

Na druhou stranu ale zůstává otevřená cesta jak tyto parametry a proměnné využít když to bude potřeba. Příkladem

může být pasivní přechod látek přes polopropustnou membránu na Obr. 9.

Pomocí aktivace portů pro jednotlivé substance je možné používat bloky z chemické domény, které jsme prezentovali jako knihovnu Chemical [7]. Tyto bloky umožňují definovat chemické reakce, změny skupenství, přechody přes membránu, či dokonce elektronový transfer při elektrolýze. Spojením fyzikální chemie s modelem média v daném termodynamickém stavu tak vzniká exaktní způsob, jak počítat děje, jejichž výpočet pro jeho složitost byl pro mnohé fyziology dodnes téměř tabu i přes to, že jeho zákonitosti dobře znají. Příkladem jsou Donnanovy rovnováhy na membráně, které jsou automatickým důsledkem použití základních principů z fyzikální chemie. Tím je možné konečně přiblížit naměřené hodnoty k hodnotám vypočítaných, protože odhady prováděné zanedbáním Donnanových rovnováh jsou v mnoha situacích velmi nepřesné.

Pokud nás zajímá jen ustálený stav přechodu látek přes membránu, tak model dokonce nevyžaduje nastavovat žádný parametr, protože defaultní permeabilita membrány je tak velká, že se stav látek v průběhu první sekundy ustálí. Toto nastavení nám zatím postačuje pro všechny námi modelova-

né případy. Samozřejmě, komponenta membrány umožňuje zadávat i permeabilitu pro konkrétní látky, pokud by se vyžadoval model dané kinetiky na membráně i mimo ustálený stav.

4 Diskuse

Princip správného rozložení modelu do elementárních částí má velkou řadu výhod. Implementace se stává přehlednější, protože se jednotlivé komponenty opakují. Opakované využití komponent vede i k jednoduššímu přeskupování a modifikacím modelu. Díky promyšlené struktuře je možné snadněji dohledat význam jednotlivých parametrů i proměnných. Navíc se ukazuje, že základních kamenů, z nichž lze poskládat i rozsáhlý model, je relativně malý počet. Tyto komponenty obvykle odpovídají exaktním fyzikálním vztahům, které lze dobře matematicky vyjádřit a parametrizovat. Modelica umožňuje tyto komponenty definovat i pro grafické diagramy takovým způsobem, že po správném propojení a nastavení hodnot parametrů je možné systém zkompilovat a numericky simulovat, protože se tak definuje soustava diferenciálních rovnic s jednoznačným řešením v čase.

Při integrování znalostí do univerzálních komponent jsme narazili na nutnost exaktních fyzikálních a chemických definic jednotlivých proměnných a parametrů. Velkým problémem z hlediska exaktních fyzikálních výpočtů bylo definování stavových proměnných. Ukázalo se totiž, že námi zvolené veličiny v předchozích modelech, jako například objem a z něj odvozené koncentrace, jsou jako stavové proměnné nevhodné, protože se mění v závislosti na tlaku a teplotě. Z tohoto důvodu jsme museli změnit hydraulickou doménu z objemových toků na toky hmotnostní a jako stavovou proměnnou brát hmotnost, která nezávisle na termodynamického stavu určuje exaktně množství daného média. To dokonce umožnilo počítat ve stejných komponentech i média plynného či kombinovaného skupenství. Hydraulickou doménu tedy začínáme nazývat doménou fluid, což je mechanika médií různých skupenství – nejen ideálních nestlačitelných kapalin.

Domnívali jsme se, že hmotnost jednotlivých chemických látek při dané molární hmotnosti je možné jednoduše převést i na přesný počet molekul. Tyto molární množství vystupovali jako stavové proměnné v chemických komponentech, takže zdánlivě všechno do sebe zapadlo. Při výpočtech jsme však narazili opět na určité anomálie, které bylo potřeba vyřešit. První anomálií, se kterou jsme během vytváření chemické knihovny přišli do styku, bylo to, že Henryho konstanty pro rozpustnost plynů ve vodě byly po přepočtu přes vyrovnání chemických potenciálů posunuté o stejnou konstantu pro různé plyny.

Velmi podobná konstanta začala vycházet i při reakcích ve vodě, které měly o jeden produkt více než reaktantů. Problém jsme vyřešili až s uvědoměním si, že počet částic v čisté vodě není roven počtu molekul H₂O. Molekuly vody se totiž navzájem vážou vodíkovými vazbami a vytvářejí tak částice tvořené z několika molekul H₂O. Nesprávný přepočet hmotnosti na počet částic vody použitím molární hmotnosti H₂O jsme nahradili přepočtem, který zohledňuje celkový počet částic ve vodě tak, aby dané naměřené konstanty nebylo nutné korigovat.

Toto zjištění nás tedy vede k otázce, zda je molární množství látky ideální stavovou veličinou, protože je závislé na chemických vazbách látek mezi sebou. Chemické vazby jsou totiž citlivé například na teplotu. Přitom se ukazuje, že vodíkové vazby a i jiné slabé vázání látek mezi sebou je možné zanedbat pokud nemají vliv na zkoumané děje a dopracovat se k dobrým výsledkům i bez exaktní znalosti celkového po-

tu astic ve vodném roztoku.

Ve fyzikální chemii se však ukazuje jako nutné pracovat s molárními množstvımi látek i se znalostí složení roztoku na ırovni astic, které drží pohromadě jen slabe vodíkové vazby. Minimálně je nutné spravne odhadnout celkový počet astic v roztoku, protože ten je rozhodující pro spravne propojení tabulkových formačních entropií a formačních Gibbsových energií jednotlivých chemických substancí s merenımi konstantami jako jsou Henryho rozpustnost plynů nebo disociační konstanty reakcı s jiným množstvım produktů než reaktantů.

Presne definované chemické formy substancí se ukázaly jako klıcove i při zkoumanı organických makromolekul [8]. Pomocí relaxovanı a tenzní formy hemoglobinu tak dokazeme sledovat jeho saturaci kyslíkem podle alosterickeho modelu známého jako Monod-Wyman-Changeux model [9]. Tyto i jiné molekulární modely je pak možné snadno integrovat i do velkých integračních fyziologických modelů celého organismu člověka [10], [11].

Literatura

- [1.] M. Mateják, T. Kulhánek, J. Šilar, P. Privitzer, F. Jezek, a J. Kofranek, „Physiolibrary-Modelica library for physiology”, in *Proceedings of the 10 th International Modelica Conference; March 10–12; 2014; Lund; Sweden, 2014*, s. 499–505.
- [2.] M. Matejak, F. Jezek, M. Tribula, a J. Kofranek, „Physiolibrary 2.3–An Intuitive Tool for Integrative Physiology”, *IFAC-Pap.*, roc. 48, c. 1, s. 699–700, 2015.
- [3.] M. Matejak, „Physiolibrary-fyziologia v Modelice”, *Sbornık Prıspevku MEDSOFT*, s. 165–172, 2014.
- [4.] J. Kofranek, M. Matejak, F. Jezek, P. Privitzer, a J. Šilar, „Vyukovy webovy simulator krevního obehu”, *Sbornık Prıspevku MEDSOFT*, s. 106–121, 2011.
- [5.] T. Kulhanek, J. Kofranek, a M. Matejak, „Modeling of short-term mechanism of arterial pressure control in the cardiovascular system: object-oriented and acausal approach”, *Comput. Biol. Med.*, 2014.
- [6.] T. Kulhanek et al., „Object-Oriented and Acausal Modeling of Hemodynamics of the Cardiovascular System and Control Mechanism”.
- [7.] M. Matejak, M. Tribula, F. Jezek, a J. Kofranek, „Free Modelica Library of Chemical and Electrochemical Processes”, in *11th International Modelica Conference, Versailles, France, 2015*, roc. 118, s. 359–366.
- [8.] M. Matejak, T. Kulhanek, a S. Matousek, „Adair-based hemoglobin equilibrium with oxygen, carbon dioxide and hydrogen ion activity”, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*
- [9.] J. Monod, J. Wyman, a J.-P. Changeux, „On the nature of allosteric transitions: a plausible model”, *J. Mol. Biol.*, roc. 12, c. 1, s. 88–118, 1965.
- [10.] Marek Matejak a Jirı Kofranek, „Rozsahly model fyziologických regulací v Modelice”, *Medsoft*, s. 126–146, 2010.
- [11.] Mateják, Marek a Kofránek, Jiří, „HumMod–Golem Edition–Rozsáhlý model fyziologických systémů”, in *Medsoft*, 2011, s. 182–196.

Kontakt

Mgr. Marek Mateják, Ph.D.

web: www.physiolibrary.org

e-mail: marek@matfyz.cz

doc. MUDr. Jiří Kofránek, CSc.

e-mail: kofranek@gmail.com