

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ
FAKULTA ELEKTROTECHNICKÁ
KATEDRA KYBERNETIKY



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Modelování průtoku krve a krevní disperze ve
vaskulárním řečišti v závislosti na charakteru
proudění

Autor: Bc. Michal PINEC

Vedoucí práce: MUDr. Ing. David MACKŮ

Praha, 2015

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Michal P i n c

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika (magisterský)

Obor: Biomedicínské inženýrství

Název tématu: Modelování průtoku krve a krevní disperze ve vaskulárním řečišti v závislosti na charakteru proudění

Pokyny pro vypracování:

1. Seznamte se s následujícími tématy: modelování, kardiovaskulární systém, disperze tekutin, pulsatilní vs. nepulsatilní krevní tok, perfuze orgánů.
2. Sestavte základní smyčku modelu vaskulárního řečiště s implementovanými sensory tlaku a průtoku, sestavte SW a HW rozhraní pro přenos dat ze sensorů tlaku a průtoku do PC, vytvořte algoritmy pro vizualizaci naměřených hodnot a ukládání dat.
3. Vytvořte model řečiště s větvením alespoň do IV st. a zařadte do základní smyčky kardiovaskulárního systému. Zapojte senzory tlaku a průtoku do kmene systému a na různé pozice na posledním stupni větvení, propojte s vytvořeným SW a HW rozhraním. Vytvořte zařízení pro generování různého charakteru pulsatilního proudění (elektromagnetický ventil a inteligentní řízení) a zapojte do systému.
4. Sledujte průtoky na posledním stupni větvení v různých částech řečiště v závislosti na tvaru průtokové a tlakové křivky v kmene řečiště. Detailně popište chování tekutin na posledním stupni větvení při nepulsatilním a při pulsatilním toku (tvar tlakové křivky v modelu podobný tlakové křivce v lidském těle na úrovni velkých cév). Výsledky měření vyhodnoťte a diskutujte.

Seznam odborné literatury:

- [1] Nichols, W. W.; O'Rourke, M. F.; Hartley, C., & McDonald D. A.: McDonald's blood flow in arteries: Theoretic, experimental, and clinical principles. New York, 1998.
- [2] Batzel, J. J.; Kappel, F.; Schneditz, D.; Tran, H. T.: Cardiovascular and Respiratory Systems: Modeling, Analysis, and Control. Philadelphia, 2006.
- [3] Cobelli, C.; Carsin, E.: Introduction to modeling in physiology and medicine. Academic Press, Amsterdam, 2008.

Vedoucí diplomové práce: MUDr. Ing. David Macků

Platnost zadání: do konce zimního semestru 2015/2016

L.S.

doc. Dr. Ing. Jan Kybic
vedoucí katedry

prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.
děkan

V Praze dne 8. 7. 2014

Prohlášení autora práce

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne 5.1.2015

Bc. Michal Pinc

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucímu diplomové práce, MUDr. Ing. Davidovi Macků, za jeho rady a připomínky k vypracování práce a za všeobecně přátelskou atmosféru naší spolupráce. Také bych rád poděkoval celé katedře kybernetiky za financování mé práce.

Dále bych rád poděkoval Ing. Miroslavovi Ložkovi za cenné rady a zapůjčení několika důležitých komponent a Ing. Filipovi Ježkovi za úvod do práce s daným vybavením.

V neposlední řadě patří poděkování také mé rodině, a to za umožnění studia a podporu nejen během vypracovávání této práce, ale během celého mého studia.

Abstract

We have created mechanical model of cardiovascular system. Liquid in the system is pumped by the peristaltic (or roller) pump, heart function is simulated by expansion vessel with solenoid valve, vascular tree is simulated by branching structure of silicon tubing with decreasing diameter. Mechanical model is able to work in pulsatile or continuous mode, while maintaining same cumulative flow. On the created model we have measured flow on the lowest level of vascular tree and on the second lowest level. We have found out, that in the pulsatile mode the flow is significantly higher on the lowest level of vascular tree ($0,122 \pm 0,005$ ml/s, in comparison with $0,0763 \pm 0,004$ ml/s in continuous mode), while flow through second lowest level is higher in continuous flow ($2,770 \pm 0,125$ ml/s, in comparison with $2,491 \pm 0,066$ ml/s in pulsatile mode). We conclude, that the pulsatility of flow is significant for redistribution of liquid in vascular tree and should be taken in consideration in future design of mechanical heart supports.

Abstrakt

V této práci byl sestaven mechanický model kardiovaskulárního systému. Tekutina je poháněna peristaltickou pumpou, funkce srdce je simulována kompenzační nádobou s elektromagnetickým ventilem, cévní řečiště je nahrazeno větvenou strukturou silikonových hadiček s postupně snižujícími se průměry. Model umožňuje vytvářet kontinuální a pulsatilní proudění při zachování stejného minutového průtoku. Na vytvořeném modelu jsme změřili průtok hadičkou na nejnižší a druhé nejnižší úrovni v pulsatilním a kontinuálním režimu, a tyto průtoky porovnali. Zjistili jsme, že pro pulsatilní proudění je průtok nejnižší úrovní řečiště výrazně vyšší ($0,122 \pm 0,005$ ml/s, v porovnání s $0,0763 \pm 0,004$ ml/s pro kontinuální režim), zatímco průtok druhou nejnižší úrovní je vyšší v kontinuálním režimu ($2,770 \pm 0,125$ ml/s, v porovnání s průtokem $2,491 \pm 0,066$ ml/s v pulsatilním režimu). To nás vede k závěru, že pulsatilita proudění má velký vliv na redistribuci tekutiny v cévním systému a měla by být brána v potaz při návrhu mechanických srdečních podpor.

Klíčová slova

Kardiovaskulární systém, modelování, redistribuce tekutiny

Seznam použitých zkratek

BSA	<i>Body surface area</i> , celkový povrch těla
CCP	<i>Critical closing pressure</i> , kritický tlak uzavření
CI	<i>Cardiac index</i> , srdeční index
CO	<i>Cardiac output</i> , srdeční výdej
CPB	<i>Cardiopulmonary bypass</i> , mimotělní oběh
CVP	<i>Central venous pressure</i> , centrální žilní tlak
DP	<i>Diastolic pressure</i> , diastolický tlak
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenator</i> , mimotělní membránový oxigenátor
EEP	<i>Energy equivalent pressure</i> , energeticky ekvivalentní tlak
FDA	<i>Food and drugs administration</i> , Úřad pro kontrolu potravin a léčiv, vládní agentura USA
HR	<i>Heart rate</i> , tepová frekvence
MAP	<i>Mean arterial pressure</i> , střední arteriální tlak
MCL	<i>Mock circulatory loop</i> , umělá oběhová smyčka
mmHG	<i>Milimetr rtuťového sloupce</i> , 1 mmHg = 133,3 Pa
ODE	<i>Ordinary differential equation</i> , obyčejná diferenciální rovnice
PP	<i>Pulse pressure</i> , pulsní tlak
SP	<i>Systolic pressure</i> , systolický tlak
SV	<i>Stroke volume</i> , tepový objem
TAH	<i>Total artificial heart</i> , totální umělá srdeční náhrada
TPR	<i>Total peripheral resistance</i> , celkový odpor periférií
VAD	<i>Ventricular assist device</i> , mechanická srdeční podpora

Seznam použitých pojmů

<i>Bridge-to-recovery</i>	lékařský přístroj nebo postup pro zlepšení života do uzdravení jedince
<i>Bridge-to-transplant</i>	lékařský přístroj nebo postup pro zlepšení života do nalezení vhodného transplantátu
<i>Bridge-to-decision</i>	lékařský přístroj nebo postup pro zlepšení života do rozhodnutí o dalším postupu
<i>Destination therapy</i>	lékařský přístroj nebo postup pro doživotní zlepšení života
<i>Ischemie</i>	nedostatečné prokrvení tkáně nebo orgánu
<i>in vitro</i>	v umělých podmínkách
<i>in vivo</i>	v živých organismech
<i>Perfuze</i>	průtok krve orgánem
<i>Transkutánní</i>	přes/skrz kůži

Obsah

1 Úvod	9
1.1 Struktura práce	9
1.2 Cíle	10
2 Teoretický rozbor problematiky	11
2.1 Stručná historie mimotělního oběhu a mechanických srdečních podpor . . .	11
2.1.1 Mimotělní oběh a ECMO	11
2.1.2 Mechanické srdeční podpory	11
2.1.3 Totální srdeční náhrady	12
2.2 Pulsatilní a kontinuální proudění	12
2.2.1 Definice pulsatilního proudění	12
2.2.2 Studie vlivu pulsatilního a kontinuálního proudění krve v živém organismu	13
3 Anatomie a fyziologie kardiovaskulárního systému	15
3.1 Srdce	15
3.1.1 Anatomie a fyziologie srdce	16
3.1.2 Srdeční revoluce	17
3.1.3 Mechanická práce a výkon srdce	18
3.2 Malý plicní oběh	19
3.3 Velký systémový oběh	19
3.3.1 Artérie a arterioly	20
3.3.2 Kapiláry a mikrocirkulace	21
3.3.3 Vény a venuly	22
3.4 Krev	22
3.4.1 Proudění krve	22
3.4.2 Fyzikální vlastnosti krve	24
3.5 Regulační mechanismy kardiovaskulárního systému	25
3.5.1 Místní regulační mechanismy	25
3.5.2 Systémové regulační mechanismy	26
3.6 Hemodynamické parametry	27
3.6.1 Tlak krve a jeho měření	27
3.6.2 Průtok krve a jeho měření	28
3.6.3 Další významné měřené parametry	29



4	Teorie modelování kardiovaskulárního systému	30
4.1	Úvod do teorie modelování	30
4.1.1	Popis modelu	31
4.1.2	Obecné postupy modelování	31
4.1.3	Kompartimentová analýza	31
4.2	Specifika biologických systémů	32
4.3	Modely kardiovaskulární soustavy	32
5	Výsledný model kardiovaskulárního systému	34
5.1	Čerpadlo	35
5.2	Kompenzační nádoba s elektromagnetickým ventilem	36
5.2.1	Kompenzační nádoba	36
5.2.2	Elektromagnetický ventil	36
5.3	Cévní řečiště	38
5.3.1	Použité hadičky	38
5.3.2	Použité spojky	39
5.3.3	Odporový prvek	40
5.4	Senzory	40
5.4.1	Senzory tlaku	40
5.4.2	Měření průtoku	41
5.5	Řízení modelu a sběr dat	42
5.5.1	Hardware pro ovládání a sběr dat	42
5.5.2	Software pro ovládání modelu a sběr dat	44
6	Experiment a naměřené výsledky	47
6.1	Použité statistické zpracování dat	47
6.1.1	Test rovnosti středních hodnot - Studentův t-test	47
6.1.2	Test rovnosti výběrů - Mann-Whitneyův test	49
6.2	Prerekvizity experimentu	50
6.2.1	Předpoklad zachování minutového průtoku při změně charakteru proudění	50
6.2.2	Předpoklad správné reprezentace průtoku pomocí rychlosti kuličky	51
6.3	Finální experiment	54
6.3.1	Výsledky pro měření průtoku hadičkou o průměru 4 mm	54
6.3.2	Výsledky pro měření průtoku hadičkou o průměru 2 mm	55
6.3.3	Shrnutí výsledků	56
7	Diskuze výsledků	57



8 Závěr	59
A Data pro měření zachování minutového výdeje čerpadla při změně charakteru proudění	62
B Data pro měření porovnání průtoku měřeného pomocí rychlosti kuličky a odměrné nádoby	63
C Data pro porovnání redistribuce toku při změně charakteru proudění	64
D Dodatečný obrazový materiál	65
E Obsah příloženého CD	68

Kapitola 1

Úvod

Kardiovaskulární systém je orgánová soustava nezbytná pro život člověka. Srdcem kardiovaskulární soustavy je srdce. To že tento idiom vznikl a je běžný v mnoha jazycích světa naznačuje, jak je tento orgán pro člověka důležitý. Srdeční choroby dodnes patří mezi největší příčiny úmrtí, a to i přesto, že první úspěšná transplantace srdce byla provedena už v roce 1967 v Jihoafrické republice doktorem Christiaanem Barnardem (za využití poznatků a technik vyvinutých doktorem Normanem Shumwayem a Richardem Lowerem). Příčinou je nedostatek vhodných dárců orgánů. Proto se již dlouhá desetiletí usilovně pracuje na vývoji přístrojů, které by podpořily činnost selhávajícího srdce, popřípadě by celé srdce nahradily.

Mezi tyto přístroje patří mimotělní oběh a ECMO, mechanické srdeční podpory (VAD) a totální srdeční náhrady (TAH). Tyto přístroje podporují, nebo zcela nahrazují, mechanickou čerpací funkci srdce. Problémem však je, že fyziologický tok krve je pulsatilní. Generovat pulsatilní tok je mnohem složitější než generovat tok kontinuální. Pulsatilní pumpy se skládají z většího množství elektronických i mechanických prvků a tudíž jsou náchylnější k poruše. Logickým krokem tedy je pokusit se nahradit pulsatilní tok tokem kontinuálním. Kontinuální pumpy se běžně a úspěšně používají pro stimulaci toku krve v cévním řečišti při operacích srdce, doba použití se však omezuje na desítky minut či hodin. Otázkou zůstává, jaký bude mít tento nefyziologický tok vliv na zbytek kardiovaskulární soustavy a celý organismus člověka při dlouhodobém použití. Jak ovlivní perfuzi orgánů a jak ovlivní regulační mechanismy?

Zkoumání vlivu typu proudění na organismus *in vivo* je velice problematické, znamená to velký zásah do organismu a rozhodně ho nelze provádět na lidských bytostech. Proto je v těchto výzkumech člověk nejčastěji nahrazen modelem. Tyto modely se však často soustředí na sledování hemodynamických parametrů na úrovni velkých tepen, zatímco mikrocirkulace bývá nahrazena jedním funkčním blokem (např [10], [11], [12]). Tato práce si klade za cíl vytvořit mechanický model kardiovaskulární soustavy, v němž by tok tekutiny bylo možné měnit z pulsatilního na kontinuální a naopak, a následně na vytvořeném modelu zkoumat rozdíly v redistribuci toku na úrovni velmi malých cév. Není cílem vytvořit model, který by přesně simuloval tlakové poměry na úrovni velkých cév.

1.1 Struktura práce

První tři kapitoly této práce slouží jako úvod do problematiky. Najdete zde krátké shrnutí historického vývoje mimotělního oběhu, mechanických srdečních podpor a totálních srdečních náhrad, shrnutí několika významných studií, stručný popis anatomie a fyziologie kardiovaskulární soustavy, úvod do teorie modelování a zamýšlení nad existujícími modely. Další kapitola se věnuje popisu samotné konstrukce našeho modelu, jeho řízení a sběru dat. Následuje kapitola statistického vyhodnocení naměřených výsledků a jejich



interpretace a na závěr je připraveno shrnutí práce, výsledků a doporučený postup do budoucna.

1.2 Cíle

Mezi cíle této práce patří:

- Analýza fyziologie kardiovaskulárního systému člověka a problematiky modelování
- Konstrukce fyzického modelu pro měření vybraných veličin
- Měření vybraných veličin na vytvořeném modelu
- Vyhodnocení naměřených výsledků
- Diskuze výsledků

Kapitola 2

Teoretický rozbor problematiky

V této kapitole jsou pokryty teoretická témata důležitá pro naši práci. Tato témata zahrnují historii mechanických srdečních podpor a mimotělního oběhu, je zde zmíněna problematika definice pulsatility toku krve a jsou zde popsány studie vlivu pulsatility (respektive nepulsatility) krve na živý organismus.

2.1 Stručná historie mimotělního oběhu a mechanických srdečních podpor

2.1.1 Mimotělní oběh a ECMO

Základními systémy nahrazující mechanickou činnost srdce jsou systémy pro mimotělní oběh a okysličování krve (v anglické literatuře označováno jako Cardiopulmonary Bypass) a přístroje ECMO (extracorporeal membrane oxygenator). Rozdíl mezi mimotělním oběhem a ECMO spočívá především v jejich indikaci. Mimotělní oběh se používá spíše při operacích srdce, důležitou roli hraje regulace teploty a jeho použití vyžaduje celkovou anestézi. ECMO lze použít i s lokální anestézií a doba jeho aplikace se pohybuje v řádu dnů (3-10). Funkce těchto přístrojů je podobná, princip je založen na vyvedení krve z těla, úpravy její teploty a jejího okysličení a navrácení do těla.

Mimotělní oběh je nezbytný pro operace, které vyžadují zastavení srdce. Pro tyto operace je typické, že se celý organismus výrazně podchladí - to je zajišťováno právě postupným snižováním teploty krve. Podchlazení organismu vede ke snížení metabolismu (při teplotě těla 28°C se sníží metabolismus až o 50%). Pohon krve je zajišťován peristaltickou či centrifugální pumpou. Peristaltická (nebo válečková rotační) pumpa má tu výhodu, že krev je uzavřena v pružné trubici, tudíž nepřichází do kontaktu se samotnou pumpou a sterilizace je mnohem jednodušší a levnější. Krev je potom postupnou rotací přitlačných válečků poháněna ve směru proudění. Nevýhodou je, že v oblasti přimáčknutí trubice válečkem je krev stlačena, což může způsobit poškození červených krvinek (hemolýzu).

Okysličení krve se dnes provádí nejčastěji pomocí membránového oxygenátoru. Krev protéká velice tenkými kapilárami se stěnou prostupnou pro krevní plyny, nikoli však pro erytrocyty. Na základě rozdílných parciálních tlaků potom dochází k výměně plynů mezi krví a plynným prostředím.

2.1.2 Mechanické srdeční podpory

Mechanické srdeční podpory (VAD) svojí funkcí pomáhají srdci pumpovat krev, nahrazují tak srdeční komoru. Základem těchto přístrojů je pulsní nebo kontinuální pumpa,



uložená mimo tělo nebo implantovaná. VAD může nahrazovat levou (LVAD) nebo pravou (RVAD) komoru, popřípadě obě současně (BiVAD). První případ užití VAD se přisuzuje Americkému lékaři Michaelu DeBakeymu. Jednalo se o mimotělní pumpu, které po dobu 10 dnů podporovala krevní oběh ženy po komplikované operaci srdce [13]. Následoval několik desítek let trvající vývoj, který vedl k vývoji několika nových přístrojů, jako je například přístroj od firmy Novacor (použit v roce 1984 jako bridge-to-transplant) či přístroj HeartMate od firmy Thoratec (implantovatelný, použit jako bridge-to-transplant v roce 1992) [13].

Od té doby se ale vývoj a výzkum soustředí spíše na kontinuální pumpy, a to z toho důvodu, že systémy s kontinuální pumpou jsou jednodušší, je tedy nižší riziko poruchy, a také jsou rozměrově menší. VAD se používají jak v krátkodobém až střednědobém horizontu, například jako bridge-to-recovery nebo bridge-to-transplant, tak i v dlouhodobém horizontu jako destination therapy.

VAD nenahrazuje celé srdce, ale podporuje jeho funkci. Původní srdce se stále do jisté míry účastní čerpání krve. Tím může v jinak kontinuálním proudění dodávaném VAD stimulovat částečnou pulsaci [16]. Užití těchto přístrojů je relativně rozšířené, například přístroj Heart-Mate II od firmy Thoratec, spadající do kategorie LVAD, byl od roku 2005 implantován více než 6000 pacientů [16].

2.1.3 Totální srdeční náhrady

Totální srdeční náhrady (TAH) mají také relativně dlouhou historii, první implantace proběhla již v roce 1969 na dobu tří dnů, po které bylo umělé srdce nahrazeno transplantovaným. Výzkum a vývoj totálních srdečních náhrad posléze ustoupil do pozadí až do roku 2001. TAH jsou úzce spjaté s VAD, princip jejich funkce je obdobný. TAH však často vyžadují resekci celého srdce, má smysl je používat tedy tam, kdy nelze očekávat uzdravení srdce nebo kdy je potřeba srdce z důvodu onemocnění odstranit. V současné době stojí za zmínku především TAH CardioWest od firmy SynCardia (povolený k užití v USA, Evropě a Kanadě). Tento přístroj je celkem rozměrný a proto je vhodný jen pro větší pacienty. Celkem bylo těchto zařízení implantováno více než 1350 [15]. V současné době se však pracuje také na menší verzi, určené pro mladší a menší pacienty.

2.2 Pulsatilní a kontinuální proudění

Při návrhu mechanických srdečních podpor je velká tendence nahradit fyziologický pulsatilní tok krve tokem kontinuálním, a to z toho důvodu, že kontinuální pumpy jsou jednodušší a mají tedy větší životnost. Velkou otázkou ale zůstává, jak kontinuální tok ovlivní celý organismus, především na úrovni mikrocirkulace, kde může dojít k nesprávné a nedostatečné redistribuci krevního toku, což může vést k nedostatečné perfuzi orgánů a dalším neblahým jevům.

2.2.1 Definice pulsatilního proudění

Velký problém nastává už u samotné definice pulsatilního proudění krve v cévách, pro kterou ještě není přijata jednotná metodika. V některých případech se pulsatilita toku



definuje jen podle pulsního tlaku. pulsní tlak je rozdíl mezi maximální (systolickou) a minimální (diastolickou) hodnotou tlakové křivky. Proudění s pulsním tlakem větším než 15 mmHg se považuje za pulsatile, s tlakem menším než 15 mmHg jako nepulsatile. Tento přístup zcela zanedbává tvar průtokové křivky krve a další významné hemodynamické parametry, jako je například tepový objem (SV).

Jedním z postupů jak lépe definovat pulsatile proudění je stanovení energeticky ekvivalentního tlaku - EEP. Tuto metodu navrhl Richard B. Shepard a tuto hodnotu lze spočítat následujícím způsobem:

$$EEP = \frac{\int f \cdot p \cdot dt}{\int f \cdot dt} \quad (2.1)$$

kde EEP je energeticky ekvivalentní tlak [mmHg], f je průtok daný pumpou [ml/s], p je arteriální tlak [mmHg]

EEP tedy dává do vztahu tlakovou i tokovou křivku. Ve výsledku reprezentuje celkovou energii pulsní vlny. Při porovnávání pulsatile a kontinuálního proudění se ale nejčastěji operuje s veličinou střední arteriální tlak (MAP). Pro fyziologické pulsatile proudění se dá tento tlak vypočítat jako:

$$MAP = \frac{SP + 2DP}{3} \quad (2.2)$$

kde MAP je střední arteriální tlak [mmHg], DP je diastolický arteriální tlak [mmHg], SP je systolický arteriální tlak [mmHg]

Toto je přibližná a zjednodušená metoda platná jen pro fyziologické tlakové křivky. Přesnější metoda je tato:

$$MAP = \frac{1}{T} \int_0^T p \cdot dt \quad (2.3)$$

kde MAP je střední arteriální tlak [mmHg], p je okamžitý aortální tlak [mmHg], T je perioda pulsací [s]

Pro kontinuální proudění platí, že EEP je stejný jako MAP. Nicméně [9] uvádí, že pro pulsatile tok jsou to již dost odlišná čísla, konkrétně EEP, a tedy i energie nesená pulsatilem tokem, je u kořene aorty 1.0 až 2.3 krát vyšší než je MAP. Tato energie se může přenést až do kapilár a zvýšit jejich průchodnost. Je totiž potřeba mít na paměti, že cévy nejsou ideální rigidní trubky, ale elastické tkáně, na které působí tlak okolních tkání, což ve výsledku to znamená, že arterioly a kapiláry při nulovém tlaku krve nezůstávají otevřeny. Tento parametr se označuje jako kritický tlak uzavření (CCP). [2] uvádí že hodnota CCP se pohybuje okolo 20 mmHg. Pokud tlak krve poklesne pod tuto hodnotu, cévou nepoteče žádná krev.

2.2.2 Studie vlivu pulsatileho a kontinuálního proudění krve v živém organismu

Přestože sledování vlivu kontinuálního a pulsatileho proudění *in vivo* není vůbec jednoduché, je přesto proveditelné, jak dokazuje Atsushi Baba a Jaromír Vašků se svým týmem



ve studii [5] a [6]. Tento tým se zabýval sledováním fyziologických změn vyvolaných v těle kozi s implantovanou totální srdeční náhradou poháněnou undulační pumpou (umožňující vytvářet libovolný profil proudění) v závislosti na charakteru proudění krve.

První ze studií se věnuje akutním změnám v těle při změně profilu toku, konkrétně se zaměřuje na rychlost pohybu erytrocytů v cévách a perfuzi oční spojivky. Třem kozám byla implantována totální srdeční náhrada, zpočátku pracující v pulsatilním režimu s arteriálním tlakem dosahující hodnot 140/80 mmHg (střední arteriální tlak stanoven jako 120 mmHg). Po zotavení z operace (mezi 21. a 50. dnem po operaci) byla pomocí digitálního mikroskopu a kamery s vysokým rozlišením změřena rychlost proudění erytrocytů v kapilárách a také byl stanoven počet perfundovaných kapilár procházející pomyslnou čarou o známé délce (obojí měřeno na oční spojivce zvířete, kterému byla podána sedativa, ale nebylo v anestézii). Následně byla pumpa přepnuta do kontinuálního režimu s arteriálním tlakem 120 mmHg, ve kterém pracovala 20 minut. Poté byla pumpa opět přepnuta do pulsatilního režimu. Během celé procedury byla pravidelně měřena rychlost erytrocytů a stanoven počet perfundovaných kapilár. Původní střední rychlost erytrocytů při pulsatilním proudění byla stanovena jako $526 \pm 83 \mu\text{m/s}$, při přechodu na kontinuální režim klesla na $132 \pm 41 \mu\text{m/s}$ a při přechodu zpět na pulsání proudění postupně vystoupala až na $433 \pm 71 \mu\text{m/s}$. Počet perfundovaných kapilár z $34,6 \pm 6,3$ kapilár/mm při pulsatilním proudění klesl na $19,7 \pm 4,1$ kapilár/mm při kontinuálním proudění.

Druhá ze jmenovaných studií se potom zaměřila na chronické následky kontinuálního proudění krve v těle zvířete. Po ukončení předchozího experimentu se koza nechala žít 33 dní s pumpou pracující v kontinuálním režimu (po 33 dnech došlo k mechanickému selhání pumpy). Následně byly odebrány histologické vzorky z ledvin, jater a plic. V odebraných vzorcích byly ve zvýšené míře nalezeny stopy po chronické venostáze (hromadění krve chudé na kyslík ve venózní části řečiště), ischemii a ischemické nekrózy, otoku a vnitřního krvácení.

Atsushi Baba, Jaromír Vašků a jejich tým tvrdí, že pulsatilita proudění by měla být brána jako vitální podmínka pro dlouhodobé přežití organismu s totální srdeční náhradou. Zjištěné patologické změny jsou podle nich způsobeny hlavně poškozením funkce regulačních mechanismů kardiovaskulární soustavy. Ty zajišťují adekvátní perfuzi orgánů podle aktuálních potřeb, ale zároveň zachovávají základní funkci kardiovaskulární soustavy, tedy oběh krve v celém systému (regulační mechanismy místní a systémové). Pokud bude tělem proudit krev kontinuálně, regulační mechanismy nebudou dodávat do centra řízení správné informace, což způsobí celkovou vazokonstrikci a tím i snížení perfuze orgánů. Toto je fyziologický pohled na věc. Je ovšem možné, že samotná distribuce krevního toku záleží na typu proudění a vlastnostech cévního řečiště, i bez přičinění regulačních mechanismů. Ověření této domněnky je cílem této práce.

Kapitola 3

Anatomie a fyziologie kardiovaskulárního systému

Kardiovaskulární systém je vitální orgánová soustava vyšších živočichů. Slouží k distribuci krve, díky níž se po těle rozvádí důležité plyny, živiny, hormony, metabolické produkty a mnohé další významné látky. Dále zajišťuje termoregulaci organismu a je nedílnou součástí imunitního systému.

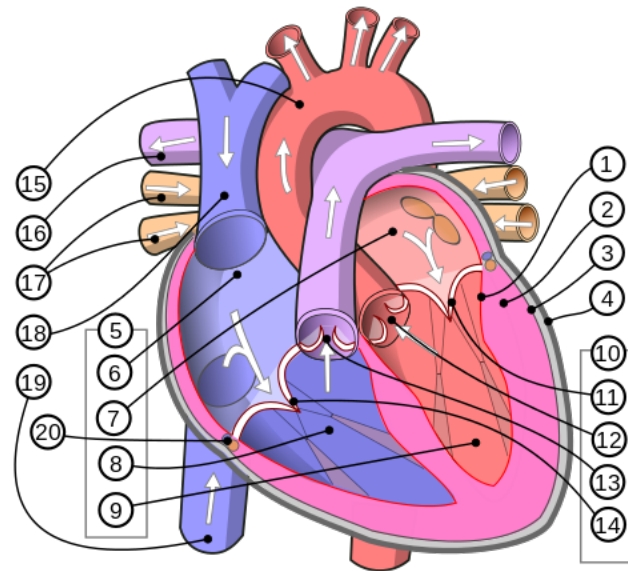
Lidský kardiovaskulární systém se vyznačuje tím, že je uzavřený (krev nikdy neopouští cévy) a tím, že se skládá ze dvou oddělených, sériově řazených systémů. Malý (plicní) oběh zajišťuje transport neokysličené krve z pravé komory do plicního řečiště, kde je krev okysličená, a dále pak do levé síně. Velký (systémový oběh) potom přepravuje krev z levé komory skrz systémové cévy až k jednotlivým buňkám a pak zpátky do pravé síně. Oba tyto systémy jsou spolu spojeny v srdci.

3.1 Srdce

Srdce je pumpa, která má hlavní podíl na oběhu krve v těle. Je to dutý, svalový orgán přibližně o velikosti pěsti. Lidské srdce se skládá ze dvou síní a ze dvou komor. Pravé srdce čerpá krev ze systémového oběhu do plicního, levé pak z plicního oběhu dodává krev do oběhu systémového.

3.1.1 Anatomie a fyziologie srdce

Anatomii srdce lze nejlépe ilustrovat obrázkem, důležité pojmy jsou vysvětleny dále:



Obrázek 3.1: Schéma srdce: 1 – endokard; 2 – myokard; 3 – epikard; 4 – perikard; 5 – srdeční dutiny; 6 – pravá síň; 7 – levá síň; 8 – pravá komora; 9 – levá komora; 10 – srdeční chlopně; 11 – mitrální chlopeň; 12 – aortální chlopeň; 13 – pulmonální chlopeň; 14 – trikuspidální chlopeň; 15 – oblouk aorty; 16 – pravá plicní tepna; 17 – pravé plicní žíly; 18 – horní dutá žíla; 19 – dolní dutá žíla; 20 – síňo-komorové septum. Obrázek převzat z [14]

Srdce se skládá ze čtyř vrstev [3], jedná se endokard, myokard, epikard a perikard. Endokard je nejvnitřnější vrstva srdce, je to hladká vrstva buněk, která vystýlá vnitřní prostory srdce (síně a komory). Jsou jím také tvořeny srdeční chlopně.

Myokard je prostřední vrstva srdce a je tvořena speciálním typem svalových buněk (srdeční svalovinou) a buňkami převodního systému srdečního. Srdeční svalovina je jedinečná tím, že dokáže pracovat nepřetržitě celý život (jako hladká svalovina) a zároveň je schopna po celou dobu poskytovat rychle a opakovaně relativně velký výkon (jako příčně pruhované svalstvo). Část myokardu, které je tvořena těmito buňkami, se označuje za pracovní myokard a její hlavní funkcí je kontrakce dutin.

Buňky převodního systému srdečního jsou potom zodpovědné za pravidelnou a automatickou srdeční činnost a rozvod vzruchů v určeném pořadí po celém srdci. Převodní systém srdeční charakterizují následující vlastnosti:

- **Autonomie.** Řízení vzniku vzruchů je na samotném převodním systému srdečním. Centrální nervová soustava není schopna ovlivnit tvoření pulsů, je schopna ovlivnit pouze jejich frekvenci.
- **Automacie.** Vzruchy se v srdci vytváří samočinně, bez vnějšího řízení.
- **Rytmicita.** Vzruchy se vytváří pravidelně s určitou frekvencí.



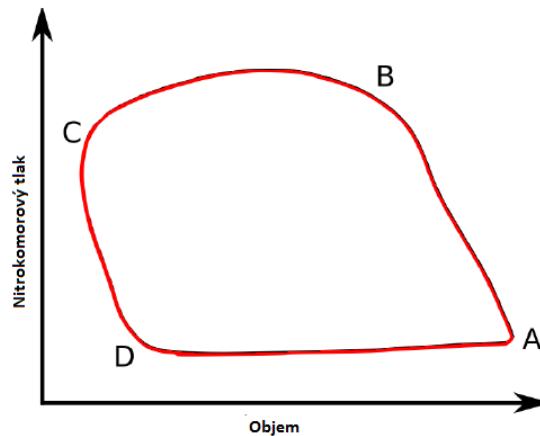
Převodní systém srdeční se skládá z následujících částí [3]:

- Sinoatriální uzel. Nachází se nad pravou síní blízko ústí horní duté žíly (Vena cava superior). Jedná se o primární pacemaker, tedy udavatele rytmu.
- Atrioventrikulární uzel. Nachází se ve stěně pravé síně pod sinoatriálním uzlem. Vede vzruch o poznání pomaleji než sinoatriální uzel, díky čemuž mají síně dostatek času na plnou kontrakci. V případě poškození sinoatriálního uzlu přebírá jeho funkci atrioventrikulární uzel, který se z tohoto důvodu označuje za sekundární pacemaker.
- Hisův svazek. Zajišťuje převod vzruchu ze síní do komor, prochází skrz stěnu oddělující síně a komory.
- Tawarova rámenka. Uvnitř stěny komor je vzruch veden pomocí pravého a levého Tawarova raménka.
- Purkyňova vlákna. Purkyňova vlákna se větví z Tawarových ramének a vedou vzruch k srdeční svalovině pravé a levé komory.

Celé srdce je obaleno epikardem a uloženo v perikardu, který tvoří vakovitý obal srdce, jenž ho odděluje od ostatních orgánů. Epikard je přímo přirostlý k srdci. Mezi epikardem a perikardem je malé množství tekutiny, která zvyšuje kluzkost a tím usnadňuje pohyb srdce.

3.1.2 Srdeční revoluce

Jako srdeční revoluce se označuje jeden cyklus srdce, ve kterém dojde k systole (stahu myokardu) a diastole (uvolnění myokardu). Srdeční revoluce sestává ze čtyř fází [3]. První fází je plnicí fáze. Během této fáze dochází k tomu, že se uvolní síně i komory. Nitrokomorový tlak klesne k nule a krev vlivem setrvačnosti proudí do komor. Druhou fází je izovolumetrická kontrakce. Dojde k systole komor, jejichž objem se nemění, ale zvyšuje se vnitřní tlak. Chlopně mezi síněmi a komorami se uzavřou, což se projeví vznikem první srdeční ozvy (odposlechnutelné fonendoskopem). Následuje ejekční fáze. Když nitrokomorový tlak stoupne nad hodnotu potřebnou pro otevření aortální (cca 80 mmHg) a pulmonární (10 mmHg) chlopně, tyto chlopně se otevřou a dojde k vypuzení krve z komor. Jakmile je krev vypuzena z komor, nastává fáze izovolumetrické relaxace. Aortální a pulmonární chlopně se vlivem poklesu nitrokomorového tlaku uzavřou, což vyvolá druhou srdeční ozvu. Jakmile tlak v komorách klesne pod tlak v síních, otevřou se chlopně mezi síněmi a komorami a celý cyklus se opakuje.



Obrázek 3.2: PV diagram levé komory. Úsek AB izovolumterická kontrakce, BC ejekční fáze, CD izovolumetrická relaxace, DA plnicí fáze

3.1.3 Mechanická práce a výkon srdce

Srdce se vyznačuje svojí stálou činností. Jedná se o čerpadlo, které z fyzikálního pohledu koná při každém stahu mechanickou práci. Tato práce se dá rozdělit na kinetickou a tlakově-objemovou složku [4]. Kinetická práce je vynaložena na udělení určitého zrychlení tepovému objemu (stroke volume). Tlakově-objemová práce se vynakládá na posunutí daného objemu proti danému tlaku. Lze tedy psát, že:

$$W = W_k + W_p \quad (3.1)$$

kde W je celková vykonaná mechanická práce [J], W_k je kinetická práce [J] a W_p je tlakově-objemová práce [J]

Pro kinetickou složku potom platí:

$$W_k = \frac{1}{2} \rho v^2 V \quad (3.2)$$

kde W_k je kinetická práce [J], ρ je hustota krve [kg/m^3], v je rychlost proudící krve [m/s] a V je tepový objem [m^3]

Pro tlakově-objemovou složku potom platí:

$$W_p = pV \quad (3.3)$$

kde W_p je tlakově-objemová práce [J], p je tlak, proti kterému se pumpuje [Pa] a V je tepový objem [m^3]

Práci koná jak levá, tak pravá komora. Hodnoty jednotlivých proměnných jsou uvedeny v následující tabulce:



Tepový objem	70ml ($7 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3$)
Hustota krve	1060 kg/m ³
Rychlost proudění krve	10,5 m/s
Tlak pro pravou komoru	15 mmHg (1 999,5 Pa)
Tlak pro levou komoru	120 mmHg (15 996,5 Pa)

Tabulka 3.1: Hodnoty proměnných užitých pro výpočet mechanické práce srdce

Po dosazení hodnot proměnných do uvedených rovnic dostáváme následující výsledky:

W_k pravé komory	0,009 J
W_k levé komory	0,009 J
W_p pravé komory	0,140 J
W_p levé komory	1,120 J
W	1,278 J

Tabulka 3.2: Výsledné dílčí mechanické práce a jejich suma

Dostali jsme tedy výslednou mechanickou práci srdce při jedné systole. Pro výpočet výkonu použijeme standardní vzorec

$$P = \frac{W}{t} \quad (3.4)$$

kde P je výkon [W], W je mechanická práce [J] a t je čas [s]

Vezmeme-li v úvahu, že klidová tepová frekvence činí 70 tepů za minutu, dostáváme že jeden tep trvá 0,857 sekundy. Z toho dostáváme, že výkon srdce je přibližně 1,5 wattu. To je však jen výkon, který se spotřebuje při stahu srdce. Celkový výkon srdce se uvádí jako 13 wattů, z čehož 9/10 se spotřebuje na udržení svalového tonu srdce.

3.2 Malý plicní oběh

Malý plicní oběh slouží k přepravě krve do plic, kde dojde k jejímu okysličení a následně návratu do srdce. Tento systém se také označuje jako nízkotlaký, neboť hodnoty systolického tlaku se v plicní tepně pohybují v rozmezí 15 až 30 mmHg. Krev je pužena z pravé komory do plicní arterie, která se postupně štěpí a zmenšuje až na úroveň vlásečnic, které obtáčí jednotlivé plicní sklípky. V tomto místě dochází k výměně dýchacích plynů mezi krví a okolním prostředím. Zpátky se krev vrací čtyřmi plicními žilami do levé síně. Krev je tedy v plicních tepnách neokysličená, v žilách naopak okysličená.

Plicní oběh je sériově zařazen za systémový oběh, se kterým je spojen v srdci. V našem modelu plicní oběh zanedbáváme a předpokládáme jeho normální fyziologickou funkci.

3.3 Velký systémový oběh

Velký systémový oběh distribuuje krev ke všem buňkám lidského těla. Bývá také označován jako vysokotlaký, neboť hodnoty systolického tlaku v arteriích dosahují mnohem vyšších hodnot než u arterií plicního oběhu, normální hodnota se pohybuje okolo 120 mmHg.



Krev je z levé komory vypuzena do vzestupné aorty. Z kořene aorty vystupují koronární tepny, které zásobují krví samotné srdce. Vzestupná aorta se následně stačí doleva a dolů a vytváří typický aortální oblouk. Z aortálního oblouku se větví tři tepny, truncus brachiocephalicus, levá tepna podklíčková a levá krkavice. Truncus brachiocephalicus se dále větví na pravou podklíčkovou tepnu a pravou krkavici. Sestupná aorta, která je pokračování aortálního oblouku, přechází v hrudní aortu - aorta thoracica. Aorta thoracica zásobuje krví část mezižeberních svalů, přední úsek břišních svalů, část bránice, páteřní kanál, míchu a míšní obaly. Dále potom přechází v břišní aortu, která rozvádí krev ke všem břišním orgánům a pánevním orgánům, zásobuje zádové svaly, část bránice, břišní stěny a další. Následuje aortální bifurkace, kde se břišní aorta dělí na dvě větve, každá pokračuje jako zevní kyčelní tepna, a dále pak jako stehenní tepna a přední a zadní holenní tepna, které vyživují dolní končetiny.

Všechny tepny se postupně dále dělí a zmenšují na tepénky, neboli arterioly, které se opět dělí a zmenšují až na úroveň vlásečnic - kapilár.

Samotné vlásečnice jsou velice tenké cévy, které jsou tvořeny jen jedinou vrstvou buněk. Jejich průměr je také minimální, pohybuje se od 5 do 20 μm . Toto zúžení vede k tomu, že červené krvinky proudí v kapilárách v řadě za sebou, každá má maximální kontakt se stěnami vlásečnice a dochází k nejefektivnější výměně látek mezi tkáněmi a krví.

Kapiláry se na druhé straně opět spojují do venul (žilky), které se dále spojují do žil. Žíly z dolních končetin a trupu se nakonec spojují do dolní duté žíly, žíly z horní části těla pak do horní duté žíly. Tyto žíly pak vstupují do pravé síně srdeční, kde se celý systém uzavírá. Za zmínku stojí, že žíly dolních končetin obsahují chlopně, které zabraňují zpětnému toku krve při diastole v důsledku vysokého hydrostatického tlaku.

3.3.1 Artérie a arterioly

Anatomie artérií je znázorněna na obrázku 3.3a. Vnitřní plochu artérií vystýlá jednovrstevný endotel. Ten je obalen vnitřní elastickou vrstvou, tvořenou pletivem elastinových a kolagenových buněk. Následuje relativně tlustá vrstva hladké svaloviny. Kontrakcí nebo relaxací této svaloviny lze ovlivňovat efektivní průsvit artérie, čehož se využívá pro udržení stálého středního arteriálního tlaku a požadovaného toku. Vrstva svaloviny je obalena vnější elastickou vrstvou, opět tvořenou elastinovými a kolagenovými vlákny. Z vnější strany je potom artérie chráněna vnějším obalem.

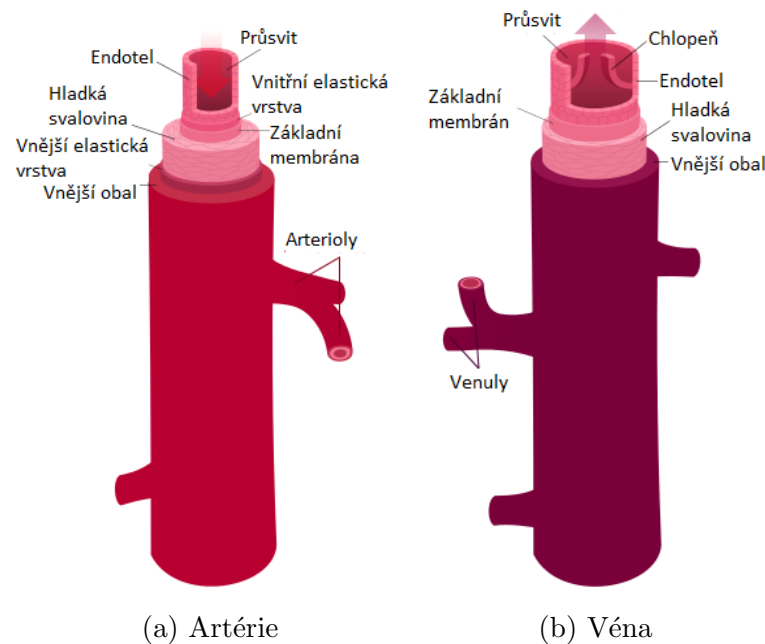
Systémové artérie lze podle [1] a [3] zjednodušeně rozdělit do tří skupin, z nichž každá má svojí specifickou funkci, společnou funkcí je potom distribuce okysličené krve. První skupinou jsou velké artérie v blízkosti srdce (pružňivé tepny). Tyto artérie mají největší průměr (do 2 cm), jsou velice elastické, vrstva hladké svaloviny je u nich relativně tenčí. Slouží jako akumulátor krve vypuzené při systole. Energie krve uvolněné při systole se nahromadí ve stěnách artérií a ty se rozšíří. Při diastole se díky svojí elasticitě opět smrští, čímž dochází k toku krve i během diastoly.

Druhou skupinou jsou pak dlouhé svalnaté artérie a arterioly (rezistenční tepny a tepénky). Tyto slouží především k řízení redistribuci krve. Díky vyššímu obsahu hladké svaloviny jsou také schopny ovlivňovat profil toku a rozhodovat o distribuci minutového výdeje srdečního k jednotlivým orgánům.

Třetí skupinou jsou prekapilární sfinktery, které mají minimální průměr 20 μm . Mají



také výraznou vrstvu hladkého svalstva, a svojí konstrikcí ovlivňují perfuzi jednotlivých orgánů, konkrétně řídí které kapiláry budou prokrveny a které ne.



Obrázek 3.3: Anatomie artérie a vény, převzato s úpravami z [14]

3.3.2 Kapiláry a mikrocirkulace

Vezmeme-li jako hlavní funkci kardiovaskulárního systému dopravu látek a plynů z a do tkání, potom jsou kapiláry nejdůležitější částí kardiovaskulárního systému, neboť právě v nich dochází k výměně látek. Kapiláry jsou tvořeny jednovrstevným epitelem. Jejich průměr se pohybuje v rozmezí 5-20 μm , délka do 750 μm . Proudění krve v kapilárách je konstantní a relativně pomalé.

Pro perfuzi kapilár mají ale velký význam i arterioly a venuly, dohromady se tedy často mluví o jednom funkčním celku: **mikrocirkulaci**. Pro regulaci perfuze kapilár slouží tzv. sfinktery, které se nachází u ústí kapilár na arteriální straně. Jejich uzavření nebo otevření přímo rozhoduje o tom, zda krev danou kapilárou poteče či nikoli. Dále se často mezi arterioly a venulami nachází arteriovenózní zkraty (anastomózy), které při otevření umožňují obejít celou kapilární síť nacházející se za anastomózou.

Pro výměnu látek mezi krví a okolní tkání je důležitá rychlost průtoku kapilárou a plocha kapiláry. Rychlost toku krve v kapilárách se pohybuje řádově v mm/s. Velikost povrchu jedné kapiláry (vezmeme-li v úvahu průměrné hodnoty) potom dosahuje 14 000 μm^2 ([3]). Látkové výměny se účastní i část venuly, tudíž celková plocha jednoho úseku vzroste na 28 000 μm^2 . Odhaduje se, že celkový počet kapilár v lidském těle se pohybuje okolo 40 miliard. Celkovou plochu pro výměnu látek mezi krví a tkáněmi tedy dostáváme 1000 m^2 . Je však potřeba si uvědomit, že krev protéká současně zhruba jednou třetinou všech kapilár, obzvláště je-li člověk v klidu. Další významnou část z množství kapilár tvoří kapiláry kůže, které se využívají především pro termoregulaci organismu.



3.3.3 Vény a venuly

Vény a venuly mají podobnou stavbu jako artérie, ilustrace jejich anatomie je na obrázku 3.3b. Narozdíl od artérií ale mají větší průsvit, jsou méně elastické a nemají tak silnou vrstvu hladké svaloviny. V mnoha vénách se také nachází chlopně, které zabraňují zpětnému toku krve, ke kterému by mohlo docházet v důsledku hydrostatického tlaku krve.

Podle [3] lze i vény rozdělit do dvou kategorií. První jsou rezistenční venuly, které mají silnější vrstvu hladké svaloviny. Poměr mezi konstrikcí rezistenčních arteriol a venul ovlivňuje rychlost průtoku krve kapilárami a hydrostatický tlak v kapilárách, čímž se dá řídit rychlost filtrace a resorpce látek v kapilárách,

Druhou kategorií jsou potom kapacitní vény. Jsou méně elastické než artérie, jejich průsvit je větší (mají slabší vrstvu hladké svaloviny) a dokážou pojmout velké množství krve a slouží jako její rezervoár.

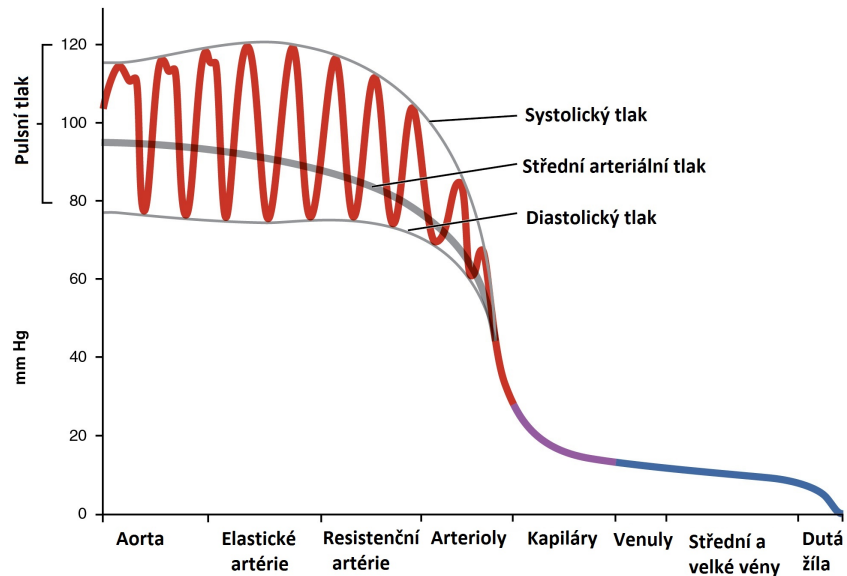
Tlak ve vénách je mnohem nižší (kolem 20 mmHg) než v artériích. Proudění je lehce pulsatilní, což je způsobeno činností pravého srdce.

3.4 Krev

Krev je suspenze skládající se z tekuté plasmy (54,3%) a pevné směsi erytrocytů (červené krvinky), leukocytů (bílé krvinky) a krevních destiček (45,7%). Tato směs se označuje jako plná krev, přičemž erytrocyty tvoří přibližně 45% plné krve. Plasma je z 92% tvořena vodou, zbylých 8% tvoří proteiny a rozpuštěné minerály. Červené krvinky slouží především k přepravě kyslíku ke tkáním. Mají diskovitý bikonkávní tvar, jejich průměr se pohybuje v rozmezí 6-8 μm , jejich tloušťka v nejtlustším místě (na okraji) dosahuje 2 μm . Nemají buněčné jádro, jsou relativně elastické a tak se mohou v případě potřeby protáhnout (pro lepší prostupnost kapilárami). Leukocyty jsou o něco větší než erytrocyty, zpravidla kulovitěho tvaru. Jsou součástí imunitního systému. Rozlišujeme pět typů leukocytů, přičemž každý koná specifickou funkci. Krevní destičky slouží především k zastavení krvácení.

3.4.1 Proudění krve

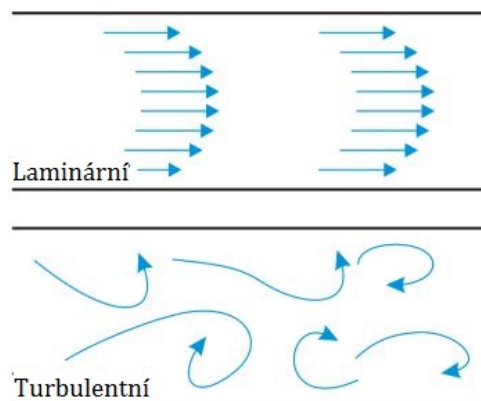
Charakter proudění krve v cévním řečišti se postupně mění z pulsního na kontinuální. To je nejlépe ilustrováno následujícím obrázkem:



Obrázek 3.4: Charakter proudění na jednotlivých úrovních cévního řečiště. Převzato s úpravami z [17]

pulsní charakter ve velkých cévách je dán činností srdce. Artérie a arterioly jsou elastické, při systole akumulují ve svých stěnách energii pulsu, kterou uvolňují v diastolické fázi. S klesajícím průměrem cévy se zvyšuje odpor kladený tekutině. Navíc celková plocha, kterou krev protéká, se na nižších úrovních zvyšuje (průměr všech kapilár je 700krát větší než průměr všech artérií), čímž se zpomaluje tok a snižuje se pulsni tlak až do té míry, že v kapilárách je proudění již kontinuální. Kontinuální tok krve se potom spojuje ve venulách a vénách a vrací do srdce. Proudění ve vénách je lehce pulsatilní. Tato pulsatilita je způsobena činností chlopně pravé síně (tok krve je v pravidelných intervalech zastavován). pulsatilita ve venózním řečišti je ale v porovnání s pulsatilitou v arteriálním řečišti zanedbatelná.

Mimo celkový charakter proudění krve je i důležité, zda krev proudí laminárně či turbulentně. Rozdíl mezi laminárním a turbulentním prouděním ilustruje následující obrázek:



Obrázek 3.5: Ilustrace laminárního a turbulentního proudění. Převzato z [14]

Za normálních podmínek proudí krev v cévách laminárně, což znamená, že všechny



molekuly se pohybují rovnoběžně s podélnou osou cévy (ačkoli se z důvodu viskozity pohybují jinou rychlostí). Tento typ proudění je výhodný z několika důvodů. Předně průtok je přímo úměrný tlakovému gradientu v kapalině. Další výhodou je, že jednotlivé složky krve spolu tolik nekolidují, stejně tak nedochází k úderům víru na stěny cévy, tudíž nedochází k mechanickému poškození krve a cév.

Za určitých podmínek přechází laminární proudění na turbulentní. Tento typ proudění je charakteristický tím, že molekuly se nepohybují po rovnoběžných drahách, naopak, mohou se pohybovat všemi směry. Průtok krve již není přímo úměrný tlakovému gradientu, ale spíše jeho druhé odmocnině [3]. Tudíž na dvojnásobné zvýšení průtoku je potřeba tlak zvýšit čtyřikrát. To představuje zbytečnou zátěž pro celý organismus.

Zda bude proudění spíše laminární nebo spíše turbulentní se dá zjistit pomocí Reynoldsova čísla. Jedná se o bezrozměrnou veličinu, která se vypočítá následujícím způsobem [1]:

$$Re = \frac{v_s \cdot D \cdot \rho}{\mu} \quad (3.5)$$

kde v_s je průměrná rychlost proudění [m/s], D je průměr cévy [m], ρ je hustota krve [kg/m³], μ je dynamická viskozita krve [Pa/s]

Z parametrů, které ovlivňují Reynoldsovo číslo může organismus ovlivňovat jen průměr cévy a rychlost proudění. Jako kritická hodnota Reynoldsova čísla se nejčastěji udává $Re=2320$. Do této hranice lze považovat proudění za laminární. Pro hodnoty Reynoldsova čísla větší než 2320 a menší než 4000 se hovoří o tzv. přechodové oblasti, kdy proudění není čistě laminární, tvoří se v něm víry, ale ještě se nedá považovat za turbulentní proudění. Pokud Reynoldsovo číslo přesáhne 4000, dá se již mluvit o turbulentním proudění. V lidském těle dochází k turbulentnímu proudění ve velkých cévách, kdy krev teče vysokou rychlostí, popřípadě se může vyskytnout v cévách postižených aterosklérozou, kdy se do stěny cévy ukládají tukové látky, což vyvolá zúžení cévy, zvýšení rychlosti průtoku a vznik vírů v toku.

3.4.2 Fyzikální vlastnosti krve

Na plnou krev je možno z hlediska dynamiky kapalin nahlížet jako na ne-newtonovskou kapalinu, a to zejména kvůli dynamické viskozitě krve.

Viskozita představuje odpor, kterým kapalina působí proti síle snažící se ji uvést do pohybu. Jak bylo vysvětleno v předchozí podkapitole, lze předpokládat, že proudění krve v cévách má laminární charakter, to znamená že krev se pohybuje v soustředných kruhových vrstvách. Jednotlivé vrstvy se však pohybují různou rychlostí, vzniká mezi nimi tření. Pokud toto tření vztáhneme na jednotku plochy, dostaneme smykové napětí. Rozdíl rychlosti sousedních vrstev potom představuje smyková rychlost. Viskozitu kapalin definuje vztah:

$$\text{viskozita} = \text{smykové napětí} / \text{smyková rychlost} \quad (3.6)$$

Pro newtonovské kapaliny platí, že viskozita je konstantní. Pro ne-newtonovské kapaliny tento předpoklad nelze přijmout a musíme uvažovat viskozitu v určitém rozpětí.

Z hlediska stavby modelu nás u krve zajímá především její hustota (která ovlivňuje setrvačnost toku) a viskozita. V následující tabulce jsou porovnány tyto vlastnosti krve s vodou:



	Krev	Voda při 20°C
Hustota [kg/m ³]	1060	998,2
Dynamická viskozita [Pa/s]	(3-4)·10 ⁻³	1·10 ⁻³

Tabulka 3.3: Vlastnosti krve

Jak je vidět, hustota krve je podobná hustotě vody, nicméně dynamická viskozita je třikrát až čtyřikrát větší. Přesto v našem modelu budeme jako medium používat převážně vodu.

3.5 Regulační mechanismy kardiovaskulárního systému

Nároky jednotlivých orgánů a tkání na zásobování krví se velice liší a výrazně se mění v závislosti na aktuálním vytížení daného orgánu (tkáně). Kardiovaskulární systém musí zařídit dostatečnou perfuzi orgánů, ale zároveň musí udržet svojí základní funkci, kterou je průtok krve cévami. Průtok krve cévou (nebo cévním systémem) lze popsat analogií Ohmova zákona takto:

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \quad (3.7)$$

kde Q je tok krve cévou [m^3/s], ΔP je rozdíl tlaků na začátku a konci cévy [Pa], R je periferní odpor, který céva klade toku krve [$Pa \cdot s/m^3$]

Je tedy jasné, že tlak a tok krve a odpor cév na sobě závisí a změna jednoho parametru vyvolá změnu ostatních. Z těchto tří parametrů mohou řídicí mechanismy kardiovaskulárního systému přímo ovlivnit tok, a to zvýšením (minutového) srdečního výdeje, a odpor cév. Srdeční výdej lze změnit srdečním tepem či změnou tepového objemu (nebo kombinací obého), odpor cév potom jejich konstrikcí či dilatací. Regulační mechanismy můžeme z hlediska jejich působení rozdělit na místní a systémové [3].

3.5.1 Místní regulační mechanismy

Místní regulační mechanismy (často označovány jako autoregulační mechanismy) mají na starosti především zajištění dostatečné perfuze tkáně podle jejích aktuálních metabolických požadavků, a dále udržení laminárního profilu a konstantního objemu toku krve při změnách tlaku krve. Mezi místní mechanismy patří myogenní autoregulace, endotelová regulace a metabolická regulace.

Myogenní autoregulace spočívá v kontrakci hladké svaloviny cévy při zvýšení krevního tlaku (naopak, relaxaci při snížení tlaku). Kontrakce hladké svaloviny vede ke zmenšení průřezu cévy a tím zvýšení jejího odporu (relaxace naopak odpor snižuje). Z rovnice 3.7 potom vyplývá, že při odpovídající změně odporu cévy při změně tlakového gradientu zůstane průtok cévou stejný.

Endotelová regulace je založena na sekreci oxidu dusnatého (NO) endotelem při zvýšení rychlosti proudění krve v cévě. Oxid dusnatý má vazodilatační účinek. Zvětšením průřezu plochy, kterou krev protéká, se sníží její rychlost. Tato reakce má za cíl zabránit vzniku turbulentního proudění, které by mohlo mechanicky poškodit endotel. Tento jev popisuje



rovnice kontinuity:

$$\frac{v_1}{v_2} = \frac{S_2}{S_1} \quad (3.8)$$

kde v_1 , respektive v_2 , je rychlost toku v trubici o ploše průřezu S_1 , respektive S_2

Metabolické regulační mechanismy jsou založeny na změně koncentrace různých látek z důvodu zvýšeného metabolismu orgánu. Pokud v cévách daného orgánu klesne koncentrace kyslíku nebo stoupne koncentrace oxidu uhličitého či jiných metabolických produktů, způsobí to vazodilataci cév a tím i zvýšení perfuze orgánu.

3.5.2 Systémové regulační mechanismy

Systémové regulační mechanismy řídí celkový periferní odpor a minutový srdeční výdej srdce tak, aby byl zachován tlakový gradient nutný pro tok krve v cévách. Z hlediska rychlosti a doby trvání účinku je dělíme na rychlé (krátkodobé) a pomalé (dlouhodobé). Mezi rychlé regulační mechanismy patří především baroreflex a hormonální systémy adrenalin-noradrenalin a renin-angiotenzin.

Baroreflex (jak název napovídá) je vyvolán změnou tlaku krve. Nejvíce baroreceptorů je uloženo ve velkých tepnách, především aortálním oblouku. Tyto receptory vysílají do center v mozkovém kmeni signál, jehož frekvence závisí na tlaku krve. Zvýší-li se krevní tlak, zvýší se i frekvence signálu. To vyvolá odpověď těchto center ve formě snížení tepové frekvence, snížení tepového objemu a vazodilatace, čímž krevní tlak opět klesne.

Adrenalin a noradrenalin patří mezi hormony vylučované dření nadledvinek (katecholaminy), které ovlivňují jak tonus cév, tak činnost srdce. Reakce cév a srdce na tyto hormony je však poměrně složitá, neboť receptory na ně reagující jsou dva (alfa a beta), přičemž každý má ještě dva podtypy (alfa₁, alfa₂, beta₁, beta₂). Aktivace alfa receptorů vyvolává vazokonstrikci, aktivace beta receptorů potom vazodilataci. Zatímco na noradrenalin reagují jen alfa receptory, na adrenalin reagují oba receptory. Záleží tedy na koncentraci receptorů v dané cévě, jakým směrem se změni její tonus. Zatímco v některých cévách se vyvolá vazokonstrikce (cévy kůže, trávicí soustavy) v jiných dojde naopak k vazodilataci (kosterní svalstvo). Jednou z funkcí tohoto systému je totiž připravit tělo na svalový výkon. Adrenalin také ovlivňuje činnost srdce, a to tak, aby došlo ke zvýšení minutového výdeje srdečního.

Pomalejším regulačním mechanismem je systém renin-angiotenzin. Hlavní úlohou tohoto systému je zajistit dostatečný tlak krve v ledvinách (tlak krve zde přímo souvisí s efektivitou ledvin při filtraci krve). Poklesne-li tlak krve v ledvinách, uvolní se do krve hormon renin. Ten štěpí angiotenzinogen, uvolňovaný játry, na angiotenzin I, který je dále přeměněn na angiotenzin II (k tomu dochází zejména v plicích). Angiotenzin II má vazokonstrikční účinek, což vede ke zvýšení periferního odporu a tím i zvýšení tlaku krve v ledvinách. Tohoto efektu je dosaženo zhruba po dvaceti minutách. Největší význam má tento systém při celkovém poklesu systémového tlaku, například v důsledku krvácení.

Nejvýznamnějším pomalým regulačním mechanismem je řízení celkového objemu krve v těle, souvisí tedy s řízením objemu vody v těle. Při nízkém tlaku krve dojde ke zvýšení produkce antidiuretického hormonu, čímž vzroste resorpce vody v glomerulech ledvin. Tím se zvětšuje objem krve (respektive krevní plasmy). Antidiuretický hormon má navíc vazokonstrikční účinky. Kombinací těchto faktorů dochází k zvýšení tlaku krve. Naopak, při vyšším tlaku se zvětšuje i filtrační tlak ledvin, čímž dochází k většímu vylučování



vody, omezení sekrece antidiuretického hormonu, snížení objemu krve a poklesu krevního tlaku.

3.6 Hemodynamické parametry

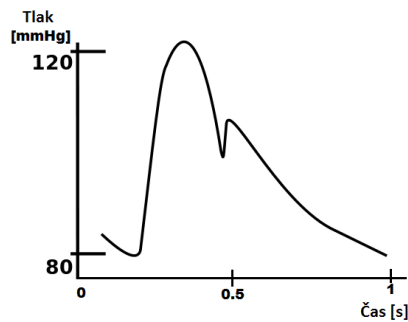
Aktivitu kardiovaskulárního systému provázejí četné projevy, které lze měřit a pozorovat. Tyto projevy lze měřit buď neinvazivně, nebo invazivně. Nejjednodušším neinvazivním měřením je měření tepové frekvence. Dalšími neinvazivními metodami lze měřit elektrickou aktivitu srdce (elektrokardiografie), systolický a diastolický krevní tlak (auskultační či oscilometrická metoda), pomocí sledování srdečních ozev lze pozorovat funkci srdečních chlopní (fonokardiografie), průtok krve danou cévou (sonografie) či prokrvení dané oblasti (pletysmografie), a mnoho dalších.

Invazivními metodami lze zpravidla dosáhnout přesnějších výsledků, ovšem za cenu zásahu do organismu. Invazivní metody zahrnují měření krevního tlaku v jinak nedostupných místech (komorový tlak), dilučními metodami lze měřit srdeční výdej, tepový objem, rychlost proudění, dále lze měřit průtok krve (indukční průtokoměry) a mnoho dalších parametrů.

3.6.1 Tlak krve a jeho měření

Jedním ze základních a relativně snadno měřitelných parametrů kardiovaskulárního systému je krevní tlak na úrovni velkých tepen. Nejrozšířenější metodou neinvazivního měření krevního tlaku je auskultační metoda. Toto měření se provádí pomocí rtuťového manžetového tonometru a fonendoskopu. Rtuť se v tonometru používá proto, že má výrazně vyšší hustotu než krev (přibližně 13,6 krát vyšší, pokud by se tedy používala tekutina s hustou blízkou vody, měl by sloupec tekutiny odpovídající systolickému tlaku výšku 155 cm). Z tohoto důvodu se změřené výsledky uvádějí ve speciální jednotce mmHg (milimetr rtuťového sloupce), která odpovídá přibližně 133,3 Pa.

Měření se nejčastěji provádí na levé brachiální tepně (pažní tepna) přibližně v úrovni srdce. Manžeta tonometru se obtočí okolo paže, následně se zvýší tlak v manžetě výrazně nad očekávaný systolický tlak (200 mmHg). Tím dojde k zaškrcení tepny a zastavení průtoku krve. Následně se tlak manžety snižuje až k místu, kdy opět začne krev tepnou proudit. Protože má ale tepna výrazně snížený průměr, proudění je turbulentní. Víry v proudu se projeví tzv. Korotkovovými zvuky, které se dají zachytit fonendoskopem. Tlak manžety v době, kdy se objeví Korotkovovy zvuky odpovídá systolickému tlaku. Tlak manžety se následně stále snižuje až do chvíle, kdy proudění nabyde své fyziologické laminární podoby. Tím odezní Korotkovovy zvuky, tlak v manžetě tonometru odpovídá diastolickému tlaku.



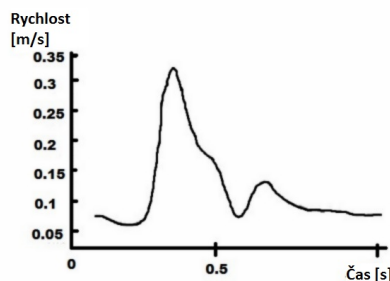
Obrázek 3.6: Typický průběh tlakové křivky měřený na brachiální artérii. Obrázek převzat s úpravami z [14]

Na obrázku výše je znázorněna typická křivka arteriálního tlaku. Dobře viditelný je tzv. dikrotický zářez (tlakový pokles mezi první a druhou vlnou tlakové křivky). Druhá vlna následující za dikrotickým zářezem je způsobena smrštěním tepen, které díky své elasticitě akumulují energii pulsu, kterou následně uvolňují a tím pomáhají k zachování tlakového gradientu v cévě. Tím dochází k toku krve i mimo ejekční fázi srdce.

3.6.2 Průtok krve a jeho měření

Měření průtoku krve cévou již není tak jednoduché. Neinvazivně lze měřit průtok pomocí ultrazvukové sondy za využití Dopplerova efektu. Mechanické vlnění o vysoké frekvenci (ultrazvuk) je vysíláno vysílačem sondy, vlnění se odrazí od měřeného objektu a vrací se zpátky k přijímači sondy. Frekvence přijatého vlnění je však v důsledku pohybu měřeného objektu odlišná od vyslaného zvuku. Z tohoto rozdílu se dá vypočítat rychlost a směr proudících částic v měřené oblasti.

Invazivní způsob měření průtoku krve je možné provést pomocí indukčních průtokoměrů. Ty jsou založeny na principu Faradayova zákona elektromagnetické indukci, podle něhož (zjednodušeně) se v důsledku pohybujícího se vodiče (krev) v homogenním magnetickém poli (vytvářené sondou) bude indukovat elektrické napětí na měřících cívkách sondy. Tyto průtokoměry mají srpkovitý tvar, který jim umožňuje nasazení na danou cévu, ve které si přejeme měřit průtok.



Obrázek 3.7: Typický rychlostní profil toku krve aortou

Vzhledem k tomu, že ultrazvukové i indukční senzory průtoku jsou pro naše účely velmi drahé, nebudeme v našem modelu měřit okamžitý průtok, ale jen průtok průměrný.



3.6.3 Další významné měřené parametry

Různými metodami lze měřit mnoho dalších parametrů kardiovaskulárního systému. V této podkapitole jsou uvedeny jen některé základní. Jak již bylo uvedeno, jednou ze základních měřených veličin je krevní tlak. Je možno měřit systolický (SP) a diastolický (DP) tlak, ze kterých je možné odvodit další parametry jako pulsní tlak (PP) a střední arteriální tlak (MAP). Pulsní tlak představuje rozdíl mezi tlakem systolickým a diastolickým:

$$PP = SP - DP \quad (3.9)$$

Střední arteriální tlak lze vypočítat několika způsoby, například jako:

$$MAP = \frac{SP + 2DP}{3} \quad (3.10)$$

$$MAP = (CO \cdot SVR) + CVP \quad (3.11)$$

kde CO je srdeční výdej (*cardiac output*), SVR je odpor systémových cév (*systemic vascular resistance*), CVP je centrální žilní tlak (*central venous pressure*)

Srdeční výdej (CO) představuje celkové množství krve, které srdce vypumpuje za jednu minutu. Závisí na tepovém objemu (SV) a tepové frekvenci (HR):

$$CO = SV \cdot HR \quad (3.12)$$

kde CO je srdeční výdej [l/min], SV je tepový objem [l] a HR je tepová frekvence [min^{-1}]

V klidovém stavu se jedná přibližně o 5 litrů za minutu, tedy celý objem krve v lidském těle. V případě potřeby ale může výrazně vzrůst (až pětkrát), a to především kvůli zvýšení tepové frekvence, ale i tepového objemu.

Srdeční výdej se bude samozřejmě lišit v závislosti na rozměrech lidského těla. Normalizovaný parametr se nazývá srdeční index (CI), a jedná se o srdeční výdej vztahovaný k rozměrům člověka (udáném pomocí celkové plochy těla BSA):

$$CI = \frac{CO}{BSA} \quad (3.13)$$

kde CI je srdeční index [$l/min^{-1} \cdot m^2$], CO je srdeční výdej [l/min] a BSA je celková plocha těla [m^2]

Celkovou plochu těla lze vypočítat empiricky například pomocí Mostellerovy rovnice:

$$BSA = \sqrt{\left(\frac{h \cdot m}{3600}\right)} \quad (3.14)$$

kde BSA je celková plocha těla [m^2], h je výška člověka [m], m je tělesná hmotnost [kg]

Dalším zajímavým parametrem je celkový odpor periférií (TPR). Ten lze změřit pomocí modifikovaného Ohmova zákona:

$$TPR = \frac{MAP - CVP}{CO} \quad (3.15)$$

kde TPR je celkový odpor periférií [$mmHg \cdot min / l$], $MAP - CVP$ je rozdíl středního arteriálního tlaku a centrálního žilního tlaku [$mmHg$], CO je srdeční výdej [l/min]

Kapitola 4

Teorie modelování kardiovaskulárního systému

Tato kapitola slouží jako stručný úvod do problematiky modelování, především pak kardiovaskulárního systému. Naleznete zde stručný úvod do teorie modelování, popis problémů spojený s modelováním biologických soustav a krátké shrnutí existujících modelů.

4.1 Úvod do teorie modelování

Na začátek je vhodné definovat několik pojmů a obecný postup modelování. Základem pro modelování je reálný objekt (systém). Tento reálný objekt (ať už je to orgánová soustava, přístroj, počasí) bývá zpravidla složitý, sestává se z mnoha prvků, které se vzájemně ovlivňují, chování objektu bývá do jisté míry závislé na okolí a na čase. Všechny vztahy, které ovlivňují chování tohoto systému, nemusí být známy, nebo mohou být velice komplexní. Modelování si klade za cíl vytvořit jednodušší systém, na kterém lze studovat požadované vlastnosti a z jeho chování vyvozovat závěry o původním systému - model¹.

Model je systém, skládající se ze známých prvků a vazeb mezi nimi, který se svým chováním blíží danému reálnému systému, respektive pro nás zajímavé části chování reálného systému. Z principu věci vyplývá, že model nebude nikdy přesnou reprezentací původního systému. Kvalita modelu se tedy neposuzuje podle toho, jak věrně kopíruje původní systém, ale podle toho jak je pro nás užitečný a jaké nám přináší nové poznatky o původním systému. Míru toho, jak je pro nás model užitečný, nazýváme platností modelu. Podle [8] Rozlišujeme tři stupně platnosti modelu:

- Replikační platnost. Model generuje stejná data jako reálný systém dosud.
- Predikční platnost. Model generuje správná data dříve, než reálný systém.
- Strukturální platnost. Model generuje stejná data jako reálný systém, navíc ale tato data generuje stejným způsobem, jako reálný systém.

Modelovat lze i systém, u kterého neznáme vnitřní strukturu. V tomto případě bereme modelovaný systém jako blackbox, který přijímá vstupní data a vrací data výstupní. Pakliže data generovaná modelem se blíží datům generovaným reálným systémem, lze vytvořit hypotézu o vnitřní struktuře původního systému.

¹Slovo model může v češtině označovat i repliku reálného objektu, který je se svým vzorem takřka identický a slouží například pro destruktivní zkoušky. Tento význam však v tomto textu není uvažován



4.1.1 Popis modelu

Model lze popsat dvěma způsoby, a to formálně či neformálně. Neformální popis může být v přirozeném jazyce, může to být blokové schéma, či kombinace obojího. Neformální popis obsahuje výčet prvků, ze kterých se skládá model, z popisu proměnných veličin, které se k jednotlivým prvkům vážou, z definice parametrů (obvykle konstantní charakteristiky prvků), z definice vazeb mezi prvky, tedy pravidel, podle kterých se prvky navzájem ovlivňují, a z předpokládaných počátečních podmínek. Pro výběr prvků, proměnných, parametrů a počátečních podmínek neexistují žádná jednotná pravidla. Obecně se dá přístup k jejich výběru rozdělit na deduktivní a induktivní. Deduktivní přístup je založen na znalosti obecně platných zákonitostí daných jevů, uplatní se tedy u modelování jevů, jejichž podstata je známá a u kterých víme, že se chovají podle daných pravidel. Induktivní přístup se potom uplatňuje u jevů, které nejsou popsány známými zákony (tento případ je u biologických systému nejčastější).

Formální popis využívá různých matematických prostředků, je vždy jednoznačný, konzistentní a úplný.

4.1.2 Obecný postupy modelování

Obecně postup modelování podle [8] závisí na tom, zda modelujeme již teoreticky popsany systém či vycházíme z naměřených dat, na tom, zda struktura modelu odpovídá struktuře reálného systému a na rozsahu modelu. Podle zvoleného postupu potom dělíme modely na:

- Apriorní a aposteriorní. Apriorní (teoretický) model vychází ze znalosti teoretického fungování systému a je sestaven na základě předpokládaného způsobu generování výsledných dat. Aposteriorní (empirický) model vychází z naměřených dat při známém vstupu, tedy bez znalosti vnitřní struktury systému. Aposteriorní model musí generovat data co nejvěrnější datům naměřeným.
- Popisné a mechanistické. Popisný model je složen z prvků, jejichž parametry a proměnné nemají vztah k reálnému systému, nicméně model generuje správná data. Mechanistický model je složen z prvků, jejichž parametry a proměnné odpovídají reálnému systému, tudíž výstupní data modelu jsou generována obdobným způsobem, jako v reálném systému.
- Redukovaný a rozsáhlý. Redukované modely popisují co nejúsporněji reálný systém. Rozsáhlé modely zahrnují i další charakteristiky reálného systému. Rozsáhlé modely mohou přispět k vytváření nových hypotéz o chování reálného systému. Nicméně model musí být maximálně tak složitý, aby bylo možné interpretovat a pochopit jeho výsledky, popsat jeho vztah k reálnému systému, a aby bylo vůbec možné (nebo ekonomicky výhodné) daný model sestavit.

4.1.3 Kompartimentová analýza

Ačkoli neexistuje jednotný návod jak vytvořit (ať už formální nebo neformální) model, jedna metoda přesto dosti zautomatizovala postup tvoření modelu. Jedná se o kompartmentovou analýzu. Tato metoda spočívá v rozkladu modelovaného systému na kompart-



menty, určení vztahů mezi nimi (často označované jako kanály) a definování počátečních podmínek.

Kompartment je určitá (konceptní) oblast modelovaného systému, kterou je možno popsat určitými fyzikálními veličinami (například objemem, koncentrací látek, tlakem....). Předpokládá se, že veškeré fyzikální vlastnosti jsou uvnitř kompartmentu uniformní. Například pokud se v kompartmentu nachází směs látek, je koncentrace těchto látek všude stejná. Pokud se koncentrace látek v kompartmentu mění, mění se stejně v celém objemu ve stejném čase. Vstup kompartmentu je pomyslný bod, skrz který může sledovaná veličina do kompartmentu vstupovat (ať už z okolí, jiných kompartmentů, nebo syntézou uvnitř kompartmentu). Obdobně výstup představuje místo, kudy sledovaná veličina kompartment opouští (do okolí, jiného kompartmentu, nebo přeměnou v jiné látky).

I jedním kompartmentem se vstupy a výstupy do okolí se dají modelovat určité systémy, ale častěji se konstruuují multikompartmentové modely. Tyto modely jsou propojeny kanály, kterými se kompartmenty navzájem ovlivňují. Kanály slouží pouze pro spojení kompartmentů, nemají žádný objem ani jiné vlastnosti.

Výsledkem kompartmentové analýzy je kompartmentový model, jenž se dá zcela popsat obyčejnými diferenciálními rovnicemi (ODE). Pro řešení těchto rovnic je ještě nutné definovat počáteční podmínky. Pokud přijmeme předpoklad, že model není spojitý, ale diskrétní (tzn. že existuje jen v přesně definovaných časových bodech), přechází diferenciální rovnice v rovnice diferenční.

4.2 Specifika biologických systémů

Biologické systémy se vyznačují několika specifickými vlastnostmi, které je potřeba při modelování mít na paměti. Především se často jedná o rozsáhlé systémy se složitou strukturou, které obsahují mnoho proměnných, přičemž vztahy mezi jednotlivými proměnnými ani nemusí být známy. Z důvodu mnoha zpětných vazeb a regulačních mechanismů není často závislost mezi jednotlivými proměnnými lineární. Biologické systémy se také vyznačují velkou interindividuální a intraindividuální variabilitou. Interindividuální variabilita znamená, že stejný systém se mezi jednotlivými jedinci populace bude chovat jinak (například krevní tlak dvou různých lidí bude jiný). Intraindividuální variabilita pak znamená, že stejný systém se bude u stejného jedince chovat jinak v závislosti na čase (například krevní tlak jedince bude jiný ráno a večer).

4.3 Modely kardiovaskulární soustavy

Jelikož je kardiovaskulární systém jedním z primárních systémů lidského těla, je mu všeobecně věnována velká pozornost, a to i na poli modelování. Za zmínku stojí především tzv. Mock Circulatory Loop - MCL. Tyto modely (ať už fyzické nebo počítačové, např [10] nebo [11]) se vesměs soustředí na modelování hlavních hemodynamických parametrů jako je (minutový) srdeční výdej, systolický a diastolický arteriální tlak, centrální venózní tlak a fyziologický průtok krve hlavními cévami. Jejich hlavním cílem bývá demonstrovat vzájemné závislosti hemodynamických parametrů nebo testovat a kalibrovat přístroje ovlivňující nebo nahrazující práci srdce, jako jsou umělé chlopně, komorové asistenční přístroje (VAD) či totální srdeční náhrady (TAH).

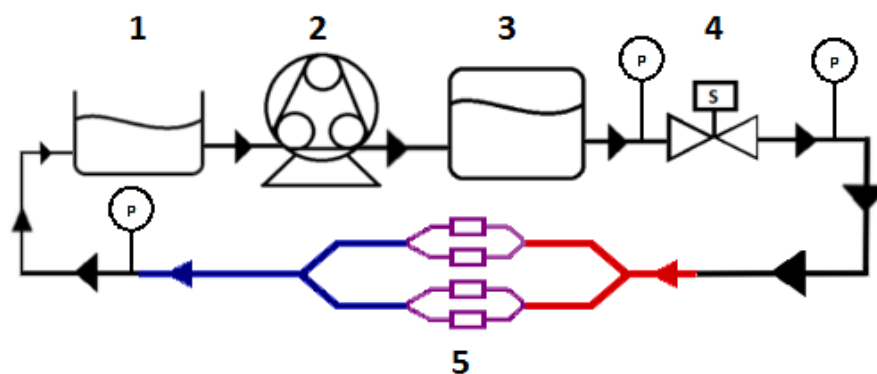


Pro tyto modely je typické, že sdružují jednotlivé cévy do funkčních bloků, často je právě celá mikrocirkulace nahrazena jedním blokem s danou resistencí a compliencí. Tento přístup však není pro náš model přijatelný, neboť nás zajímá distribuce a disperze krve ve velmi malých cévách, tudíž v našem případě bude cévní řečiště modelováno rozvětveným stromem složeným z hadiček s postupně se snižujícími průměry.

Kapitola 5

Výsledný model kardiovaskulárního systému

Sestavený model kardiovaskulární soustavy lze rozdělit na několik částí, konkrétně na část mechanickou, část elektronickou a část softwarovou. Mechanická část se skládá z peristaltického čerpadla, pohánějícího tekutinu v řečišti, z kompenzační nádoby s elektromagnetickým ventilem, vyrovnávající tok a simulující činnost srdce, z cévního řečiště a z rezervoáru pro kolující tekutinu. Elektronická část zahrnuje použité tlakové senzory, zdroj napájení a řídicí a měřicí obvody. Software potom obstarává samotné řízení modelu a sběr dat. Celkové schéma je zobrazeno na následujícím obrázku:



Obrázek 5.1: Schéma vytvořeného modelu: 1 - Zásobník tekutiny; 2 - Pumpa; 3 - Kompenzační nádoba; 4 - Ventil; 5 - Cévní řečiště; P - tlakoměr

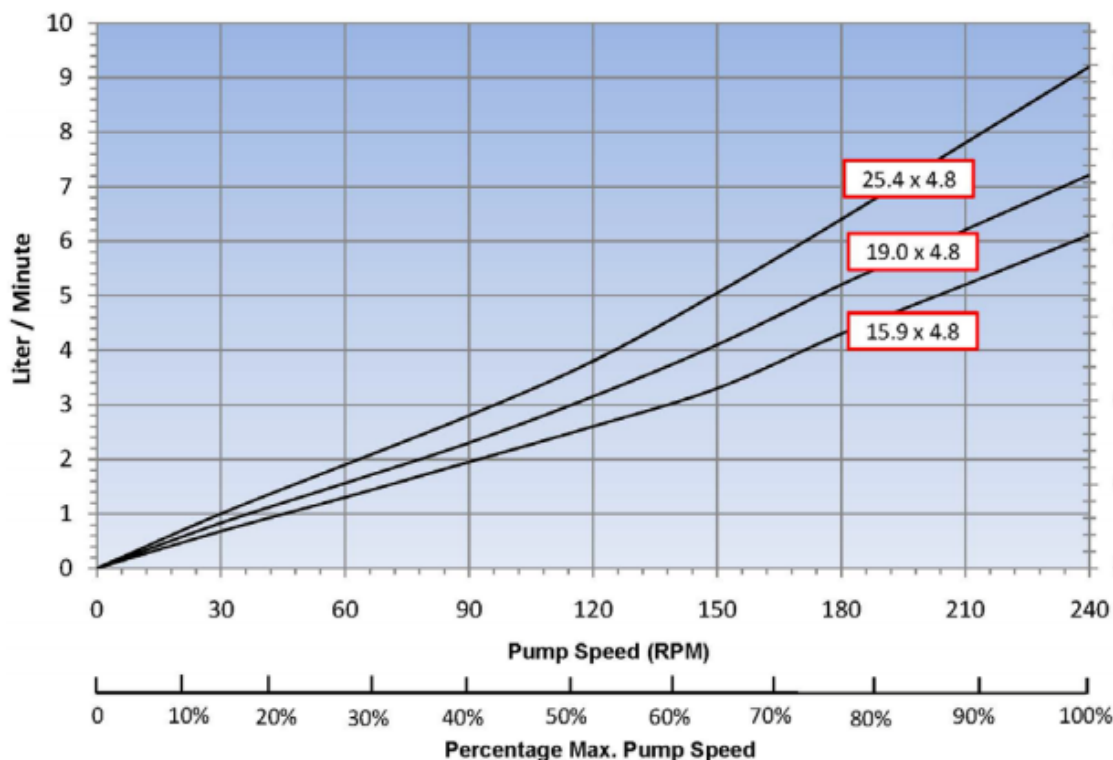
5.1 Čerpadlo

Pro pohánění kapaliny je v modelu použito peristaltické čerpadlo. Tento typ čerpadla se skládá z rotoru osazeného přítlačnými válci, elastické trubice a kruhovitěho pevného bloku. Elastická trubice je vsazena mezi válečky rotoru a pevnou stěnu. Otáčením rotoru dochází k okluzi trubice v místě přítlaku, tím je kapalina před válcem hnána ve směru rotace a dále z čerpadla ven. Po uvolnění přítlaku se trubice vrátí do původního stavu, čímž se v trubici vyvolá podtlak a dojde k nasátí kapaliny z rezervoáru.

Peristaltické čerpadlo je samonasávací a poskytuje výbornou kontrolu čerpaného objemu, neboť počet otáček přesně odpovídá přečerpanému objemu (viz obrázek 5.2). Navíc nedochází ke styku čerpané kapaliny a složitějších částí čerpadla, protože kapalina je zcela uzavřena ve snadno vyměnitelné a relativně levné trubici. To snižuje náklady spojené s údržbou čerpadla. Pro budoucí účely našeho modelu to pak znamená, že jako analogie krve je možné použít i jiné tekutiny, než jen čisté vody.

V našem modelu je použito čerpadlo **Verderflex Smart S40** se šesti přítlačnými válci. Toto čerpadlo je vybaveno rozhraním pro ovládání externími signály. Pro naše účely je využit logický signál pro okamžité spuštění/zastavení čerpadla a napěťový signál 0-10V, který řídí počet otáček za minutu (tudíž i přesně stanovuje čerpaný objem). Čerpadlo je napájeno z rozvodné sítě.

Trubice čerpadla je z materiálu Verderprene, který poskytuje vysokou mechanickou a chemickou odolnost, s tloušťkou stěny 4,8 mm a celkovým průměrem 19,0 mm. Na níže uvedeném obrázku je uvedena závislost dodávaného průtoku čerpadla na počtu otáček čerpadla:



Obrázek 5.2: Závislost průtoku čerpadla na počtu jeho otáček. Pro náš případ platí křivka s rozměry 19,0x4,8. Obrázek převzat z manuálu čerpadla.



Vytvořený model má sloužit ke studiu kontinuálního a pulsatilního proudění tekutiny v cévním řečišti. K tomu však nelze použít samotné čerpadlo, neboť neposkytuje kontinuální tok ani konstantní tlak. Dalším problémem, který by hrozil při napojení výstupu čerpadla přímo na elektromagnetický ventil, simulující srdeční chlopeň, je efekt vodního kladiva. Tento jev nastává v situaci, kdy se proudící tekutině rychle do cesty postaví překážka (zavřený ventil). Proudící voda má totiž velkou inertanci, snaží se zůstat v pohybu. Tato kinetická energie se musí někde vybit, a pokud by se vybíjela o ventil, mohlo by dojít k jeho poškození. Proto je mezi výstup čerpadla a ventil vřazena kompenzační nádoba.

5.2 Kompenzační nádoba s elektromagnetickým ventilem

Kompenzační nádoba s elektromagnetickým ventilem plní trojí funkci v našem systému. První je zabránění vzniku efektu vodního kladiva. Druhou je vyhlazení kmitajícího výstupu čerpadla a přeměna tohoto proudění na proudění pulsatilní nebo kontinuální. Třetí je potom role akumulátoru energie dodávané čerpadlem, která se uvolní při otevření ventilu (systola) a hromadí při zavření ventilu (diastola). Všechny tyto role jsou způsobené jevem známým jak **windkessel** efekt (z němčiny, doslova efekt větrného kotle). Tento jev nastává v situaci, kdy je do uzavřené nádoby naplněné stlačitelným plynem pulsatilně vháněna nestlačitelná tekutina. Plyn v sobě akumuluje energii pulsací, kterou v opačné fázi uvolňuje. Z nádoby potom tekutina proudí kontinuálně. Podobný efekt (i když v menší míře) nastává i v tepnách kardiovaskulárního systému, konkrétně v pružnickových tepnách, kde energie pulsů není akumulována plynem, ale elastickou stěnou tepny, čímž dochází k postupné přeměně pulsatilního proudění v arteriích a arteriolách na kontinuální proudění v kapilárách.

5.2.1 Kompenzační nádoba

Jako samotná kompenzační nádoba slouží uzavřený plastový kanystr se dvěma kohouty pro vtok a výtok kapaliny. Tento kanystr je z části naplněn vodou, z části vzduchem. Kanystr je označen certifikátem UN 3H1/Y/120, který zaručuje (mimo jiné) to, že kanystr byl testován na vnitřní přetlak o hodně 120 kPa (přibližně 900 torr). Vzhledem k tomu, že tlak tekutin v nádobě dosahuje maximálně 33 kPa (přibližně 250 torr), lze předpokládat, že nehrozí exploze nádoby. Pro monitorování tlaku v nádobě je za její výstup zařazen tlakový senzor.

5.2.2 Elektromagnetický ventil

Elektromagnetický ventil je zásadní pro vytvoření pulsatilního toku v našem modelu. Použit je ventil s následujícími parametry:

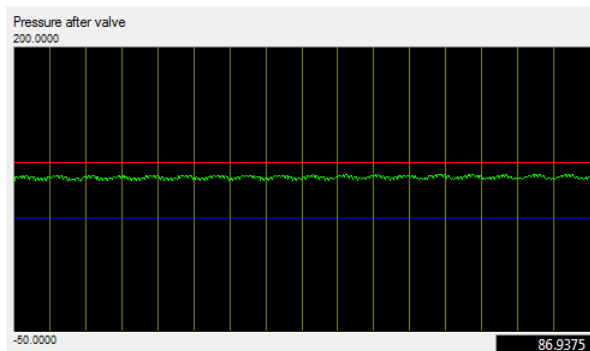


Napájení	12V DC
Průměr ústí	1/2"
Pracovní tlak	0-7500 mmHg
Další vlastnosti	bez napětí zavřený, bez minimálního tlaku

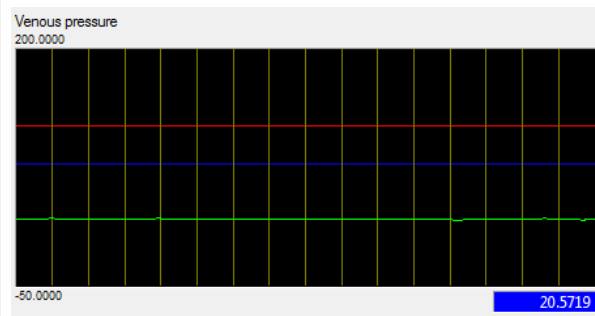
Tabulka 5.1: Parametry elektromagnetického ventilu

Pro naše účely je důležité, že ventil nepotřebuje pro otevření žádný minimální tlak. Doba otevření/zavření ventilu se pohybuje v řádu desítek milisekund, což je také dostačující. Další výhodou je, že bez napětí je ventil zavřený. V případě poruchy se tedy nemůže stát, že ventil nepůjde zavřít.

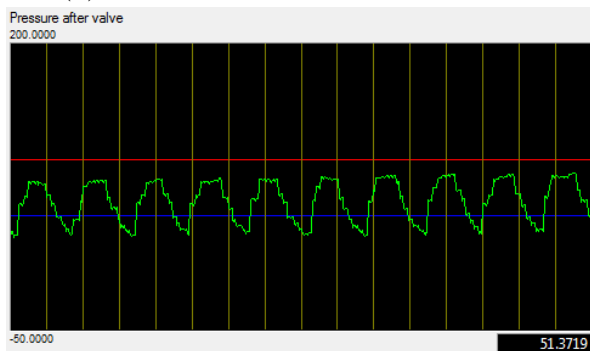
Čerpadlo, kompenzační nádoba a elektromagnetický ventil simulují dohromady funkci srdce. Výstupem této části je kontinuální nebo pulsatilní tok, jehož tlaková složka vypadá takto:



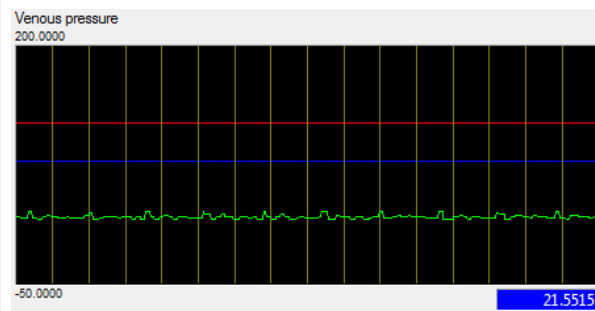
(a) Arteriální tlak pro kontinuální tok



(b) Venózní tlak pro kontinuální tok



(c) Arteriální tlak pro pulsatilní tok

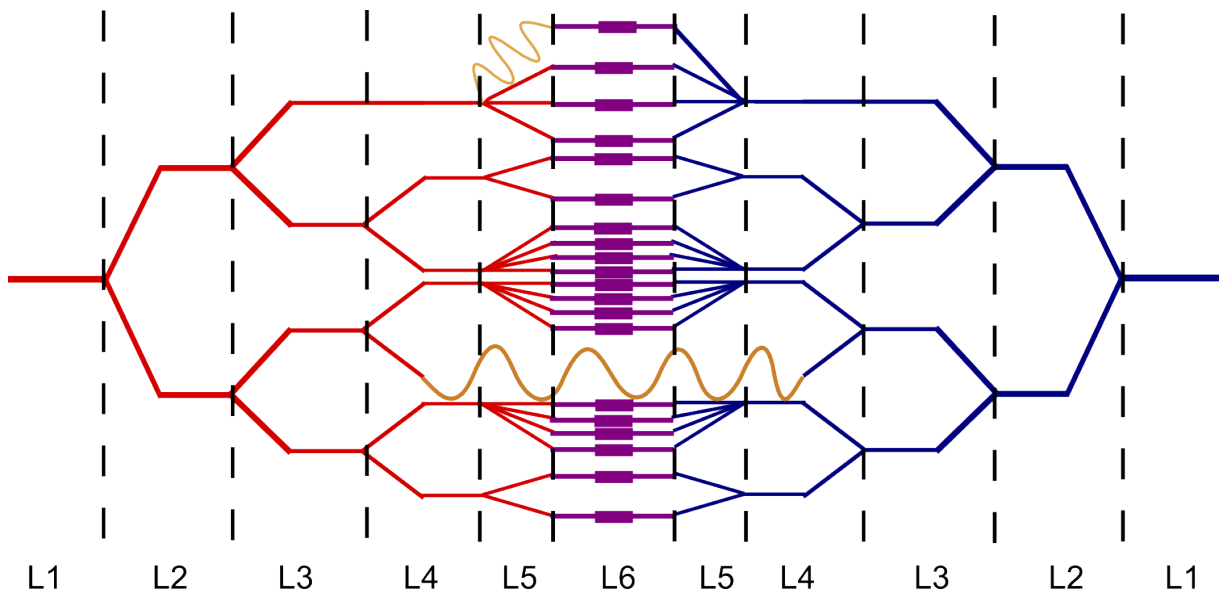


(d) Venózní tlak pro pulsatilní tok

Z počátku vývoje modelu se stále vyskytoval problém, který neumožňoval generovat zcela vyhlazený tok. Tento problém byl způsoben samotným čerpadlem, které se při práci (především při vysokých otáčkách) dosti chvěje. Toto chvění se přenášelo na kompenzační nádobu a následně na celý model. Tento jev byl odstraněn výměnou trubice spojující čerpadlo a kompenzační nádobu, respektive výrazným prodloužením její délky, a to z 50 cm na 250 cm.

5.3 Cévní řečiště

K modelování cévního řečiště jsou použity silikonové hadičky různých průměrů, plastové spojky, spojky vyrobené ze speciálního teplem tvrditelného polymeru (hmota FIMO) a odporové prvky vlastní výroby. Silikonové hadičky jsou několikanásobně dražší než hadičky z PVC obdobných rozměrů, ale mají výrazně větší elasticitu čímž se více blíží fyziologickým cévám. Řečiště je větveno do páté úrovně, šestou úroveň pak představují odporové prvky. Průměr hadičky na nejnižší úrovni je 2 mm, nedostáváme se tedy až na úroveň kapilár. Nicméně proudění v kapilárách je převážně kontinuální, tudíž pro nás nemá až takový smysl. Důležitější je pro nás odpor kapilár, který je částečně simulován speciálním odporovým prvkem. Schéma vytvořeného cévního řečiště vypadá takto:



Obrázek 5.4: Schéma větvení řečiště, neodpovídá přesné geometrii výsledného modelu. Červeně - arteriální část; fialově - kapilární odpor; modře - venózní část; béžově - měřicí okruhy

Celkový objem cévního řečiště je přibližně 300 ml. Čerpadlo je nastaveno tak, aby tento objem přečerpalo za jednu minutu. Vycházíme přitom z reálného kardiovaskulárního systému, kdy srdce v klidu přečerpá (přibližně) 5 l/min, což je (přibližně) objem krve v těle.

5.3.1 Použité hadičky

Pro arteriální a venózní část řečiště jsou použity stejné hadičky stejných vlastností. Pro jednotlivé úrovně větvení (viz obrázek 5.4) jsou zvoleny následující délky a průměry hadiček:



Úroveň	Vnitřní průměr/ vnější [mm]	Průměrná délka [cm]	Počet hadiček v úrovni
L1	10/15	90	1
L2	8/12	50	2
L3	6/9	20	4
L4	4/6	10	7
L5	2/4	5	19

Tabulka 5.2: Parametry použitých hadiček pro jednotlivé úrovně

V modelu jsou také zařazeny dva měřící okruhy (pro měření rychlosti pohybu vložené kuličky). Tyto okruhy jsou na obrázku 5.4 zobrazeny béžovou barvou. Parametry těchto hadiček jsou:

Úroveň	Vnitřní průměr/ vnější průměr [mm]	Délka [cm]
L4	4/6	150
L5	2/4	60

Tabulka 5.3: Parametry hadiček použitých v měřících okruzích

5.3.2 Použité spojky

Ke spojování hadiček různých průměrů jsou použity standardní přímé kuželovité polypropylenové redukční spojky. Pro větvení systému jsou použity standardní polypropylenové spojky typu „y“ a také spojky vlastní výroby typu „dvojitě ypsilon“. Tyto vlastní spojky jsou vyrobeny z polymerové teplem tvrditelné hmoty, a byly navrženy tak, aby přítok z jedné hadičky o vnitřním průměru 4 mm byl distribuován do čtyř větví o průměru 2 mm.



Obrázek 5.5: Příklad spojky typu „dvojitě ypsilon“

5.3.3 Odporový prvek

Odporový prvek do jisté míry simuluje odpor kapilár. Je vyroben ze silikonové trubičky, ve které je umístěn malý kousek obyčejné houbičky na mytí nádobí. Se zbytkem řečiště je tento prvek spojen vlastními spojkami. Zařazením těchto odporů do modelu se povedlo zvýšit diastolický tlak v pulsatilním módu o 15 mmHg a také se zabránilo zpětnému proudění. Samotný odporový prvek je zobrazen na následující fotografii:



Obrázek 5.6: Odporový prvek

5.4 Senzory

V našem modelu jsou využity jen senzory tlaku. Zcela jistě by bylo vhodné použít i senzory průtoku, problém je však v jejich ceně. Turbínkové a vrtulkové průtokoměry jsou relativně levné (v řádu tisíců korun), ale pro naše měření skoro nepoužitelné, neboť turbínka má relativně velkou setrvačnost. Ideální by bylo použít ultrazvukový snímač průtoku, ale u něj je problém vysoká pořizovací cena (v řádu desetitisíců). Proto nakonec od přímého měření průtoku bylo upuštěno a přešlo se jen k nepřímým metodám měření průtoku.

5.4.1 Senzory tlaku

K měření tlaku se využívají dva typy senzorů. Prvním je snímač tlaku s keramickou měřicí membránou od firmy Cressto (kód výrobku TM G617A3F), který měří relativní přetlak vzhledem k atmosféře. Tento senzor je napájen stejnosměrným napětím o hodnotě 12 V. Výstupem senzoru je proudový signál v rozsahu 4 - 20 mA. Převodní funkce senzoru je:

$$P_{Pa} = \frac{(2500 \cdot I - 10000)}{133,32} \quad (5.1)$$

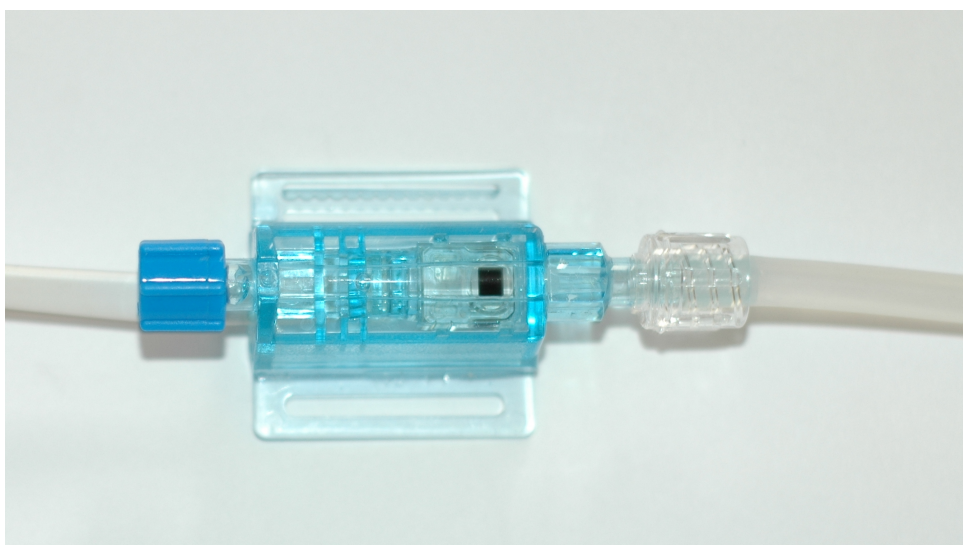
kde P_{mmHg} je tlak [mmHg], I je proud [mA]

Senzor se k řečišti připojuje závitem o průměru 1/2", je jej tedy možné připojit jen k patřičně velkým hadicím. Proto jsou tyto senzory využity k měření tlaku uvnitř kompenzační nádoby (senzor umístěn mezi kompenzační nádobu a elektromagnetický ventil) a pro měření arteriálního tlaku (senzor umístěn mezi elektromagnetický ventil a artérii). Napájení i přenos dat probíhá pomocí jedné dvojvodičové linky.



Obrázek 5.7: Tlakový senzor od firmy Cressto

Druhým typem je potom snímač tlaku od firmy Argon Medical Devices (označení výrobku DTX+, TNF-R, řada 682021). Napájen je také stejnosměrným napětím o hodnotě 12 V a vrací rovněž proudový signál. Tento snímač se běžně používá v medicínské praxi. Hlavní výhodou pro náš model je možnost snímač pohodlně připojit i na nižší větve cévního stromu (pomocí hadičky s průměrem 4 mm). V našem systému je využit pro monitorování tlaku ve venózní části řečiště. Druhý senzor je potom možno připojit na libovolné místo v řečišti.



Obrázek 5.8: Tlakový senzor od firmy Argon Medical Devices

5.4.2 Měření průtoku

Jak již bylo zmíněno, není v modelu implementováno přímé měření průtoku. K dispozici byl jeden turbínkový průtokoměr s průměrem měřícího otvoru 1/2". Při implementaci tohoto senzoru v předchozích pracích však bylo zjištěno, že jím nelze měřit okamžitý průtok, neboť setrvačnost turbínky je pro tak malé průtoky příliš velká. Z toho důvodu se přešlo k nepřímé metodě měření průtoku.

Celkový průtok systémem lze měřit pomocí odměrné nádoby umístěné na konec cévního stromu. Na úrovni poslední a předposlední větve cévního stromu (úroveň L5, respektive L4 podle obrázku 5.4) se neměří přímo průtok, ale průměrná rychlost proudění. Toto měření je realizováno pomocí sledování pohybu kuličky v měřící hadičce o známém objemu. Kuličky jsou vyrobeny ze stejného materiálu jako vyrobené spojky. Průměr kuličky je takový, aby kulička vyplnila celý průřez hadičky (a nedocházelo tak k ovlivnění měření případnými víry v proudění a také aby bylo možné zanedbat hustotu kuličky), ale zároveň takový, aby se kulička mohla v hadičce volně pohybovat (a nezvyšovala tak odpor kladený prouděním tekutiny nad únosnou mez). Kuličky jsou znázorněny na následujícím obrázku:



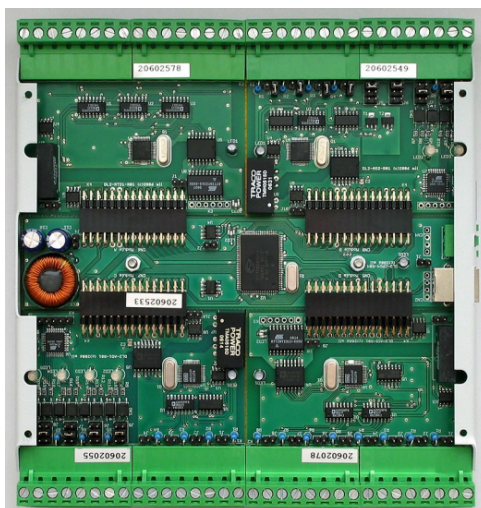
Obrázek 5.9: Kuličky a vzorky hadiček, použité k měření průměrné rychlosti proudící kapaliny

5.5 Řízení modelu a sběr dat

Pro řízení modelu a sběr měřených dat je využito průmyslové vstupně výstupní zařízení DataLab IO4 s USB rozhraním od společnosti Moravské přístroje a.s. Celý model je řízený pomocí aplikace vyvinuté v prostředí Control Web od téže společnosti.

5.5.1 Hardware pro ovládání a sběr dat

DataLab IO4 je průmyslové vstupně výstupní zařízení, skládající se z několika (volitelných) modulů. Výhodou tohoto systému je množství vstupních a výstupních obvodů, velice snadné ovládání, zabudovaná komunikace s počítačem pomocí běžného rozhraní USB, možnost napájení zařízení přes USB a snadné ovládání pomocí aplikací vyvinutých v prostředí Control Web.



Obrázek 5.10: Zařízení DataLab IO4

Použitý systém DataLab IO4 se skládá z centrálního modulu CPU/USB, který obstarává komunikaci s počítačem pomocí USB a napájení celé desky (volitelně mezi napájením z USB nebo z externího zdroje). K tomuto centrálnímu prvku jsou připojeny následující moduly:

- DO1–modul reléových výstupů
- AO1–modul analogových výstupů
- AIO1–modul analogových vstupů/výstupů - v našem modelu nevyužit
- AI3–modul analogových vstupů

DO1 - modul reléových výstupů obsahuje 8 reléových spínacích kontaktů. V našem modelu se využívají dva kanály, jeden pro spínání ventilu, druhý pro spínání čerpadla. Konstrukce reléových spínačů umožňuje spínat stejnosměrné napětí až 30 V při 3 A, což je pro naše účely více než dostačující (používáme 12 V stejnosměrné napětí). Mezní kmitočet cyklu (sepnutí/rozepnutí) je až 50 Hz, což je opět zcela dostačující, neboť maximální frekvence spínání elektromagnetického ventilu (tepová frekvence) je 2 Hz.

AO1 - obsahuje 8 analogových výstupů s 12 bitovým D/A převodníkem. Tyto výstupy mohou pracovat jak v napěťovém (0-10 V), tak v proudovém režimu (4-20 mA). V našem případě je využit jeden napěťový kanál pro ovládání rychlosti čerpadla. Maximální počet otáček čerpadla za minutu je 240. Změna o jednu otáčku za minutu vyžaduje změnu vstupního napěťového signálu o 41,67 mV. Vzhledem k tomu, že jeden krok D/A převodníku odpovídá 2,5 mV, je tento signál pro přesné ovládání čerpadla zcela dostačující.

AI3 je modul 8 analogových vstupů. Tyto vstupy mohou být jak napěťové, tak proudové (nastavení lze provést pro každý kanál samostatně zařazením propojky na desce modulu. Propojka zařadí do vstupu přesný snímací odpor 10 Ω). Vzorkovací frekvence modulu je 50 Hz, která se dále dělí na jednotlivé kanály. V našem případě se využívají 4 kanály pro měření tlaku, ostatní jsou vypnuté, to znamená že vzorkovací frekvence je 12,5 Hz. V modelu se počítá s typickou tepovou frekvencí 1 Hz, navíc nepotřebujeme přesné vyhlazené tlakové křivky, proto je tato vzorkovací frekvence pro nás dostačující. Převod



analogového signálu na číslicový je realizován pomocí 16 bitového sigma-delta převodníku. Každému kanálu lze navíc stanovit vlastní napěťový nebo proudový rozsah. To zajišťuje celkově vysokou přesnost měření.

5.5.2 Software pro ovládání modelu a sběr dat

Aplikace pro ovládání modelu a sběr dat byla vytvořena v prostředí Control Web 6.1. Programový systém Control Web je více než 15 let vyvíjený nástroj, umožňující vývoj aplikací pro kontrolu a řízení průmyslových systémů, vzdálený sběr dat, modelování a simulace a mnoho dalších funkcí. Programování aplikace se dá z velké části označit za grafické programování (podobně jako například vývojové prostředí LabVIEW). Uživatel navrhuje výslednou aplikaci vkládáním virtuálních přístrojů, definováním komunikačních kanálů, konstant a proměnných a vytvářením procedur pro jednotlivé přístroje.

V našem případě byla vyvinuta aplikace pro řízení a sběr dat za využití zařízení DataLab IO. Pro úspěšnou komunikaci s tímto zařízením je potřeba do programu zavést patřičný mapovací (DMF) a parametrický soubor (PAR). Oba soubory jsou součástí systému Control Web. Mapovací soubor definuje vlastnosti ovládaného zařízení a způsob komunikace. Parametrický soubor potom definuje jednotlivé připojené moduly, čísluje jejich kanály, umožňuje vybrat, v jakých jednotkách se bude daný kanál měřit, popřípadě umožňuje některé kanály vypnout. Námi použitý parametrický soubor vypadá následovně:

```
[device]
status_channel = 99

[module_a]
module_type      = AI3
first_input_channel = 110
control_channel  = 120
mode             = 00003333H
unit             = mA

[module_b]
module_type = AO1
first_channel = 200
unit = mV

[module_c]
module_type = DIO1
first_input_channel = 300
first_output_channel = 350

[module_d]
module_type = DO1
first_channel = 400
control_channel = 410
```

Obrázek 5.11: Nastavení parametrického souboru

Význam důležitých klíčových slov je uveden na příkladu modulu analogových vstupů AI3. Klíčové slovo `module_type` definuje o jaký typ modulu se jedná, `first_input_channel` určuje adresu, kde začíná mapování jednotlivých kanálů (v tomto případě má kanál jedna adresu 110, kanál osm adresu 117), `mode` definuje měřicí rozsah kanálů (jedná se o hexadecimální číslo, v našem případě jsou první čtyři kanály vypnuté, zbylé čtyři jsou nastaveny na proudový vstup ± 20 mA), a klíčové slovo `unit` definuje, v jakých jednotkách daný kanál měří (v tomto případě pro všechny kanály nastaveny mA). O dalších možnostech



nastavení parametrického souboru se nemá cenu zde rozepisovat, neboť systém Control Web je vybaven přehlednou a jasnou nápovědou.

Po správném zavedení ovladače zařízení DataLab IO je již možné definovat použité kanály, vytvořit si vlastní proměnné a konstanty, a následně je již možno přistoupit k návrhu grafického uživatelského prostředí a k implementaci vlastní funkcionality. Vytvořený program vypadá následovně:



Obrázek 5.12: Grafické uživatelské prostředí aplikace ovládající model

V horní části GUI jsou ovládací prvky modelu. Posuvníkem *Pump voltage* [mV] se nastavuje napětí přivedené na řídicí vstup pumpy, a tím i počet jejich otáček. Přepínač *Pump ON/OFF* slouží k okamžitému spuštění nebo zastavení pumpy. Přepínač *Pulsation ON/OFF* rozhoduje, zda bude tok kontinuální (OFF) nebo pulsatilní (ON). V případě, že model pracuje v kontinuálním režimu, lze přepínačem *Valve OPEN/CLOSE* otevírat a zavírat ventil. V případě, že je zapnut pulsatilní režim, je ventil automaticky otevírán a zavírán. Poměr doby, po kterou je ventil otevřen/zavřen, řídí posuvník *Valve opening ratio* (kdy 0 znamená ventil otevřený po celou dobu periody, 10 znamená ventil zavřený po celou dobu periody). Posuvník *Heart rate* [BPM] pak udává počet pulsací za minutu (tedy srdeční tep).

V druhé části GUI jsou pak informační prvky. Graf *Pressure after valve* vykresluje tlakovou křivku měřenou za ventilem, tudíž arteriální tlak. Graf *Pressure in compensator* udává hodnotu tlaku uvnitř kompenzační nádoby. Tuto hodnotu je třeba sledovat a zajistit, aby nevzrostla nad únosnou mez. V programu je jako mez nastavena hodnota 150



mmHg, což je hluboko pod maximálním povoleným tlakem v kompenzační nádobě (750 mmHg). Graf **Venous pressure** monitoruje tlak na konci cévního stromu, tedy odpovídá venóznímu tlaku. Graf **Auxillary Pressure Sensor** vykresluje tlakovou křivku měřenou čtvrtým tlakovým senzorem, který je možno umístit na libovolné místo řečiště. Všechny výše uvedené grafy vykreslují hodnoty v jednotkách mmHg. Pod grafem vykreslujícím arteriální tlak se nachází ještě jeden pomocný graf, který zobrazuje otevření/zavření ventilu.

V levém dolním rohu jsou zobrazeny hodnoty systolického tlaku (SP), diastolického tlaku (DP) a středního arteriálního tlaku (MAP). Systolický tlak představuje maximální arteriální tlak změřený v dané periodě, diastolický tlak potom představuje minimální arteriální tlak změřený v dané periodě. Střední arteriální tlak se potom počítá z průběhu arteriálního tlaku podle pomoci aritmetického průměru, konkrétně podle následujícího vzorce:

$$MAP = \frac{\sum_0^i P_{art}}{i} \quad (5.2)$$

kde MAP je střední arteriální tlak [mmHg], P_{art} je arteriální tlak vzorku i [mmHg], i je počet vzorků v periodě

Periodou se myslí časový úsek 5 sekund, po kterém jsou tyto hodnoty vynulovány a změřeny znovu. Během periody jsou tyto hodnoty každou sekundu aktualizovány.

Ukládání dat není nijak softwarově řešeno, a to z toho důvodu, že Control Web umožňuje nastavení periodického zálohování dat do vlastní databáze. V případě potřeby tedy lze tuto funkci v aplikaci nastavit a zapnout.

Kapitola 6

Experiment a naměřené výsledky

Cílem této práce je porovnat redistribuci vodního toku v závislosti na charakteru proudění. Samozřejmě nejpřesvědčivější by bylo měřit přímo průtok na nejnižší úrovni každé větve, ale vzhledem k tomu, že není k dispozici vhodná metoda přímého měření průtoku, museli jsme přistoupit k nepřímé metodě měření průtoku.

6.1 Použité statistické zpracování dat

Po provedení pokusů získáme několik skupin dat, které budeme chtít mezi sebou nějak porovnat, k čemuž využijeme statistiku. Přijmeme-li předpoklad, že získaná data odpovídají realizaci náhodného výběru z normálního rozdělení, je možné provést Studentův t-test rovnosti středních hodnot těchto výběrů. Pro jistotu ale provedeme i Mann-Whitneyův test rovnosti rozdělení, který nevyžaduje předpoklad normálnosti rozdělení realizace náhodného výběru. Pro přehlednost si statistické zpracování dat definujeme již na začátku, a při pozdějším zpracování se již budeme jen odkazovat na toto místo.

6.1.1 Test rovnosti středních hodnot - Studentův t-test

Studentův nepárový t-test rovnosti středních hodnot patří do skupiny parametrických testů a lze ho aplikovat na normální rozdělení. Předpoklad normálnosti rozdělení, ze kterých pochází námi měřená data (realizace výběru z rozdělení) přijímáme na základě typu měřených dat (časy do určité události) ¹.

Nulová hypotéza v tomto testu nám říká, že obě rozdělení ze kterých pocházejí realizace náhodných výběrů mají stejnou střední hodnotu, neboli:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 \quad (6.1)$$

kde μ_1 je střední hodnota prvního výběru (realizovaná aritmetickým průměrem), μ_2 je střední hodnota druhého výběru (realizovaná aritmetickým průměrem)

Nejprve si pro každý výběr určíme významné statistické parametry, a to střední hodnotu a rozptyl dat. Jelikož máme k dispozici jen naměřená data, nahradíme tyto ukazatele aritmetickým průměrem, respektive výběrovým rozptylem. Aritmetický průměr spočítáme jako:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (6.2)$$

kde \bar{x} je aritmetický průměr, x_i je konkrétní jedno měření, n je počet měření

¹Tento předpoklad byl také pro naměřené datové řady ověřen provedením Shapiro-Wilkova testu normality v programu R-studio. Nicméně z důvodu relativně nízkého počtu vzorků provedeme později i Mann-Whitneyho test rovnosti výběrů.



Dále si vypočteme výběrový rozptyl dat:

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n |x_i - \bar{x}|^2}{n - 1} \quad (6.3)$$

kde s^2 je výběrový rozptyl, \bar{x} je aritmetický průměr, x_i je konkrétní jedno měření, n je počet měření

Pro každé měření tedy získáme následující statistické parametry:

	Set dat 1	Set dat 2
Aritmetický průměr	\bar{x}_1	\bar{x}_1
Výběrový rozptyl	s_1^2	s_2^2

Tabulka 6.1: Vybrané statistické parametry

Další postup závisí na tom, zda rozdělení, ze kterých pocházejí naše realizované výběry, mají stejný rozptyl nebo ne. Otestujeme tedy rovnost rozptylů pomocí Fisherova F-testu. Vypočteme si testovací statistiku F :

$$F = \frac{\max(s_1^2, s_2^2)}{\min(s_1^2, s_2^2)} \quad (6.4)$$

kde s_1^2, s_2^2 jsou patřičné výběrové rozptyly

Toto číslo porovnáme s tabulkovou hodnotou $F_{1-\alpha/2(n_1-1, n_2-1)}$, tedy kvantilem Fisherova rozdělení na hladině významnosti α se stupni volnosti $(n_1 - 1, n_2 - 1)$.

- Pakliže dostáváme, že $F < F_{1-\alpha/2(n_1-1, n_2-1)}$, znamená to, že mezi výběrovými rozptyly není statisticky významný rozdíl. Vypočteme si tedy testovací statistiku t pro ověření stejnosti aritmetických průměrů obou výběrů jako:

$$t = \frac{|\bar{x}_{puls} - \bar{x}_{kont}|}{\sqrt{\frac{(n_1-1) \cdot (s_1^2) + (n_2-1) \cdot (s_2^2)}{n_1+n_2-2} \cdot \frac{n_1+n_2}{n_1 \cdot n_2}}} \quad (6.5)$$

kde \bar{x}_1 a \bar{x}_{kont} jsou aritmetické průměry, s_1^2 a s_2^2 jsou výběrové rozptyly, n_1 a n_2 jsou počty měření

Pro porovnání s tabulkovou hodnotou musíme znát stupně volnosti v , které se v tomto případě vypočtou jako:

$$v = n_1 + n_2 - 2 \quad (6.6)$$

kde n_1 a n_2 jsou počty měření

- Pakliže dostáváme, že $F > F_{1-\alpha/2(n_1-1, n_2-1)}$, je mezi výběrovými rozptyly statisticky významný rozdíl. Vypočteme si tedy testovací statistiku t pro ověření stejnosti aritmetických průměrů obou výběrů jako:

$$t = \frac{|\bar{x}_{puls} - \bar{x}_{kont}|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} \quad (6.7)$$

kde \bar{x}_1 a \bar{x}_{kont} jsou aritmetické průměry, s_1^2 a s_2^2 jsou výběrové rozptyly, n_1 a n_2 jsou počty měření



Pro porovnání s tabulkovou hodnotou musíme znát stupně volnosti v , které se v tomto případě vypočtou jako:

$$v = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1}\right)^2}{n_1-1} + \frac{\left(\frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{n_2-1}} \quad (6.8)$$

kde s_1^2 a s_2^2 jsou výběrové rozptyly, n_1 a n_2 jsou počty měření

Vypočtenou testovací statistiku porovnáme s tabulkovou hodnotou $t_{1-\alpha/2(v)}$, tedy s hodnotou kvantilu Studentova rozdělení na hladině významnosti α a pro stupeň volnosti v .

- Je-li $t < t_{1-\alpha/2(v)}$, není mezi středními hodnotami (aritmetickými průměry) statisticky významný rozdíl a nemůžeme tedy zamítnout hypotézu H_0 , tedy že střední hodnoty se rovnají.
- Je-li $t > t_{1-\alpha/2(v)}$, je mezi středními hodnotami (aritmetickými průměry) statisticky významný rozdíl a můžeme tedy zamítnout hypotézu H_0 , tudíž střední hodnoty se statisticky významně liší.

6.1.2 Test rovnosti výběrů - Mann-Whitneyův test

Mann-Whitneyův test umožňuje porovnávat skupiny dat pocházející z libovolného rozdělení. Pro nenormální rozdělení dosahuje lepších výsledků než Studentův t-test, pro normální rozdělení potom obdobných. Je to velice elegantní a lehce pochopitelný test. Nulová hypotéza H_0 je v tomto testu tvrzení, že obě měření pochází ze shodných rozdělení.

V prvním kroce testu první skupinu naměřených dat (například data naměřená v kontinuálním režimu) označíme jako skupinu A. Druhou skupinu dat označíme jako B. Následně naměřená data sloučíme do jedné skupiny (při zachování informace z které skupiny který vzorek pochází) a seřadíme ve vzestupném pořadí. V dalším kroku přiřadíme ke každému vzorku jeho pořadové číslo ve smíšené skupině. Pakliže se ve smíšené skupině vyskytnou stejné vzorky, o jejichž pořadí nelze jednoznačně rozhodnout, přiřadíme těmto stejným vzorkům průměrné pořadí. Následně určíme sumu R_A pořadových čísel pro skupinu A a sumu R_B pořadových čísel pro skupinu B. Přitom platí:

$$R_A + R_B = \frac{n \cdot (n + 1)}{2} \quad (6.9)$$

kde n je celkový počet vzorků v obou skupinách

Následně vypočteme testovací statistiky U_A a U_B jako:

$$U_A = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_1 \cdot (n_1 + 1)}{2} - R_A \quad (6.10)$$

$$U_B = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_2 \cdot (n_2 + 1)}{2} - R_B \quad (6.11)$$

kde n_1 je počet vzorků ve skupině A, n_2 je počet vzorků ve skupině B, R_A je suma pořadových čísel všech vzorků ve skupině A, R_B je suma pořadových čísel všech vzorků ve skupině B



Menší z hodnot U_A a U_B použijeme jako testovací kritérium. Tuto hodnotu porovnáme s tabulkovou kritickou hodnotou Mann-Whitneyova testu pro příslušné n_1 , n_2 a na hladině významnosti α .

- Je-li $U < U_{(\alpha, n_1, n_2)}$, zamítáme nulovou hypotézu, že obě měření pochází ze shodných rozdělení, tudíž mezi nimi je statisticky významný rozdíl.
- Je-li $U > U_{(\alpha, n_1, n_2)}$, nemůžeme zamítnout nulovou hypotézu, že obě měření pochází ze shodných rozdělení, tudíž mezi nimi není statisticky významný rozdíl.

6.2 Prerekvizity experimentu

Provedený experiment je postaven na dvou základních předpokladech, a sice že minutový výdej srdeční (celkové množství tekutiny, které proteče systémem za jednu minutu) je pro kontinuální a pulsatilní proudění stejné, a že střední rychlost pohybu kuličky v uzavřené trubici je přímo úměrná průtoku touto trubicí. Tyto předpoklady jsou dokázány samostatnými pokusy.

6.2.1 Předpoklad zachování minutového průtoku při změně charakteru proudění

V konečném experimentu nepřímo měříme průtok jednotlivými částmi řečiště a porovnááme tyto průtoky pro pulsatilní a kontinuální proudění. Aby toto měření mělo smysl, musíme mít zaručeno, že průtok celým systémem je pro pulsatilní a kontinuální proudění stejný. Proto byl nejprve provedeno měření průtoku v závislosti na charakteru proudění.

Postup ověření tohoto předpokladu byl následující. Na začátku měření se model přepnul do kontinuálního módu s výdejem přibližně 300 ml za minutu. Po deseti minutách (doba, za kterou je zaručeno že odezní všechny přechodové jevy, kompenzační nádoba ustálí svůj vnitřní přetlak a střední arteriální tlak bude konstantní) se pomocí odměrné nádoby a stopek změřil průtok systémem. Mezi jednotlivá měření byla pro jistotu zařazena krátká minutová pauza. Následně se model přepnul do pulsatilního režimu při zachování stejného výdeje čerpadla (opět tedy přibližně 300 ml) a po deseti minutách proběhla druhá série měření. Kompletní naměřená data jsou k dispozici v příloze A.

Naměřená data nyní zpracujeme podle statistického postupu, uvedeného v části 6.1. Jako první provedeme Studentův t-test rovnosti středních hodnot. Stanovíme tedy nulovou hypotézu H_0 jako:

$$H_0 : \mu_{puls} = \mu_{kont} \quad (6.12)$$

kde μ_{puls} je střední hodnota průtoku pro pulsatilní režim (realizovaná aritmetickým průměrem), μ_{kont} je střední hodnota průtoku pro kontinuální režim (realizovaná aritmetickým průměrem)

Z naměřených dat si vypočteme důležité statistické parametry:



	Kontinuální režim	pulsatilní režim
Aritmetický průměr [ml/s]	302,78	300,69
Výběrový rozptyl[(ml/s) ²]	21,67	18,77

Tabulka 6.2: Vybrané statistické parametry měření rovnosti průtoků

Nejprve provedeme Fisherův F-testu rovnosti rozptylů. Dostáváme, že:

$$F = 1,155$$

$$F_{0,975(20,20)} = 2,465$$

Jelikož $F < F_{0,975(20,20)}$, pochází obě měření z dat se stejným výběrovým rozptylem. Můžeme tedy přejít k samotnému výpočtu testovací statistiky t .

$$t = 1,506$$

$$t_{0,975(40)} = 2,021$$

Jelikož dostáváme, že $t < t_{0,975(40)}$, nelze zamítnout na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ hypotézu H_0 a nelze tedy vyloučit, že jak pulsatilní, tak kontinuální proudění má stejnou střední hodnotu průtoků.

Jako druhý provedeme Mann-Whitneyův test rovnosti výběrů. Skupina A reprezentuje měření prováděné v kontinuálním režimu, skupina B reprezentuje měření v pulsatilním režimu. Dostáváme následující výsledky testovacích statistik:

$$U_A = 164,5$$

$$U_B = 276,5$$

$$U_{(0,95,21,21)} = 113$$

Jelikož $U_A > U_{(0,95,21,21)}$, nemůžeme zamítnout nulovou hypotézu, tudíž nemůžeme vyloučit, že měření pochází ze stejných výběrů.

Provedenými statistickými testy se nám nepodařilo vyloučit možnost, že pro kontinuální a pulsatilní režim je průtok systémem stejný, proto budeme dále uvažovat, že stejný je.

6.2.2 Předpoklad správné reprezentace průtoků pomocí rychlosti kuličky

Druhý předpoklad, nutný pro správnost výsledného měření, je myšlenka, že pohyb kuličky, respektive průměrná rychlost jejího pohybu hadičkou, správně reprezentuje průtok danou hadičkou. Pro ověření tohoto předpokladu byl model rozpojen a za elektromagnetický ventil a senzor tlaku byla umístěna hadička daného rozměru. Do hadičky byla vložena



kulička patričné velikosti a byla změřena doba t , za kterou kulička projde hadičkou, bude-li hnána vodou proudící pod známým tlakem. Jelikož známe délku hadičky s a její plochu průřezu S , vypočteme si podle známých vzorců průtok Q hadičkou:

$$v = \frac{s}{t} \quad (6.13)$$

$$Q = S \cdot v \quad (6.14)$$

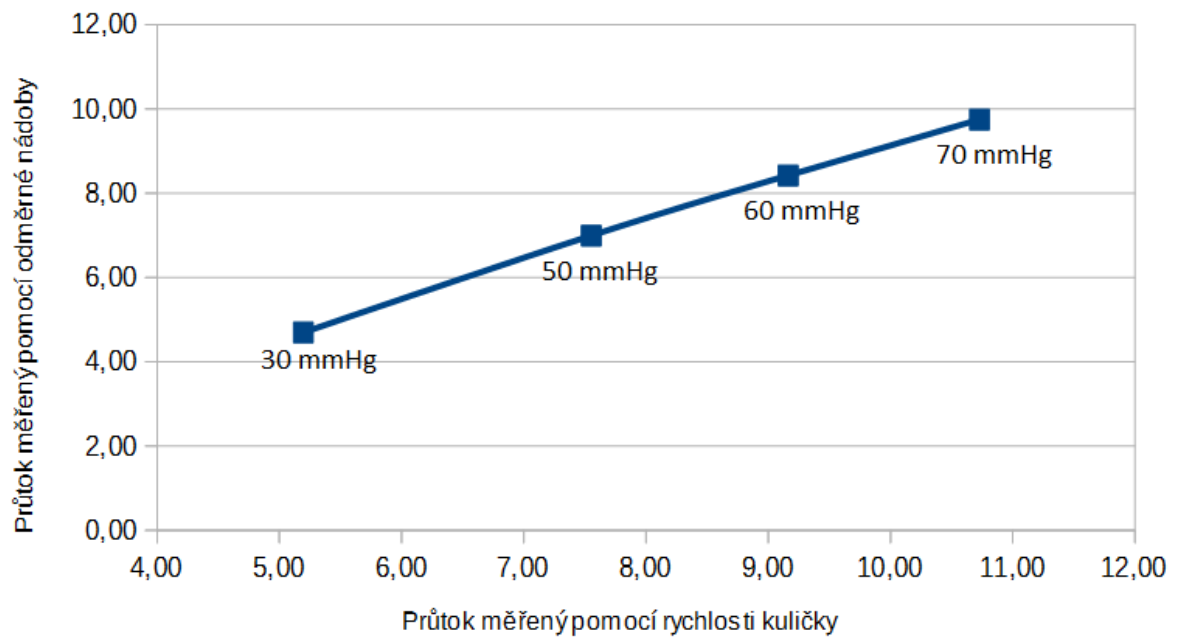
kde t je doba pohybu kuličky [s], s je délka hadičky (dráha pohybu) [cm], v je průměrná rychlost pohybu kuličky [cm/s], S je plocha průřezu hadičky [cm²], Q je průtok hadičkou [ml/s]

Následně byl pomocí odměrné nádoby změřen reálný průtok touto hadičkou [ml/s]. Měření proběhlo jen pro hadičku o průměru 4 mm, neboť nebyla k dispozici dostatečně dlouhá hadička o průměru 2 mm a nebylo tedy možné změřit rychlost pohybu kuličky v této úrovni. Měření bylo provedeno pro čtyři tlakové úrovně v kontinuálním režimu (30 mmHg, 50 mmHg, 60 mmHg a 70 mmHg). Naměřené výsledky jsou k dispozici v příloze B, zde jsou uvedeny jen nejdůležitější výsledky:

Tlak [mmHg]	Průměrný průtok měřený pomocí pohybu kuličky [ml/s]	Průměrný průtok měřený pomocí odměrné nádoby [ml/s]
70	10,728	9,753
60	9,163	8,423
50	7,551	6,996
30	5,197	4,699

Tabulka 6.3: Průtoky hadičkou měřené pomocí rychlosti pohybu kuličky a odměrné nádoby pro různé tlakové úrovně a kontinuální tok

Z naměřených dat vidíme, že měření průměrného průtoku pomocí rychlosti kuličky není zcela shodné s měřením průtoku pomocí odměrné nádoby. Co je ale důležitější, tento rozdíl je **lineárně závislý** na tlaku, pod kterým tekutina proudí (alespoň pro tlaky, ve kterých se bude pohybovat naše měření). To ilustruje následující graf:



Obrázek 6.1: Graf závislosti změřeného průtoku pomocí odměrné nádoby a vypočteného průtoku pomocí měření rychlosti pro kontinuální tok

Díky této lineární závislosti lze udělat závěr, že měření průtoku pomocí rychlosti pohybu kuličky v hadičce věrně reprezentuje skutečný průtok touto hadičkou a tudíž je tento nepřímý způsob měření průtoku pro naše účely použitelný.



6.3 Finální experiment

Jelikož máme dokázány dva hlavní předpoklady, můžeme směle přikročit k vlastnímu experimentu. Jak je vidět na obrázku 5.4, v modelu jsou zařazeny dva měřicí okruhy, jeden tvořený hadičkou o průměru 4 mm, druhý hadičkou o průměru 2 mm. Naše teorie praví, že redistribuce toku závisí na charakteru proudění. Aby se tato teorie potvrdila, musíme při změně proudění z kontinuálního na pulsní naměřit různý průtok těmito hadičkami.

Jádrem experimentu je měření rychlosti pohybu kuliček v měřících okruzích. Na začátku experimentu se nastaví konstantní výdej čerpadla (přibližně 300 ml). Poté se nechá model pracovat cca 10 minut v kontinuálním režimu (během této doby se vyrovná tlak v kompenzační nádobě, odstraní se všechny případné vzduchové bublinky v cévním systému a dojde k všeobecnému ustálení). Následně se vloží do hadičky o průměru 4 mm kulička o stejném rozměru a změří se za jak dlouho urazí známou trasu. Poté se čerpadlo přepne do pulsatilního módu a celý model se nechá opět ustálit. Následuje další série měření na hadičce o průměru 4 mm. Nakonec se celý postup zopakuje pro hadičku o průměru 2 mm. Mezi jednotlivými měřeními náhodně změříme celkový průtok systémem (pomocí odměrné nádoby), pro kontrolu, že celkový průtok systémem je stále stejný,

Získáme tedy sadu 4 měření času který kulička potřebuje k proplutí hadičkou. Veškeré naměřené výsledky jsou k dispozici v příloze C.

6.3.1 Výsledky pro měření průtoku hadičkou o průměru 4 mm

Naměřená data zpracujeme podle statistického postupu, uvedeného v části 6.1. Jako první provedeme Studentův t-test rovnosti středních hodnot. Stanovíme tedy nulovou hypotézu H_0 jako:

$$H_0 : \mu_{puls} = \mu_{kont} \quad (6.15)$$

kde μ_{puls} je střední hodnota průtoku pro pulsatilní režim (realizovaná aritmetickým průměrem), μ_{kont} je střední hodnota průtoku pro kontinuální režim (realizovaná aritmetickým průměrem)

Z naměřených dat si vypočteme důležité statistické parametry:

	Kontinuální režim	pulsatilní režim
Průměr [s]	6,815	7,570
Výběrový rozptyl [s ²]	0,094	0,042

Tabulka 6.4: Vybrané statistické parametry měření průtoku hadičkou o průměru 4 mm

Nejprve provedeme Fisherův F-testu rovnosti rozptylů. Dostáváme, že:

$$F = 2,238$$

$$F_{0,975(20,20)} = 2,465$$

Jelikož $F < F_{0,975(20,20)}$, pochází obě měření z dat se stejným výběrovým rozptylem. Můžeme tedy přejít k samotnému výpočtu testovací statistiky t .

$$t = 9,382$$

$$t_{0,975(40)} = 2,021$$



Jelikož dostáváme, že $t > t_{0,975(40)}$, zamítáme na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ hypotézu H_0 , že průtok touto úrovní má stejnou střední hodnotu pro arteriální a pulsatilní proudění.

Jako druhý provedeme Mann-Whitneyův test rovnosti výběrů. Skupina A reprezentuje měření prováděné v kontinuálním režimu, skupina B reprezentuje měření v pulsatilním režimu. Dostáváme následující výsledky testovacích statistik:

$$\begin{aligned} U_A &= 1 \\ U_B &= 440 \\ U_{(0,95,21,21)} &= 113 \end{aligned}$$

Jelikož $U_A < U_{(0,95,21,21)}$, zamítáme nulovou hypotézu, že měření získaná v kontinuálním a pulsatilním režimu jsou shodná.

Oběma testy se podařilo zamítnout nulovou hypotézu, jinými slovy lze říct, že na hladině významnosti $\alpha=0,05$ existuje rozdíl v době, kterou kulička potřebuje k proplutí danou hadičkou, v závislosti na pulsilitě proudění.

6.3.2 Výsledky pro měření průtoku hadičkou o průměru 2 mm

Naměřená data zpracujeme podle statistického postupu, uvedeného v části 6.1. Jako první provedeme Studentův t-test rovnosti středních hodnot. Stanovíme tedy nulovou hypotézu H_0 jako:

$$H_0 : \mu_{puls} = \mu_{kont} \tag{6.16}$$

kde μ_{puls} je střední hodnota průtoku pro pulsatilní režim (realizovaná aritmetickým průměrem), μ_{kont} je střední hodnota průtoku pro kontinuální režim (realizovaná aritmetickým průměrem)

Z naměřených dat si vypočteme důležité statistické parametry:

	Kontinuální režim	pulsatilní režim
Průměr [s]	24,782	15,467
Výběrový rozptyl [s ²]	1,764	0,354

Tabulka 6.5: Vybrané statistické parametry měření průtoku hadičkou o průměru 2 mm

Nejprve provedeme Fisherův F-testu rovnosti rozptylů. Dostáváme, že:

$$\begin{aligned} F &= 4,983 \\ F_{0,975(20,20)} &= 2,465 \end{aligned}$$

Jelikož $F > F_{0,975(20,20)}$, nepocházejí obě měření z dat se stejným výběrovým rozptylem. Testovací statistiku t tedy budeme počítat podle postupu pro data pocházející z rozdělení s různým rozptylem.

$$\begin{aligned} t &= 29,331 \\ t_{0,975(40)} &= 2,021 \end{aligned}$$



Jelikož dostáváme, že $t > t_{0,975(40)}$, zamítáme na hladině významnosti $\alpha = 0,05$ hypotézu H_0 , že průtok hadičkou o průměru 2 mm má stejnou střední hodnotu pro pulsatilní a kontinuální proudění.

Jako druhý provedeme Mann-Whitneyův test rovnosti výběrů. Skupina A reprezentuje měření prováděné v kontinuálním režimu, skupina B reprezentuje měření v pulsatilním režimu. Dostáváme následující výsledky testovacích statistik:

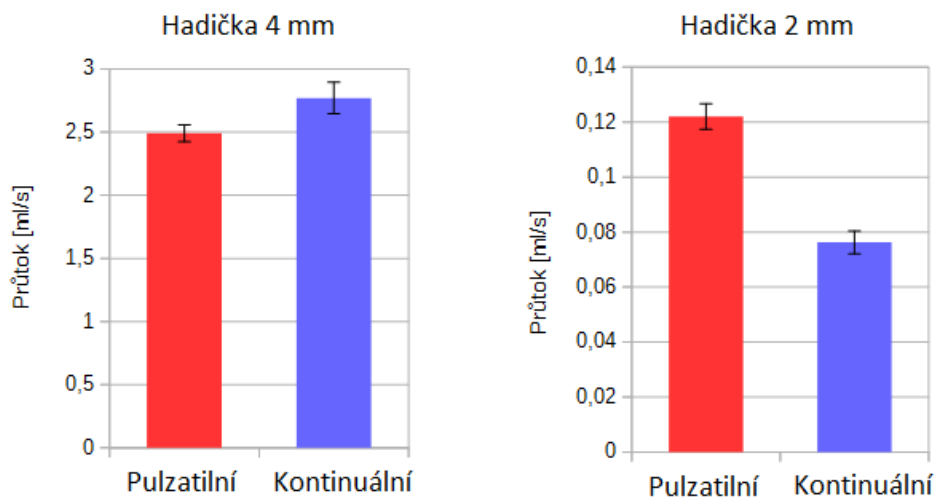
$$\begin{aligned}U_A &= 0 \\U_B &= 441 \\U_{(0,95,21,21)} &= 113\end{aligned}$$

Jelikož $U_A < U_{(0,95,21,21)}$, zamítáme nulovou hypotézu, že měření získaná v kontinuálním a pulsatilním režimu jsou shodná.

Oběma testy se podařilo zamítnout nulovou hypotézu, jinými slovy lze říct, že na hladině významnosti $\alpha=0,05$ existuje rozdíl v době, kterou kulička potřebuje k proplutí danou hadičkou, v závislosti na pulsatilitě proudění.

6.3.3 Shrnutí výsledků

Měřením jsme dokázali, že průtok jednotlivými úrovněmi cévního stromu není pro kontinuální a pulsatilní proudění stejný. Přepočteme-li si dobu pohybu kuličky v hadičkách na jejich rychlost (díky známé délce hadičky) a dále na průtok hadičkou (díky známému průměru), můžeme výsledky shrnout do následujících dvou grafů:



Obrázek 6.2: Střední hodnoty průtoku se směrodatnou odchylkou pro pulsatilní a kontinuální proudění, vlevo pro hadičku 4 mm, vpravo pro hadičku 2 mm

Nejenže se nám tedy podařilo pozorovat zvýšení průtoku nejnižší větví cévního řečiště při pulsatilním toku v porovnání s kontinuálním (z $0,0763 \pm 0,004$ ml/s na $0,122 \pm 0,005$ ml/s), ale také se nám podařilo pozorovat snížení průtoku druhou nejnižší úrovní při pulsatilním toku v porovnání s kontinuálním (z $2,770 \pm 0,125$ ml/s na $2,491 \pm 0,066$ ml/s). To nás vede k závěru, že charakter proudění skutečně ovlivňuje redistribuci tekutiny v cévním řečišti.

Kapitola 7

Diskuze výsledků

Provedeným experimentem jsme získali silné důkazy pro domněnku, že pulsilita proudění tekutiny a vlastnosti cévního řečiště mají vliv na redistribuci toku v jednotlivých úrovních řečiště. Ke stejnému závěru došel i Atsushi Baba se svým týmem ve studii [5], kteří zkoumali vliv pulsility na distribuci krve *in vivo*. Ti však vysvětlovali pokles rychlosti erytrocytů v kapilárách a snížení počtu perfundovaných kapilár vlivem regulačních mechanismů kardiovaskulární soustavy. Toto tvrzení se nedá vyloučit, neboť regulační mechanismy kardiovaskulární soustavy jsou složité systémy, které jsou nastaveny na fyziologický pulsilitní tok. V případě, že je tento pulsilitní tok nahrazen tokem kontinuálním, mohou být regulační mechanismy zmateny, mohou způsobit vazokonstrikci cévního systému periferií nebo dokonce snížit perfuzi vitálních orgánů (játra, ledviny, plíce).

V této souvislosti také stojí za zmínku (nejznámější) případ dvou osob, kterým byla implantována srdeční náhrada s čistě kontinuálním tokem. Jedná se o Američana Craiga Lewise a Čecha Jakuba Halíka. Oběma mužům muselo být kvůli vážné nemoci odstraněno srdce, které bylo nahrazeno pumpou s čistě kontinuálním tokem. Craig Lewis zemřel po 6 týdnech na selhání ledvin a jater (podle všech zdrojů způsobené amyloidosou, tedy chorobou, která vzniká v důsledku ukládání špatných proteinů v orgánech, a která původně napadla i jeho srdce). Jakub Halík trpěl vzácným nádorovým onemocněním, kvůli kterému mu bylo vyjmutu srdce, které bylo nahrazeno dvěma LVAD přístroji. Po operaci žil Jakub Halík 6 měsíců, následně však zemřel na selhání jater, způsobené houbovou infekcí.

Nám se podařilo najít důkazy pro tvrzení, že stejný jev, jako vypořoval tým A. Baby (tedy pokles rychlosti proudění a průtoku v menších cévách v porovnání se širšími) může být způsoben i čistě mechanickými vlastnostmi proudění a vlastnostmi cévního řečiště. V této práci jsme vycházeli z běžné praxe, kdy je pulsilitní a kontinuální proudění porovnáváno z hlediska středního arteriálního tlaku. Důležitým faktem je, že při stejném středním arteriálním tlaku je zachován minutový průtok systémem, nezávisle na charakteru proudění. Nicméně při kontinuálním proudění stoupne průtok v širších cévách a klesne v cévách nejmenších.

Jak však píše A. Ündar ve své studii [9], porovnávat pulsilitní a kontinuální tok z hlediska středního arteriálního tlaku zřejmě není zcela vhodné. Optimálně by se totiž měly typy proudění mezi sebou porovnávat pomocí energeticky ekvivalentního tlaku, který je pro pulsilitní proudění vyšší než pro kontinuální proudění stejného středního arteriálního tlaku.

Dalším důležitým jevem, který byl v systému vypořován, je vliv pulsilitního proudění na uvolňování překážek v řečišti. Nejvíce se tento efekt projevoval na malých vzduchových bublinkách. Zatímco při pulsilitním proudění se vzduchové bublinky časem uvolnily samy, v kontinuálním režimu se přilepily na stěnu hadičky a bylo nutné je manuálně (poklepem na hadičku, tedy vytvořením pulsu) uvolnit. Samozřejmě ve fyziologickém řečišti se takto velké bublinky nevyskytují, na druhou stranu krev je suspenze rozličných prvků různých hustot, a nabízí se tedy otázka, zda by kontinuální proudění nevedlo k usazování výrazně



těžších nebo lehčích částí u stěny cévy.

Námi vytvořený model byl sestrojen na základě mnoha zjednodušení a předpokladů. Krev byla nahrazena vodou, která má výrazně nižší viskozitu. Cévy byly nahrazeny silikonovými hadičkami, které jsou všeobecně rigidnější a zůstávají otevřeny i při nulovém tlaku (to rozhodně pro lidské cévy neplatí, obzvláště pro cévy menších průměrů a pro vény, které by se při nulovém vnitřním tlaku uzavřely v důsledku působení tlaku okolních tkání - tzv. critical closing pressure). Přesto si dovolíme tvrdit, že vytvořený model dosáhl minimálně replikační platnosti pro studium vlivu redistribuce tekutiny.

Kapitola 8

Závěr

V této práci byl sestaven mechanický model kardiovaskulárního systému. Tekutina je poháněna peristaltickou pumpou, funkce srdce je simulována kompenzační nádobou s elektromagnetickým ventilem, cévní řečiště je nahrazeno větvenou strukturou silikonových hadiček s postupně snižujícími se průměry. Na několik místech cévního řečiště jsou integrovány tlakové senzory. Řízení a sběr dat na hardwarové úrovni je realizováno pomocí zařízení DataLab IO4, na softwarové úrovni potom pomocí programu vyvinutého v prostředí ControlWeb. Model umožňuje generovat pulsatilní a kontinuální proudění. Tlaková složka generovaného toku v pulsatilním modu nekopíruje přesně fyziologické hodnoty měřené ve velkých tepnách lidského těla, ale její tvar je podobný. Rozdíl (jedná se především o výšku systolického a diastolického tlaku) si vysvětlujeme nízkým periférním odporem modelu.

Přímé měření průtoku nebylo v modelu z důvodu vysokých finančních nákladů implementováno. Nicméně byla navržena metoda nepřímého měření průtoku pomocí sledování střední rychlosti pohybu kuličky v hadičce. Průtok vypočítaný pomocí střední rychlosti pohybu kuličky je lineárně závislý na skutečném průtoku (minimálně pro naše tlakové rozsahy), a tudíž je tato metoda platná.

Hlavním experimentem se povedlo potvrdit teorii, že redistribuce tekutiny v jednotlivých úrovních cévního stromu je závislá na charakteru proudění. Pro kontinuální proudění byl naměřen vyšší průtok ve vyšších úrovních systému ($2,770 \pm 0,125$ ml/s, v porovnání s průtokem $2,491 \pm 0,066$ ml/s v pulsatilním režimu). Pro pulsatilní proudění byl zjištěn nárůst průtoku na nejnižší úrovni cévního stromu ($0,122 \pm 0,005$ ml/s, v porovnání s $0,0763 \pm 0,004$ ml/s pro kontinuální režim).

Pro přesvědčivější výsledky by bylo vhodné do modelu zařadit systém pro automatické měření průtoku (např. pomocí teplotní nebo barvivové diluce), a nahradit vodu tekutinou, které by se svými vlastnostmi více blížila krvi (např. zředěný propylenglykol) a samozřejmě provést více měření.

Literatura

- [1] Nichols, W., O'Rourke, M., (2011): *McDonal's blood flow in arteries: theoretic, experimental, and clinical principles*. (6. vydání) London: Hodder Arnold. ISBN 978-034-0985-014.
- [2] Sembulingam, K., (2006): *Essentials of medical physiology*. (4. vydání) New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. ISBN 978-034-0985-014.
- [3] Trojan, S. et al., (2003): *Lékařská fyziologie*. (4. vydání) Praha: Gradda Publishing a.s. ISBN 978-818-0618-260
- [4] Kittnar, O. et al., (2003): *Lékařská fyziologie*. Praha: Gradda Publishing a.s. ISBN 978-80-247-3068-4
- [5] Baba, A. et al., (2004): *Microcirculation of the bulbar conjunctiva in the goat implanted with a total artificial heart: effects of pulsatile and nonpulsatile Flow*. ASAIO journal.
- [6] Vašků, J. et al., (2007): *Acute and chronic consequences of non-pulsatile blood flow pattern in longterm total artificial heart experiment*. Pathophysiology, vol. 14, issue 2, s. 327-330. DOI 10.1201/b14731-34.
- [7] Eck, V., Razím, M., (1996): *Biokybernetika*. Praha: České Vysoké Učení Technické.
- [8] Holčík, J., Fojt, O., (2001): *Modelovní biologických systémů (vybrané kapitoly)*. Brno: Vysoké Učení Technické. ISBN 80-214-2023-5
- [9] Ůndar, A. et al., (1999): *Defining pulsatile perfusion: quantification in terms of energy equivalent pressure*. International Society for Artificial Organs.
- [10] Shaun, D., (2009): *Simulation and development of mock circulation loop with variable resistance*. Brisbane: Queensland University of Technology.
- [11] Ložek, M., Havlík, J., Horčík, Z., (2013): *Návrh mechanického modelu kardio-vaskulárního systému*. Praha: České Vysoké Učení Technické.
- [12] Mushi, S., Yu, Y., (2008): *Control of a mock circulatory system to simulate the short-term baroreflex*. Washington: American Control Conference.
- [13] Kirklin, J., Naftel, D., (2008): *Mechanical circulatory support: registering a therapy in evolution*. Uveřejněno v: Circulation: Heart Failure [online] DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.782599



- [14] commons.wikimedia.org (listopad 2014)
<http://commons.wikimedia.org/>
- [15] Web společnosti SynCardia (listopad 2014)
<http://www.syncardia.com/>
- [16] Web společnosti Thoratec (listopad 2014)
<http://www.thoratec.com/>
- [17] Vietnam open educational resources (listopad 2014, licence Creative Commons Attribution 3.0)
<http://voer.edu.vn/>
- [18] Greenspon, A. et al., (2012) *Trends in permanent pacemaker implantation in the United States from 1993 to 2009*. Journal of the American college of cardiology, online (prosinec 2014)
<http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1358197>

Příloha A

Data pro měření zachování minutového výdeje čerpadla při změně charakteru proudění

Měření	Průtok pro kontinuální režim [ml/min]	Průtok pro pulsatilní režim [ml/min]
1	302,00	308,48
2	305,14	300,25
3	303,90	305,14
4	302,57	305,03
5	311,10	293,59
6	293,97	297,37
7	299,40	298,11
8	303,44	300,70
9	305,81	302,78
10	297,77	305,34
11	306,75	303,13
12	299,60	295,91
13	302,98	304,47
14	309,70	301,15
15	299,40	298,61
16	303,34	302,78
17	303,29	295,03
18	293,26	297,91
19	303,44	301,15
20	299,95	305,29
21	309,65	292,40
Průměr [ml/s]	302,78	30,69
Výběrový rozptyl [(ml/s) ²]	21,67	18,77

Tabulka A.1: Minutový průtok systémem pro pulsatilní a kontinuální měření

Příloha B

Data pro měření porovnání průtoku měřeného pomocí rychlosti kuličky a odměrné nádoby

Tlak [mmHg]	Průtok měřený pomocí pohybu kuličky [ml/s]	Průtok měřený pomocí odměrné nádoby [ml/s]
70	10,87	9,74
	10,44	9,74
	10,82	9,76
	10,82	9,76
	10,74	7,76
60	9,38	8,36
	8,88	8,53
	9,18	8,36
	9,28	8,42
	9,11	8,35
50	7,32	6,96
	7,61	7,04
	7,63	7,03
	7,56	6,93
	7,65	7,02
30	5,07	4,52
	5,31	4,71
	5,17	4,77
	5,20	4,77
	5,23	4,75

Tabulka B.1: Průtoku hadičkou o průměru 4 mm v kontinuálním režimu

Příloha C

Data pro porovnání redistribuce toku při změně charakteru proudění

Číslo měření	Hadička o průměru 4 mm		Hadička o průměru 2 mm	
	Kontinuální režim [s]	pulsatilní režim [s]	Kontinuální režim [s]	pulsatilní režim [s]
1	7,28	7,49	26,06	16,11
2	7,31	7,72	27,65	15,09
3	6,75	7,93	24,58	14,69
4	6,45	7,48	21,62	15,04
5	6,72	7,84	26,18	14,56
6	6,98	7,81	23,26	16,30
7	6,35	7,65	24,56	15,69
8	7,01	7,69	26,53	14,72
9	6,35	7,38	23,69	15,98
10	6,52	7,36	25,53	16,12
11	6,85	7,29	24,69	15,42
12	6,96	7,46	26,53	16,39
13	7,25	7,43	24,36	14,96
14	6,35	7,36	25,01	15,15
15	6,68	7,51	24,69	15,78
16	6,66	7,79	23,99	16,42
17	6,81	7,35	24,13	14,99
18	7,23	7,42	24,89	15,36
19	7,02	7,48	23,59	15,85
20	6,75	7,56	24,10	15,21
21	6,84	7,96	24,79	14,96
Průměr [s]	6,82	7,57	24,78	15,47
Výběrový rozptyl [s ²]	0,094	0,042	1,764	0,355

Tabulka C.1: Doba pohybu kuličky v hadičce o daném průměru s daným charakterem proudění

Příloha D

Dodatečný obrazový materiál



Obrázek D.1: Fotografie sestaveného cévního stromu



Obrázek D.2: Fotografie sestaveného cévního stromu



Obrázek D.3: Detail kompenzační nádoby



Obrázek D.4: Detail kompenzační nádoby



Obrázek D.5: Fotografie použité pumpy

Příloha E

Obsah příloženého CD

Na příloženém CD najdete elektronickou verzi této práce a archiv obsahující program pro ovládání modelu. Struktura je následující:

- DP2015_Michal Pinc
- Ovladani modelu KVS.zip