

**ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA APLIKOVANÝCH VĚD**

KATEDRA MECHANIKY

DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Víceškálové modelování pulzačního proudění krve v reálných modelech
velkých cév**

Originál (kopie) zadání BP/DP

Abstrakt

Předkládaná diplomová práce je zaměřena na víceškálové modelování pulzačního proudění krve v reálném modelu velkých cév složeného z aortálního oblouku a přidružených středně velkých tepen postižených aterosklerózou. Pro dosažení fyziologicky korektních okrajových podmínek jsou na vstupu a výstupech 3D modelu aplikovány 0D modely levé části srdce a periferní cirkulace ve dvou různých variantách. Krev je v celé práci modelována jako nestlačitelná newtonská kapalina, jejíž proudění v 3D modelu cév je popsáno nelineárním systémem Navierových-Stokesových rovnic řešeným pomocí výpočtového programu Ansys Fluent v17.0.

Pro lepší pochopení principu 0D modelů proudění krve je část práce věnována jejich popisu s tím, že možnosti jejich aplikace v úlohách kardiovaskulární biomechaniky jsou demonstrovány na jednoduchém uzavřeném modelu oběhové soustavy. Ten je dále pro potřeby této práce modifikován na otevřený model se čtyřprvkovým, resp. tříprvkovým Windkessel modelem. Numerická řešení všech tří variant oběhové soustavy jsou realizována ve výpočetním prostředí programu Matlab. Závěry vyvozené ze získaných výsledků jsou dále užity pro víceškálové modelování hemodynamiky v modelu velkých cév, kde jsou analyzovány tři různé varianty okrajových podmínek: klasická varianta s předepsaným průtočným množstvím na vzestupné aortě a dvě varianty s otevřeným, resp. uzavřeným 0D modelem oběhové soustavy. Získané numerické výsledky v podobě křivek průtočného množství a tlaku na jednotlivých částech 3D modelu velkých cév jsou analyzovány a vzájemně porovnány.

Klíčová slova

Reálná geometrie, nestlačitelná newtonská kapalina, Windkessel model, 0D model oběhové soustavy, Ansys Fluent

Abstract

The thesis is aimed at the multiscale modelling of pulsatile blood flow in a patient-specific model of large vessels, consisting of the aortic arch and corresponding middle-sized arteries damaged by atherosclerosis. To be able to perform simulations for physiologically correct values of boundary conditions, two different 0D blood flow models for the heart and the peripheral circulation are coupled to the inlet and outlets of the 3D model. The blood is modelled as an incompressible Newtonian fluid, whose motion in the patient-specific vascular model is governed by the non-linear system of Navier-Stokes equations. In this thesis, this system of equations is solved using the computational software Ansys Fluent v17.0.

To be able to better understand the principle of 0D blood flow models, a part of the work is devoted to their description and application in cardiovascular problems as later on demonstrated for a simple closed-loop 0D cardiovascular system model. For the purpose of the work, this closed-loop model is further modified to two open versions with either the four-element or three-element Windkessel model representing the peripheral circulation. The numerical solution of all three cardiovascular system models is carried out in the software Matlab. Observations made on the basis of the obtained results are then used for the multiscale approach in the patient-specific model of large arteries. In this case, three different types of boundary conditions are considered: the classic one when a given inlet flow rate waveform is prescribed and the open- and closed-loop cardiovascular system models as studied previously. The obtained numerical results in the form of flow rate and pressure waveforms at selected parts of the 3D vascular model are analysed and compared with each other.

Key words

Patient-specific geometry, incompressible Newtonian fluid, Windkessel model, 0D cardiovascular system model, Ansys Fluent

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně, s použitím odborné literatury a pramenů uvedených v seznamu, který je součástí této diplomové práce.

.....
podpis

V Plzni dne 22.8.2017

Pavla Hovorková

Poděkování

Zde bych tímto velmi ráda poděkovala vedoucí této diplomové práce Ing. Aleně Jonášové, Ph.D. za její ochotu a neskonalou trpělivost vést mne a podporovat celým svým studiem na univerzitě. Děkuji za cenné rady a připomínky k této obsáhlé práci a za věnovaný čas.

Dále bych ráda poděkovala svým rodičům a sestře za jejich podporu a to nejen finanční, ale i psychickou a také mému příteli, který mi byl velkou oporou.

:)

Obsah

OBSAH	7
ÚVOD	8
1 KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM ČLOVĚKA	11
1.1 SRDCE	11
1.1.1 Stavba srdce a jeho stěny	12
1.1.2 Převodní systém srdeční	15
1.2 CÉVY	16
1.3 FÁZE SRDEČNÍHO CYKLU	19
1.4 WIGGERSŮV DIAGRAM	20
1.5 PRACOVNÍ DIAGRAM	24
1.6 ELASTANCE A PODDAJNOST SRDEČNÍ KOMORY	26
2 MATEMATICKÉ MODELOVÁNÍ PROUDĚNÍ KRVE	34
2.1 3D MODEL	35
2.2 0D MODEL	38
2.2.1 Windkessel model	41
2.2.2 Tříprvkový Windkessel model	43
2.2.3 Sériový čtyřprvkový Windkessel model	45
2.3 KOMPLEXNÍ MODEL	46
2.3.1 Vícekompartmentové modely (multicompartment models)	47
2.3.2 Víceškálové modely (multiscale models)	48
3 ZÁKLADNÍ 0D MODEL OBĚHOVÉ SOUSTAVY A JEHO MODIFIKACE	51
3.1 VÝCHOZÍ MODEL (UZAVŘENÝ)	51
3.2 NUMERICKÉ VÝSLEDKY – VÝCHOZÍ MODEL	53
3.3 MODIFIKACE VÝCHOZÍHO MODELU	58
3.4 NUMERICKÉ VÝSLEDKY – MODIFIKACE VÝCHOZÍHO MODELU	61
4 VÍCEŠKÁLOVÉ MODELOVÁNÍ PROUDĚNÍ KRVE V MODELU VELKÝCH TEPEN	64
4.1 FORMULACE PROBLÉMU A JEHO ŘEŠENÍ	64
4.2 OKRAJOVÉ PODMÍNKY	65
4.2.1 Varianta č. 1 – známé průtočné množství v kombinaci s Windkessel modelem	67
4.2.2 Varianta č. 2 – otevřený 0D model oběhové soustavy	69
4.2.3 Varianta č. 3 – uzavřený 0D model oběhové soustavy	70
4.3 NUMERICKÉ VÝSLEDKY	72
4.3.1 Výpočet s daným průtokem (varianta č. 1)	72
4.3.2 Výpočet s 0D modelem srdce (varianty č. 2 a 3)	76
5 ZÁVĚR	80
SEZNAM LITERATURY A INFORMAČNÍCH ZDROJŮ	I
PŘÍLOHY	V

Úvod

Pochopení funkce složitého kardiovaskulárního systému, který zajišťuje distribuci krve po celém těle člověka, je předmětem vědeckého zájmu již od dávných dob. I v současnosti věnuje mnoho vědců významnou část svého života výzkumu oběhové soustavy – a to nejen z řad lékařů, kteří hledají příčiny a možnou léčbu kardiovaskulárních onemocnění, ale také mnoho fyziků, matematiků a inženýrů zaujatých funkcí tohoto systému [50]. O rostoucím zájmu o toto téma svědčí i fakt, že v posledních letech byla publikována řada prací zabývajících se matematickým modelováním proudění krve s využitím klinických dat získaných nejmodernějšími zobrazovacími metodami. Snahou takto vyvinutých modelů je přispět k lepšímu pochopení a analýze biologických a fyziologických procesů krevního oběhu, zlepšit diagnostiku nejzávažnějších onemocnění, jakými je srdeční selhání či arteroskleróza, a ve spolupráci s lékaři se pokusit o personalizaci klinické medicíny (tj. o léčbu zacílenou na potřeby konkrétního pacienta).

V souvislosti s kardiovaskulárními onemocněními, ať už se jedná o zmíněné srdeční selhání či nedomykavost, popř. stenózu srdečních chlopní¹, je značná část současné výzkumné činnosti věnována počítačovým simulacím hemodynamiky v „patient-specific“ modelech cév, které jsou schopné poskytnout jinak klinicky nedostupné informace o charakteru proudění a rozložení hemodynamicky významných veličin, jakými je např. smykové napětí na stěně cévy (tzv. *wall shear stress*). Ovšem navzdory nemalým přínosům a potenciálu je využití numerických simulací v klinické praxi stále spíše výjimkou, zejména kvůli jejich náročnosti a nákladnosti, a to jak z hlediska měření dat na pacientech, tak z hlediska přípravy počítačových modelů a výpočetních časů. Nehledě na to, že většina klinicky použitelných fyziologických modelů je zjednodušená a jejich parametry bývají „naladěny“ na základě experimentálně získaných dat, které ve většině případů pocházejí z pokusných zvířat – např. prasat, koček, psů či ovcí [24]. Na druhou stranu si je ovšem nutné uvědomit, že bioinženýři a lékaři často nepotřebují znát detailní informace o hemodynamice a že i použití zjednodušených modelů může poskytnout cenná data pro diagnostiku a zefektivnění léčby [12].

¹Zájemci o tuto problematiku se mohou dozvědět více například z knihy [39] zabývajících se patologickými změnami oběhového systému.

Aplikace zjednodušených, ale zároveň dostatečně přesných matematických modelů proudění krve v kardiovaskulárním systému člověka je předmětem předložené diplomové práce, která svou podstatou a zaměřením navazuje na bakalářskou práci [16] a rozšiřuje ji ve smyslu víceškálového modelování. Jinými slovy řečeno, využívá dříve vytvořený reálný model velkých cév zahrnující jak aortální oblouk, tak i levou a pravou karotickou bifurkaci a doplňuje ho o vhodné 0D modely proudění krve v levé části srdce a periferní cirkulaci s cílem zajistit předpis fyziologicky korektních okrajových podmínek, které by byly schopny nasimulovat interakci lokální hemodynamiky se zbytkem oběhové soustavy bez toho, že by bylo nutné tuto soustavu modelovat.

V souladu s tématickým zaměřením a tím, že tato diplomová práce navazuje na dřívější bakalářskou práci [16], kde význam kardiovaskulárních onemocnění, zejména aterosklerózy, byl podrobně popsán, je obsah této diplomové práce orientován především na všeobecný kardiologický základ a problematiku víceškálového modelování v oblasti kardiovaskulární biomechaniky. Z tohoto důvodu je předložená práce rozdělena následovně:

První kapitola přehledově shrnuje základní anatomické a fyziologické poznatky o kardiovaskulárním systému člověka s cílem seznámit případné čtenáře s podstatou srdce a cév včetně jejich funkce v lidském těle a zavést terminologii a označení, která budou užívány ve zbytku práce (např. Wiggersův diagram či pracovní diagram srdce). V rámci této kapitoly je rovněž zaveden pojem elastance, resp. poddajnost srdeční komory ve vztahu k pozdějším numerickým simulacím proudění krve na bázi 0D modelů.

Matematický popis proudění krve ve smyslu 3D a 0D modelů je popsán ve druhé kapitole této práce. V případě 3D modelu založeného na nelineárním systému Navierových-Stokesových rovnic pro nestlačitelnou kapalinu je přijat předpoklad newtonského chování krve podpořený výsledky prezentovanými v bakalářské práci [16]. Zbytek kapitoly se zabývá tématem 0D modelů proudění krve a jejich aplikací ve složitějších úlohách hemodynamiky (vícekompartmentové a víceškálové modelování).

S ohledem na schopnost 0D modelů oběhové soustavy simulovat průběh hemodynamických veličin s minimálními výpočetními nároky, je třetí kapitola této práce věnována odvození a analýze vybraného 0D modelu levé části srdce a periferní cirkulace a s odkazem na následující čtvrtou kapitolu dále rozšířena o dvě modifikace tohoto základního

modelu. Numerická řešení všech tří 0D modelů jsou realizována ve výpočetním prostředí programu Matlab.

Princip víceškálového modelování na bázi 3D a 0D modelů proudění krve je prezentován ve čtvrté kapitole pro případ „patient-specific“ modelu velkých cév, pro který jsou testovány tři varianty vstupních a výstupních okrajových podmínek. Numerické simulace nestacionárního proudění krve ve 3D výpočtové oblasti jsou realizovány v rámci komerčního softwaru *Ansys Fluent v17.0* s tím, že implementace nestacionárních okrajových podmínek (tj. včetně příslušných 0D modelů) v tomto programu je dosaženo pomocí vyvinutých modulů uzpůsobených pro paralelní výpočty.

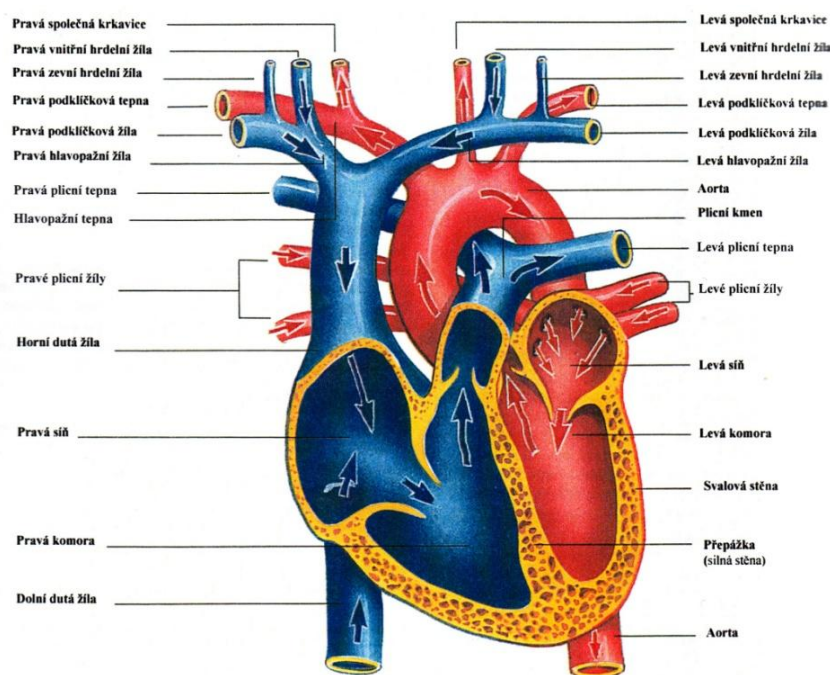
V závěru této práce je provedeno shrnutí získaných poznatků a výsledků, uvedeny stávající limitace a nastíněny další možnosti pro vylepšení a zpřesnění prezentovaných modelů proudění.

1 Kardiovaskulární systém člověka

Oběhová soustava člověka odborně označovaná jako kardiovaskulární soustava plní klíčovou funkci, jakou je především transport látek důležitých pro správné fungování lidského organismu (živiny, dýchací plyny atd.). Jako uzavřený systém se obecně skládá ze tří vzájemně interagujících částí: 1) srdce jako ústředního motorického orgánu zajišťujícího cirkulaci krve, 2) cév plicních rozvodnou funkci a 3) krve jako média zajišťujícího transport látek do, resp. z tkání. V návaznosti na zaměření předložené diplomové práce budou následující odstavce věnovány základním anatomickým a fyziologickým poznatkům, které nastíní podstatu oběhové soustavy a napomohou k lepšímu pochopení její složitosti, a to nejen pro potřeby matematického modelování proudění krve.

1.1 Srdce

Srdce představuje nejdůležitější část celého kardiovaskulárního systému člověka, je také jeho dynamickým a neúnavným pohonem, jehož funkcí je přečerpávat krev mezi dvěma krevními oběhy. Je to životně důležitý orgán našeho těla umístěný ve středu hrudníku, který v klidovém stavu a při srdeční frekvenci okolo 70 – 80 stahů (tepů) za minutu přečerpá přibližně 5 litrů krve za minutu. V případě zvýšené fyzické zátěže pak dokáže frekvenci náležitě zvýšit až na 180 - 220 tepů za minutu a tím také zvýšit minutový výdej srdeční (tj. množství krve, které srdeční komora přečerpá za minutu) více než pětinašobně [3, 14, 49].



Obrázek 1.1: Schéma srdce s vyznačenými směry toku krve, převzato z [9]

Z hlediska fyziologie je srdce klasifikováno jako dutý svalový orgán, který tvoří zhruba 0,5% tělesné hmotnosti [49] a skládá se ze dvou síní a dvou komor, viz obr. 1.1. Svým tvarem připomíná komolý kužel, jehož velikost si můžeme představit přibližně jako sevřenou pěst dotyčné osoby [33]. Celková hmotnost srdce souvisí s věkem a pohlavím člověka. U muže váží kolem 260-340g, naopak u žen jeho hmotnost kolísá mezi 230-320g [10, 23].

Z pohledu mechaniky lze na srdce dále nahlížet jako na dvě anatomicky a funkčně spojená, sériově zapojená, komorová čerpadla [23]. Z hlediska dokonalé synchronizace jejich činnosti v rámci celého oběhu je spojení obou čerpadel do jediného orgánu velmi výhodné. Každé z obou čerpadel je dutým orgánem, jehož stěna je tvořena speciální srdeční svalovinou. Prostřednictvím rytmických stahů, jejichž počet se během života člověka může vyšplhat až ke třem miliardám [14, 33], pak obě čerpadla pohání krev v cévách z jedné části oběhového systému do druhé, čímž udržují cirkulaci krve v lidském těle. Samotná krev pak proudí v cévním řečišti díky tlakovým rozdílům (spádům) mezi tepennou a žilní částí cévního systému [3].

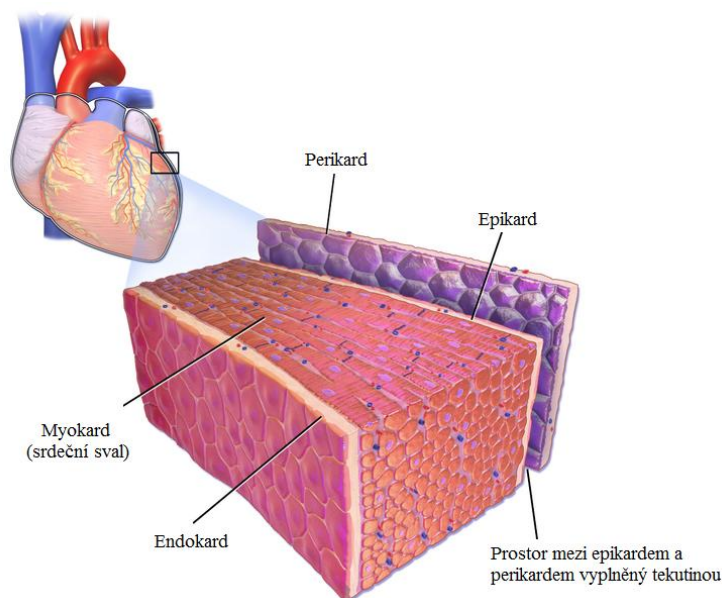
Každé z obou čerpadel je dále rozděleno na síň (pomocné čerpadlo) a komoru (hlavní čerpadlo). Tzv. pravá polovina srdce je tvořena pravou síní a pravou komorou, naopak levá polovina srdce se skládá z levé síně a levé komory, viz obr. 1.1. Pravá polovina srdce vhání prostřednictvím pravé komory odkysličenou krev do plic a pohání tak nízkotlaký malý (plicní) oběh. Úkolem levé části srdce je pak přečerpávat okysličenou krev do vysokotlakého velkého (systémového) oběhu. Na funkčnosti levé poloviny srdce se tudíž významným způsobem projevuje složitost velkého oběhu, který je složen z řady paralelně zapojených cévních okruhů (srdce, mozek, ledviny atd.) [30, 33, 49, 66].

1.1.1 Stavba srdce a jeho stěny

Jelikož je srdce svým evolučním původem céva, je i stavba srdeční stěny v principu podobná stavbě velkých cév. Z tohoto důvodu se na stěně srdce rozeznávají tři vrstvy – *endokard* (vnitřní vrstva), *myokard* (srdeční svalovina) a *epikard* (vnější vrstva). Uspořádání těchto tří vrstev je zřejmé z obr. 1.2. Vnitřní nesmáčivou výstelku síní a komor tvoří tenká blána - tzv. endokard, který pevně srůstá s myokardem [49]. Její povrch je tvořen jedinou vrstvou endotelových buněk, které mezi síněmi a komorami vytvářejí cípate chlopně.

Myokard jako hlavní složka srdeční stěny v sobě spojuje vlastnosti kosterní i hladké svalové tkáně. Je tvořen převážně příčně pruhovanou srdeční svalovinou, která zajišťuje mechanickou funkci srdce. Z tohoto důvodu bývá rovněž označován jako pracovní myokard. Kontraktilní buňky pracovního myokardu se nazývají kardiomyocyty [65]. Jsou to rozvětvené, obvykle jednojaderné buňky protáhlého tvaru, které jsou navzájem propojené pomocí tzv. interkalárních disků zajišťujících elektrofyziologické propojení mezi buňkami. Kardiomyocyty se také podílejí na zajištění mechanických vazeb, které přenášejí tahové síly při kontrakci myokardu. Obecně vytváří hustou svalovou síť, která pracuje jako jeden celek a kontrakcí je schopna vyvolat víceosou napjatost. Kromě kontraktilních buněk jsou v myokardu přítomny buňky tzv. *převodního systému srdečního*. Tyto vysoce specializované buňky mají schopnost samovolně vytvářet elektrické impulzy a jsou zodpovědné za koordinované rozvedení elektrických vzruchů po celém srdci, čímž umožňují synchronizovanou kontrakci příslušných částí srdce [33]. Podrobněji se tomuto tématu věnuje odst. 1.1.2 této diplomové práce.

Samotné srdce je uloženo ve vazivovém obalu, který má vnější list (perikardovou dutinu) a vnitřní list (epikard), který obsahuje tenkou vazivovou dvouvrstvou ochrannou blánu, která zevnějšku naléhá přímo na myokard [11].

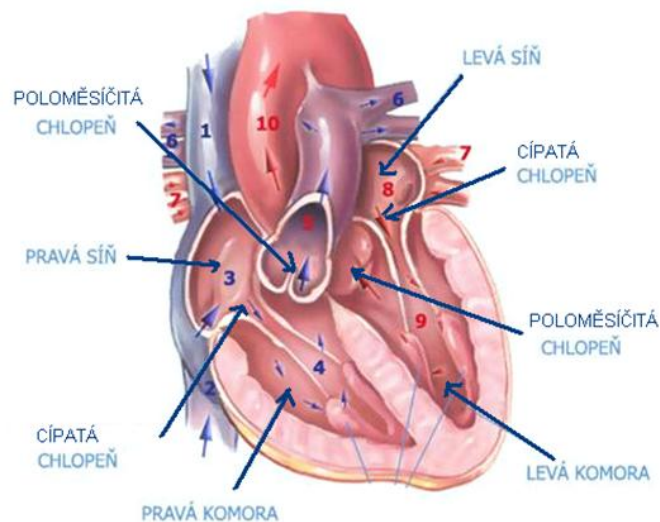


Obrázek 1.2: Stavba srdeční stěny, převzato z [67]

Správná funkce srdce jako hlavní pumpy kardiiovaskulárního oběhu vychází primárně z jeho komor, jejichž stěny jsou tvořeny silnou svalovinou. K vypuzování krve do cévního řečiště dochází při stahu obou komor [33], přičemž ta levá potřebuje vzhledem ke svému

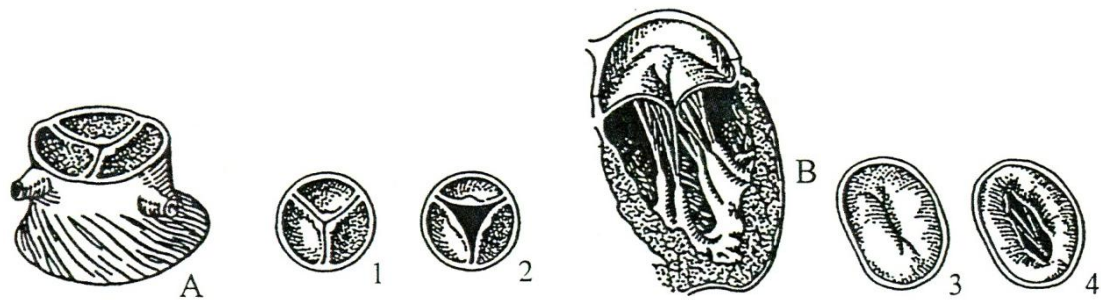
rozsahu a složitosti silnější "pohon" a tlustší svalovinu. V případě levé komory se často uvádí 5ti- až 6-ti násobně mohutnější srdeční svalovina, než je tomu u pravé komory [10]. Pravá srdeční komora, pohánějící nízkotlaký plicní oběh, má díky slabší stěně i nižší hmotnost [49].

Klíčovou součástí lidského srdce jsou jeho chlopně, které fungují jako jednostranné ventily. U zdravého člověka se otevírají a zavírají na základě tlakového gradientu, čímž propouští krev pouze v jednom směru. Z hlediska své stavby jsou tvořeny tenkou vazivovou kostrou pokrytou endokardem [48]. Srdce obsahuje celkem čtyři chlopně usměřující tok krve, viz obr. 1.3. Ačkoliv jsou všechny chlopně principiálně stejné, v určitých detailech se liší. Jak je znázorněno na obr. 1.7, mezi síněmi a komorami jsou umístěny cípate neboli síňokomorové chlopně: 1) **mitrální chlopeň** se dvěma cípy nacházející se mezi levou síní a levou komorou a 2) **trikuspidální chlopeň** tvořená třemi cípy, která se nachází mezi pravou síní a pravou komorou. Ve výtokové části obou srdečních komor pak mluvíme o poloměsíčitých chlopních: 1) **aortální chlopeň** na rozhraní levé komory a aorty a 2) **plicní chlopeň** na rozhraní pravé komory a plicnice [33, 59, 63]. Oba zmíněné druhy chlopní (poloměsíčitá a cípata) jsou detailněji zobrazeny na obr. 1.4.



Obrázek 1.3: Detailní pohled na stavbu lidského srdce, převzato z [64]

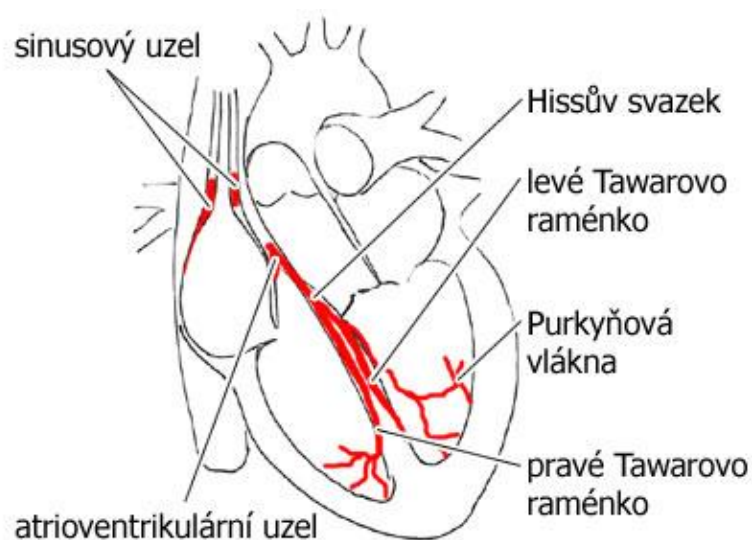
Síňokomorové (cípate) chlopně, tj. trikuspidální a mitrální, zabraňují zpětnému toku krve z komor do síní během systolické fáze srdečního cyklu (kontrakce myokardu). Naopak poloměsíčitě chlopně (aortální a plicní) znemožňují zpětnému toku krve z aorty a plicnice do komor během diastoly (relaxace myokardu) [20].



Obrázek 1.4: Detailní pohled na srdeční chlopně: A – poloměsíčitá chlopeň aorty (1/2 - otevřená/uzavřená), B – cípata chlopeň (3/4 - otevřená/uzavřená), převzato z [23]

1.1.2 Převodní systém srdeční

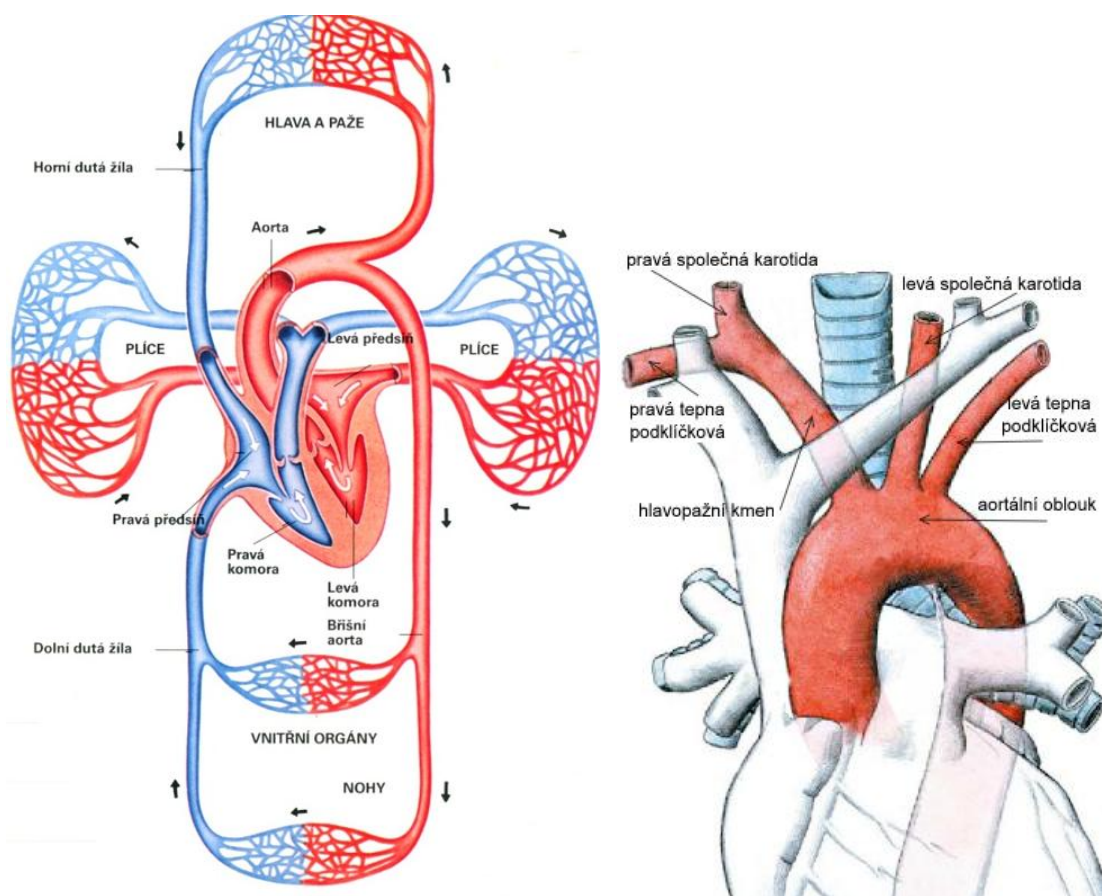
Převodní systém srdeční je soubor specializovaných částí myokardu, které vytvářejí vzruchy rozváděné srdeční svalovinou mající za následek kontrakci myokardu. V souladu s obr. 1.5 jsou tyto části tvořeny sinusovým uzlem, atrioventrikulárním síňokomorovým uzlem, spoji k atrioventrikulárnímu síňokomorovému uzlu, atrioventrikulárním svazkem, pravým a levým raménkem a Purkyňovými vlákny. Díky existenci tohoto převodního systému nepotřebuje myokard ke své rytmické činnosti nervy, neboť díky těmto specializovaným částem je sám zdrojem potřebných vzruchů. Nervy přicházející do srdce se jen podílí na zrychlení, či zpomalení činnosti srdce. Srdeční příhody, ke kterým dochází od počátku jednoho srdečního tepu až po začátek toho dalšího, se nazývají srdeční cyklus. Každý cyklus je iniciován spontánním generováním akčního potenciálu v sinusovém uzlu. Specializované buňky, které mají schopnost samostatně převádět elektrické vzruchy ze síní na komory, jak již bylo zmíněno výše, se nazývají převodní systém srdeční [10, 20, 23].



Obrázek 1.5: Převodní systém srdeční, převzato z [62]

1.2 Cévy

Aby krev mohla plnit svou funkci transportního média, je v lidském těle vytvořen rozsáhlý rozvodný systém v podobě cév, který se skládá z bohatého souboru trubic různého průměru a délky s tím, že cévní stěna odpovídá svou strukturou a tedy i propustností funkčním nárokům jednotlivých úseků cévního řečiště [11]. V závislosti na tlaku krve lze cévní systém obecně rozdělit na již dříve zmíněné dva funkční celky, obr. 1.6 (vlevo) - tzv. nízkotlaký **malý srdeční oběh**, který začíná plicní tepnou (plicním kmenem) vycházející z pravé komory (PK) srdce, pokračuje přes plíce, v nichž dochází k výměně dýchacích plynů, a končí čtyřmi plicními žilami v levé síni (LS) srdce. Druhým funkčním celkem je pak vysokotlaký **velký srdeční oběh**, který má svůj počátek v aortě (srdečnici), odkud rozvádí krev z levé komory (LK) srdce přes aortální oblouk dále artériemi do tkání celého těla, a končí horní a dolní dutou žilou (*vena cava superior* a *vena cava inferior*) v pravé síni (PS) srdce [34]. Oba výše zmíněné sériově zapojené oběhy (obr. 1.6 vlevo) jsou tvořeny uzavřenou sítí cév, jakými jsou tepny, kapiláry a žíly. Velký oběh je oproti tomu malému navíc složen z řady paralelně zapojených okruhů (např. cévní systém mozku), jejichž úkolem je zajistit prokrvení jednotlivých orgánů a tkání [49].

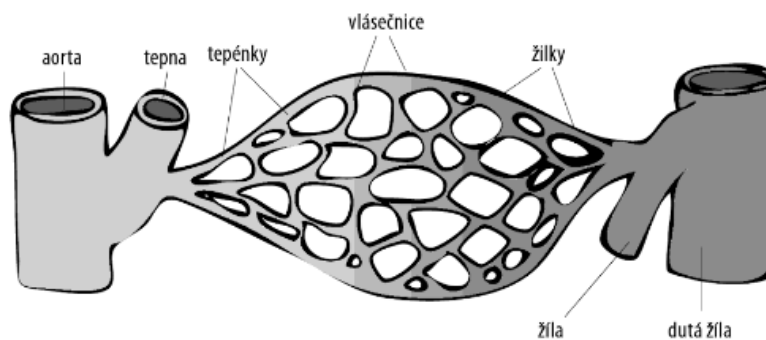


Obrázek 1.6: Vlevo – schéma oběhové soustavy [58]; vpravo - aortální oblouk [10]

V rámci cévního systému a rovněž v souvislosti s předloženou diplomovou prací stojí za zmínku především silnostěnná tepna - aorta (srdečnice), která je základem arteriální části velkého krevního oběhu. Tato tepna po výstupu z levé komory srdce a krátkém vzestupném úseku (vzestupná aorta) se dále dělí na aortální oblouk a hlavopazní kmen, který se větví na podklíčkovou tepnu a pravou společnou krkavici (karotická tepna), viz obr. 1.6 (vpravo). Další významnější tepnou odstupující přímo z aortálního oblouku je pak levá společná krkavice. Obě karotické tepny se podílejí na krevním zásobování hlavy, zejména mozku.

Všechny cévy, které rozvádějí krev po lidském těle, lze rozdělit do tří skupin, obr. 1.7: 1) cévy vedoucí krev od srdce, které jsou označovány jako tepny (artérie) a postupně se větví na stále tenčí tepny (tepénky) až na ty nejtenčí, zvané arterioly; 2) vlásečnice (kapiláry) jako tenkostěnné cévy vedoucí krev z tepenného do žilního oběhu a 3) cévy, které vedou krev z kapilár do srdce, označované jako vény (žilky) [10, 39].

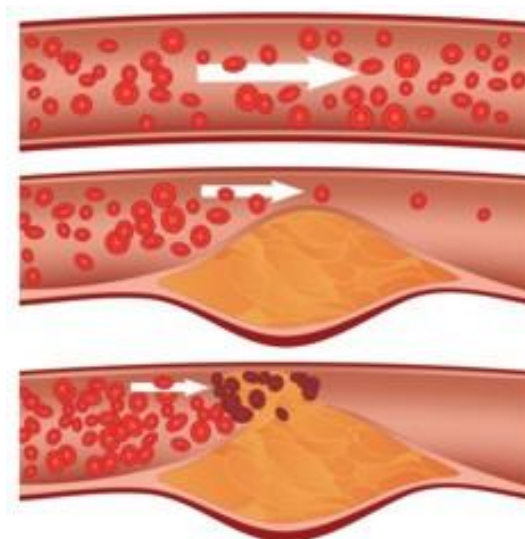
Tepny bývají charakterizovány pevnou pružnou² stěnou, která je přizpůsobena pulzačnímu charakteru protékající krve. Ve fázi srdeční systoly (tj. v době, kdy je krev vypuzována z obou srdečních komor a rychlost jejího proudění dosahuje svého maxima) vzniká tlaková vlna, která postupuje cévním systémem a v případě větších tepen blízko povrchu těla je hmatatelná jako srdeční tep (puls). Rychlost šíření této tepové vlny je mnohem větší (okolo 10 m/s) než rychlost proudění krve [10], která například v aortě činí cca 0,4-0,5 m/s a s postupujícím větvením cévního řečiště klesá. V porovnání s tepnami jsou stěny žil naopak podstatně tenčí a velmi poddajné, jelikož obsahují relativně málo svalové tkáně a elastických vláken. Díky této poddajnosti se průměr žil může měnit v závislosti na jejím krevním naplnění s tím, že žíly jsou obecně přizpůsobeny průtoku velkého množství krve pod podstatně nižším tlakem, než jak je tomu v tepenné části oběhové soustavy [29].



Obrázek 1.7: Druhy cév, převzato z [31]

² Pružnost (elasticita) - mechanická vlastnost cév důležitá pro vyrovnání tlaku krve působícího na cévní stěnu. Elasticitu lze chápat jako druh tvarové deformace způsobené vnější silou [4].

Vlivem nezdravého životního stylu ve vyspělých zemích světa bývají cévy, zejména tepny, často postiženy velmi závažnými onemocněními. Jedná se především o koronární tepny na srdci a karotické tepny přivádějící krev do mozku. V jejich souvislosti je nejčastěji zmiňováno onemocnění označované jako **ateroskleróza** (kornatění tepen), která vzniká v důsledku ukládání tukových látek do cévní stěny, viz obr. 1.8. Ateroskleróza jako dlouhodobý degenerativní proces cévní stěny má za následek různé deformace (např. vinutí, protažení nebo rozšíření tepny) s tím, že nejčastěji dochází ke zmenšení vnitřního průměru (průsvitu) cévy a jejímu tuhnutí (postupná ztráta elasticity). Dále může docházet ke tvorbě drobných lokálních krevních sraženin (trombů), které při svém uvolnění do krevního řečiště mohou představovat závažný problém, který mimo jiné může způsobit cévní mozkovou příhodu (mrtvici).



Obrázek 1.8: Vytvoření plátu a krevní sraženiny vedoucí k ucpání tepny, převzato z [8]

Jelikož problematika aterosklerózy byla podrobně popsána v bakalářské práci [16], lze případně zájemce přímo odkázat na tuto práci s tím, že jsou zde uvedeny i příčiny vzniku tohoto degenerativního onemocnění, jeho diagnostika (například za pomoci ultrasonografie) včetně možné léčby v závislosti na míře postižení (v případě lehké formy je obvyklá změna životního stylu - neinvazivní metoda, naopak u těžkých forem se často přistupuje k chirurgickému zákroku - invazivní metoda). U karotických tepen, jejichž zúžení bývá častou příčinou cévních mozkových příhod, se v mnoha případech přistupuje k chirurgickému zákroku - např. *karotické endarterektomii*, jejíž princip spočívá v odstranění postiženého aterosklerotického plátu a tím zprůchodnění postižené cévy, nebo *angioplastice*, při níž je postižená céva nejprve roztažena za pomoci balónkového katetru a následně zpevněna implantovaným stentem (malá kovová struktura trubicového tvaru, která se vlivem teploty

okolní tkáň postupně roztáhne a pomáhá udržovat stálou průchodnost cévy). Na závěr lze dodat, že angioplastika představuje pro pacienta menší zdravotní i psychickou zátěž (následná rekonvalescence je mnohonásobně kratší, dojde pouze k malému vpichu v oblasti třísel a zavedení katetru na postižené místo), než je tomu v případě endarterektomie, kdy je pacient uspán za pomoci lokální, popř. celkové anestezie, která zejména pro starší osoby představuje značné riziko.

1.3 Fáze srdečního cyklu

Srdeční cyklus neboli srdeční revoluce je časové období mezi dvěma po sobě jdoucími srdečními tepy. Obecně se skládá ze dvou fází, které lze rozlišit podle tlakových a objemových změn probíhajících v srdečních komorách: 1) **systola** - fáze, během které se srdce stahuje a vypuzuje krev do aorty, popř. plicnice, 2) **diastola** - fáze, během níž je srdeční sval uvolněný a prokrvuje se, srdce se plní krví. Při plnění komor tvoří pomocnou funkci systola síní [30, 60], která je velmi důležitá při zvýšené fyzické zátěži, kdy při vysoké srdeční frekvenci může příspěvek síní dosahovat až 40% komorové náplně [48].

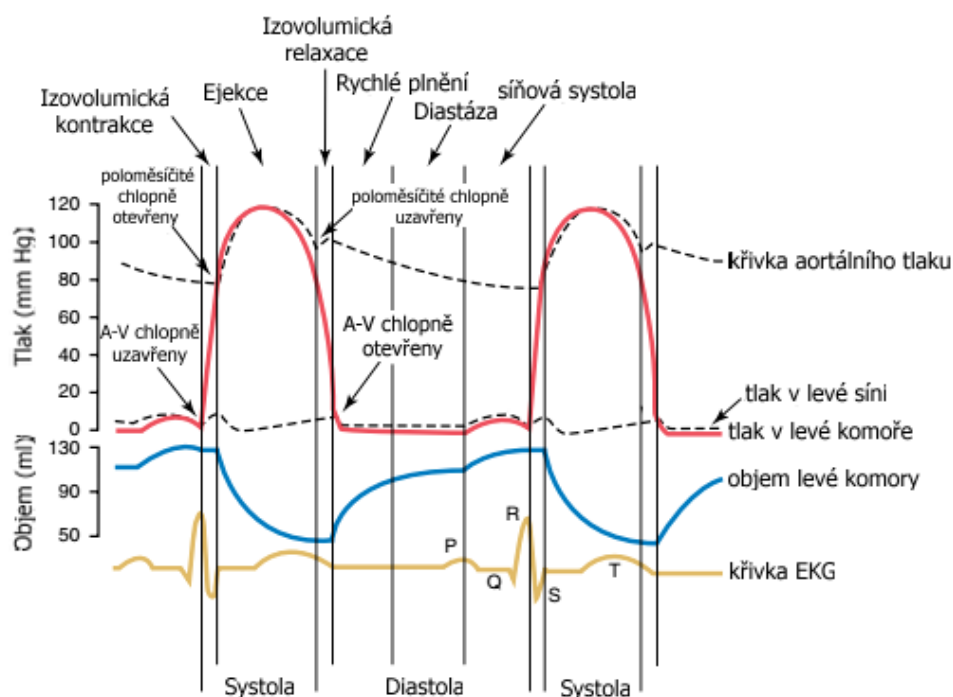
Jednotlivé fáze srdečního cyklu lze obecně charakterizovat podle dominantnosti pozorovaných tlakových a objemových změn. Neboli buď se mění objem komor při relativně malé změně nitrokomorového tlaku, nebo se naopak mění tlak v komorách, přičemž jejich objem zůstává zachován. Za normálních podmínek, kdy délka srdečního cyklu je menší než jedna vteřina [33], je trvání diastolické fáze delší než v případě té systolické. Výjimkou v tomto směru představuje stav se zvýšenou srdeční frekvencí (například při velké námaze nebo stresu), kdy dochází ke zkrácení diastolické fáze, což znamená, že srdce se plní menším objemem krve [14].

Podrobný popis jednotlivých fází srdečního cyklu a jejich významu pro proudění krve v rámci oběhové soustavy bude uveden v následujících odstavcích.

1.4 Wiggersův diagram

Jak již bylo zmíněno výše, srdeční cyklus lze obecně rozdělit na dvě základní části, ve kterých dochází ke kontrakci, resp. relaxaci srdečního svalu - tedy systolu a diastolu [30, 49]. Pro zobrazení vývoje hemodynamických veličin (např. tlaku či objemu srdečních komor) v průběhu srdečního cyklu se běžně používá tzv. **Wiggersův diagram** [23], jehož základní podoba pro levou část srdce je vykreslena na obr. 1.9. V souladu s [14] bývá Wiggersův diagram rozdělen do několika částí, které znázorňují časovou závislost příslušné veličiny. Nejčastěji to jsou nejrůznější křivky tlaku (v případě této práce v aortě, levé komoře a levé síni), obr. 1.9 (nahore), objemu srdeční komory, obr. 1.9 (uprostřed), či průběhu EKG (elektrokardiogram - zaznamenává elektrické změny v rámci srdce), obr. 1.9 (dole). Konkrétně tlakové křivky na obr. 1.9 zachycují vzájemnou souvislost mezi změnami tlaku v aortě a levé srdeční síni a komoře.

Jelikož jedním z cílů předložené diplomové práce je i matematické modelování hemodynamických dějů spojených s funkcí srdce (odst. 3.1), je v následujících odstavcích proveden detailní rozbor změn tlaků a objemů v levé komoře během jednotlivých fází srdeční revoluce na základě zmíněného Wiggersova diagramu.



Obrázek 1.9: Wiggersův diagram pro levou část srdce [14]

V první fázi srdečního cyklu během pozdní diastoly, kdy je mitrální chlopeč mezi levou síní a komorou otevřena, dochází k plnění komory krví. Během této fáze jsou stěny srdce ochablé (relaxace myokardu) a tlak v levé komoře se pohybuje na úrovni tlaku v levé síni. Při kontrakci myokardu, kterou začíná tzv. komorová systola a při níž se uzavírá mitrální chlopeč, dochází k postupnému nárůstu tlaku v komoře, dokud nedojde k otevření aortální chlopně a vypuzení krve do aorty. Během této fáze je tlak v levé komoře srovnatelný s tlakem v aortě, přičemž kontrakce myokardu má za následek snížení objemu levé komory, viz průběh znázorněný na obr. 1.9. Jakmile je fáze systoly ukončena a tlak v komoře začne opět klesat ke svým diastolickým hodnotám, aortální chlopeč se v důsledku tlakového spádu uzavře. Mírně zvýšený tlak v levé síni, která během systoly akumulovala velké množství krve, zapříčiní otevření mitrální chlopně. Jelikož dochází opět k nárůstu objemu levé komory, je tato fáze nazývána fází rychlého plnění komory. Obvykle trvá přibližně první třetinu diastoly, kdy asi 80% krve přiteče do komory bez toho, že by došlo ke kontrakci síně. Během druhé třetiny diastoly se do levé komory dostává jen malé množství krve, která přímo přitéká ze žil přes síň do komory. V poslední třetině nastává kontrakce síně, která hraje významnou roli především ve fázi plnění komory a při zvýšené tělesné námaze a která doplní zbývající objem komory. Tento objem představuje zhruba 20% celkového objemu krve během každého srdečního cyklu.

Podle výše popsaného periodického vývoje tlaku a objemu levé srdeční komory lze rozlišovat vedle dříve definované systolické a diastolické fáze srdečního cyklu čtyři dílčí fáze [3, 23, 49], které lze aplikovat i pro pravou část srdce:

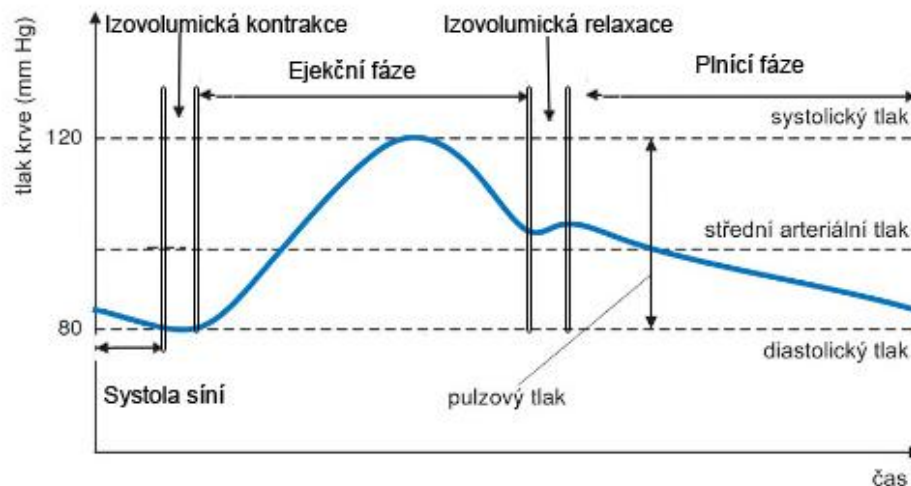
- 1) **izovolumická kontrakce** – stah myokardu, nárůst tlaku v srdeční komoře při zachování jejího objemu,
- 2) **ejekční (vypuzovací) fáze** - v komoře je relativně stálý tlak, její objem se ovšem zmenšuje,
- 3) **izovolumická relaxace** – pokles tlaku v komoře při zachování jejího objemu,
- 4) **plnicí fáze** – nárůst objemu komory, nitrokomorový tlak se výrazně nemění.

Podrobnější rozbor těchto dílčích fází je uveden níže:

Doba izovolumické (izometrické) kontrakce - Bezprostředně po zahájení ventrikulární kontrakce, která na EKG křivce odpovídá vrcholu, označeném písmenem R (obr. 1.9), se nitrokomorový tlak na začátku systoly komor náhle zvýší a velmi rychle převyší tlak v síních, což způsobí uzavření síňokomorových chlopní. Poté je potřeba dalších 0,02 až 0,03 sekundy k vytvoření dostatečného tlaku, aby mohly aortální a plicní chlopně tlačít proti tlakům v aortě a plicní tepně. V tomto období dochází ke kontrakci komorového myokardu, který se stahuje okolo krve konstantního objemu (díky tomu, že krev je z velké části tvořena vodou, lze ji vnímat jako nestlačitelnou kapalinu). Tento úsek srdečního cyklu se nazývá fází izovolumické nebo izometrické kontrakce, což znamená, že napětí ve svalu stoupá, ale dochází k malému nebo žádnému zkrácení svalových vláken (tj. objem komor se nemění a chlopně jsou uzavřené). Při klidové frekvenci trvá tato fáze přibližně 60 ms [14, 49]

Doba ejekční - Když tlak v levé komoře stoupne mírně nad 80 mm Hg, čímž přesáhne hodnotu diastolického tlaku v aortě, a tlak v pravé komoře vzroste nad 8 mm Hg, čímž překoná tlak v plicnici, dojde k otevření poloměsíčitých chlopní. V tomto okamžiku se začne vypuzovat krev z komor do tepen malého a velkého oběhu, přičemž přibližně 70% jejího objemu opustí komory během první třetiny ejekční fáze a zbývajících 30% pak během následujících dvou třetin. Z tohoto důvodu se první třetina nazývá periodou rychlé ejekce a poslední dvě třetiny dobou pomalé ejekce.

Doba izovolumické (izometrické) relaxace. Na konci systoly, kdy nitrokomorový tlak v komorách dosáhne nižších hodnot, dochází ke komorové relaxaci, která umožňuje rychlý pokles pravého i levého intraventrikulárního tlaku. Ve velkých tepnách právě naplněných vypuzenou krví ze srdečních komor se zvýší tlak, který tlačí krev zpět do komor, čímž dojde k uzavření aortální a plicní chlopně. Na průběhu aortálního tlaku znázorněném na obr. 1.9 se uzavření aortální chlopně projevuje typickým zářezem – v lékařství označovaným jako tzv. dikrotický zářez. Srdeční sval obou komor relaxuje, jejich objem zůstává neměnný, což vede k označení tohoto úseku srdeční revoluce jako fáze izovolumické nebo izometrické relaxace. Během této periody poklesne nitrokomorový tlak a síňokomorové chlopně se otevřou, aby se plněním komor mohl zahájit nový cyklus srdeční revoluce [14], [23], [49]



Obrázek 1.10: Tlaková křivka krve ve velkých tepnách během fáze srdeční revoluce [20]

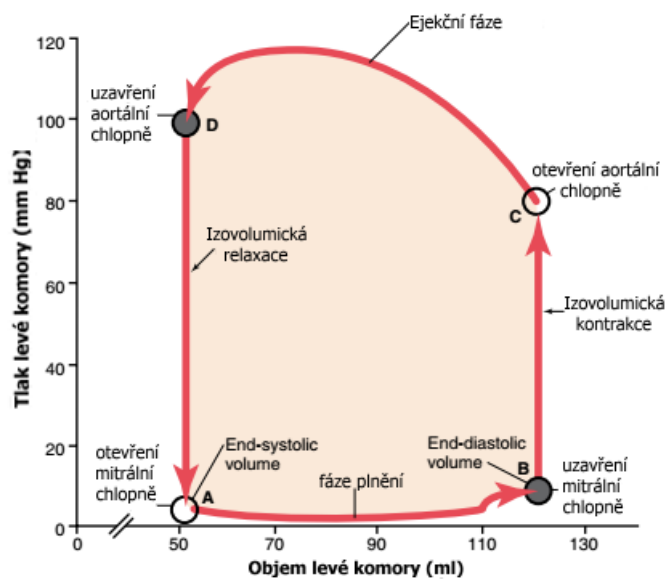
Podobně jako u Wiggersova diagramu lze jednotlivé fáze srdeční revoluce zaznamenat i na časovém průběhu aortálního, potažmo arteriálního tlaku, viz obr. 1.10. Neboli během systoly síní lze pozorovat pokles arteriálního tlaku k jeho diastolické hodnotě. Následuje fáze izovolumické kontrakce, při níž se arteriální tlak nijak výrazněji nemění, zůstává přibližně roven *diastolickému tlaku* (cca 80 mm Hg [23]). V ejekční fázi v důsledku rychlého vypuzení krve z komor dochází k přechodnému nárůstu tlaku ve velkých tepnách (tlakovému pulzu). Vstup krve do arterií způsobuje, že se stěny těchto tepen roztahují a tlak se zvýší na svou maximální hodnotu - tzv. *systolický tlak*, který se u zdravého člověka uvádí okolo 120 mm Hg . Tento nárůst (primární vlna) je pak následován menším poklesem, který je přerušen na začátku diastoly relaxací komory a zpětným nárazem krve na uzavřenou aortální chlopeň. V této chvíli je možné pozorovat již dříve zmíněný dikrotický zářez [48], který se u osob staršího věku vytrácí v důsledku ztráty pružnosti velkých tepen [20]. Ve fázi plnění komor, kdy je aortální chlopeň uzavřena, arteriální tlak po celý zbytek srdečního cyklu pomalu klesá až do začátku dalšího srdečního cyklu. Na tomto místě je vhodné zmínit, že hodnota arteriálního tlaku na konci diastoly zůstává poměrně vysoko v porovnání s tlakem v srdečních komorách, viz tlakové křivky na obr. 1.9. Tento jev je v první řadě způsoben elasticitou velkých tepen (tzv. pružnickový efekt³) a existencí periferního odporu.

Rozdíl mezi maximální hodnotou tlaku (systolický tlak) a minimální hodnotou tlaku (diastolický tlak) se nazývá pulzový tlak, nebo také tlaková amplituda [14, 20, 23].

³ Pružnickový efekt označuje schopnost arteriální stěny se vyklenout v důsledku nárazu krve vypuzené ze srdeční komory během srdeční systoly. Tento efekt umožňují elastická vlákna obsažená ve stěnách cév [39].

1.5 Pracovní diagram

Pracovní diagram komory, nebo také tlakově-objemový diagram komory [20] (v anglické literatuře označovaný jako *pressure-volume diagram*, neboli *P-V diagram*), vytvářející uzavřenou křivku na obr. 1.11, nezobrazuje průběh srdečního cyklu v čase, jako tomu bylo u Wiggersova diagramu, ale pouze demonstruje změny komorového objemu a tlaku za normálních podmínek během jednoho srdečního cyklu. Tato smyčka se po desetiletí používá k popisu aktivních a pasivních mechanických vlastností srdce [14], jeho spotřeby energie a její interakce s arteriální částí oběhové soustavy.



Obrázek 1.11: Pracovní diagram objemu a tlaku levé srdeční komory [14]

Pracovní diagram (dále označovaný jako **P-V smyčka**), znázorněný na obr. 1.11 popisuje, jak již bylo zmíněno výše, průběh změny tlaku a objemu během srdečního cyklu [27, 48]. Konkrétně úsek mezi body A a B zachycuje vývoj komorového tlaku a objemu během plnicí fáze (plnění komory během diastoly). Bod B na křivce pak představuje hodnotu tlaku a objemu na konci diastoly, kdy dochází k uzavření mitrální chlopně. Část křivky mezi body B a C odpovídá fázi izovolumické kontrakce (dochází k nárůstu tlaku), přičemž tlak v bodě C je tlakem potřebným k otevření aortální chlopně. Bod D na úseku mezi body C a D, který v rámci srdeční revoluce koresponduje s ejekční fází, představuje komorový objem a tlak na konci systoly, kdy dochází k uzavření aortální chlopně. Poslední část křivky mezi body D a A znázorňuje izovolumickou relaxaci. Bod A vymezuje hodnotu niktrokomorového tlaku, při kterém dojde k otevření mitrální chlopně [14, 27, 48].

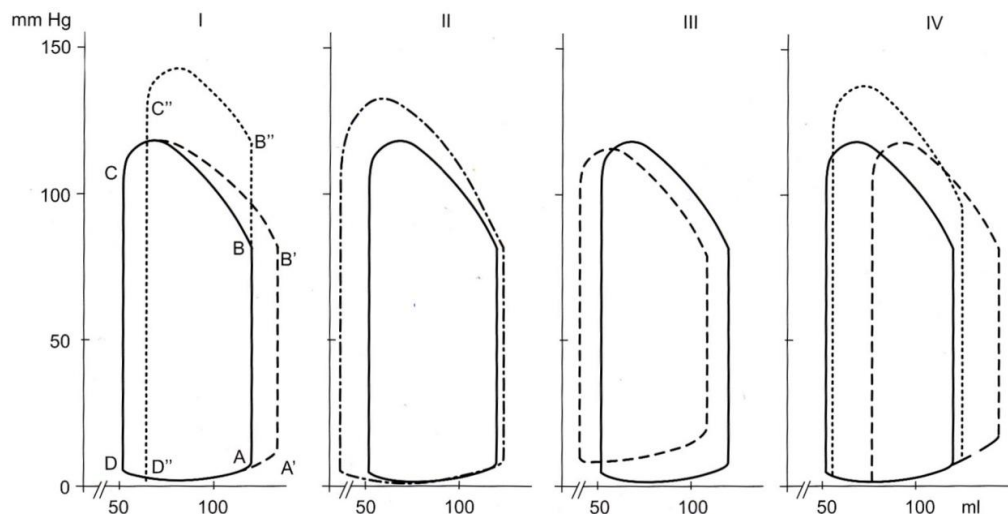
Tvar a velikost oblasti vymezené P-V smyčkou na obr. 1.11 se může měnit v závislosti na zdravotním stavu člověka a jeho aktuální fyzické námaze. Jelikož P-V smyčka specifikuje plochu úměrnou srdeční práci, lze s její pomocí získat důležitou informaci o spotřebě kyslíku a aktuálním zdravotním stavu [48]. Příklady různých typů změn v P-V smyčkách v závislosti na okolních podmínkách jsou naznačeny na obr. 1.12:

I) Čárkovanou čarou je naznačena náhlá změna objemu, která je bezprostředně následována silnějším stahem komory jako důsledek Frankova-Starlingova zákona⁴. Tečkovanou čarou je pak zachycen tvar P-V smyčky při náhlé změně tlaku, který se naopak projeví menším systolickým objemem (B'').

II) Zobrazení P-V smyčky při tělesné zátěži se zvýšenou tepovou frekvencí, kdy dojde v důsledku větší poddajnosti myokardu k posunutí diastoly (zvětší se objem komory a tím i objem vypuzené krve) a vlivem větší stažlivosti dojde k dokonalejšímu vyprázdnění komory.

III) Stav se sníženou poddajností komorového myokardu, kdy menší objem na konci diastoly (A') limituje systolický objem.

IV) Situace zachycující změnu P-V smyčky při trvalém přetížení (ale za normálního tepového objemu) levé komory, kde čárkovaná čára znázorňuje objemové a tečkovaná čára tlakové přetížení. V případě objemového přetížení, zůstává plocha opsaná smyčkou stejná (energetické nároky se nemění, ale ejekční fáze klesá). Ve druhém případě, kdy nastává tlakové přetížení, jsou větší energetické nároky, a proto je plocha opsaná křivkou větší [48].



Obrázek 1.12: Příklad změn v P-V smyčkách, převzato z [48]

⁴ Frankův-Starlingův zákon – udává závislost velikosti tepového objemu na diastolické náplni komory. Při zvýšené fyzické zátěži se při stoupající srdeční frekvenci zvyšuje minutový srdeční výdej. Tento děj se opírá o skutečnost, že na kontrakci reagují svalová vlákna svým protažením, neboli čím více budou svalová vlákna na začátku kontrakce protažena, tím větší bude síla vyvolaná jejich kontrakcí [4]. Při zvýšené námaze vede zvýšený žilní návrat do pravé síně (preload/předtížení) k jejímu roztažení. Minutový objem srdeční zvýší hodnotu s tím, že při dalším zvýšení pracovní zátěže dojde již k poklesu tohoto objemu.

1.6 Elastance a poddajnost srdeční komory

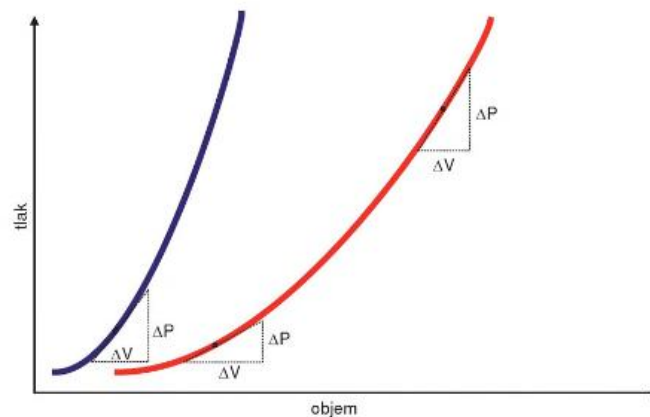
Pojmy **elastance** (v česky psané odborné literatuře označována rovněž jako tuhost) a poddajnost srdeční komory mají velký význam v kardiovaskulární fyziologii a jsou navzájem propojeny, jelikož převrácenou veličinou k tuhosti je právě poddajnost [49], viz vztah (1.1).

Poddajnost je definována jako schopnost cév, které mají větší elasticitu, se deformovat a měnit svůj objem na základě změny tlaku protékající krve. V případě srdeční komory ji lze pak chápat tak, že čím více se při určitém zvýšení tlaku komora roztáhne, tím je poddajnější (výrazně tedy ovlivňuje plnění komor) a tok krve je rovnoměrnější. Pro úplnost lze dodat, že v anglicky psané odborné literatuře se rovněž můžeme setkat s pojmenováním "*compliance*". Z tohoto důvodu je dnes všeobecně přijato značení poddajnosti pomocí C . Následující vztah dává do souvislosti časově proměnnou poddajnost $C(t)$ a elastanci $E(t)$ (tuhost):

$$C(t) = \frac{1}{E(t)}. \quad (1.1)$$

Práce autorů Suga a Sagawa [16, 46] významně přispěly k pochopení funkčnosti srdečních komor zavedením konceptu tzv. **časově proměnné elastance** $E(t)$. Ten popisuje časový průběh tuhosti příslušné komory v průběhu srdečního cyklu a dává ji do souvislosti se změnami komorového tlaku a objemu za předpokladu normální poddajnosti tepen⁵ [20]. Pomocí tohoto konceptu lze stanovit míru, s jakou se zvýší systolický tlak při zvětšení objemu komory v každé fázi systoly. To znamená, že čím více stoupne tlak při určitém zvětšení objemu komory, tím je komora tužší (méně poddajná) a naopak [20, 49]. Jak uvádí např. [48], takto definovaná elastance slouží jako ochrana proti nepřiměřenému protažení svalových vláken. V této souvislosti je rovněž důležité zmínit, že tento koncept neplatí obecně a je ovlivňován celou řadou dalších faktorů, jako jsou velikost a tvar levé, popř. pravé srdeční komory, vzájemná souhra obou komor, tloušťka arteriálních stěn apod.

⁵ Pod pojmem normální poddajnost tepen je zde vnímána arteriální poddajnost za podmínek zdravě fungujícího srdce, tj. za fyziologických podmínek, kdy při zátěži dochází k dobrému a rychlému vyprazdňování srdečních komor a při relaxaci se srdce rychle plní (=komora je elastická, diastolický tlak je nízký a tlakový gradient levé síně a komory je vysoký) [48].



Obrázek 1.13: Vztah objemu a tlaku v komoře, který zobrazuje, jak poddajnost komory závisí na míře naplnění komory krví (tj. čím větší objem komora zaujímá, tím je její stěna tužší), převzato z [20]

Jedním ze způsobů, jak průběh časově proměnné elastance pozorovat, je analýza změn komorového objemu a tlaku prostřednictvím pracovních diagramů srdce (obr. 1.11), jejichž podstata byla podrobně popsána v odst. 1.5. Konkrétně vynesení hodnot tlaku a objemu komory na konci diastoly do pracovního diagramu se získá exponenciální křivka znázorněná na obr. 1.13. Z tohoto grafu je patrné, že při nárůstu nitrokomorového tlaku dochází nejprve k rychlému zvětšování objemu komory, který se ale při dalším zvyšování tlaku pomalu přestává výrazněji měnit [49].

Funkce levé komory (LV z anglického *left ventricle*) je výsledkem komplexní interakce mezi kontraktilním myokardem, srdeční frekvencí a zátěží v podobě předtížení (*preload*)⁶ a dotížení (*afterload*)⁷. Jak tyto faktory mezi sebou interagují lze nejlépe pochopit na základě experimentů a simulací dávajících do souvislosti tlak a objem LV. Z takto získaných výsledků a pozorování je pak možné stanovit, jaké proměnné a parametry jsou nezbytné pro matematický popis souvztažnosti mezi tlakem a objemem LV, což nachází uplatnění například při matematickém modelování fyziologických procesů probíhajících v rámci kardiovaskulárního systému.

Jedním v současnosti z nejrozšířenějších přístupů pro popis závislosti nitrokomorového tlaku na objemu LV během srdečního cyklu je lineární **model časově proměnné elastance** (*time-varying elastance model*) [12, 44], který vychází z výše zmíněného konceptu elastance a

⁶ Předtížení (*preload*) představuje in-vivo sílu, která rozhoduje o míře kontrakce myokardu ještě předtím, než nastane. Lze ji vztáhnout na objem komory na konci diastoly, která určuje protažení vláken v srdeční svalovině a tím i sílu následujícího stahu (viz Starlingův princip) [48].

⁷ Dotížení (*afterload*) představuje in-vivo sílu, která brání zkrácení vláken v srdeční svalovině a tím i kontrakci myokardu [48].

jehož princip umožňuje simulovat kontraktilitu srdeční svaloviny. Matematické vyjádření tohoto modelu pro levou komoru srdce je následující [38, 44, 45, 47, 51]

$$E(t) = \frac{P_{lv}(t)}{V_{lv}(t) - V_0}, \quad (1.2)$$

kde V_0 je tzv. mrtvý objem levé komory (také označovaný jako korekční objem) [51].

V souladu s fyziologií LV, kterou lze vyjádřit na základě příslušného pracovního diagramu (tzv. P-V diagramu), popisuje model (1.2) vývoj elastance během každého srdečního cyklu, viz obr. 1.14. Neboli na začátku systoly dochází k nárůstu elastance z její diastolické hodnoty k té systolické, která se po dosažení doby maximální kontrakce myokardu opět vrací ke své diastolické hodnotě. V této souvislosti stojí za pozornost to, že u mladých a starších jedinců je podle [50] tvar křivky elastance poměrně stálý a relativně ho neovlivňují ani různé formy kardiovaskulárních onemocnění jako např. hypertenze. Díky tomu lze pak průběh elastance LV u každého jednotlivce plně určit pouze třemi základními parametry: maximální elastancí E_{max} (systolická hodnota elastance), minimální elastancí E_{min} (diastolická hodnota elastance) a časovým okamžikem T_{max} , při kterém nastává maximální kontrakce myokardu, tj. $E(T_{max}) = E_{max}$. S využitím empirické funkce zmíněné např. v [40], lze časový průběh elastance vyjádřit ve tvaru

$$E(t) = (E_{max} - E_{min}) E_N(t) + E_{min}, \quad (1.3)$$

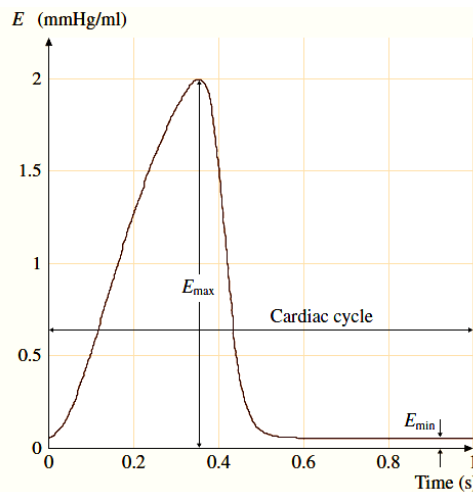
kde $E_N(t)$ je tzv. *normovaná elastance*, pomocí níž je matematicky popsán tvar výše zmíněné křivky elastance.

Jedním z nejčastěji užívaných předpisů pro normovanou elastanci E_N je aproximace pomocí periodické funkce označované v [44] jako "double-Hill", která je reprezentována vztahem

$$E_N(t_n) = 1,55 \left(\frac{\left(\frac{t_n}{0,7}\right)^{1,9}}{1 + \left(\frac{t_n}{0,7}\right)^{1,9}} \right) \left(\frac{1}{1 + \left(\frac{t_n}{1,17}\right)^{21,9}} \right), \quad (1.4)$$

kde $t_n = t/T_{max}$ je čas normovaný dobou maximální kontrakce myokardu $T_{max} = 0,2 + 0,15t_c$, kde t_c je perioda srdečního cyklu (tj. $t_c = 60/HR$, kde HR je tepová frekvence) [44].

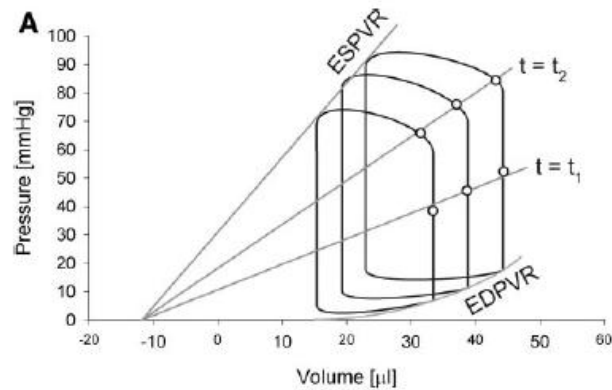
Spíše jenom pro zajímavost lze poznamenat, že maximální hodnota elastance E_{max} obsažená v rovnici (1.3) je mírou srdeční kontraktility běžně používanou v klinické praxi a pro výzkumné účely [6].



Obrázek 1.14: Příklad průběhu elastance zdravého srdce, převzato z [44]

Vzhledem k tomu, že výše zmíněný model časově proměnné elastance (1.2) je pouze jedním z mnoha existujících modelů, je vhodné se na tomto místě vyjádřit k jeho podstatě a případné aplikovatelnosti v numerických simulacích proudění krve trochu podrobněji, popřípadě zmínit další existující modely včetně těch nelineárních.

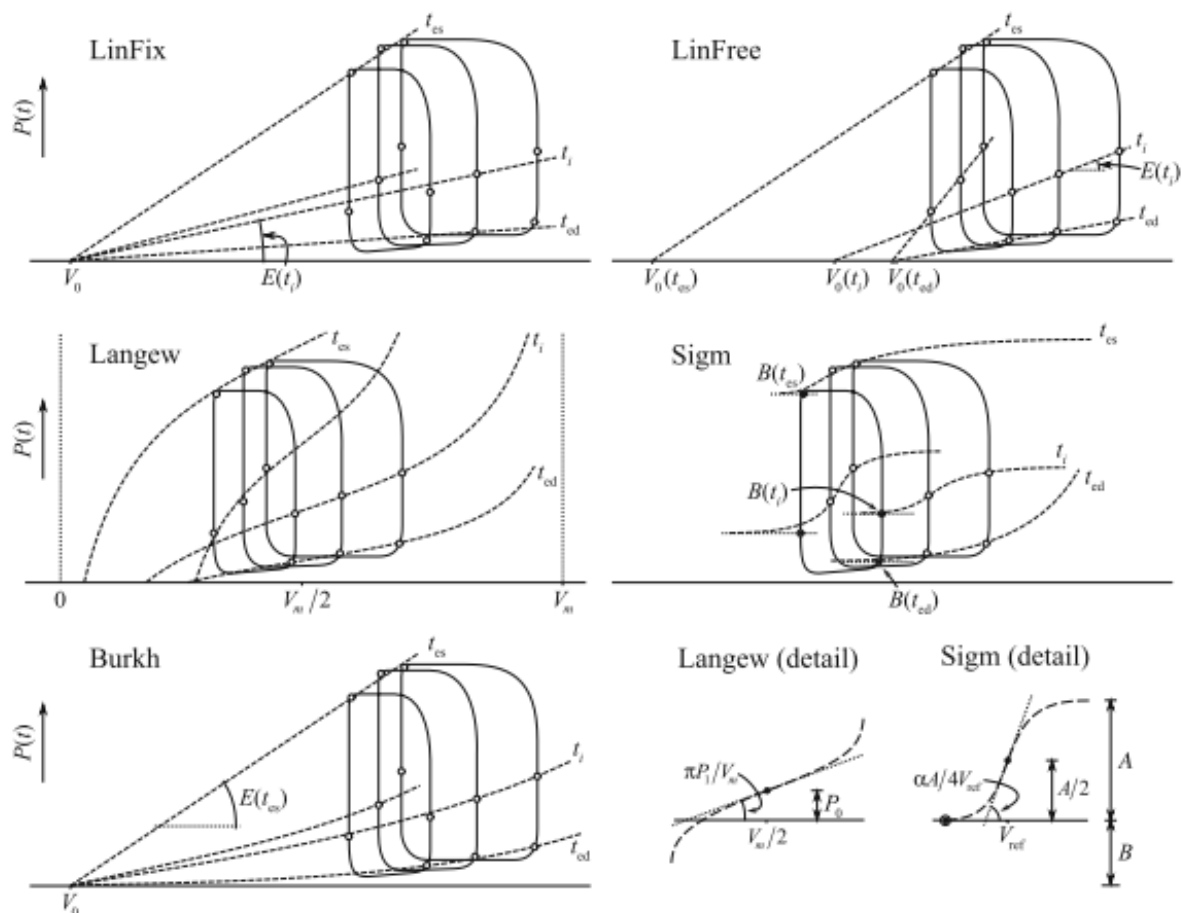
Pracovní diagramy neboli P-V smyčky (obr. 1.11) se používají po desetiletí k popisu aktivních i pasivních mechanických vlastností srdce všech savců [6]. Pokud je sledována změna tlaku v závislosti na objemu komory při měnícím se předtížení (preload) nebo dotížení (afterload), je možné na získaných P-V smyčkách najít body odpovídající stejnému časovému okamžiku. Proložení takovýchto bodů společnou křivkou se odborně označuje jako *izochrona* [6]. V klasickém modelu časově proměnné elastance (1.2) jsou tyto izochrony tvořeny přímkami a protínají objemovou osu v jediném bodě [46] tak, jak je naznačeno na obr. 1.15 pro dva vybrané časy t_1 a t_2 . Bodem průniku izochrony s objemovou osou je parametr V_0 vyskytující se v rovnici (1.2) a označující dříve zavedený mrtvý, resp. korekční objem. V souhrnu lze tudíž říci, že hlavním předpokladem lineárního modelu elastance (1.2) je fakt, že izochrony mají tvar přímek, stejně tak vztah tlaku a objemu na konci systoly (tzv. ESPVR z anglického *end-systolic pressure volume relationship*) je lineární, viz obr. 1.15.



Obrázek 1.15: Pracovní diagramy srdce s izochronami lineárního modelu elastance (křivka ESPVR vyjadřuje vztah mezi tlakem a objemem na konci systoly, naopak EDPVR na konci diastoly) [6]

Jak již bylo řečeno dříve, lineární model elastance (1.2) vychází ze studií autorů Suga a Sagawa [16, 46] z počátku 70. let 20. století. Tyto prvotní studie, které byly realizovány na srdcích experimentálních psů, vykazovaly lineární závislost mezi tlakem a objemem levé srdeční komory. Jak ovšem uvádí [51], tato linearita byla později vyvrácena (isochrony měly tvar spíše sigmoidálních křivek než přímek [6, 18]). Z tohoto důvodu bylo snahou mnoha pozdějších autorů sestavit vhodný model elastance, případně stanovit chybu, které se s lineárním modelem dopouští (potažmo vymežit jeho aplikovatelnost např. v numerických simulacích interakce srdce s arteriálním systémem).

Jednou z nejobsáhlejších prací k této problematice je studie [24], kde se autoři zaměřili na podrobnou analýzu šesti různých lineárních i nelineárních modelů elastance pro popis chování levé komory srdce. Vzhledem k absenci dat lidského srdce byla v této studii použita data změřená na srdcích pěti ovcí. Tato data byla dále využita k odhadu parametrů obsažených ve studovaných modelech elastance tak, aby bylo možné dosáhnout nejlepší aproximace skutečných izochronních křivek. Popis a tvar izochron pěti ze šesti analyzovaných modelů je patrný z obr. 1.16. Modely uvažované v [24] byly následující:



Obrázek 1.16: Tvary izochronických křivek pro pět vybraných modelů elastance, které jsou analyzovány v [24]

1) Klasický lineární model elastance navržený Sugou v roce 1973 [46] – *LinFix*:

$$P(t) = E(t)[V(t) - V_0]. \quad (1.5)$$

Jak bylo již zmíněno, tento model vede k lineárnímu vztahu mezi tlakem a objemem, tj. izochrony mají tvar přímek.

2) Lineární model elastance vycházející z klasického modelu pouze s tím rozdílem, že hodnota korekčního objemu V_0 není konstantní – *LinFree*:

$$P(t) = E(t)[V(t) - V_0(t)]. \quad (1.6)$$

3) Langewoutersův model (*Langew*) původně vytvořený pro popis tlakových závislostí v tepnách:

$$P(t) = P_0(t) + P_1(t) \tan \pi \left(V(t) - \frac{1}{2} V_m \right) / V_m, \quad (1.7)$$

kde $P_0(t)$ a $P_1(t)$ jsou časově proměnné parametry a V_m je neměnná hodnota maximálního fyziologického objemu. Vzhledem ke své matematické podobě generuje tento model izochrony ve tvaru tangenciálních křivek.

4) Sigmoidální model (*Sigm*) speciálně navržený pro popis reálných izochron, které mají ve většině případů tvar sigmoidálních křivek:

$$P(t) = A(t) \frac{[V(t)/V_{ref}(t)]^{\alpha(t)}}{1 + [V(t)/V_{ref}(t)]^{\alpha(t)}} + B(t), \quad (1.8)$$

kde $A(t)$ je amplituda, $B(t)$ je parametr vertikálního posunu $V_{ref}(t)$ označuje inflexní bod sigmoidální křivky a $\alpha(t)$ je parametr určující sklon izochrony.

5) Schroffův model (*Schroff*) zohledňující vliv protékající krve (systolický odpor) na vztah mezi tlakem a objemem srdeční komory:

$$P(t) = E(t)[V(t) - V_0][1 - \rho \dot{V}(t)], \quad (1.9)$$

kde V_0 je konstantní korekční objem zmíněný již u klasického modelu elastance, ρ je proporcionalní parametr odporu toku krve a $\dot{V}(t)$ vyjadřuje množství krve vypuzené ze srdce za jednotku času.

6) Burkhoffův model (*Burkh*) kombinující lineární model elastance (1.2) pro fázi systoly s nelineárním exponenciálním modelem pro fázi diastoly:

$$P(V, t) = \alpha(t)P_{es}(V) + [1 - \alpha(t)]P_{ed}(t), \quad (1.10)$$

$$P_{es}(V) = E_{max}(V - V_0), \quad P_{ed}(V) = A[e^{B(V-V_0)} - 1], \quad (1.11)$$

kde P_{es} je hodnota tlaku na konci systoly, P_{ed} odpovídá tlaku na konci diastoly, A, B jsou volitelné parametry nelineárního modelu a $\alpha(t)$ představuje váhy.

Výsledky publikované v práci [24] potvrdily, podobně jako v [6], že reálné (fyziologické) izochrony vykazují nelineární charakter a že tato nelinearita se nevyskytuje pouze u myší [6] a psů [18], ale také u ovcí. Z toho lze tudíž vyvodit, že podobně jako u ostatních savců bude i v případě člověka zmíněná závislost nelineární. Experimenty realizované v [24] dále prokázaly, že míra nelineárního chování izochronů rovněž závisí na kontraktilním stavu myokardu.

Z hlediska porovnání výše zmíněných šesti modelů (1.5) - (1.11) konstatují autoři studie [24], že nejpřesnější aproximace reálných izochron bylo dosaženo pomocí modelu Sigm (1.8), který díky své podstatě je schopen nejlépe popsat sigmoidální charakter izochron. Na druhou stranu je jeho aplikace limitována velkým počtem neznámých parametrů. Z tohoto důvodu se autoři nakonec přiklonili k modelu LinFree (1.6), který je schopen relativně přesně aproximovat reálné izochrony a nevyžaduje odhad velkého množství parametrů.

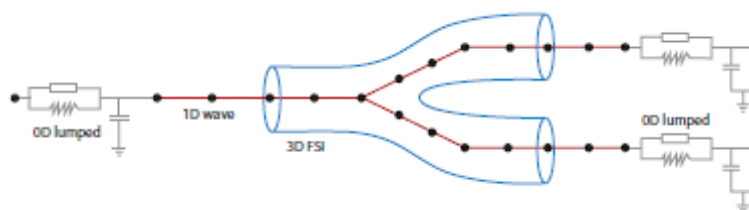
Pro potřeby předložené diplomové práce je dále klíčová poznámka autorů studie [24] týkající se vhodnosti analyzovaných modelů elastance. Neboli pro aplikace, u nichž není vyžadována znalost přesné závislosti mezi tlakem a objemem srdeční komory v čase, doporučují užít klasický model elastance (1.5), popř. o něco jednodušší Burkhoffův model (1.10) - (1.11). Na základě těchto závěrů je v rámci numerických simulací realizovaných v této práci výhradně použit klasický model časově proměnné elastance (1.5).

2 Matematické modelování proudění krve

S ohledem na zaměření předložené diplomové práce jsou v této kapitole nejprve popsány možnosti matematického modelování proudění krve tak, jak je nabízí současná odborná literatura. Podle typu modelu/zvolené škály jsou pak jednotlivé matematické popisy rozděleny a podrobněji popsány s tím, že důraz je zde kladen především na typy modelů proudění krve užitých v rámci této práce.

Při realizaci numerických simulací proudění krve, jejichž výsledky mohou nalézt uplatnění nejen v klinické praxi (např. diagnostice, případně při léčebném plánování), ale mohou být použity i k lepšímu porozumění vzniku a vývoje kardiovaskulárních onemocnění, hraje důležitou roli zvolený přístup a matematický popis příslušné části kardiovaskulárního systému. Ačkoliv mnohé biologické systémy jsou charakterizovány komplexními interakcemi mezi kontrolními mechanismy a fyziologickými procesy, je možné některé dynamické procesy do jisté míry simulovat pomocí výpočetních technologií [21, 36]. V tomto případě pak bývá možný a účinný popis takovýchto procesů často založen na identifikaci elementárních složek – komponent – a jejich vzájemné interakci.

Jedním z možných rozdělení matematických modelů užívaných v souvislosti s modelováním proudění krve je například podle stupně abstrakce, a to na tzv. 0D, 1D, 2D, resp. 3D modely [43]. Jednotlivé typy těchto modelů a jejich případná aplikace při numerických simulacích jsou souhrnně uvedeny v tab. 2.1. Dále v souladu s odbornými recenzními články [21, 42] lze modely proudění krve rovněž rozdělit podle jejich vzájemného propojení tvořícího jeden modelovaný celek, a to podle kombinace zvolených škál obsažených v modelu – tzv. víceškálové modely (*multiscale models*), viz např. obr. 2.1, nebo podle počtu obsažených kompartmentů – „jedno-kompartimentové“ (*single-/mono-compartment models*) a „více-kompartimentové“ (*multi-compartment models*) modely. Význam jednotlivých pojmů bude blíže popsán v následujících odstavcích.



Obrázek 2.1: Příklad víceškálového modelu, převzato z [50]

Tabulka 2.1: Aplikovatelnost modelů krve podle jejich prostorové abstrakce [21], [42]

Model	Aplikace
3D	analýza proudění krve ve vybraném 3D úseku kardiovaskulárního systému, studium složitých prostorových tokových struktur – např. v bifurkacích a aneuryzmatech, okolo srdečních chlopní apod. (analýza nenewtonských efektů, recirkulací, vírů, ...)
2D	analýza proudění krve v osově symetrických modelech cév (tj. kruhového průřezu), omezená aplikovatelnost v reálných geometriích
1D	simulace šíření pulsní vlny v systémové části oběhové soustavy včetně jejího odrazu; v kombinaci s 3D, resp. 2D modely jako nástroj pro dosažení fyziologicky korektních okrajových podmínek (zejména je-li modelována interakce mezi protékající krví a poddajnou cévní stěnou)
0D	simulace globální dynamiky kardiovaskulárního systému – analýza rozložení tlaku, průtočného množství a objemu krve modelovaných prostřednictvím principu „černé skříňky“, nástroj pro modelování fyziologicky korektních okrajových podmínek

2.1 3D model

Matematické modelování proudění krve využívající přístupů na bázi 3D popisu tokových veličin nachází uplatnění především v případech, kdy je zapotřebí nasimulovat a zanalyzovat složité tokové jevy v oblasti fyziologického, popř. patologického zájmu jako například v místech cévních bifurkací náchylných na vznik aterosklerózy či cévních výdutí (aneurysmat), při stahu srdečních komor nebo okolo srdečních chlopní. Vzhledem k tomu, že 3D modely proudění jsou v posledních několika letech často aplikovány na reálné (“patient-specific”) geometrie cév, řadí se mezi výpočetně náročnější přístupy modelování hemodynamiky. Nezanedbatelným faktorem v tomto směru je i jejich výrazná závislost na hodnotách předepsaných okrajových podmínek, zejména jsou-li požadovány fyziologicky korektní výsledky.

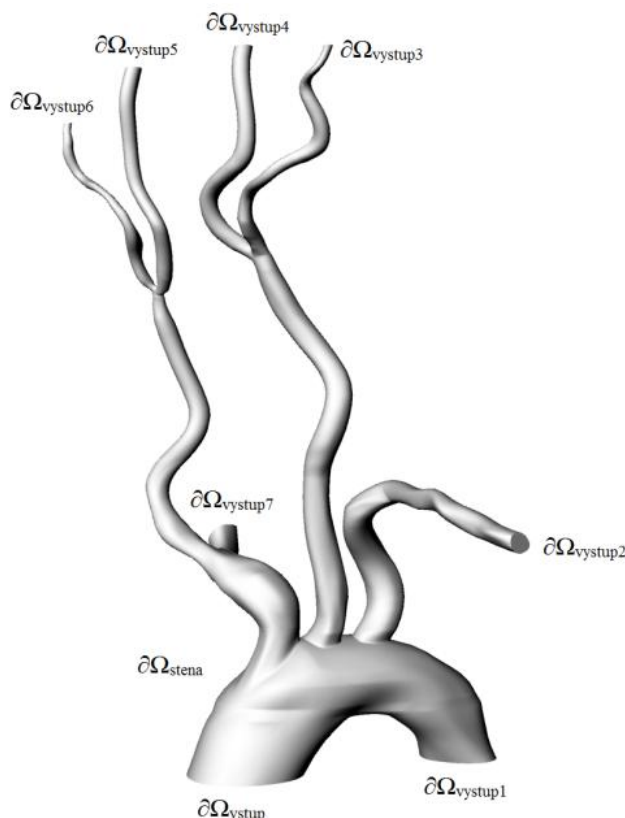
Jelikož předložená diplomová práce navazuje na bakalářskou práci [16], v níž byly realizovány prvotní numerické simulace proudění krve v reálných a idealizovaných modelech velkých a středně velkých tepen (karotická bifurkace, aortální oblouk), na tomto místě lze stručně shrnout přijaté zjednodušující předpoklady, které vedly k volbě matematického modelu uvedeného níže:

1) **Krev** – V souladu s přehledem uvedeným v [16] je tato životně důležitá kapalina na úrovni tepen uvažována jako homogenní nestlačitelná newtonská kapalina s konstantní hustotou $\rho = 1050 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$ a konstantní dynamickou viskozitou $\eta = 0,00345 \text{ Pa} \cdot \text{s}$. Neneutonské vlastnosti krve nejsou uvažovány, neboť dle výsledků dříve realizované analýzy neneutonských efektů v arteriálním modelu [16] jsou rozdíly v proudových polích mezi oběma typy kapalin zanedbatelné.

2) **Proudění krve** – Z pohledu mechaniky tekutin a fyziologie oběhové soustavy je přijat předpoklad nestacionárního laminárního, izotermického proudění, neboť u modelovaných 3D geometrií cév lze očekávat minimální výskyt teplotních změn a turbulentních jevů, které bývají pozorovány většinou u pacientů s umělými chlopněmi či trpícími poruchami srdečního rytmu (arytmií) [51]

3) **Cévní stěna** – S ohledem na podstatu cévní soustavy tak, jak byla popsána v odst. 1.2, jsou všechny stěny uvažovaného 3D modelu cév považovány za nepropustné. Jelikož není cílem předložené diplomové práce řešit úlohu interakce protékající krve s cévní stěnou, jsou stěny 3D modelu zároveň modelovány jako nepoddajné (tuhé).

Nechť $(0, T)$, $T > 0$ je časový interval a $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ je ohraničená trojrozměrná výpočtová oblast, která je pevná v prostoru s lipschitzovskou hranicí $\partial\Omega = \partial\Omega_{\text{vstup}} \cup \partial\Omega_{\text{stena}} \cup \partial\Omega_{\text{vystup}}^{(i)}$. Jelikož je v rámci této diplomové práce zmíněná výpočtová oblast ztotožněna s 3D modelem velkých cév znázorněným na obr. 2.2, jsou příslušné části hranice $\partial\Omega$ následující: vstup $\partial\Omega_{\text{vstup}}$ (vzestupná aorta), výstupy $\partial\Omega_{\text{vystup}}^{(i)}$, $i = 1, 2, \dots, 7$ (sestupná aorta a výstupy menších tepen) a stěna $\partial\Omega_{\text{stena}}$ (nepropustná a nepoddajná cévní stěna 3D modelu).



Obrázek 2.2: Model velkých cév, převzat z [16]

S ohledem na výše uvedené předpoklady lze pulzační proudění krve v časoprostorovém válci $\Omega_T = \Omega \times (0, T)$ matematicky popsat nelineárním systémem Navierových-Stokesových rovnic, zapsaných v konzervativním tvaru jako

$$\frac{\partial v_i}{\partial x_i} = 0, \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_j}(v_i v_j) + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x_i} = \frac{\eta}{\rho} \frac{\partial}{\partial x_j} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right), \quad i, j = 1, 2, 3, \quad (2.2)$$

kde $t \in (0, T)$ je čas, v_i je i -tá složka vektoru rychlosti $\mathbf{v} = [v_1, v_2, v_3]^T$ odpovídající kartézské souřadnici x_i vektoru prostorových souřadnic $\mathbf{x} = [x_1, x_2, x_3]^T \in \Omega$, p je tlak, ρ je hustota krve a η je dynamická viskozita [51]. Pro numerické řešení systému rovnic (2.1) – (2.2) je pro potřeby této práce využito výpočetních nástrojů komerčního programu *Ansys Fluent v17.0*, který pracuje na principu metody konečných objemů (finite volume method, FVM) [56]. Podrobnější informace k nastavení řešiče v tomto programu včetně zvolených parametrů a předepsaných okrajových podmínek lze nalézt v kapitole 4 věnované numerickým simulacím v 3D modelu velkých cév (obr. 2.2).

2.2 0D modely

Kromě již zmíněného 3D modelu proudění se značná část předložené diplomové práce věnuje tzv. 0D modelům (v anglicky psané odborné literatuře [21, 37, 43] se lze setkat s označením *lumped parameter models*, popř. *reduced models*) Z tohoto důvodu je vhodné k tomuto typu matematického modelu uvést více informací.

K pochopení poměrně složité fyziologie krevního oběhu výrazně přispívá zjednodušený popis hlavních částí kardiovaskulárního systému (tj. srdce s chlopněmi a systémem cév) pomocí již zmíněných 0D modelů, viz tab. 2.1. Tyto redukované modely pracují na principu černé skříňky (*black box*), tj. systému, u kterého jsou předmětem zájmu vstupy a výstupy ovšem bez jakékoliv znalosti toho, jak jsou ony výstupy uvnitř systému generovány. Jinými slovy řečeno, 0D modely ve svém principu neumožňují studovat jevy, které se vyskytují uvnitř arteriálního systému a jsou vázány na jeho strukturu – např. šíření a odraz pulsní vlny [54]. Naopak umožňují simulaci rozložení tlaku, průtočného množství a objemu krve na globální úrovni za předpokladu homogenního rozložení tokových veličin v každém časovém okamžiku [5, 21]. Nespornou výhodou 0D modelů, které jsou schopny poskytnout systémový popis hlavních hemodynamických jevů souvisejících s cirkulací krve, je jejich jednoduchost a minimální nároky na výpočetní čas potřebný pro jejich numerické řešení. Z tohoto důvodu nacházejí v současnosti rovněž uplatnění při víceškálovém modelování proudění krve, viz odst. 2.3.2.

Pro matematické vyjádření 0D modelů proudění krve se všeobecně využívá analogie mezi hemodynamickými a elektrotechnickými veličinami, jak je naznačeno v tab. 2.2. Konkrétně průtok a tlak krve systémovými tepnami bývají připodobněny k proudu a napětí v elektrickém obvodu. Stejně tak lze nalézt analogii mezi odporem v elektrickém obvodu a odporem cévního řečiště, který lze vnímat jako důsledek viskozity krve a jejího ulpívání na stěně [51]. Z dalších veličin lze pak zmínit poddajnost cév odpovídající kapacitě kondenzátoru, setrvačnost toku krve mající analogii v indukčnosti cívky a hydraulickou impedanci (poměr tlaku a objemového průtoku) reprezentovanou elektrickou impedancí [21].

Tato elektrohydraulická analogie přináší dvě nesporné výhody:

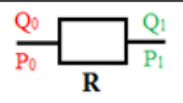
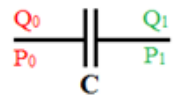
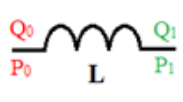
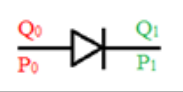
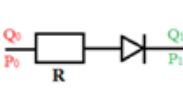
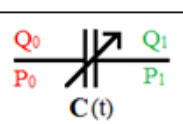
- 1) Pro schématicky těžko uchopitelné principy 0D modelů lze využít schémata elektrotechnických součástek, jejichž přehled je uveden v tab. 2.3.

2) Díky analogii nejen veličin, ale i zákonů (např. Ohmův zákon a Poiseuillův zákon v tab. 2.2) je možné pro odvození příslušných obyčejných diferenciálních rovnic 0D modelů využít již existující metodiku pro analýzu sériových a paralelních elektrických obvodů (např. Kirchhoffovy zákony).

Tabulka 2.2: Analogie mezi hemodynamickými a elektrotechnickými veličinami [21]

elektrotechnika	mechanika tekutin	lékařství
Napětí U [V]	Tlak P [Pa]	Krevní tlak [mm Hg]
Proud I [A]	Průtok Q [m^3/s]	Krevní tok [ml/s]
Náboj q [C]	Objem V [m^3]	Objem krve [ml]
Odpor R [Ω]	Hydraulický odpor R [$Pa \cdot s/m^3$]	Odpor cévního řečiště [mm Hg \cdot s/ml]
Ohmův zákon: $I = \frac{\Delta U}{R}$	Poiseuillův zákon: $Q = \frac{\Delta P}{R} = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \eta l}$, kde r je poloměr trubice, η dynamická viskozita a l je délka trubice	

Tabulka 2.3: Základní prvky 0D modelů proudění krve využívajících elektrohydraulické analogie pro jejich matematický popis a schematické značení

značka	matematický popis	elektrotechnika	lékařství	vztahy pro trubici [16]
	$\Delta P = Q_0 \cdot R$, kde $\Delta P = P_0 - P_1$	rezistor s odporem R [Ω]	viskozita krve reprezentovaná cévním odporem R [$Pa \cdot s/m^3$]	$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$
	$Q_0 = C \frac{d}{dt}(\Delta P)$	kondenzátor s kapacitou C [F]	poddajnost a elasticita cév reprezentovaná kapacitou C [m^3/Pa]	$C = \frac{\pi r^2 l}{\rho c_0^2}$
	$\Delta P = L \frac{dQ_0}{dt}$	cívka s indukčností L [H]	setrvačnost toku krve reprezentovaná setrvačností L [$Pa \cdot s^2/m^3$]	$L = \frac{\rho l}{\pi r^2}$
	$Q_1 = \begin{cases} Q_0 & \text{pro } P_0 > P_1 \\ 0 & \text{pro } P_0 \leq P_1 \end{cases}$	ideální dioda	srdeční chlopeň	\Downarrow ρ je hustota krve, l je délka cévy, r je vnitřní poloměr cévy, c_0 je rychlost šíření tlakových vln, η je dynamická viskozita krve
	$Q_1 = \begin{cases} Q_0 = \frac{P_0 - P_1}{R} & \text{pro } P_0 > P_1 \\ 0 & \text{pro } P_0 \leq P_1 \end{cases}$	ideální dioda s odporem	srdeční chlopeň (zohledňuje vliv toku krve)	
	$Q_0 = \frac{d}{dt}(C(t) \Delta P)$	kondenzátor s časově proměnnou kapacitou $C(t)$	srdeční komora s kontraktálním myokardem	

Kromě prvních tří základních prvků uvedených v tab. 2.3 (tj. rezistoru, kondenzátoru a cívky) si aplikace 0D modelů pro popis proudění krve v kardiovaskulárním systému vyžádala zavedení dalších dodatečných prvků. Toto rozšíření se například týkalo diody umožňující

modelovat chování srdeční chlopně a kondenzátoru s časově proměnnou kapacitou mající analogii v kontraktilní srdeční komoře či síni [43, 7].

Užití ideální diody (ať už v kombinaci s rezistorem, či bez něj) jako prostředku pro modelování srdečních chlopní lze dohledat u celé řady prací, např. [22, 25, 42, 43]. Tok přes diodu je v tomto případě určován rozdílem tlaků před a za diodou (tj. tlakovým gradientem) podobně jako u skutečné srdeční chlopně. Neboli je-li gradient tlaku kladný (propustný stav), je chlopeň otevřena a průtok krve je nenulový. V opačném případě (závěrný stav) je tok krve zastaven, viz tab. 2.3. Ačkoliv přítomnost rezistoru dokáže určitým způsobem aproximovat vliv ztrát při průchodu krve přes chlopeň, nemění to nic na tom, že tento idealizovaný popis ignoruje složitější rysy dynamiky srdečních chlopní, zjištěné např. v článku [25]. Ta kromě jiného zahrnuje tři pohybové fáze: rychlé otevření chlopně během ranné systoly, její pomalé uzavření během střední systoly následované rychlým uzavřením na začátku diastoly.

Pro účely modelování dynamiky srdečních chlopní bylo proto nezbytné, nejen pro potřeby lékařů, důkladněji zmapovat faktory ovlivňující pohyb chlopní a odvodit matematické modely, které by přispěly např. ke zlepšení vývoje umělých náhrad pro pacienty se srdečními vadami. Této problematice se věnovala např. práce [22], kde jsou navrženy fenomenologické modely srdečních chlopní s cílem přesněji modelovat fáze otevření a uzavření a umožnit tak modelování určitých patologických stavů, jakými jsou nedomykavost chlopní či chlopní stenózy [5]. Jelikož chování reálné diody v elektrotechnice (existují různé popisy funkce diody) je analogické k poškozené srdeční chlopní, tj. nenulová propustnost diody i v závěrném stavu, což má negativní dopad na sílu toku během propustného stavu; umožňuje užití této elektrotechnické součástky v 0D popisu proudění krve simulovat kardiovaskulární systém s vadnou srdeční chlopní. Výsledkem jsou pak přesnější a relevantnější data než v případě užití ideální diody. Na druhou stranu je ovšem nutné zmínit, že tyto výsledky, které se v mnohém shodují s výsledky uváděných v kardiologických učebnicích [22], jsou mnohdy získané za cenu vyšších výpočetních nároků.

Aplikace kondenzátoru s časově proměnnou kapacitou (tab. 2.3) představující kontraktilní část srdce je inspirována modelem časově proměnné elastance (1.2), který byl podrobně popsán a diskutován v odst. 1.6 této diplomové práce. V případě kapacity $C(t)$ se přímo využívá souvislosti mezi poddajností $C(t)$ s elastancí/tuhostí $E(t)$ danou vztahem (1.1).

2.2.1 Windkessel model

V prvotních studiích věnovaných proudění krve v lidském těle bylo cévní řečiště považováno za systém tuhých trubic vedoucích ze srdce ke tkáním. Tento názor vedl k představě nerovnoměrného, téměř přerušovaného toku krve do periferních částí těla. Jelikož by tento systém transportu krve představoval pro srdce jakožto pumpu neúměrnou zátěž, vznikla představa o potřebě vyrovnávacího zařízení, kterou jako první představil Stephen Hales v roce 1733 [15] a pojmenoval jej „Windkessel“ (v němčině "větrný kotel"). Při pokusech na experimentálních zvířatech totiž zjistil, že krevní tlak kolísá periodicky v závislosti na dýchání v rytmu srdečního tepu [54], a naznačil, že změny tlaku souvisí s pružností velkých tepen [21].

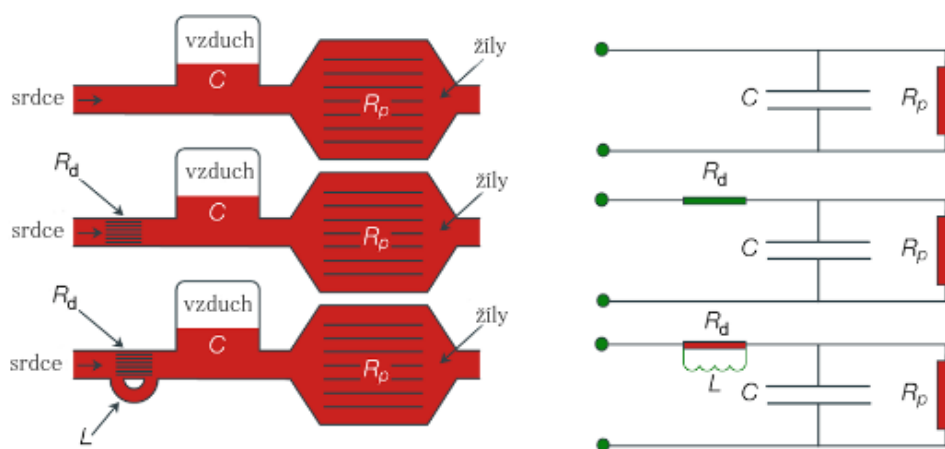
Hales předpokládal, že tepny fungují jako komora ve staré hasičské stříkačce, která vyhlazuje vodní impulsy a převádí je na kontinuální tok. Z tohoto důvodu popsal srdce a arteriální systém velkého oběhu jako uzavřený hydraulický okruh. V jeho analogii tento okruh obsahoval vodní čerpadlo (srdce) připojené ke komoře z části naplněné vodou se vzduchovou kapsou (obr. 2.3). Čerpaná voda stlačovala vzduch v komoře, který ji následně vytlačoval ven. Tím, že prováděl in-vivo experimenty na různých zvířatech, byl schopen provést první přímé měření arteriálního krevního tlaku.

Halesova analogie mezi kardiovaskulárním systémem a vodním čerpadlem byla upřesněna na konci 80. let 19. stol. německým fyziologem Otto Frankem [13], který hemodynamiku ve velkých tepnách popsal matematicky prostřednictvím poddajnosti cévní stěny a odporu cévního řečiště. Vytvořil tak do dnešní doby používaný *dvouprvkový Windkessel model* složený ze tří po sobě jdoucích částí, obr. 2.3 (nahore): pumpy/srdce, široké trubice s elastickou stěnou (arteriální poddajností C) a systému paralelně uložených trubic (periferní odpor cév R_p) [13].

Windkessel model, který se díky své podstatě založené na elektrohydraulické analogii řadí mezi dříve popsané 0D modely, představuje první pokus o matematický popis tlakových a tokových charakteristik v aortě a o vyjádření jejich vzájemné interakce. Hlavní výhodou tohoto typu 0D modelu je to, že prostřednictvím pouze několika prvků představujících hlavní vlastnosti systému je schopen dostatečně přesně nasimulovat chování skutečného arteriálního systému. Z tohoto důvodu je Windkessel model vyhledávanou variantou výstupní okrajové

podmínky u 3D numerických simulací proudění krve v modelech cév [51], ovšem pouze za podmínky zanedbatelných tlakových změn v žilní části cévního řečiště (tzn. při splnění předpokladu nulových externích a žilních tlaků, viz později). Právě podmínka minimálních tlakových změn neumožňuje aplikovat Windkessel model u modelů představujících část plicního či koronárního oběhu, v nichž dochází k výrazným změnám v hodnotě žilních tlaků [43].

Kromě zmíněného dvouprvkového Windkessel modelu existuje v současnosti celá řada různých variant, viz [21, 37, 42, 50, 54], které se obecně označují jako **Windkessel modely**. Příklady těch nejznámějších jsou znázorněny na obr. 2.3, kde jsou rozděleny podle počtu parametrů na dvouprvkový, tříprvkový a čtyřprvkový Windkessel model (dále pod zkratkami 2-WM, 3-WM a 4-WM). Přesnost Windkessel modelů se obecně zvyšuje přidáním dalších komponent (tab. 2.3), z nichž každá představuje určitou vlastnost/charakteristiku kardiovaskulárního systému. Na druhou stranu je ovšem nutné si uvědomit, že čím více prvků daný model obsahuje, tím složitější je pak interpretace jeho dílčích částí z hlediska biomechaniky včetně nalazení příslušných parametrů.

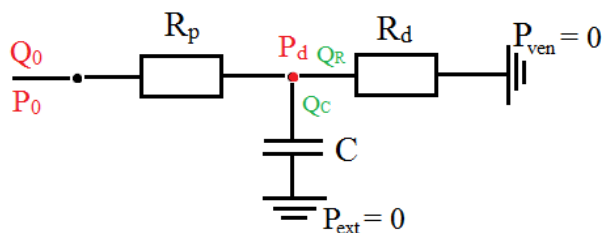


Obrázek 2.3: Vybrané typy Windkessel modelů, 2-WM (nahore), 3-WM (uprostřed), paralelní 4-WM (dole); hydraulické (vlevo) a elektrotechnické (vpravo) schéma příslušného modelu, převzato z [53]

Jelikož jsou v rámci této diplomové práce aplikovány dva typy Windkessel modelů, tj. tříprvkový (obr. 2.4) a sériový čtyřprvkový (obr. 2.5), je v následujících dvou odstavcích proveden jejich podrobnější rozbor včetně odvození příslušných matematických modelů. Pro úplnost, popis ostatních variant Windkessel modelu (2-WM, paralelní 4-WM) lze nalézt v bakalářské práci [16], popř. v [51].

2.2.2 Tříprvkový Windkessel model

Tento v současnosti nejrozšířenější typ 0D modelu navazuje na původní dvouprvkový Windkessel model navržený Otto Frankem na konci 19. stol. S ním sdílí rezistor s distálním odporem R_d (periferní odpor cév) a kondenzátor s kapacitou C (aortální/arteriální poddajnost), ovšem s tím rozdílem, že před oba prvky předřazuje dodatečný rezistor s proximálním odporem R_p představující odpor aorty, viz obr. 2.4.



Obrázek 2.4: Schéma tříprvkového Windkessel modelu

Pro odvození rovnic tříprvkového Windkessel modelu se vychází ze schématu, který je zobrazen na obr. 2.4, kde Q_0 představuje známé průtočné množství a P_0 neznámý tlak. P_{ext} značí externí tlak a P_{ven} žilní tlak, přičemž v souladu s [37] jsou oba tlaky zvoleny jako nulové. Tento zjednodušující předpoklad, který bude použit v následujících vztazích a byl zmíněn již dříve v souvislosti s užitím Windkessel modelů v numerických simulacích, je dán častým přirovnáním koncového tlaku systémového oběhu k tlaku v obou dutých žilách, který je ve srovnání s tlakem v arteriálním oběhu výrazně nižší a blíží se nulovým hodnotám [17].

Pro odvození příslušných rovnic, pomocí nichž je možné spočítat neznámý tlak P_0 , se vychází z rovnováhy průtočného množství na uzlu (1. Kirchhoffův zákon⁸), pro který platí

$$Q_0 = Q_R + Q_C, \quad (2.3)$$

kde Q_0 je průtok na vstupu, který se dělí na průtok v rameni s rezistorem Q_R a na průtok v rameni s kondenzátorem Q_C . Pro jednotlivé průtoky (Q_C a Q_R) v analogii s tab. 2.3 lze psát

$$P_d - P_{ven} = R_d \cdot Q_R, \quad (2.4)$$

$$Q_C = C \frac{d}{dt} (P_d - P_{ext}), \quad (2.5)$$

⁸ 1. Kirchhoffův zákon – říká, že „Součet proudů vstupujících do uzlu se rovná součtu proudů z uzlu vystupujících“ [57]

kde P_d je distální tlak vázaný na uzel obvodu (představuje tlak krve v kapilárách). Po dosazení vztahů (2.4) a (2.5) do (2.3) se získá obyčejná diferenciální rovnice pro distální tlak P_d

$$C \frac{d}{dt} (P_d - P_{ext}) = Q_0 - \frac{1}{R_d} (P_d - P_{ven}), \quad (2.6)$$

která se díky dříve uvedenému předpokladu nulových externích P_{ext} a žilních P_{ven} tlaků zjednoduší na tvar

$$\frac{dP_d}{dt} = \left(Q_0 - \frac{1}{R_d} P_d \right) \frac{1}{C}. \quad (2.7)$$

Pro tlak P_0 nacházející se před rezistorem s proximálním odporem R_p lze opět v souladu s tab. 2.3 psát

$$P_0 = R_p Q_0 + P_d. \quad (2.8)$$

Obecný matematický model tříprvkového Windkessel je dán vztahy (2.7) a (2.8).

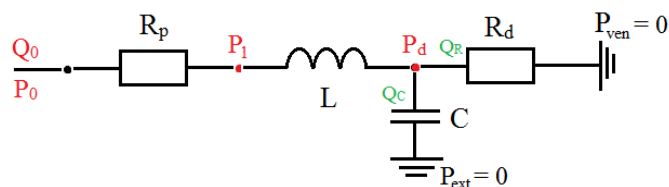
Pro implementaci odvozených rovnic (2.7) a (2.8) do prostředí komerčního programu *Ansys Fluent v17.0* (viz kap. 4), je nejprve nutné provést diskretizaci časové derivace tlaku P_d na levé straně rovnice (2.7) za použití Eulerovy dopředné metody s prvním řádem přesnosti v čase [52], tj.

$$P_d^{n+1} = \left(1 - \frac{1}{R_d} \frac{\Delta t}{C} \right) P_d^n + \frac{\Delta t}{C} Q_0^n, \quad (2.9)$$

kde $\Delta t = t^{n+1} - t^n$ je časový krok a P_d^{n+1} , resp. P_d^n je hodnota neznámého distálního tlaku P_d v n -té, resp. $(n+1)$ časové hladině a $Q_0^{(n)}$ je známé průtočné množství v n -té časové hladině. V souladu se zvolenou časovou diskretizací lze rovnici (2.8) pro neznámý tlak P_0 psát následovně:

$$P_0^{n+1} = R_p Q_0^n + P_d^{n+1}. \quad (2.10)$$

2.2.3 Sériový čtyřprvkový Windkessel model



Obrázek 2.5: Schéma sériového čtyřprvkového Windkessel modelu

V porovnání s předchozím modelem je tento složitější, neboť navíc zohledňuje vliv setrvačnosti toku krve, která je v analogii s elektrotechnikou realizována pomocí cívky s indukčností L (tab. 2.3). Podobně jako u jiných 0D modelů existuje i pro případ čtyřprvkového Windkessel modelu (4-WM) několik variant uspořádání jednotlivých komponent [21]. V této práci byla zvolena varianta sériového zapojení cívky L a rezistoru R_p znázorněná na obr. 2.5.

Pro sestavení matematického popisu tohoto modelu se využívá stejného postupu jako v případě již odvozeného tříprvkového modelu. Neboli s využitím vztahů z tab. 2.3 pro jednotlivé prvky 4-WM

$$P_0 - P_1 = R_p Q_0, \quad (2.11)$$

$$P_1 - P_d = L \frac{dQ_0}{dt}, \quad (2.12)$$

$$P_d - P_{ven} = R_d Q_R, \quad (2.13)$$

$$Q_C = C \frac{d}{dt} (P_d - P_{ext}), \quad (2.14)$$

dosazením (2.11) do (2.12) a přijetím předpokladu nulových tlaků P_{ext} a P_{ven} , vzniknou dvě obyčejné diferenciální rovnice pro průtočné množství Q_0 a distální tlak P_d

$$\frac{dQ_0}{dt} = \frac{1}{L} (P_0 - P_d) - \frac{1}{L} R_p Q_0, \quad (2.15)$$

$$C \frac{dP_d}{dt} = Q_0 - \frac{1}{R_d} P_d. \quad (2.16)$$

Jelikož 4-WM je v této práci aplikován v interakci s 0D modelem srdce (viz kap. 3), stávají se neznámými hemodynamickými veličinami průtok Q_0 a tlak P_d . V případě, že by sériový 4-WM byl užit jako výstupní okrajová podmínka u 3D modelu, jsou rovnice (2.15) a (2.16) řešeny pro neznámé tlaky P_0 a P_d .

2.3 Komplexní modely

Jedním z hlavních problémů, s nimiž se lze setkat ve snaze co nejpřesněji modelovat proudění krve v kardiovaskulárním systému, je skutečnost, že tento složitý systém je tvořen uzavřenou sítí cév s vysokou úrovní vzájemné interakce. Neboli dynamika toku krve v určité oblasti cévního řečiště (místní hemodynamika) je úzce spjata s globální, systémovou dynamikou. Jak uvádí např. autoři článků [2] a [8], toto chování lze názorně ukázat na případu Willisova okruhu⁹, kde lokální změna průsvitu jedné z přívodních tepen (např. v důsledku stenózy) vyvolá globální redistribuci toku krve vedoucí ke spuštění kompenzačních mechanismů (nárůst průtoku krve v ostatních tepnách), které v jisté míře zajistí dostatečný přívod krve do tkání za stenózou. Na druhou stranu je ovšem nutné si uvědomit, že tvorba aterosklerotických plátů v cévních stěnách je silně ovlivňována podobou lokální hemodynamiky (např. [8]), proto i v tomto případě jsou studie věnované analýze toku krve na lokální úrovni velmi důležité.

V souvislosti s modelováním proudění krve v kardiovaskulárním systému lze v odborných člancích za posledních několika let [1, 21, 43] zaznamenat trendy zaměřené na určité úrovně modelování: celkové systémové chování oběhové soustavy, hemodynamika velkých tepen, místní cirkulace krve v konkrétních oblastech/řečištích, žilní cirkulace a srdeční/plicní cirkulace. Přístupy v každém z těchto směrů se různí a jsou výrazně ovlivněny zvoleným stupněm abstrakce příslušného systému a jeho propojením se zbytkem (nemodelované) oběhové soustavy.

Na začátku této kapitoly bylo zmíněno, že matematické modelování hemodynamiky lze rozdělit nejen podle stupně abstrakce (tato práce se podrobněji zabývá 0D a 3D modely proudění), ale také podle jejich vzájemného propojení, které bude nyní stručně popsáno.

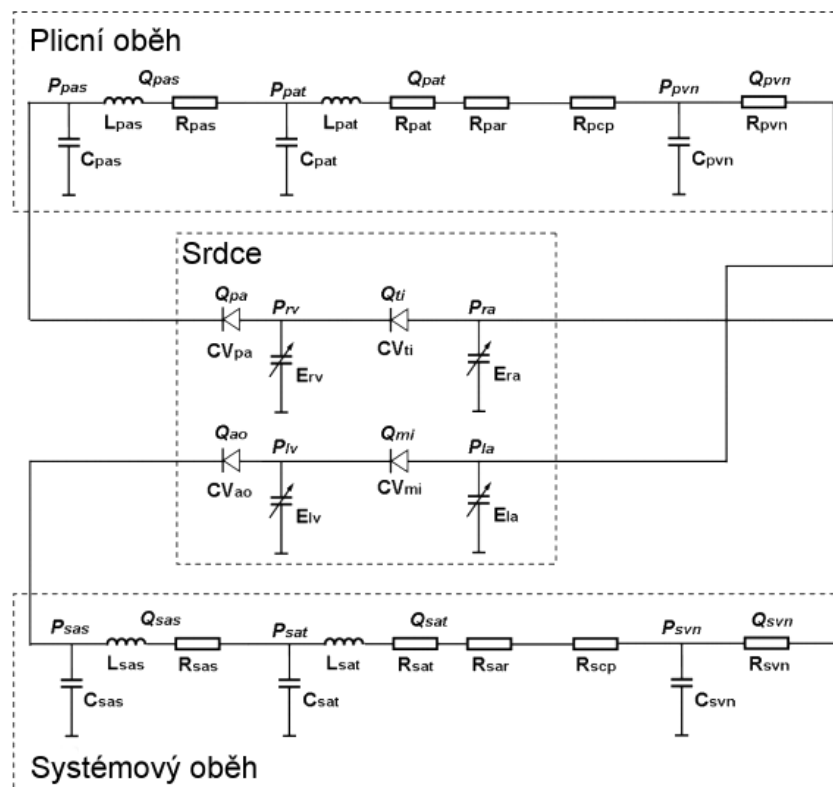
⁹ Willisův okruh zajišťuje prokrvení mozku pomocí většího množství propojených cév pro případ ucpání (embolizace) jedné z přívodních tepen

2.3.1 Vícekompartmentové modely (*multicompartment models*)

U tzv. vícekompartmentových modelů je kardiovaskulární systém jako celek rozdělen do několika segmentů (oddílů), z nichž každý je určen vhodnou kombinací prvků z tab. 2.3 (např. RLC modely [16]) podle místních tokových charakteristik [42, 43]. Každý segment nebo oddíl tak může být popsán vlastním odporem R , poddajností C nebo indukčností L v závislosti na lokálních charakteristikách daného cévního řečiště [21]. Takto nahrazené jednotlivé segmenty cév, popř. cévního řečiště mohou být dále navzájem propojovány, aby vytvořily komplexní model celého kardiovaskulárního systému. Vícekompartmentové modely proudění krve tak lze rovněž chápat jako soubor vícero 0D modelů představujících jednotlivé části/kompartmenty oběhové soustavy s tím, že u každého kompartmentu se předpokládá homogenní rozložení tokových veličin. To znamená, že pokud je například uvažován model distribuce léčiv po těle, viz např. [35], tak v každé části těla, se předpokládá rovnoměrná koncentrace léčiva.

Vícekompartmentové modely se používají v mnoha oblastech, včetně farmakokinetiky, biomedicíny či teorie systémů [61]. Tyto modely řeší nedostatky jednodokompartmentových modelů, které nahrazují cévní strukturu pouze pomocí jednoho bloku (např. Windkessel modely) a není v nich tudíž zohledněna interní distribuce tlaku a průtoku v různých segmentech cévní sítě. V závislosti na specifických cílech konkrétní studie a jejího požadavku na přesnost modelování může být oběhová soustava vhodně rozdělena tak, aby poskytovala potřebné informace, zatímco jiné segmenty mohou být rozumně spojeny dohromady pomocí méně sofistikovaných modelových prvků. Tento flexibilní a jednoduchý popis cévní soustavy je silným nástrojem kardiovaskulární biomechaniky [21, 28].

Příklad výše zmíněného přístupu je znázorněn na obr. 2.6, kde např. složitý systémový oběh obr. 1.6 (vlevo) je zjednodušen na nezbytně nutný počet prvků. Jinou variantou je pak model na obr. 3.1, který bude podrobně popsán a analyzován v následující kapitole.



Obrázek 2.6: Vícekompartmentový model oběhové soustavy člověka tvořený 0D modely srdce, plicního a systémového oběhu [42]. Význam zkratk u jednotlivých komponent je uveden v tab. 2.4.

Tabulka 2.4: Přehled zkratk užitých v obr. 2.6

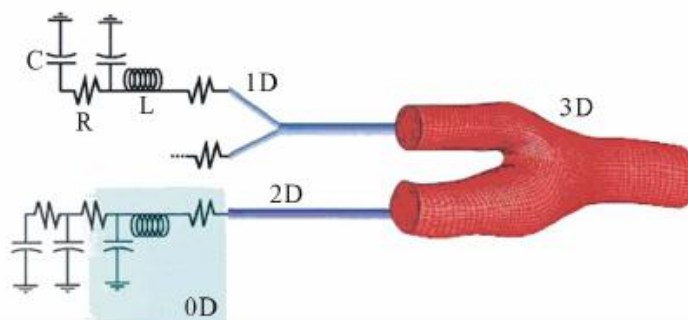
popisek	význam	popisek	význam
sas	systémový aortální kořen	pvn	plicní žíla
sat	systémová arterie	lv	levá síň srdce
sar	systémová arteriola	la	levá komora srdce
scp	systémová kapilára	rv	pravá síň srdce
svn	systémová žíla	ra	pravá komora srdce
pas	plicní arteriální kořen	mi	mitrální chlopeň
pat	plicní arterie	ao	aortální chlopeň
par	plicní arteriola	ti	triskupidální chlopeň
pcp	plicní kapilára	pa	plicní chlopeň

2.3.2 Víceškálové modely (*multiscale models*)

Termín "multiscale" je často používán s různými významy v různých oblastech matematického a numerického modelování (například v souvislosti s modelováním turbulentního proudění) [12, 42]. Pro potřeby této práce je použito označení tzv. víceškálového modelování, jehož koncept navrhl a v současnosti významnou měrou propaguje Alfio Quarteroni [37]. Hlavním principem tohoto v posledních letech rychle se

rozvíjejícího přístupu je spojení modelů o různých škálách (např. 3D modelu s 1D, popř. 0D modely) za účelem vytvoření přesnějšího a fyziologicky relevantnějšího matematického popisu proudění krve v kardiovaskulárním systému člověka.

Při víceškálovém modelování se obvykle realizují numerické simulace proudění krve, popř. interakce krve s poddajnou cévou v anatomicky realistických a detailních 3D modelech cév (např. "patient-specific" modely) v kombinaci s okrajovými podmínkami získanými prostřednictvím připojených nebo paralelně řešených 0D, resp. 1D modelů. Tímto způsobem je možné dosáhnout předepsání fyziologicky korektních okrajových podmínek, které by byly schopny zohlednit vliv okolní nemodelované oběhové soustavy na modelovanou lokální hemodynamiku, viz ilustrační obr. 2.7.

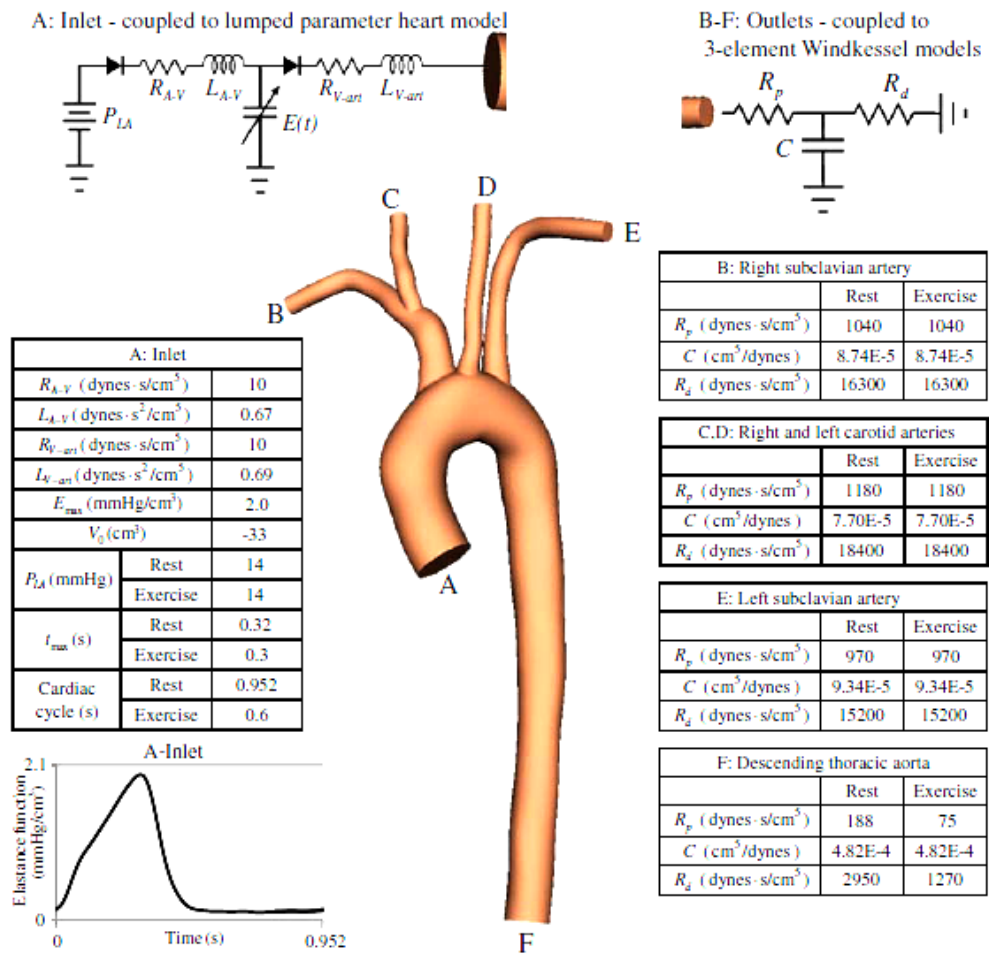


Obrázek 2.7: Víceškálový model - schematické znázornění rozdělení modelu na segmenty pomocí různé úrovně škálování, převzato z [21]

Při numerickém řešení složitějších anebo rozsáhlejších úloh proudění krve se v rámci víceškálového přístupu rovněž využívá toho, že uvažované modely různých dimenzí jsou založeny na různě složitých rovnicích, jejichž algoritmická implementace může být provázena různou výpočetní náročností. Konkrétně 0D modely mají podobu soustav obyčejných diferenciálních rovnic, 1D modely jsou obvykle charakterizovány soustavou hyperbolických parciálních diferenciálních rovnic a 2D a 3D modely proudění jsou většinou založeny na nelineárním systému Navierových-Stokesových rovnic pro nestlačitelnou kapalinu. Volba víceškálového modelu proudění (tj. 3D-0D, 3D-1D-0D atd.) se odvíjí od povahy konkrétního studovaného biomechanického problému [42].

Pro získání lepší představy o tom, jaké možnosti se nabízejí, pokud jsou vhodné 0D modely proudění aplikovány v kombinaci s 3D modelem, je ve čtvrté kapitole této práce

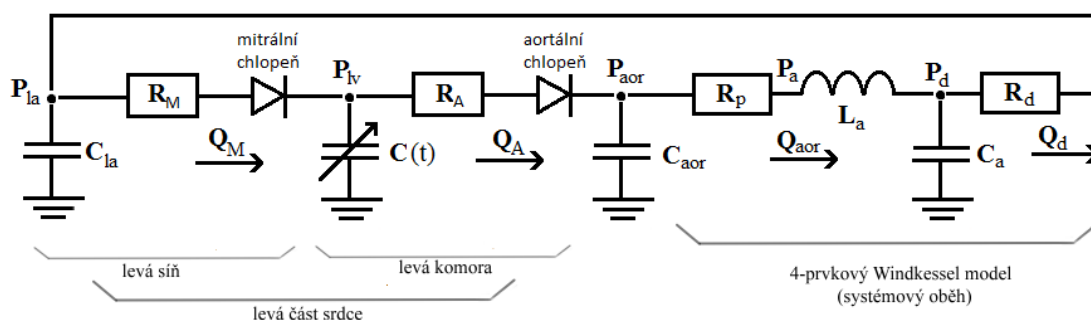
realizováno několik simulací, které jsou inspirovány víceškálovým přístupem naznačeným na obr. 2.8.



Obrázek 2.8: Příklad víceškálového (3D-0D) přístupu v případě reálného modelu aorty naznačeného v [19].

3 Základní 0D model oběhové soustavy a jeho modifikace

V odborné literatuře se lze setkat s celou řadou 0D modelů popisujících hemodynamiku na úrovni kardiovaskulárního systému, viz obr. 2.6, popř. práce zmíněné a podrobně popsané v rešeršních člancích [43] a [21]. S využitím principu vícekompartimentových modelů byly v minulosti vytvořeny mnohé modely, jejichž struktura a složitost se vždy odvíjely od požadavků kladených konkrétním biomechanickým problémem (např. analýza distribuce léčiva do jednotlivých orgánů lidského těla [35]). Vzhledem k tomu, že předložená diplomová práce je primárně zaměřena na vzájemné propojení 0D a 3D modelů pulzačního proudění krve v reálném modelu velkých tepen (obr. 2.2) na bázi víceškálového přístupu blíže popsáno v odst. 2.3.2, byl pro potřeby testování a pozdější aplikace zvolen sice jednoduchý, ale zároveň velmi robustní¹⁰ model oběhové soustavy, obr. 3.1. Tento model a jeho možné modifikace jsou blíže popsány v následujících odstavcích.



Obrázek 3.1: Schéma základního 0D modelu oběhové soustavy převzatého z [44] (la - left atrium/levá síň, lv - left ventricle/levá komora, aor - aorta)

3.1 Výchozí model (uzavřený)

Jak je patrné ze schématu tohoto 0D modelu (obr. 3.1), jeho hlavní přednost spočívá v jeho jednoduchosti, kdy na základě několika vybraných prvků (kondenzátor, dioda...) je schopen nasimulovat časový průběh průtoků a tlaků krve v levé části srdce a vzestupné aortě. Interakce se zbylými částmi oběhové soustavy jsou v tomto případě zajištěny připojeným sériovým čtyřprvkovým Windkessel modelem (odst. 2.2.3) spojeným s levou srdeční síní. Jinými slovy řečeno, jedná se o uzavřený 0D model oběhové soustavy (*closed loop model*), který bude v dalších odstavcích modifikován svým „otevřením“.

¹⁰ Označení robustní 0D model je v tomto případě chápáno jako model, který je schopen nasimulovat chování požadovaných hemodynamických veličin efektivním způsobem a s dostatečnou přesností.

Pro získání matematického vyjádření 0D modelu se vychází ze vztahů uvedených v tab. 2.3 pro jednotlivé prvky obsažené ve schématu na obr. 3.1 a z podmínek rovnováhy průtočného množství na jednotlivých uzlech (1. Kirchhoffův zákon). Tímto přístupem lze pro levou část srdce a vzestupnou aortu odvodit následující soustavu obyčejných diferenciálních rovnic pro neznámé tlaky v levé srdeční síni (P_{la}), levé srdeční komoře (P_{lv}) a aortě (P_{aor})

$$C_{la} \frac{dP_{la}}{dt} = \frac{P_d - P_{la}}{R_d} - \xi \left(\frac{P_{la} - P_{lv}}{R_M} \right), \quad (3.1)$$

$$C_{lv}(t) \frac{dP_{lv}}{dt} = - \frac{dC_{lv}(t)}{dt} \cdot P_{lv} + \xi \left(\frac{P_{la} - P_{lv}}{R_M} \right) - \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right), \quad (3.2)$$

$$C_{aor} \frac{dP_{aor}}{dt} = \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right) - Q_{aor}, \quad (3.3)$$

kde Q_{aor} je aortální průtok, kapacity C_{la} , $C_{lv}(t)$ a C_{aor} představují poddajnost příslušných částí oběhové soustavy a náběhová funkce $\xi(x)$ definovaná jako

$$\xi(x) = \begin{cases} x & \text{pro } x > 0, \\ 0 & \text{pro } x \leq 0 \end{cases} \quad (3.4)$$

vymezuje funkci mitrální a aortální chlopně – obě modelované jako ideální diody s rezistory o odporech R_M a R_A . V souvislosti se vztahem (3.2) a vzhledem k časově proměnné kapacitě srdeční komory (viz tab. 2.3) byla při odvození užita následující úprava

$$\frac{d}{dt} (C_{lv}(t)P_{lv}) = C_{lv}(t) \frac{dP_{lv}}{dt} + \frac{dC_{lv}(t)}{dt} P_{lv}.$$

Pro zbývající část 0D modelu oběhové soustavy danou sériovým čtyřprvkovým Windkessel modelem lze analogicky použít již dříve odvozené rovnice pro neznámý aortální průtok Q_{aor} (2.15) a distální tlak P_d (2.16), tj.

$$L_A \frac{dQ_{aor}}{dt} = P_{aor} - P_d - R_P Q_{aor}, \quad (3.5)$$

$$C_a \frac{dP_d}{dt} = Q_{aor} - \frac{P_d - P_{la}}{R_d}, \quad (3.6)$$

kde L_a , C_a , R_p , R_d jsou parametry Windkessel modelu (viz odst. 2.2.3). Uzavření modelu oběhové soustavy (closed loop) je dáno přítomností tlaků P_{la} a P_d v rovnicích (3.1) a (3.6).

Pro numerické řešení soustavy obyčejných diferenciálních rovnic (3.1) – (3.3), (3.5) a (3.6) je v této práci užita čtyřstupňová Rungeova-Kuttova metoda druhého řádu přesnosti v čase [16, 52], pro jejíž aplikaci byl matematický model přepsán do následujícího maticového tvaru

$$\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{A}\mathbf{y} + \mathbf{b} \cdot \boldsymbol{\xi}(\mathbf{y}), \quad (3.7)$$

kde $\mathbf{y} = [P_{la}, P_{lv}, P_{aor}, P_d, Q_{aor}]^T$ je vektor neznámých a matice \mathbf{A} , \mathbf{b} a $\boldsymbol{\xi}$ jsou definovány jako

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \frac{-1}{C_{la}R_d} & 0 & 0 & \frac{1}{C_{la}R_d} & 0 \\ 0 & \frac{-\dot{C}_{lv}(t)}{C_{lv}(t)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{-1}{C_{aor}} \\ \frac{1}{C_aR_d} & 0 & 0 & \frac{-1}{C_aR_d} & \frac{1}{C_a} \\ 0 & 0 & \frac{1}{L_a} & \frac{-1}{L_a} & \frac{-R_p}{L_a} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} \frac{-1}{C_{la}} & 0 \\ \frac{1}{C_{lv}(t)} & \frac{-1}{C_{lv}(t)} \\ 0 & \frac{-1}{C_{aor}} \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\xi}(\mathbf{y}) = \begin{bmatrix} \frac{1}{R_M} \cdot \xi(P_{la} - P_{lv}) \\ \frac{1}{R_A} \cdot \xi(P_{lv} - P_{aor}) \end{bmatrix}.$$

Programová implementace Rungeovy-Kuttovy metody byla realizována ve výpočetním prostředí programu Matlab [55] – program *modelsrdce4WMuzavreny.m*, který je součástí přílohy této diplomové práce.

3.2 Numerické výsledky – výchozí model

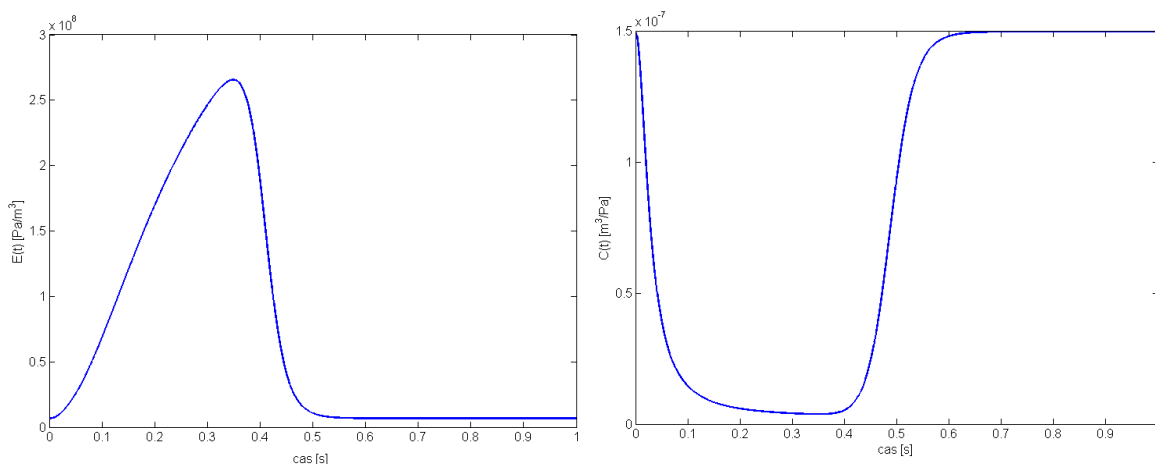
V rámci tohoto odstavce jsou prezentovány výsledky získané numerickým řešením soustavy obyčejných diferenciálních rovnic (3.7) pro srdeční tep 60/min, tj. periodu srdečního cyklu $T = 1s$. Hodnoty všech parametrů (tj. odporů, kapacit a indukčností) tak, jak jsou uvedené v původní práci [44] a následně použity ve vytvořeném programu *modelsrdce4WMuzavreny.m*, jsou shrnuty v tab. 3.1. Pro lepší představu a jejich pozdější užití v kap. 4, jsou v této tabulce vedle původních hodnot v lékařských jednotkách, uvedeny i odpovídající hodnoty v SI jednotkách. Pro výpočet časově proměnné kapacity $C_{lv}(t)$ představující kontraktilní myokard levé srdeční komory je pro potřeby této práce využita souvislost s dříve definovanou veličinou – elastancí/tuhostí $E(t)$ (1.1). Ta, jak bylo podrobně popsáno a diskutováno v první kapitole této práce, je předepsána prostřednictvím modelu

časově proměnné elastance (1.3) a doplněného předpisem pro normovanou elastanci $E_N(t_n)$ (1.4).

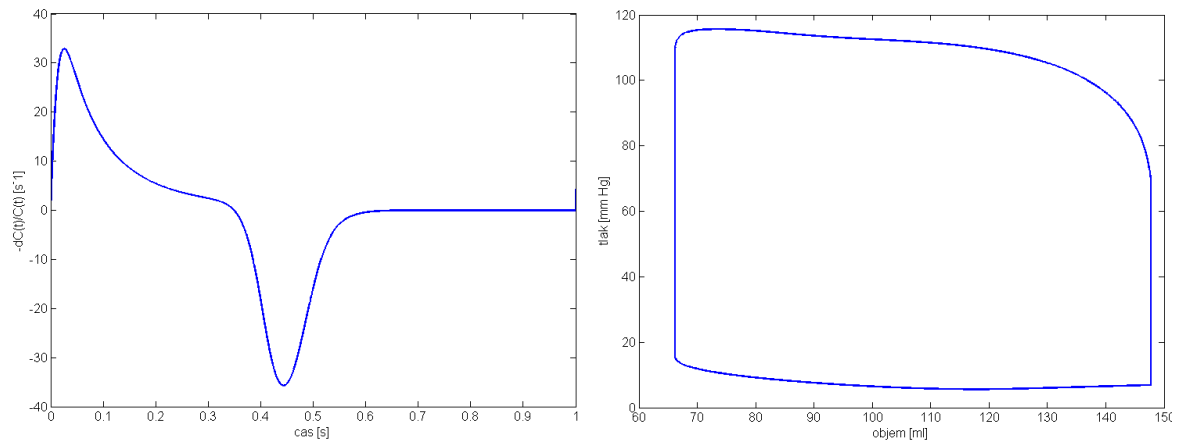
Tabulka 3.1: Hodnoty parametrů použitých v modelu levé komory srdce, převzato z [44]

Parametr	Lékařské jednotky	SI jednotky	Fyziologický význam
R_d	1,0000 [mm Hg · s / ml]	$1,333 \cdot 10^8$ [Pa s/m ³]	distální odpor
R_M	0,0050 [mm Hg · s / ml]	$6,666 \cdot 10^5$ [Pa s/m ³]	odpor mitrální chlopně
R_A	0,0010 [mm Hg · s / ml]	$1,333 \cdot 10^5$ [Pa s/m ³]	odpor aortální chlopně
R_p	0,0398 [mm Hg · s / ml]	$5,306 \cdot 10^6$ [Pa s/m ³]	proximální odpor
C_{la}	4,4000 [ml/mm Hg]	$3,300 \cdot 10^{-8}$ [m ³ /Pa]	poddajnost levé síně
C_a	1,3300 [ml/mm Hg]	$9,975 \cdot 10^{-9}$ [m ³ /Pa]	aortální poddajnost
C_{aor}	0,0800 [ml/mm Hg]	$6,000 \cdot 10^{-10}$ [m ³ /Pa]	poddajnost aorty
L_a	0,0005 [mm Hg · s ² /ml]	$6,666 \cdot 10^4$ [Pa s ² /m ³]	setrvačnost toku v aortě

V souladu s výchozím článkem [44] jsou na obr. 3.2 vykresleny křivky elastance $E(t)$ a poddajnosti $C_{lv}(t)$ levé srdeční komory při zvolených limitních hodnotách $E_{max} = 2$ [mm Hg/ml] = $2,666 \cdot 10^8$ [Pa/m³] a $E_{min} = 0,006$ [mm Hg/ml] = $7,999 \cdot 10^5$ [Pa/m³]. Vývoj členu $-\dot{C}_{lv}(t)/C_{lv}(t)$, který představuje hlavní kontraktilní složku v rovnici (3.2), je patrný na obr. 3.3 (vlevo). Vlastní numerická simulace vývoje hemodynamických veličin obsažených v (3.7) byla realizována pro následující počáteční podmínky: $P_{la} = 5,5$ [mm Hg], $P_{lv} = 5,5$ [mm Hg], $P_{aor} = 120$ [mm Hg], $P_d = 120$ [mm Hg], $Q_{aor} = 50$ [ml/s]. Tyto hodnoty byly zvoleny s odkazem na teorii popsanou v první kapitole této práce.



Obrázek 3.2: Průběh elastance $E(t)$ a poddajnosti $C_{lv}(t)$



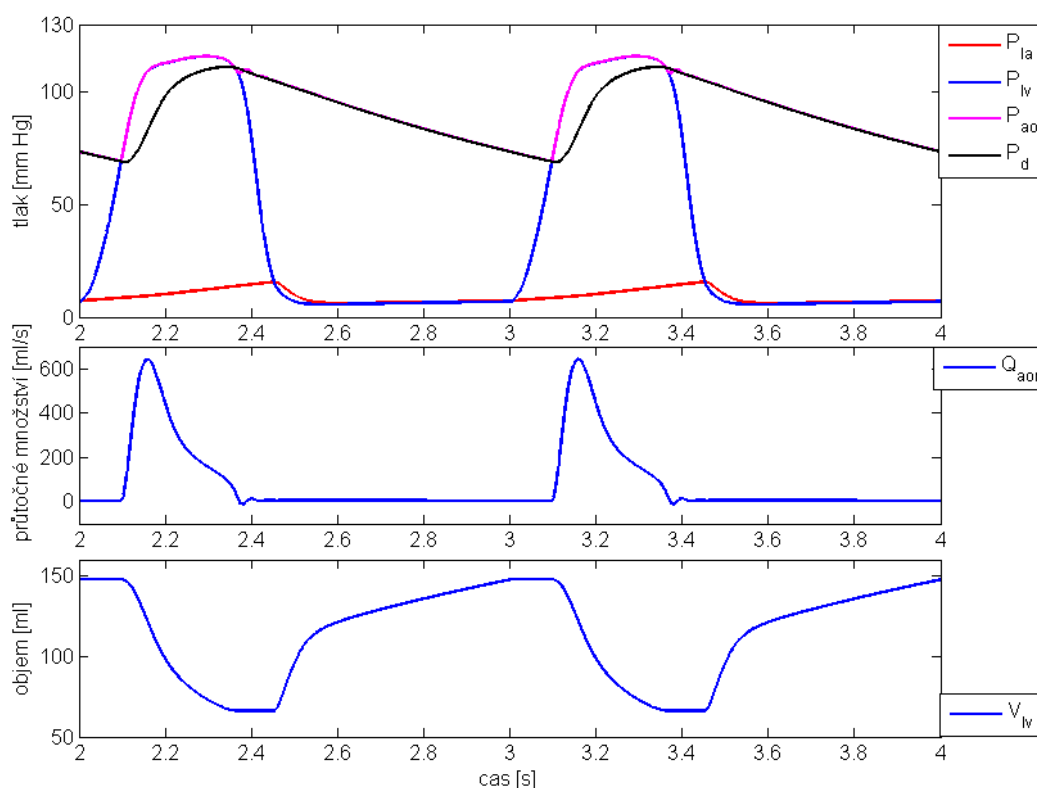
Obrázek 3.3: Graf $-\dot{C}_{lv}(t)/C_{lv}(t)$ a pracovní (P-V) diagram spočtený výchozím modelem

Graf na obr. 3.3 (vpravo) zachycuje pracovní diagram, jehož P-V smyčka se tvarově velice dobře shoduje se smyčkou znázorněnou na obr. 1.11. Jsou na ní jasně patrné fáze izovolumické kontrakce a relaxace, kdy narůstá, resp. klesá tlak za neměnného objemu komory. Na simulovaném grafu je dále zřejmá poloha bodu označovaného v kardiologii jako EDPRV (viz obr. 1.15), který vymezuje konec srdečního cyklu a je charakterizován uzavřením mitrální chlopně.

Obr. 3.4 znázorňuje křivky Wiggersova diagramu, jehož podoba a význam byly podrobně diskutovány v odst. 1.4 této práce. Presentovaná varianta diagramu obsahuje ve své horní části křivky tlaků P_{la} , P_{lv} , P_{aor} a P_d , které svým průběhem zhruba odpovídají chování skutečného kardiovaskulárního systému (viz Wiggersův diagram na obr. 1.9). Výjimkou je křivka aortálního tlaku P_{aor} , která v našem případě příliš úzce následuje křivku nitrokomorového tlaku P_{lv} . Na druhou stranu je ale nutné vyzdvihnout schopnost 0D modelu zachytit náhlé tlakové změny provázející otevření, či uzavření srdečních chlopní včetně přítomnosti dikrotického zářezu (= tlakový výkmit způsobený uzavřením aortální chlopně, viz odst. 1.4). Zamezení toku krve do aorty na konci systoly je rovněž dobře patrné z průběhu průtočného množství v aortě, obr. 3.4 (uprostřed), kde na velmi krátkou dobu má proudění krve charakter zpětného toku (záporná hodnota průtoku).

V dolní části diagramu na obr. 3.4 je dále vykreslen vývoj objemu levé srdeční komory, který oproti reálnému na obr. 1.9 je vymezen ostřejšími přechody mezi jednotlivými fázemi srdečního cyklu a postrádá nárůst objemu (zhoupnutí) mezi fázemi plnění a kontrakcí síní, viz časový okamžik určený bodem P (depolarizace síní) EKG křivky znázorněné na obr. 1.9. Tato zmíněná absence je s největší pravděpodobností způsobena tím, že oproti reálnému srdci

předpokládá uvažovaný model srdce objem levé síně za neměnný v čase, tj. $C_{la} = konst.$ Jako jisté zlepšení v tomto směru se nabízí zavedení modelu časově proměnné elastance i v případě srdeční síně, tak jako např. v práci [26].



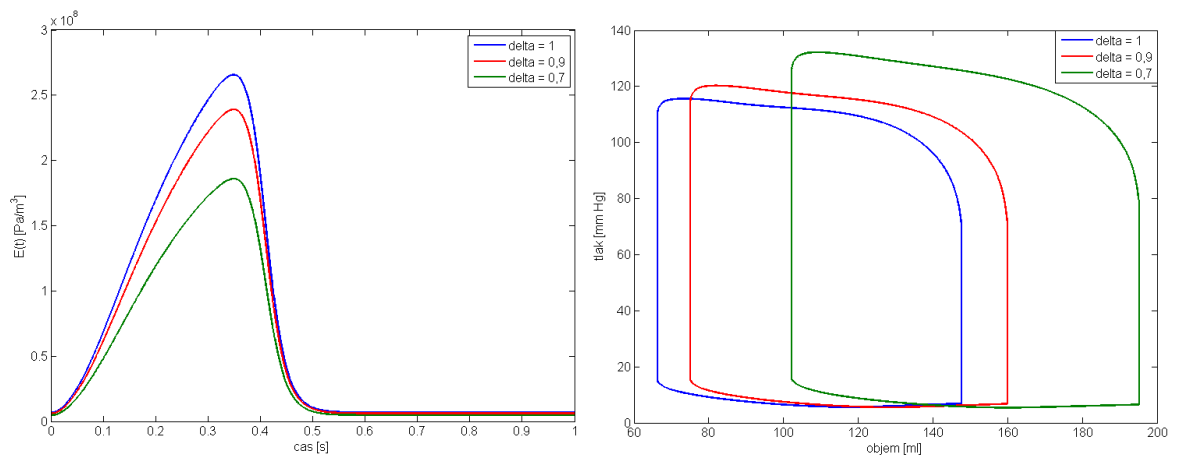
Obrázek 3.4: Wiggersův diagram s hodnotami spočítanými výchozím modelem – průběhy tlaků v levé srdeční síni P_{la} a komoře P_{lv} , aortě P_{aor} a periférii P_d (nahore), aortálního průtoku Q_{aor} (uprostřed) a objemu levé srdeční komory V_{lv} pro dvě periody srdečního cyklu.

Výhodou relativně jednoduchého modelu časově proměnné elastance $E(t)$ (1.2) je i možnost simulovat jeho prostřednictvím srdce, jehož myokard je poškozený např. v důsledku jeho nedokrvění či dokonce odumření. Jak uvádí [44], toto poškození, které se projevuje především na omezené kontraktilitě srdeční svaloviny, je možné vyjádřit pomocí škálované elastance jako

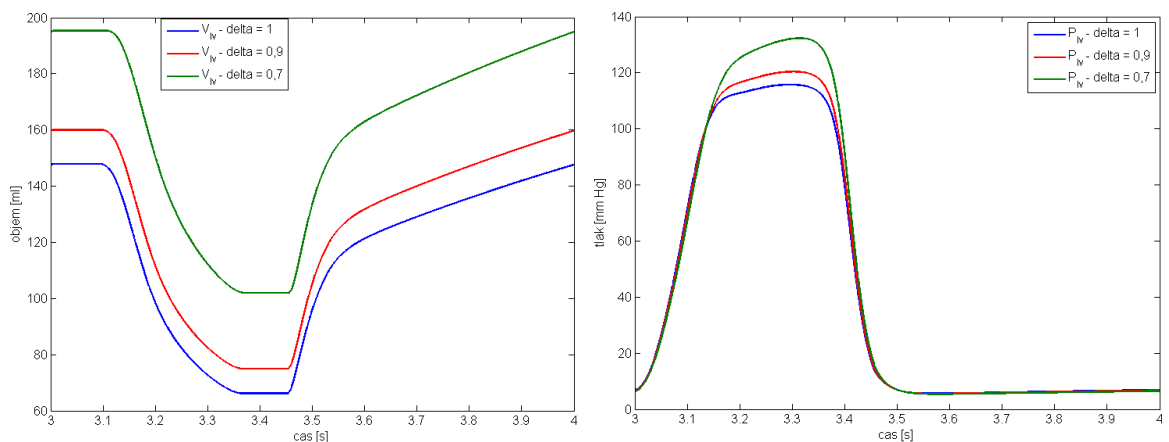
$$\tilde{E}(t) = \delta \cdot E(t), \quad (3.8)$$

kde $0 < \delta \leq 1$ je škálovací faktor reprezentující závažnost poškození myokardu, tj. $\delta = 1$ odpovídá zdravému srdci bez příznaků nedokrvění, naopak hodnota $\delta < 1$ představuje myokard s omezenou schopností kontrakce. Pro ilustraci jsou na obr. 3.5 (vlevo) vykresleny průběhy elastance násobené třemi zvolenými hodnotami škálovacího faktoru: $\delta = 0,7; 0,9; 1$. Z těchto grafů je velice dobře patrné, že hodnota δ se nejvíce projevuje především během systolické fáze, kdy snižuje kontrakci myokardu (pokles maximální elastance).

Ačkoliv modelování poškozeného myokardu prostřednictvím škálované elastance (3.8) nemusí nutně reprezentovat omezenou kontraktilní funkci skutečného srdce [41], je tento přístup prvotním pokusem o začlenění patologického stavu do zde uvažovaného 0D modelu oběhové soustavy. Pro dosažení realističtějšího stavu bude nutné se blíže seznámit s problematikou kardiomyopatie (onemocnění spjaté s omezenou funkcí myokardu) a jejím vlivem na hemodynamiku.



Obrázek. 3.5 – (Vlevo) Průběh elastance $\tilde{E}(t)$ pro vybrané hodnoty škálovacího faktoru δ simulující omezenou kontraktilitu srdečního myokardu; (vpravo) odpovídající pracovní (P-V) diagramy.



Obrázek. 3.6 – Průběhy objemu levé srdeční komory V_{lv} a notrokomorového tlaku P_{lv} (vpravo) pro vybrané hodnoty škálovacího faktoru δ .

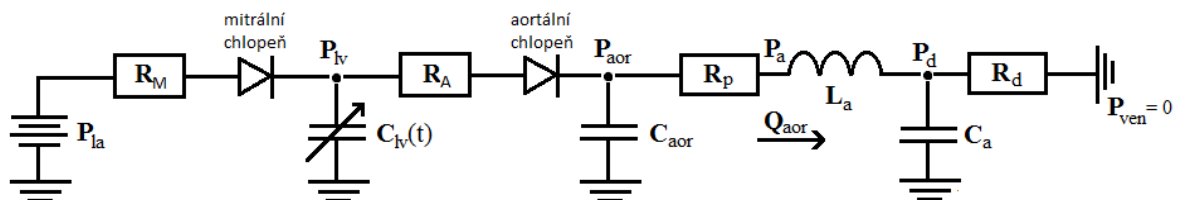
Pro lepší představu toho, jak snížená kontraktilita myokardu ovlivňuje činnost srdce, jsou na obr. 3.5 (vpravo) vykresleny pracovní diagramy pro všechny tři uvažované hodnoty δ . S odkazem na ilustrační příklady znázorněné na obr. 1.12 lze se snižující se schopností kontraktility velice dobře zaznamenat měnící se charakter P-V smyčky v důsledku trvalého přetížení levé srdeční komory. Toto přetížení je zde zachyceno jednak zvětšením objemu levé srdeční komory, obr. 3.6 (vlevo), a jednak nárůstem tlaku ve fázi systoly, obr. 3.6 (vpravo), což dokazuje to, že v případě srdečních vad se vždy jedná o kombinace obou faktorů [48]. Jinými slovy řečeno, náhlé zvýšení náplně/objemu srdeční komory vyžaduje silnější

kontrakci, což klade vyšší energetické nároky na srdce jakožto pumpu. V případě přetížení, které má za následek snižující schopnost komory vyvolávat kontrakci s vyššími hodnotami (komora se stává tužší), dochází ke zvýšení nitrokomorového tlaku ve fázi systoly tak, jak je ilustrováno na obr. 3.6 (vpravo).

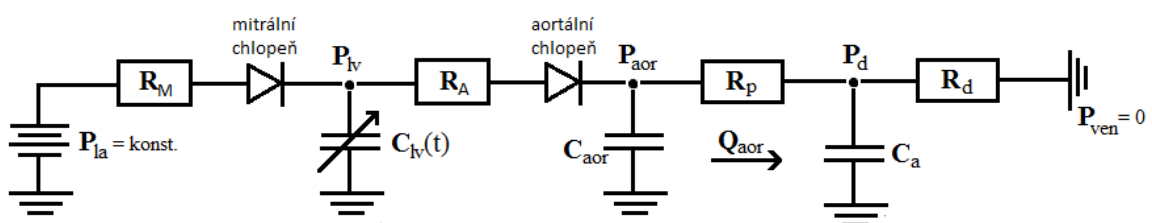
3.3 Modifikace výchozího modelu

Inspirováním prací [19], kde autoři aplikují jednoduchý 0D model levé části srdce a tříprvkové Windkessel modely pro určení hodnot vstupních a výstupních okrajových podmínek u reálného 3D modelu aorty (obr. 2.8), byl zvolen podobný přístup i v případě zde uvažovaného modelu velkých tepen (obr. 2.2), více viz kap. 4 této práce. Ovšem vzhledem k tomu, že v [19] je uvažován „otevřený“ model oběhové soustavy (tj. neexistuje spojení modelu srdce s výstupními Windkessel modely), je na snaze v rámci tohoto odstavce stanovit případné rozdíly v hemodynamických veličinách simulovaných prostřednictvím uzavřeného a otevřeného 0D modelu oběhové soustavy. Za tímto účelem se přistoupilo ke dvěma modifikacím výchozího modelu popsaného v odst. 3.1:

- 1) otevřený model se sériovým čtyřprvkovým Windkessel modelem (obr. 3.6),
- 2) otevřený model s tříprvkovým Windkessel modelem (obr. 3.7).



Obrázek 3.7: Schéma otevřeného modelu oběhové soustavy s připojeným sériovým čtyřprvkovým Windkessel modelem



Obrázek 3.8: Schéma otevřeného modelu oběhové soustavy s připojeným tříprvkovým Windkessel modelem

U obou uvažovaných modifikací je díky přerušenému spojení mezi Windkessel modelem a levou srdeční síní odstraněn kondenzátor s kapacitou C_{la} a nahrazen elektrotechnickou značkou pro baterii, jejímž prostřednictvím je snaha vyjádřit konstantní tlak v levé srdeční

síni (P_{la}). Tento přístup je analogický k přístupu publikovaném ve výše zmíněném článku [19], kde případné změny v tlaku P_{la} byly rovněž zanedbány.

Co se týče záměny čtyřprvkového Windkessel modelu za jeho tříprvkovou variantu u druhé modifikace, je tento krok primárně motivován tím, že odhad parametrů u tříprvkového modelu je obecně jednodušší než v případě toho čtyřprvkového [16]. Toto platí zejména, je-li Windkessel model aplikován u velkých modelů cév s mnoha výstupy, kde počet neznámých parametrů, které je potřeba a priori určit, se násobí počtem výstupů tak jako u modelu uvažovaného v kap. 4.

Podobně jako u výchozího modelu v odst. 3.1 budou ve zbytku tohoto odstavce uvedeny matematické modely odvozené na základě elektrotechnických schémat znázorněných na obr. 3.7 a 3.8.

1) otevřený model se sériovým čtyřprvkovým Windkessel modelem (4-WM)

Pro sestavení rovnic popisujících hemodynamiku v tomto typu modelu lze opět vyjít ze vztahů shrnutých v tab. 2.3 a z podmínky rovnováhy průtoků na uzlech obvodu (obr. 3.7). Vzhledem k předpokladu konstantního tlaku v levé srdeční síni ($P_{la} = konst.$) je výsledný matematický model dán pouze čtyřmi obyčejnými diferenciálními rovnicemi pro tlaky v levé srdeční komoře (P_{lv}), aortě (P_{aor}) a periferní části oběhové soustavy (P_d) a pro průtok vzestupnou aortou (Q_{aor})

$$C_{lv}(t) \frac{dP_{lv}}{dt} = \frac{-dC_{lv}(t)}{dt} P_{lv} + \xi \left(\frac{P_{la} - P_{lv}}{R_M} \right) - \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right), \quad (3.9)$$

$$C_{aor} \frac{dP_{aor}}{dt} = \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right) - Q_{aor}, \quad (3.10)$$

$$L_a \frac{dQ_{aor}}{dt} = P_{aor} - P_d - R_p Q_{aor}, \quad (3.11)$$

$$C_a \frac{dP_d}{dt} = Q_{aor} - \frac{P_d}{R_d}, \quad (3.12)$$

kde $\xi(x)$ je náběhová funkce (3.4) reprezentující funkci srdečních chlopní. Význam dalších parametrů a veličin je totožný s významem zmíněným v odst. 3.1.

Podobně jako v případě výchozího modelu je systém rovnic (3.9) – (3.12) pro otevřený model se čtyřprvkovým Windkessel modelem přepsán do následujícího maticového tvaru

$$\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{A}\mathbf{y} + \mathbf{b} \cdot \boldsymbol{\xi}(\mathbf{y}), \quad (3.13)$$

kde $\mathbf{y} = [P_{lv}, P_{aor}, Q_{aor}, P_d]^T$ je vektor neznámých a matice \mathbf{A} , \mathbf{b} a $\boldsymbol{\xi}$ jsou definovány jako

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \frac{-\dot{C}_{lv}(t)}{C_{lv}(t)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{-1}{C_{aor}} & 0 \\ 0 & \frac{1}{L_a} & \frac{-R_p}{L_a} & \frac{-1}{L_a} \\ 0 & 0 & \frac{1}{C_a} & \frac{-1}{C_a R_d} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} \frac{1}{C_{lv}(t)} & \frac{-1}{C_{lv}(t)} \\ 0 & \frac{1}{C_{aor}} \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \boldsymbol{\xi}(\mathbf{y}) = \begin{bmatrix} \frac{1}{R_M} \cdot \xi(P_{la} - P_{lv}) \\ \frac{1}{R_A} \cdot \xi(P_{lv} - P_{aor}) \end{bmatrix},$$

a řešení pomocí čtyřstupňové Rungeovy-Kuttovy metody druhého řádu přesnosti v čase [16, 52] zprogramované ve výpočetním prostředí programu *Matlab* – program *modelsrdce4WMotevreny.m*, který je součástí přílohy této diplomové práce.

2) otevřený model s tříprvkovým Windkessel modelem (3-WM)

Aplikací stejného postupu jako v případě předchozí modifikace v kombinaci s dříve odvozenými rovnicemi pro tříprvkový Windkessel model (2.7) a (2.8) lze dojít k následující soustavě tří obyčejných diferenciálních rovnic pro tlaky v levé srdeční komoře (P_{lv}), aortě (P_{aor}) a periferní části oběhové soustavy (P_d)

$$C_{lv}(t) \frac{dP_{lv}}{dt} = \frac{-dC_{lv}(t)}{dt} P_{lv} + \xi \left(\frac{P_{la} - P_{lv}}{R_M} \right) - \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right), \quad (3.14)$$

$$C_{aor} \frac{dP_{aor}}{dt} = \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right) - \left(\frac{P_{aor} - P_d}{R_p} \right), \quad (3.15)$$

$$C_a \frac{dP_d}{dt} = \frac{P_{aor} - P_d}{R_p} - \frac{P_d}{R_d}, \quad (3.16)$$

kde v porovnání s předchozí modifikací je aortální průtok (Q_{aor}) vyjádřen pomocí vztahu (2.8). V návaznosti na dříve uvedené vztahy, význam zbylých veličin a parametrů zůstává nezměněn.

Získaný systém rovnic (3.14) – (3.16) zapsaný v maticovém tvaru

$$\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{A}\mathbf{y} + \mathbf{b} \cdot \xi(\mathbf{y}), \quad (3.17)$$

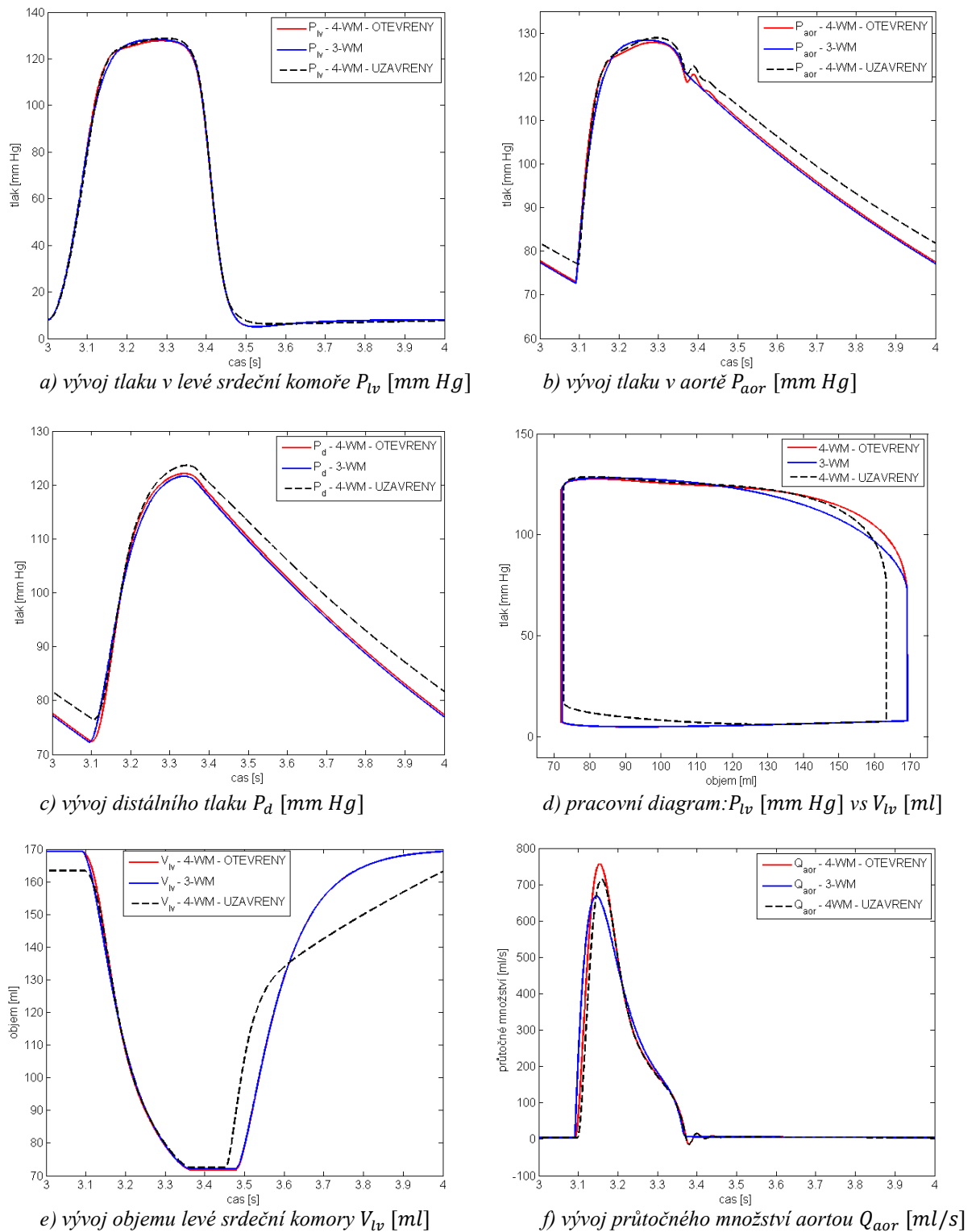
kde $\mathbf{y} = [P_{lv}, P_{aor}, P_d]^T$ je vektor neznámých a matice \mathbf{A} , \mathbf{b} a ξ jsou definovány jako

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \frac{-\dot{C}_{lv}(t)}{C_{lv}(t)} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{-1}{C_{aor}R_p} & \frac{1}{C_{aor}R_p} \\ 0 & \frac{1}{C_a R_p} & \frac{-1}{C_a} \cdot \left(\frac{1}{R_p} + \frac{1}{R_d} \right) \end{bmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} \frac{1}{C_{lv}} & \frac{-1}{C_{lv}} \\ 0 & \frac{1}{C_a} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \xi(\mathbf{y}) = \begin{bmatrix} \frac{1}{R_M} \cdot \xi(P_{la} - P_{lv}) \\ \frac{1}{R_A} \cdot \xi(P_{lv} - P_{aor}) \end{bmatrix},$$

je opět numericky řešen pomocí čtyřstupňové Rungeovy-Kuttovy metody druhého řádu přesnosti v čase [16, 52]. Programová implementace tohoto řešení ve výpočetním prostředí programu Matlab je *modelsrdce3WM.m*, který je součástí přílohy této diplomové práce.

3.4 Numerické výsledky – modifikace výchozího modelu

V tomto odstavci jsou prezentovány výsledky získané numerickým řešením soustavy obyčejných diferenciálních rovnic (3.13), resp. (3.17) pro srdeční tep 60/min (tj. $T = 1$ s). Z hlediska možného porovnání s výchozím uzavřeným 0D modelem oběhové soustavy jsou pro obě výše uvedené modifikace užity stejné hodnoty parametrů (tab. 3.1) a stejné počáteční podmínky, tj. $P_{lv} = 5,5 \text{ mm Hg}$, $P_{aor} = 120 \text{ mm Hg}$, $P_d = 120 \text{ mm Hg}$, $Q_{aor} = 50 \text{ ml/s}$. Konstantní hodnota tlaku v levé srdeční síni (P_{la}) byla zvolena v souladu s prací [19], a to rovna hodnotě 8 mm Hg (cca 1067 Pa). Pro simulaci kontraktility levé srdeční komory se vychází z klasického modelu časově proměnné elastance (1.3) s dříve uvedenými limitními hodnotami E_{max} a E_{min} tak, aby bylo možné provést porovnání výsledků získaných pomocí otevřených modelů s těmi z uzavřeného modelu. Z důvodu lepšího porovnání spočtených hemodynamických veličin jsou na obr. 3.9a-f vykresleny jejich průběhy formou samostatných grafů.



Obrázek 3.9: Porovnání průběhů vybraných hemodynamických veličin spočtených výchozím (uzavřeným) modelem se 4-WM a jeho dvěma modifikacemi (otevřený s 4-WM, resp. 3-WM)

Zaměříme-li se nejprve na výsledky spočtené uzavřeným (výchozím) modelem a jeho otevřenou variantou se 4-WM, lze si na obr. 3.9 všimnout několika zásadních rozdílů. Tím pravděpodobně nejvýraznějším je obecně vyšší hladina diastolických tlaků P_{aor} a P_d v

případě uzavřeného modelu, obr. 3.9b-c, a to navzdory tomu, že jsou pro všechny simulace užity identické hodnoty počátečních podmínek a průběhy nitrokomorového tlaku P_{lv} jsou prakticky totožné, obr. 3.9a. Na druhou stranu je ovšem nutno podotknout, že jak uzavřený, tak otevřený model dávají kvalitativně velmi podobné výsledky, co se týče tlaků během systolické fáze, obr. 3.9b-c. Tento fakt je rovněž znatelný v příslušných pracovních diagramech znázorněných na obr. 3.9d, kde tvar P-V smyček si je u obou modelů velice podobný. Výjimkou jsou izovolumická fáze, při níž uzavřený model dosahuje nižšího komorového objemu, a počáteční fáze plnění komory, kdy otevření mitrální chlopně v uzavřeném modelu je spojeno s vyšší hodnotou nitrokomorového tlaku. Další znatelný rozdíl mezi oběma typy modelů je patrný z vývoje objemu srdeční komory na obr. 3.9e, kde uzavřená varianta vykazuje pozvolnější nárůst během střední a pozdní diastoly, což je zřejmě dáno proměnným charakterem tlaku v levé srdeční síni (P_{la}), který není u otevřeného modelu uvažován. Menší rozdíl mezi diastolickým a systolickým objemem levé srdeční komory v případě uzavřeného modelu (obr. 3.9e) je rovněž důvodem pro nižší průtok aortou během systolické fáze srdečního cyklu, viz obr. 3.9f.

Při porovnání otevřených modelů, jejichž periferní části jsou modelovány buď prostřednictvím 4-WM, nebo 3-WM, si lze i u nich všimnout několika významnějších rozdílů. Konkrétně ten nejdůležitější je spjat s křivkou aortálního tlaku P_{aor} , obr. 3.9b, u něhož lze v případě modelu s 3-WM zaznamenat absenci dikrotického zářezu. Zkreslení fáze uzavření aortální chlopně se rovněž projevuje na křivce průtočného množství v aortě, obr. 3.9f, kde 3-WM zcela potlačil zpětný tok aortou patrný u zbylých dvou vykreslených variant.

Vzhledem k tomu, že získané numerické výsledky naznačují jisté rozdíly mezi uzavřenými a otevřenými 0D modely oběhové soustavy, je v následující kapitole této diplomové práce přistoupeno k implementaci obou variant. Co se týče modelování periferní části oběhové soustavy (tj. bez srdce a aorty), je zvolen přístup založený výhradně na 3-WM. Tato volba je na jedné straně motivována malými rozdíly ve výsledcích spočtenými modely s 3-WM, resp. 4-WM a na straně druhé snazším stanovením hodnot parametrů u 3-WM, viz kap. 4.

4 Víceškálové modelování proudění krve v modelu velkých tepen

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, obsah této části je věnován implementaci 0D modelů oběhové soustavy do 3D modelu pulzačního proudění krve v reálné geometrii velkých tepen na bázi víceškálového modelování, jehož princip byl popsán v odst. 2.3.2. V návaznosti na numerické výsledky získané pro základní 0D modely oběhové soustavy v kap. 3 je k simulaci hemodynamiky mimo modelovaný 3D výsek oběhové soustavy (tj. 3D model velkých tepen znázorněný na obr. 2.2) zvolen 0D model levé části srdce v kombinaci s tříprvkovým Windkessel modelem. K této volbě je přistoupeno především díky známým hodnotám parametrů, které tvoří základ Windkessel modelů připojených ke všem výstupům uvažovaného 3D modelu tepen, viz odst. 4.2.

4.1 Formulace problému a jeho řešení

Vzhledem k tomu, že tato diplomová práce navazuje a ve smyslu víceškálového modelování dále rozšiřuje bakalářskou práci [16], je pro potřeby této kapitoly užít stejný reálný model velkých tepen (obr. 2.2) jako ve zmíněné práci. Z tohoto důvodu lze případné zájemce o tvorbu „patient-specific“ geometrie z CT snímků včetně popisu generování příslušné tetrahedrové výpočetní sítě¹¹ v programu *Altair Hypermesh* odkázat na [16].

Pro realizaci numerických simulací pulzačního proudění krve jsou přijaty předpoklady vyslovené v odst. 2.1. Neboli hemodynamika v 3D modelu velkých tepen je modelována jako nestacionární laminární proudění nestlačitelné newtonské kapaliny s hustotou $\rho = 1050 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$ a dynamickou viskozitou $\eta = 0,00345 \text{ Pa} \cdot \text{s}$, jehož matematický popis vychází z nelineárního systému Navierových-Stokesových rovnic (2.1) – (2.2). Tento matematický model je v předložené diplomové práci numericky řešen na bázi metody konečných objemů implementované ve výpočetním prostředí komerčního softwaru *Ansys Fluent v17.0*. Všechny nestacionární výpočty jsou realizované pomocí řešiče SIMPLE (*Pressure-Based Time-Dependent Solver*) za použití nejprve schématu s prvním řádem přesnosti (*First Order Upwind*) s cílem eliminovat vliv nulových počátečních podmínek, poté dokončeny schématem s druhým řádem přesnosti (*Second Order Upwind*) [56]. Ustálené periodické

¹¹ Použitá výpočetní síť 3D modelu velkých tepen je tvořena 966 609 tetrahedrovými prvky a 171 776 uzly. S ohledem na charakter proudění analyzovaný již v předchozí práci [16] byla síť vygenerována se zahuštěním prvků v blízkosti stěn pro přesnější zachycení vzniku mezní vrstvy jako důsledku ulpívání krve na stěnách.

řešení bylo ve většině případů dosaženo během tří simulovaných period srdečního cyklu s předdefinovaným časovým krokem¹² $\Delta t = 0,0001$ s.

Analogicky k výpočtům popsaným v bakalářské práci [16] je i zde implementace nadstandardních okrajových podmínek do programu *Ansys Fluent v17.0* provedena prostřednictvím tzv. UDF (*User-Defined-Function*) modulů. Jedná se o sadu speciálně vyvinutých algoritmů napsaných v programovacím jazyce C/C++, které v souladu s příslušným manuálem [56] umožňují pomocí předdefinovaných příkazů a maker (např. `Define_Profile` či `Define_Adjust`) rozšířit komerční řešič o vlastní kód vymezující např. newtonské vlastnosti modelované kapaliny (viz [16]) či definující časově proměnné okrajové podmínky, a to včetně zde navržených 0D modelů oběhové soustavy.

Vzhledem k návaznosti na bakalářskou práci [16] je dále nutné poznamenat, že s ohledem na výpočetní náročnost, danou nejen velikostí tetrahedrální výpočetní sítě, ale i požadovanou velikostí časového kroku, byly oproti původní práci všechny simulace realizovány v režimu paralelních výpočtů na 6 procesorových jádrech. Jelikož tento přístup vyžaduje v programu *Ansys Fluent v17.0* modifikaci struktury aplikovaných UDF modulů (konkrétně je toto podmíněno zavedením direktiv pro C/C++ kompilátor, více viz [56]), bylo nutné přehodnotit původní způsob algoritmizace 0D modelů realizovaný v bakalářské práci [16] a zcela přeprogramovat některé části vyvinutého výpočetního kódu. Finální struktura výsledných UDF modulů vyvinutých pro potřeby této práce je patrná z příložených souborů (viz CD-ROM).

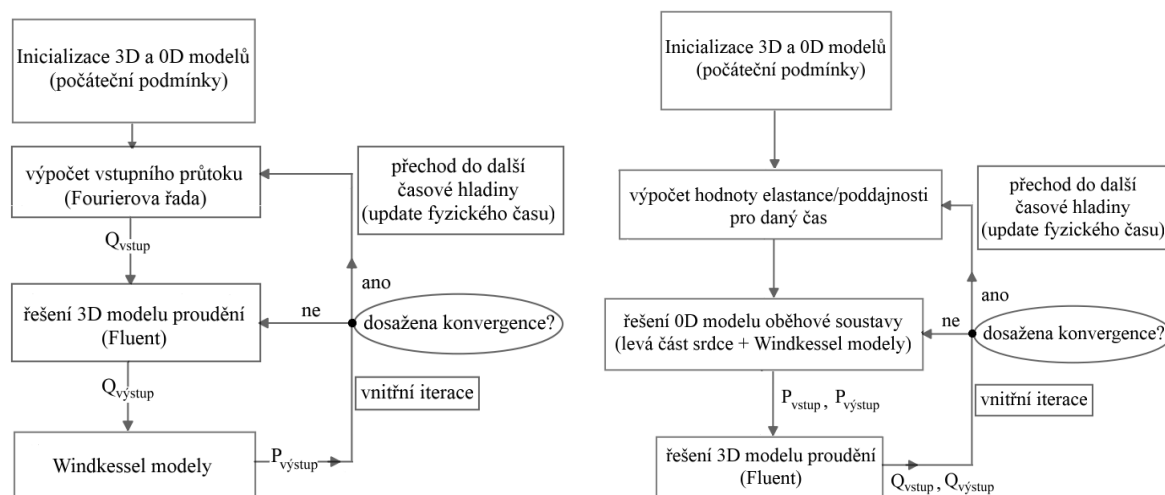
4.2 Okrajové podmínky

Ve snaze posoudit aplikovatelnost víceškálového přístupu v případě zde uvažovaného velkého modelu tepen s různě poškozenými / zúženými karotickými tepnami (obr. 2.2) jsou v rámci této kapitoly uvažovány tři různé varianty stanovení hodnot předepsaných vstupních a výstupních okrajových podmínek. Jejich podstata a schematické znázornění jsou naznačeny v následujících odstavcích s tím, že u všech tří variant je zanedbána variabilita srdečního tepu,

¹² Ve víceškálových simulacích se volba časového kroku odvíjí od složitosti použitého 0D modelu proudění, který jako každý dynamický systém je citlivý na příliš velké změny ve vstupních veličinách [43]. V případě studovaného modelu velkých tepen byl výše uvedený časový krok zvolen na základě výsledků z testovacích výpočtů, u nichž byl se zmenšujícím se časovým krokem postupně eliminován výskyt numerických oscilací ve 3D výpočtové oblasti vyvolané připojeními 0D modely.

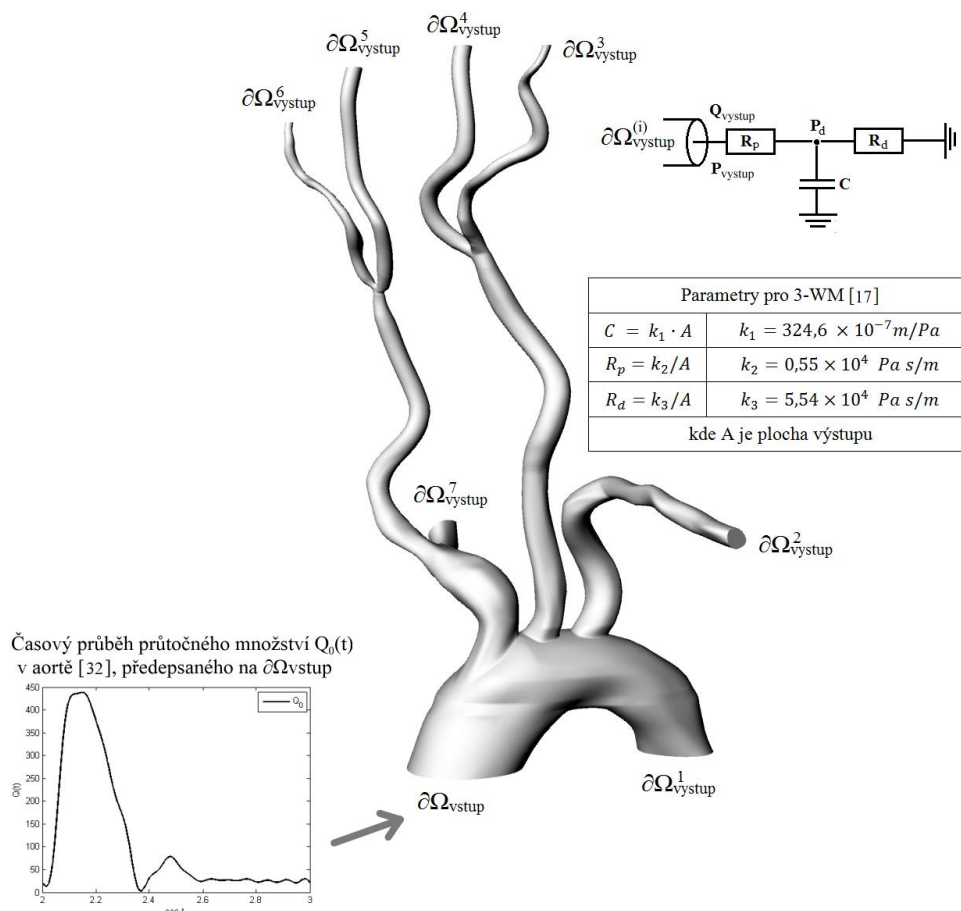
např. v důsledku zvýšené fyzické zátěže. Jinými slovy řečeno, u všech simulací je uvažována jednotná tepová frekvence 60/min ($T = 1$ s). Pro úplnost lze dodat, že v souladu s předpoklady z odst. 2.1 je stěna 3D modelu považována za nepropustnou a nepoddajnou, tj. je na nich aplikována podmínka nulové rychlosti (tzv. neskluzová okrajová podmínka pro rychlost).

Pro lepší představu o tom, jak je ve výpočetním prostředí komerčního softwaru *Ansys Fluent v17.0* realizována interakce mezi 3D modelem proudění krve a uvažovaným 0D modelem oběhové soustavy s, resp. bez modelu srdce, jsou na obr. 4.1 znázorněny vývojové diagramy naznačující způsob numerického řešení a implementace nadstandardních okrajových podmínek.



Obrázek 4.1 – Vývojové diagramy pro numerickou simulaci v prostředí programu *Ansys Fluent v17.0*: (vlevo) klasický výpočet s daným průtočným množstvím na vstupu, (vpravo) výpočet s implementovaným 0D modelem levé části srdce

4.2.1 Varianta č. 1 – známé průtočné množství v kombinaci s Windkessel modelem



Obrázek 4.2: Schématické znázornění varianty č.1, kdy je na vstupu předepsáno známé průtočné množství převzaté z [32] a ke všem výstupům je připojen jeden tříprvkový Windkessel model.

Schéma této varianty je naznačeno na obr. 4.2, z něhož je patrné, že na vstupu $\partial\Omega_{vstup}$ modelu velkého modelu tepen je předepsáno časově proměnné průtočné množství $Q_{vstup}(t)$ stanovené pro případ vzestupné aorty [32]. Jelikož lze tento průtok obecně považovat za periodický, je z hlediska jeho aplikace v uvažované úloze proudění krve využito jeho předepsání ve formě Fourierovy řady vyjádřené pomocí amplitudy M_k a fáze φ_k (tab. 4.1) jako

$$Q_{vstup}(t) = Q_0 + \sum_{k=1}^{N_k} M_k \cos(k\omega t - \Phi_k), \quad (4.1)$$

kde $Q_0 = 112,56 \text{ ml/s}$ je průměrná hodnota daného průtoku, $\omega = 2\pi/T$ je úhlová frekvence závislá na periodě T uvažovaného srdečního cyklu a N_k je počet předepsaných frekvencí (zde $N_k = 13$).

Tabulka 4.1: Amplituda a fáze Fourierovy řady (4.1) pro simulaci průtoku $Q_{vystup}(t)$ vzestupnou aortou

k	M_k [ml/s]	ϕ_k [rad]
1	146,16	112,67
2	106,23	204,83
3	70,05	302,11
4	22,08	-248,18
5	23,51	-299,97
6	20,72	-202,92
7	7,92	-180,69
8	8,89	-189,87
9	10,91	-136,35
10	7,14	-54,43
11	2,05	-55,39
12	5,68	-72,64
13	5,10	37,12

Co se týče výstupů $\partial\Omega_{vystup_i}$, $i = 1, \dots, 7$ (obr. 4.2), je zde zvolen přístup vycházející z aplikace tříprvkového Windkessel modelu jako nástroje pro stanovení výstupního tlaku $P_{vystup}^{(i)}$ spočteného na základě výstupního průtoku $Q_{vystup}^{(i)}$ extrapolovaného z výpočtové oblasti Ω , tj. v souladu s odst. 2.2.2 platí pro neznámé tlaky $P_{vystup}^{(i)}$ a $P_d^{(i)}$

$$P_{vystup}^{(i)} = P_d^{(i)} + R_p^{(i)} Q_{vystup}^{(i)}, \quad (4.2)$$

$$C^{(i)} \frac{dP_d^{(i)}}{dt} = Q_{vystup}^{(i)} - \frac{P_d^{(i)}}{R_d^{(i)}}, \quad (4.3)$$

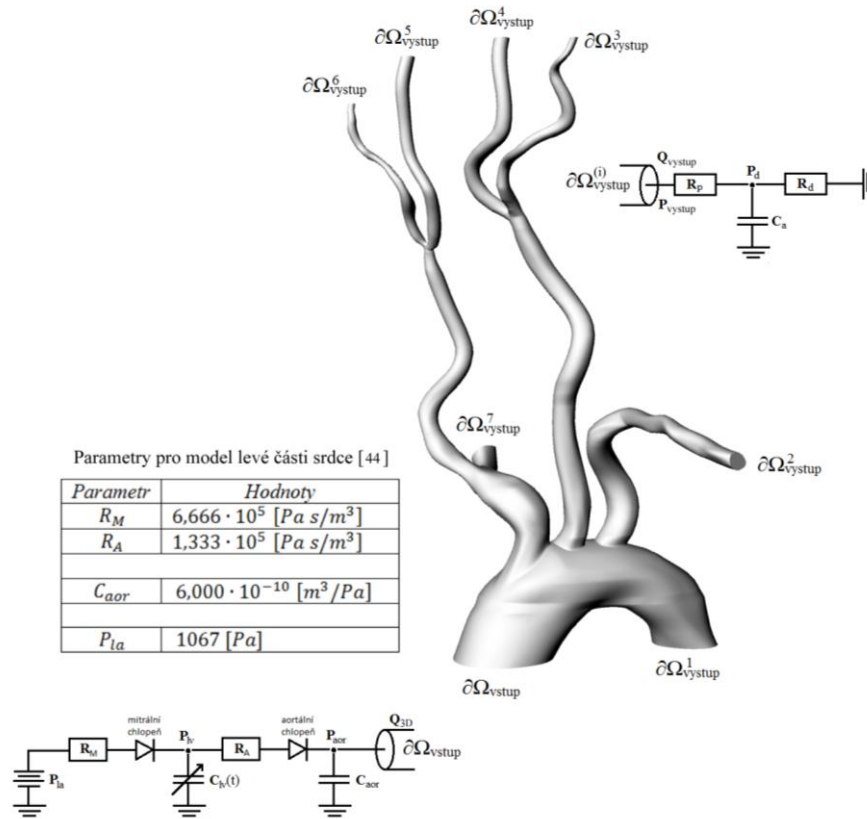
kde hodnoty parametrů $R_p^{(i)}$, $R_d^{(i)}$, $C^{(i)}$, odhadnuté pomocí vztahů uvedených na obr. 4.2, jsou shrnuty v tab. 4.2. Numerické řešení rovnic (4.2) a (4.1) bylo zmíněno v odst. 2.2.2.

Programovou implementaci (tj. UDF modul) obou výše zmíněných okrajových podmínek lze nalézt v souboru *prutok-3WM.c*, který je součástí příloženého CD-ROM této práce.

Tabulka 4.2: Hodnoty parametrů tříprvkových Windkessel modelů připojených k 3D modelu velkých tepen, viz obr. 4.2 - 4.4.

Výstup	Obsah plochy A [mm ²]	$R_p \times 10^6$ [Pa s/m ³]	$C_a \times 10^{-8}$ [m ³ /Pa]	$R_d \times 10^8$ [Pa s/m ³]	Anatomický název
$\partial\Omega_{vystup}^{(1)}$	409,921	13,42	1,35	1,33	sestupná aorta
$\partial\Omega_{vystup}^{(2)}$	33,396	16,47	16,59	0,11	levá tepna podklíčková
$\partial\Omega_{vystup}^{(3)}$	4,897	12,31	13,13	0,02	levá vnější karotida
$\partial\Omega_{vystup}^{(4)}$	20,240	27,17	27,37	0,07	levá vnitřní karotida
$\partial\Omega_{vystup}^{(5)}$	21,327	25,79	25,98	0,07	pravá vnitřní karotida
$\partial\Omega_{vystup}^{(6)}$	3,961	38,85	139,86	0,01	pravá vnější karotida
$\partial\Omega_{vystup}^{(7)}$	80,351	6,84	6,89	0,26	pravá tepna podklíčková

4.2.2 Varianta č. 2 – otevřený 0D model oběhové soustavy



Obrázek 4.3: Schématické znázornění varianty č.2, kdy je k 3D modelu velkých tepen připojen otevřený 0D model oběhové soustavy (tj. 0D model levé části srdce na vstupu a tříprvkový Windkessel model na všech výstupech).

V případě této varianty schématicky znázorněné na obr. 4.3 je místo dříve popsaného průtočného množství převzatého z literatury užít základní 0D model levé části srdce tak, jak byl prezentován v odst. 3.3. Jinými slovy řečeno, pro vyčíslení vstupní okrajové podmínky na 3D modelu velkých tepen je řešen následující systém obyčejných diferenciálních rovnic pro neznámé tlaky v levé srdeční komoře (P_{lv}) a aortě (P_{aor}) vycházející ze vztahů (3.14) – (3.15)

$$C_{lv}(t) \frac{dP_{lv}}{dt} = \frac{-dC_{lv}(t)}{dt} P_{lv} + \xi \left(\frac{P_{la} - P_{lv}}{R_M} \right) - \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right), \quad (4.4)$$

$$C_{aor} \frac{dP_{aor}}{dt} = \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right) - Q_{3D}, \quad (4.5)$$

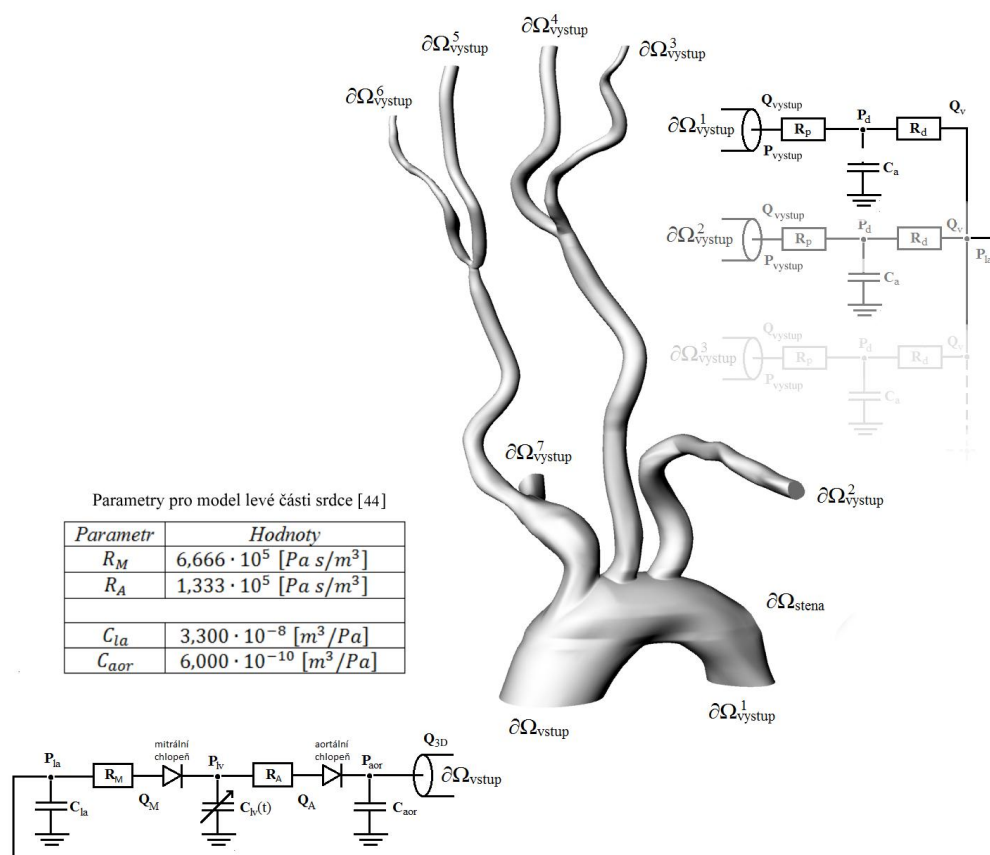
kde Q_{3D} je vstupní průtočné množství extrapolované z výpočtové oblasti Ω a $\xi(x)$ je náběhová funkce (3.4) reprezentující funkci srdečních chlopní. Hodnoty tlaku v levé srdeční síni P_{la} a parametrů R_M , R_A , $C_{lv}(t)$ a C_{aor} jsou vzaty stejné jako v případě dříve studovaného

0D modelu oběhové soustavy (viz tab. 4.3) s tím, že možnost případného nalazení těchto parametrů na základě dostupných klinických dat bude diskutována později.

V souvislosti s první variantou okrajových podmínek (odst. 4.2.1) je na tomto místě vhodné zmínit, že v porovnání s dříve předepisovanou hodnotou časově proměnného průtočného množství (4.1) je nyní zadávanou veličinou aortální tlak (P_{aor}). Z tohoto důvodu jsou do níže uvedeného UDF modulu implementovány rovnice (4.4) a (4.5) diskretizované v čase pomocí Eulerovy dopředné metody. Zbývá část otevřeného 0D modelu oběhové soustavy (tj. výstupní tříprvkové Windkessel modely) je aplikována totožným způsobem jako v odst. 4.2.1, tj. řešením rovnic (4.2) a (4.3) a uvažováním hodnot parametrů shrnutých v tab. 4.2.

UDF modul, v němž je výše uvedený 0D model oběhové soustavy implementován, je *srdce-otevreny.c* a podobně jako ostatní vyvinuté algoritmy je součástí CD-ROM přiloženého k této diplomové práci.

4.2.3 Varianta č. 3 – uzavřený 0D model oběhové soustavy



Obrázek 4.4: Schématické znázornění varianty č.3, kdy je k 3D modelu velkých tepen připojen uzavřený 0D model oběhové soustavy (tj. 0D model levé části srdce na vstupu propojený s tříprvkovými Windkessel modely na výstupech).

Tato varianta okrajových podmínek představuje svou podobou znázorněnou na obr. 4.4 jistou modifikaci výše popsané varianty (odst. 4.2.2). Tato modifikace konkrétně spočívá v uzavření 0D modelu oběhové soustavy prostřednictvím propojení výstupních Windkessel modelů s modelem levé části srdce v analogii se základním 0D modelem oběhové soustavy popsaným v odst. 3.1. Díky této vytvořené „zpětné vazbě“ je matematický model daný rovnicemi (4.4) a (4.5) rozšířen o obyčejnou diferenciální rovnici pro tlak v levé srdeční síni (P_{la}), tj.

$$C_{la} \frac{dP_{la}}{dt} = \sum_{i=1}^7 Q_v^{(i)} - \xi \left(\frac{P_{la} - P_{lv}}{R_M} \right), \quad (4.6)$$

$$C_{lv}(t) \frac{dP_{lv}}{dt} = \frac{-dC_{lv}(t)}{dt} P_{lv} + \xi \left(\frac{P_{la} - P_{lv}}{R_M} \right) - \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right), \quad (4.7)$$

$$C_{aor} \frac{dP_{aor}}{dt} = \xi \left(\frac{P_{lv} - P_{aor}}{R_A} \right) - Q_{3D}, \quad (4.8)$$

kde $Q_v^{(i)} = (P_d^{(i)} - P_{la})/R_d^{(i)}$ je žilní (venózní) průtok na i -tém výstupním Windkessel modelu, viz obr. 4.4. Co se týče matematického modelu Windkessel modelů, zde dochází k mírné modifikaci rovnice (4.3) pro i -tý distální tlak P_d

$$C^{(i)} \frac{dP_d^{(i)}}{dt} = Q_{vystup}^{(i)} - \frac{P_d^{(i)} - P_{la}}{R_d^{(i)}}. \quad (4.9)$$

Algebraická rovnice pro výstupní tlak $P_{vystup}^{(i)}$ (4.2) zůstává beze změny.

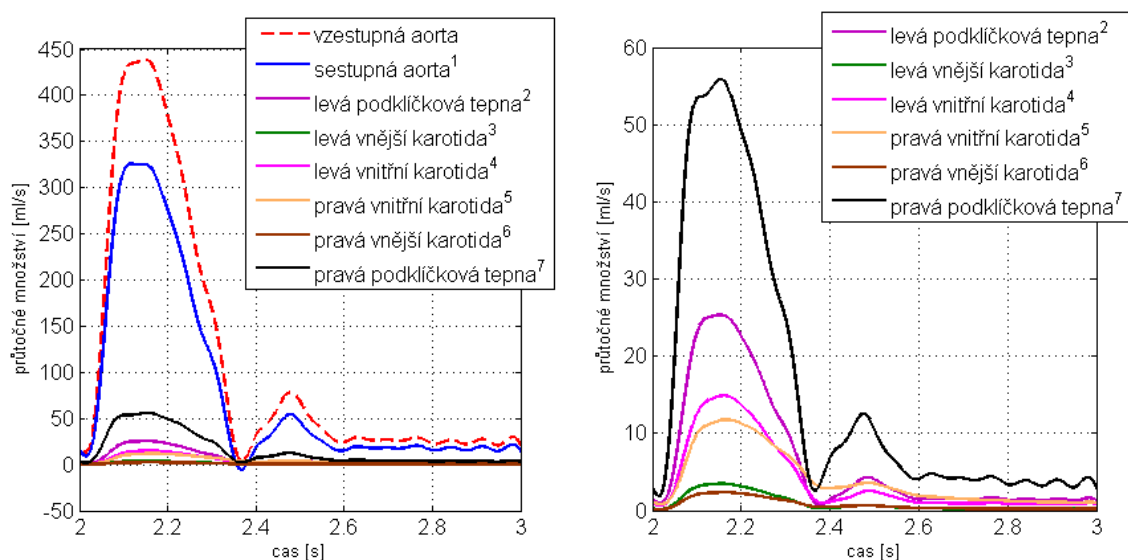
Postup řešení a programové implementace uvedených rovnic je totožný k variantě s otevřeným 0D modelem, viz odst. 4.2.2. Příslušný UDF modul (*srdce-uzavreny.c*) je součástí CD-ROM přiloženého k této diplomové práci.

4.3 Numerické výsledky

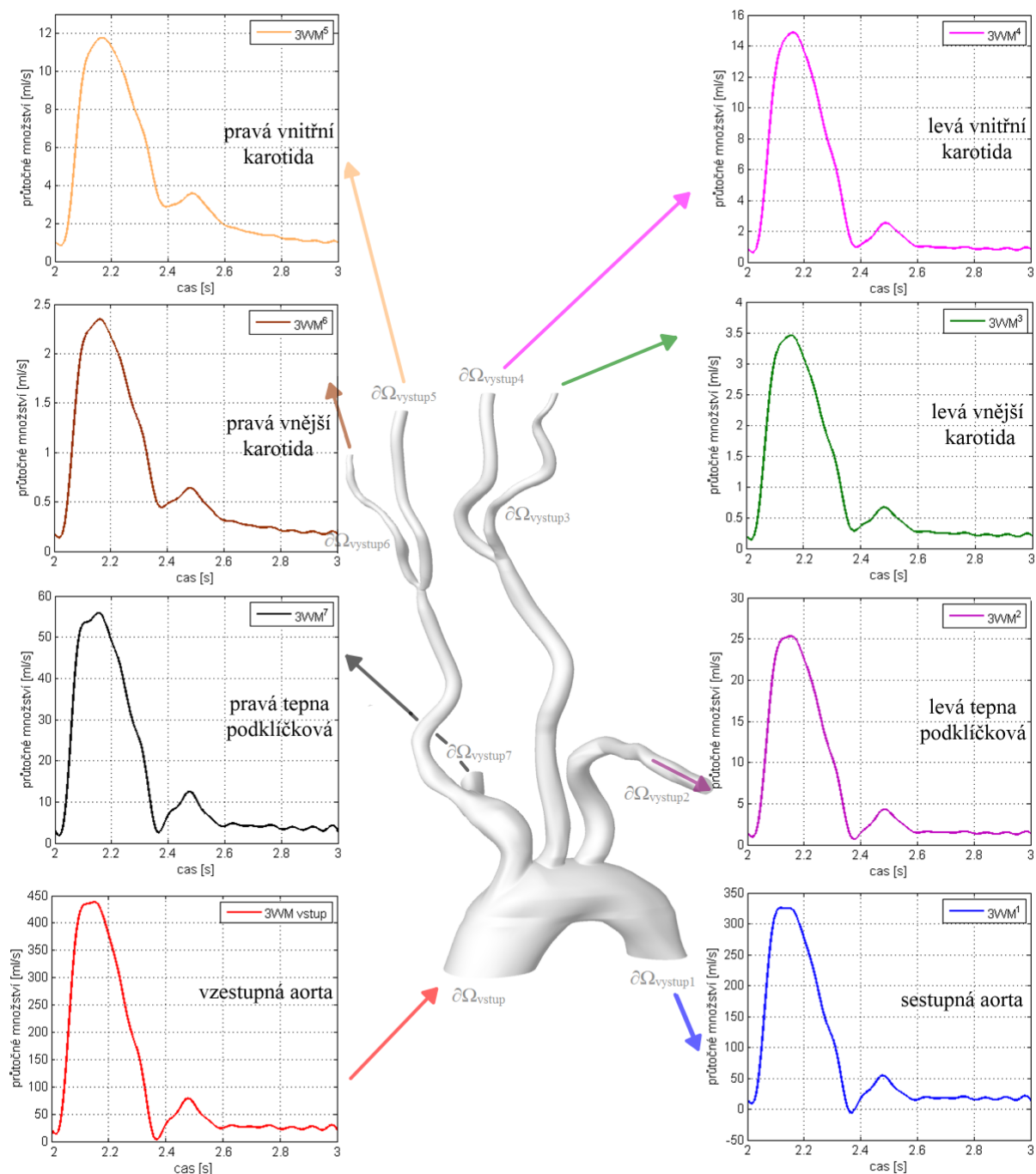
V souladu s formulací úlohy a jejím řešením popsaným v odst. 4.1 je zbytek této kapitoly věnován prezentaci získaných numerických výsledků pulzačního proudění krve jakožto newtonské kapaliny v reálném modelu velkých tepen za použití tří variant vstupních okrajových podmínek, viz odst. 4.2. Ve všech třech případech byly užity stejné počáteční podmínky, kdy hodnoty tlaku byly nastaveny průměrnému arteriálnímu tlaku $12\,000\text{ Pa}$ (cca 90 mm Hg) a složky vektoru rychlosti byly nulové. Vzhledem k tomu, že ustáleného periodického řešení bylo dosaženo vždy během tří simulovaných period srdečního cyklu, jsou numerické výsledky dále prezentovány a diskutovány hlavně pro poslední (tj. třetí) periodu. Pro zpracování dat exportovaných z komerčního programu Ansys Fluent v17.0 byly užity nástroje programu Matlab.

4.3.1 Výpočet s daným průtokem (varianta č. 1)

Cílem tohoto odstavce je stanovit pomocí známého vstupního průtoku převzatého z [32] vývoj toku v rámci jednotlivých částí 3D modelu velkých cév tak, aby bylo možné na základě spočtených numerických výsledků stanovit obecné rysy použitelné pro pozdější analýzu výsledků získaných pro modely obsahující 0D model srdce (odst. 4.3.2).



Obrázek 4.5: Křivky průtočné množství spočtené variantou č.1 okrajových podmínek: (vlevo) srovnání předepsaného průtoku na vzestupné aortě s křivkami na jednotlivých výstupech 3D modelu, (vpravo) srovnání toků ve středně velkých tepnách.



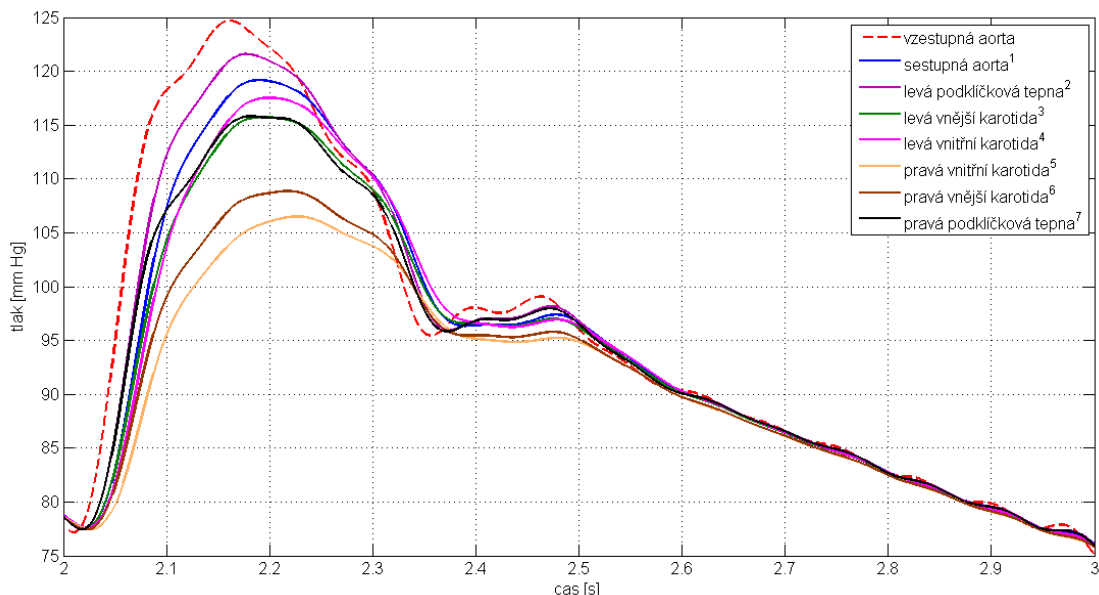
Obrázek 4.6: Přehled křivek průtočného množství spočtených variantou č.1 okrajových podmínek pro vstup a jednotlivé výstupy 3D modelu velkých tepen

Pro lepší představu o tom, jak se v průběhu srdečního cyklu dělí tok krve mezi jednotlivé cévy 3D modelu, jsou na obr. 4.5 znázorněny křivky průtočného množství ve velkých (vlevo) a středně velkých (vpravo) tepnách. V případě velkých tepen je zde jasná distribuce většinového množství krve do sestupné aorty, která si podobně jako vzestupná aorta zachovává výrazný pulzační charakter proudění včetně krátkodobého zpětného toku (záporný průtok) během pozdní systoly. Distribuce krve do středně velkých tepen odstupujících z

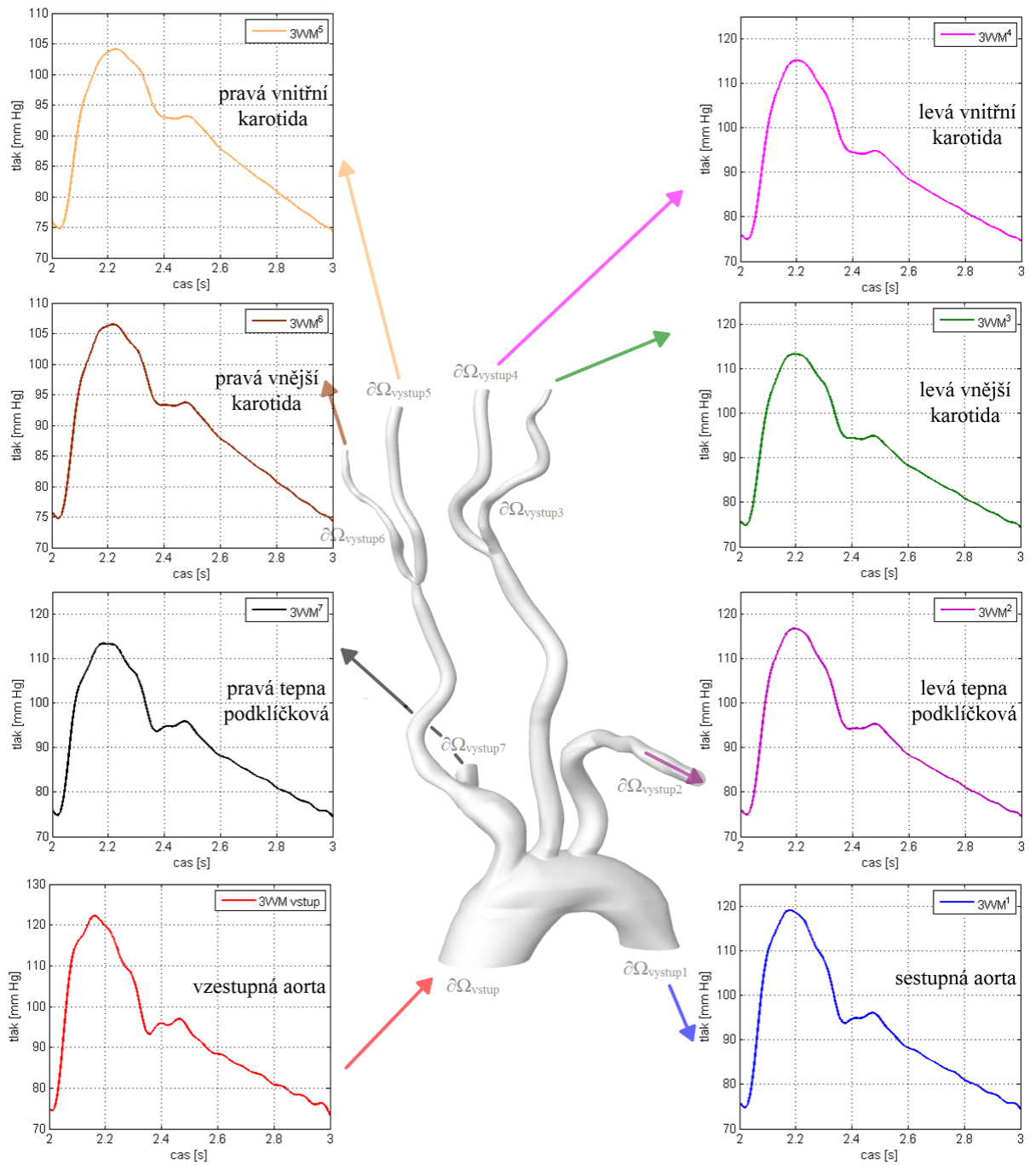
aortálního oblouku (karotické a podklíčkové tepny) je na jednu stranu určena plněním těchto cév, tj. tvarem aortální křivky průtoku, na stranu druhou se zde projevuje i jejich umístění v rámci modelu, neboť s přibývajícím vzdáleností od vzestupné aorty dochází k potlačení výše zmíněného zpětného toku, viz obr. 4.6.

Porovnáním rozsahu hodnot průtoků u obou vnějších a vnitřních karotických tepen na obr. 4.6 si lze všimnout, že v případě pravé karotidy dochází k omezení toku krve v důsledku přítomnosti arteriálního zúžení (stenózy) v místě větvení cévy. Tento pokles se pohybuje řádově okolo 20% (vnitřní karotida), resp. 35% (vnější karotida) v porovnání s jejich protějšky na levé karotidě. Existence stenózy na pravé karotické tepně je dále potvrzena tlakovými křivkami znázorněnými na obr. 4.7, kde průběhy tlaku náležící vnější a vnitřní karotidě vykazují viditelný propad systolického tlaku ve srovnání s ostatními křivkami (o cca 8-9%, obr. 4.8), což je jev typický pro všechny významnější arteriální stenózy.

U tlakových křivek vykreslených na obr. 4.7 a 4.8 stojí za povšimnutí, že připojením tříprvkových Windkessel modelů na všechny výstupy 3D modelu bylo možné docílit fyziologických rozsahů u všech modelovaných tlaků, tj. od cca 80 mm Hg pro diastolický tlak až po 125 mm Hg pro systolický tlak v aortě. Zajímavý je rovněž náznak dikrotického zářezu u křivky vzestupné aorty.



Obrázek 4.7: Srovnání tlakových křivek spočtených variantou č.1 okrajových podmínek pro vstup (vzestupná aorta) a všechny výstupy

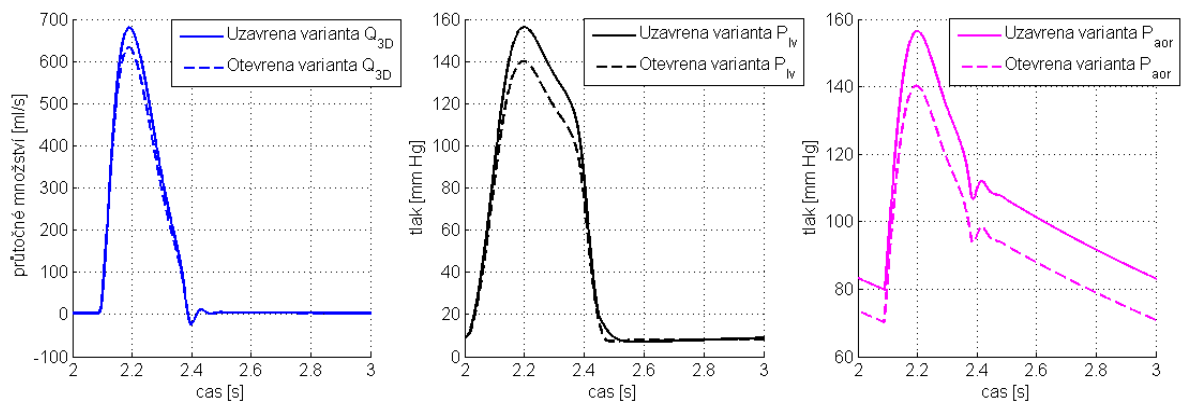


Obrázek 4.8: Přehled tlakových křivek spočtených variantou č.1 okrajových podmínek pro vstup a jednotlivé výstupy 3D modelu velkých tepen

4.3.2 Výpočet s 0D modelem srdce (varianty č. 2 a 3)

V návaznosti na kap. 3 je tento odstavec věnován analýze numerických výsledků získaných pro případ víceškálového přístupu, u něhož je místo klasické okrajové podmínky v podobě průtočného množství aplikován 0D model levé části srdce vytvořený po vzoru modelu popsaného v článku [44]. Obě dvě varianty implementace tohoto 0D modelu do zde uvažovaného 3D modelu velkých cév byly blíže popsány v odst. 4.2.2 a 4.2.3 s tím, že pro potřeby jasnějšího rozlišení budou obě varianty dále označovány jako otevřená, resp. uzavřená varianta modelu oběhové soustavy.

Na tomto místě je dále vhodné poznamenat, že uvažovaný 0D model srdce nebyl nalazen¹³ na dříve uvažované průtočné množství vzestupnou aortou (4.1). Z tohoto důvodu není možné v této práci provést přímé srovnání výsledků od obou typů okrajových podmínek, ale pouze kvalitativně posoudit podobnost příslušných tokových charakteristik.



Obrázek 4.9: Průběhy průtočného množství v aortě Q_{aor} (vlevo) a tlaků v levé srdeční komoře P_{lv} (uprostřed) a aortě P_{aor} (vpravo) spočtené otevřenými (varianta č. 2) a uzavřenými (varianta č. 3) modely oběhové soustavy

Při porovnání výsledků spočtených otevřeným, resp. uzavřeným modelem, lze v rámci obr. 4.9 - 4.11 zaznamenat několik významných rozdílů, ačkoliv u obou těchto variant byly užity stejné počáteční podmínky. Konkrétně u obr. 4.9, který znázorňuje průběh tří základních hemodynamických veličin řešených na připojeném 0D modelu srdce (tj. Q_{aor} , P_{lv} a P_{aor}), se jedná zejména o rozdíly během systolické fáze, kdy otevřený model je obecně charakterizován nižším průtokem a hladinou tlaku (podobně jako v kap. 3¹⁴). Tento jev navíc

¹³ V této práci nebyly parametry modelu srdce nastaveny tak, aby jeho výstup (tj. Q_{aor}) aproximoval průtok definovaný v odst. 4.2.1. Možnost takového nastavení/nalazení je blíže diskutována v závěru této práce.

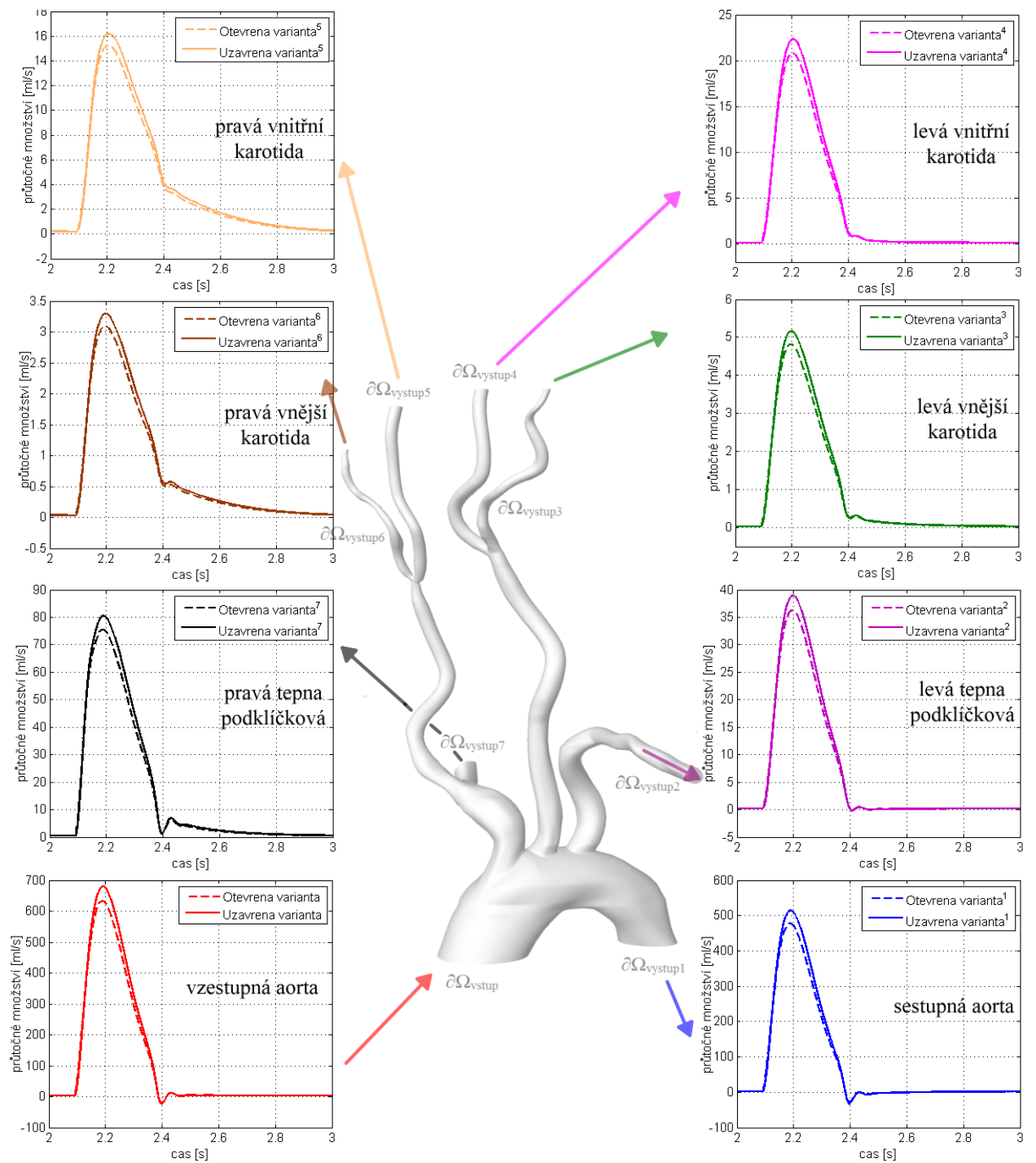
¹⁴ Nižší aortální průtok u otevřeného modelu oběhové soustavy byl rovněž zaznamenán v kap. 3 při srovnání křivek získaných výchozím (uzavřeným) modelem a jeho otevřenou variantou s 3-WM (obr. 3.9f).

dále ovlivňuje i diastolický tlak v aortě, potažmo v připojeném 3D modelu cév, viz obr. 4.11. Ovšem nezávisle na typu uvažovaného modelu je u obou křivek průtočného množství, popřípadě aortální tlaku velice dobře patrný okamžik, kdy dojde k uzavření aortální chlopně. Neboli u Q_{aor} se objevuje krátká fáze zpětného toku, obr. 4.9 (vlevo), provázená výskytem dikrotického zářezu v odpovídající tlakové křivce, obr. 4.9 (vpravo).

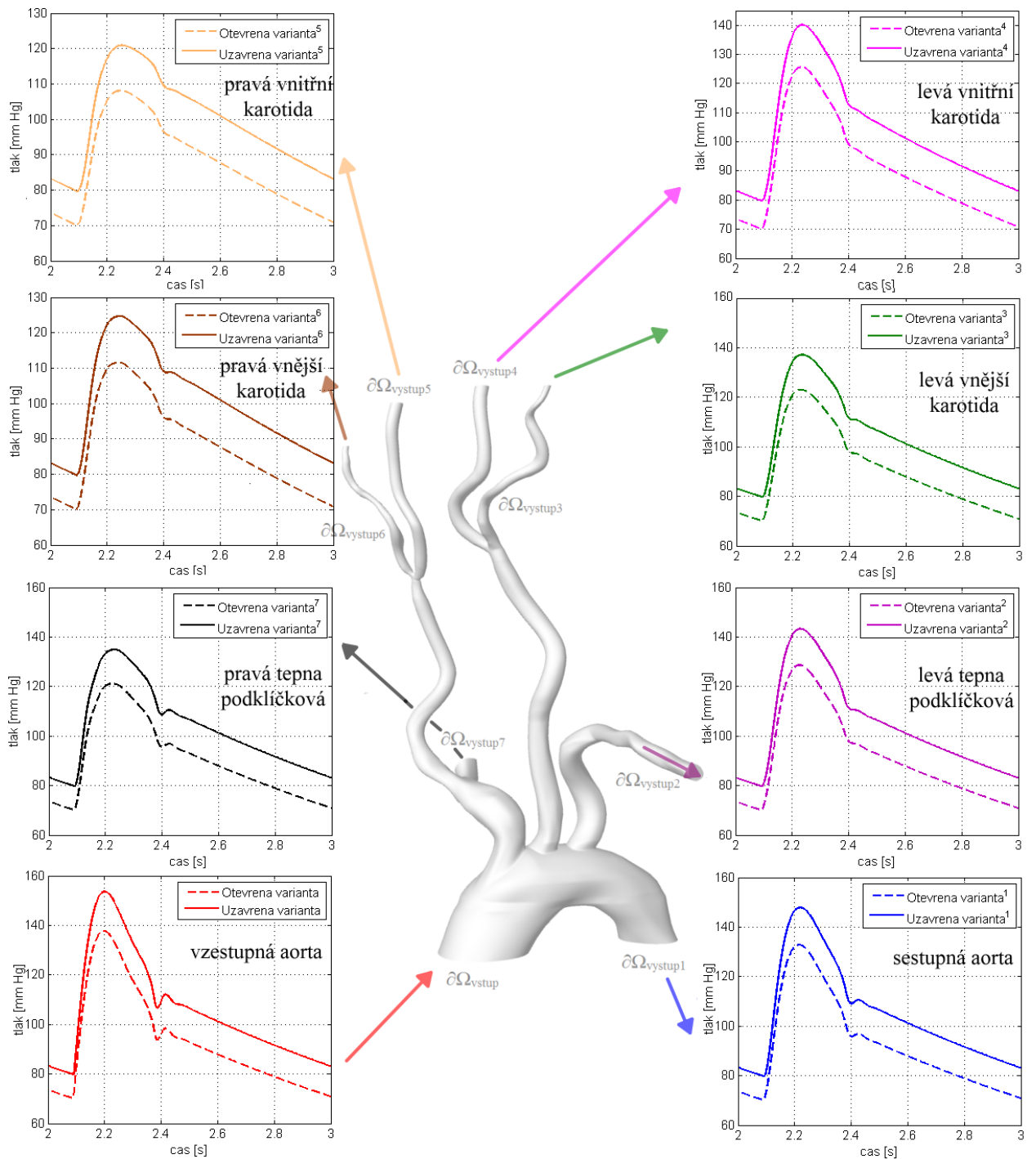
Nezávisle na volbě modelu oběhové soustavy (tzn. je-li otevřený, či uzavřený) vykazují průběhy průtoku a tlaku na obr. 4.10 a 4.11 podobný charakter jako v případě, kdy bylo na vstupu vzestupné aorty předepsáno známé průtočné množství (viz odst. 4.3.1). Neboli podobně jako dříve je i zde tvar křivek na jednotlivých výstupech 3D modelu cév určen systolickou fází plnění aorty, kdy dochází k výraznému nárůstu toku krve a jemu odpovídajícího tlaku. Na obr. 4.11 si můžeme dále všimnout celkově vyšších hodnot systolických tlaků v aortě (140 až 160 mm Hg), což v tomto případě způsobuje na jednu stranu fakt, že cévy jsou modelovány jako nepoddajné trubice. Na druhou stranu je nutné si uvědomit, že významnou roli zde může hrát i to, že model cév byl zrekonstruován na základě CT dat získaných od staršího pacienta¹⁵ s diagnostikovanou stenózou pravé karotické bifurkace [16]. Existenci arteriálního zúžení zde podobně jako v odst. 4.3.1 potvrzují pozorované poklesy v hodnotách průtoku (o cca 30-35%) a tlaku (o cca 10-15%) u vnitřní a vnější karotické tepny, jsou-li vztaženy na odpovídající hodnoty u nepoškozené levé karotidy, viz obr. 4.10 a 4.11.

Obecně lze říci, že obě uvažované varianty oběhové soustavy ve spojení s 3D modelem cév dávají kvalitativně velice podobné výsledky a vedou na fyziologicky korektní rozsahy, a to jak v oblasti průtoků, tak i tlaků. Pro dosažení korektnosti i v oblasti "patient-specific" rozsahů, tj. při známých klinických datech daného pacienta (systolický a diastolický tlak apod.), je nezbytná lepší volba parametrů u připojených výstupních 3-WM i vstupního 0D modelu levé části srdce, což ovšem není již náplní této předložené diplomové práce.

¹⁵ S přibývajícím věkem člověka se cévy stávají méně poddajné, čímž se zvyšuje krevní tlak [17].



Obrázek 4.10: Srovnání průtočných křivek na vstupu a jednotlivých výstupech 3D modelu velkých cév stanovených pomocí otevřené a uzavřené varianty modelu oběhové soustavy



Obrázek 4.11: Srovnání tlakových křivek na vstupu a jednotlivých výstupech 3D modelu velkých cév stanovených pomocí otevřené a uzavřené varianty modelu oběhové soustavy

5 Závěr

Díky rychlému rozvoji moderních technologií v posledních letech a jejich rostoucímu využití v oblasti výzkumu kardiovaskulárního systému lze v současné době celý tento složitý systém do jisté míry počítačově modelovat a částečně tak eliminovat nutnost některých invazivních vyšetření u pacientů a experimentů na pokusných zvířatech potřebných k získávání výzkumných dat o tomto složitém fyziologickém systému. Výsledky numerických simulací mohou být rovněž použity k lepšímu porozumění vzniku a rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, ale mohou také přispět k efektivnější, přesnější a levnější léčbě. Například na základě simulací fyziologických procesů mohou být navrženy nové zdravotnické přístroje a pomůcky, případně mohou vyvinuté počítačové modely nalézt uplatnění jako součást testovacích a tréninkových platforem určených pro studenty medicíny. Pokrok v oblasti zobrazovacích metod, stejně tak jako výkonější a dostupnější výpočetní technika otevírají nové a větší možnosti pro vývoj sofistikovanějších metod pro matematické modelování kardiovaskulárního systému.

S ohledem na současný trend počítačového modelování proudění krve, kdy je v mnoha případech přístupováno k aplikaci reálných geometrií cév zrekonstruovaných na základě dostupných klinických dat (CT snímky,...), je všeobecnou snahou co nejvíce přiblížit numerické simulace reálným fyziologickým podmínkám v modelovaném úseku kardiovaskulárního systému. Jednou z možností, jak tohoto dosáhnout, je aplikace tzv. víceškálového přístupu, kdy je příslušný 3D model cév propojen např. s 0D modelem oběhové soustavy, který zajistí předepsání fyziologicky korektních hodnot okrajových podmínek. Možnosti tohoto přístupu v souvislosti s modelováním pulzačního proudění krve v reálném modelu velkých cév byly předmětem této diplomové práce, která svou podstatou a zaměřením navazovala na bakalářskou práci [16] a rozšířila ji ve smyslu implementace vhodných 0D modelů oběhové soustavy.

Vzhledem ke složitosti kardiovaskulárního systému a jeho jedinečnosti z pohledu počítačového modelování proudění krve byla první kapitola této práce zaměřena na přehledné zpracování základních anatomických a fyziologických poznatků o jednotlivých částech tohoto systému (srdce a cévy), včetně zavedení některých specifických pojmů, které byly následně používány při diskuzi získaných numerických výsledků (např. Wiggersův diagram, P-V

smyčka). Obsah druhé kapitoly byl věnován různým možnostem a přístupům užívaným v oblasti matematického modelování proudění krve tak, jak je uvádí současná odborná literatura. Diskutovány byly např. možnosti tzv. vícekompartimentového či víceškálového přístupu v souvislosti s 3D a 0D modely proudění, jejichž principy byly ve druhé kapitole podrobně popsány.

Třetí kapitola této diplomové práce byla věnována odvození a podrobné analýze vybraného 0D modelu oběhové soustavy, který byl inspirován obdobným modelem popsáním v článku [44]. Tento základní uzavřený 0D model, složený z prvků reprezentující levou část srdce a periferní cirkulaci, byl následně modifikován svým "rozpojením" a nahrazením sériového čtyřprvkového Windkessel modelu jeho tříprvkovou variantou, čímž bylo vedle výchozího modelu dosaženo dalších dvou dodatečných modelů oběhové soustavy. Na základě realizovaných numerických řešení v programu Matlab bylo shledáno, že rozdíly v hemodynamických veličinách simulovaných jednotlivými modely jsou dostatečně malé a umožňují aplikaci varianty s tříprvkovým Windkessel modelem pro víceškálové modelování proudění krve v 3D modelu velkých tepen. V této kapitole byl rovněž proveden první pokus o matematické modelování hemodynamiky pro případ srdečního myokardu s omezenou kontraktilitou způsobenou např. nedokrvením srdeční tkáně (ischemická choroba srdeční).

Ve čtvrté kapitole byla pozornost věnována 3D modelu velkých cév, jehož reálná geometrie byla získána již v rámci bakalářské práce [16] a který byl pro potřeby současné práce rozšířen o dříve diskutovanou variantu 0D modelu levé části srdce. Z důvodu porovnání a následné analýzy byly uvažovány tři různé varianty vstupních a výstupních okrajových podmínek: 1) klasická varianta s předepsaným průtočným množstvím na vstupu a tříprvkovými Windkessel modely na výstupech, 2) otevřená a 3) uzavřená varianta 0D modelu oběhové soustavy. Numerické řešení této úlohy proudění, při níž byla krev modelována jako nestlačitelná newtonská kapalina, bylo realizováno pomocí paralelního výpočtu v komerčním softwaru Ansys Fluent v17.0 s využitím vlastních algoritmů implementovaných prostřednictvím tzv. UDF modulů. Získané výsledky v podobě křivek průtočného množství a tlaku byly analyzovány a v rámci možností vzájemně porovnány. Díky tomu bylo možné stanovit, že oba přístupy vycházející z otevřeného, popř. uzavřeného 0D modelu oběhové soustavy dávají na jednu stranu kvalitativně velice podobné výsledky, na druhou stranu vede aplikace uzavřeného modelu k mírně vyšším hodnotám tlaku a průtoku.

Oba přístupy však dávají výsledky s fyziologicky korektními rozsahy hemodynamických veličin a správně indikují přítomnost arteriální stenózy na pravé karotické bifurkaci.

Na základě numerických simulací realizovaných v rámci této diplomové práce bylo možné blíže analyzovat potenciál víceškálového přístupu využívajícího 0D modelu srdce jako akčního činitele v modelované hemodynamice velkých tepen. Hlavním přínosem - ve srovnání s klasickým přístupem založeným na předepsáním známého a periodicky fixního průtoku na vstupu - se tak jeví především variabilita zmíněného 0D modelu srdce. Ten díky svému principu umožňuje jednoduchým způsobem modelovat hemodynamiku spjatou s omezenou kontraktilitou srdečního myokardu (viz kap. 3) či vhodnou kombinací základních prvků aproximovat hemodynamický stav hypotenze vyvolaný např. celkovou anestezií při operaci karotických tepen.

Z hlediska matematického modelování proudění krve představují 0D modely výpočetně a přístupově velmi výhodnou variantu řešení pro získání hrubých poznatků ohledně chování kardiovaskulárního systému jako celku. Na druhou stranu zde podobně jako v bakalářské práci [16] vyvstává problém obtížného stanovení hodnot jejich parametrů. Proto pro obecné užití tohoto typu modelů, které mají potenciál přispět k personalizaci numerických simulací [51], je podmínkou vyvinutí metodiky pro jejich jednoznačné stanovení (nalazení), zejména pokud jsou k dispozici data z klinických vyšetření příslušných pacientů.

Vedle možnosti nalazení je další z možných vylepšení, popř. rozšíření matematických modelů užitých v této práci přidání 0D modelu pravé části srdce včetně plicního oběhu tak, aby se dosáhlo celistvosti celého modelovaného kardiovaskulárního systému. Tento krok je ovšem možný pouze za podmínky vysoké úrovně výpočetní techniky vzhledem ke zvyšujícím se nárokům na kapacitu a čas výpočtu, které jsou neodmyslitelně spjaty se zvyšující se složitostí aplikovaného víceškálového přístupu.

Seznam literatury a informačních zdrojů

- [1] AMBROSI D. – QUARTERONI A. – ROZZA G. - (EDS.). *Modeling of physiological flows*. Milan: Springer, 2012. ISBN 9788847019348.
- [2] ARCHIE J. P. - FELDTMAN R. P.. Critical stenosis of the internal carotid artery. *Surgery*, 89:67–70, 1981.
- [3] BENEŠ J. - KYMPLOVÁ J. – VÍTEK F.: *Základy fyziky pro lékařské a zdravotnické obory: pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2015. ISBN 978-80-247-4712-5.
- [4] BENEŠ, Jiří. *Základy lékařské biofyziky*. 3., upr. vyd. Praha: Karolinum, 2011. ISBN 978-80-246-2034-3.
- [5] BLANCO P.J., R.A. Feijóo. A 3D-1D-0D Computational model for the entire cardiovascular system. *Computational Mechanics*, eds. E.Dvorking, M. Goldschmit, M. Storti, XXIX (2010), 5887-5911.
- [6] CLAESSENS, T. E. Nonlinear isochrones in murine left ventricular pressure-volume loops: how well does the time-varying elastance concept hold? *AJP: Heart and Circulatory Physiology* [online]. 2005, 290(4), H1474-H1483 [cit. 2017-07-24]. DOI: 10.1152/ajpheart.00663.2005. ISSN 0363-6135. Dostupné z: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpheart.00663.2005>
- [7] CREIGEN Vincent, Luca Ferracina, Andriy Hlod, Simon van Mourik, Krischan Sjauw, Vivi Rottschäfer, Michel Vellekoop, and Paul Zegeling. Modeling a heart pump. *European Study Group Mathematics with Industry*, page 7, 2007.
- [8] ČERTÍK, B. a kol.: *Onemocnění karotid a velkých cév aortálního oblouku*. 1. vyd. Praha: Grada, 2005.
- [9] ČIHÁK R. – GRIM M. – FEJFAR O. *Anatomie*. 3., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-3817-8.
- [10] ČIHÁK R.: *Anatomie 3*, 2th ed.; Grada Publishing: Praha, 2004. 692 str. ISBN 80-247-1132-X
- [11] DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 8024732408.
- [12] FORMAGGIA L. - VENEZIANI A.: “Reduced and Multiscale Models for the Human Cardiovascular System”, *Von Karman Lecture Series*, 2003.
- [13] FRANK, O. (1899) Die grundform des arteriellen pulses erste abhandlung: Mathematische analyse. *Zeitschrift für Biologie*, 37, 483-526.
- [14] GUYTON AC. *Textbook of Medical Physiology* (7th ed.). Philadelphia, PA:Saunders, 1986, p. 150–164.
- [15] HALES, S. (1733), *Statistical essays: Containing haemo-staticks, or an account of some hydraulick and hydro-statical experiments on the blood and blood-vessels of animals, etc.* 2, Innys & Manby, London. online: <https://hagstromerlibrary.ki.se/books/1180>
- [16] HOVORKOVÁ, Pavla. *Modelování nenewtonských efektů proudění krve v reálných modelech karotické bifurkace*. Plzeň, 2015. bakalářská práce (bc.). Západočeská univerzita, Fakulta Aplikovaných věd, Katedra mechaniky, 2015-08-25.
- [17] JONÁŠOVÁ, A.: *Computational modelling of hemodynamics for non-invasive*

- assessment of arterial bypass graft patency. Disertační práce. ZČU v Plzni (2014).
- [18] KASS, D. A., R. BEYAR, E. LANKFORD, M. HEARD, W. L. MAUGHAN a K. SAGAWA. Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end- systolic pressure-volume relations. *Circulation* [online]. 1989, 79(1), 167-178 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1161/01.CIR.79.1.167. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.79.1.167>
- [19] KIM, H. J., I. E. VIGNON-CLEMENTEL, C. A. FIGUEROA, J. F. LADISA, K. E. JANSEN, J. A. FEINSTEIN a C. A. TAYLOR. On Coupling a Lumped Parameter Heart Model and a Three-Dimensional Finite Element Aorta Model. *Annals of Biomedical Engineering* [online]. 2009, 37(11), 2153-2169 [cit. 2017-08-08]. DOI: 10.1007/s10439-009-9760-8. ISSN 0090-6964. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10439-009-9760-8>
- [20] KITTNAR O.: *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.
- [21] KOKALARI I. – KARAJA T. – GUERRISI M.: Review on lumped parameter method for modeling the blood flow in systemic arteries. *Journal of Biomedical Science and Engineering* [online]. 2013, 06(01), 92-99 [cit. 2017-07-15]. DOI: 10.4236/jbise.2013.61012. ISSN 1937-6871. Dostupné z: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/jbise.2013.61012>
- [22] KORAKIANITIS T. and SHI Y. Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves. *J. Biomech.*, 39:1964–1982, 2006.
- [23] KŘEN, J., JAJÍČEK, P., ROSENBERG, J.: *Biomechanika. ZČU v Plzni* (2001).
- [24] LANKHAAR J. – FLEUR - RÖVEKAMP A. - STEENDIJK P. - THEO J. C. FAES, - BEREND - WESTERHOF E., KIND T. - VONK-NOORDEGRAAF A. – WESTERHOF N.. Modeling the Instantaneous Pressure–Volume Relation of the Left Ventricle: A Comparison of Six Models. *Annals of Biomedical Engineering* [online]. 2009, 37(9), 1710-1726 [cit. 2017-07-25]. DOI: 10.1007/s10439-009-9742-x. ISSN 0090-6964. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10439-009-9742-x>
- [25] LEYH RG, Schmidtke C, Sievers HH, Yacoub MH: Opening and closing characteristics of the aortic valve after different types of valve-preserving surgery. *Circulation* 1999, 100:2153-2160.
- [26] LIANG, F.Y. - TAKAGI S.- HIMENO R. - LIU H., Biomechanical characterization of ventricular–arterial coupling during aging: A multi-scale model study, *Journal of Biomechanics* 42 (2009): 692–704.
- [27] MANDÁK J.: *Intraaortální balonková kontrapulzace*. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-0734-9.
- [28] MAKSUTI E. - WESTERHOF N. - WESTERHOF BE. - BROOME M. - STERGIOPULOS N. (2016) Contribution of the Arterial System and the Heart to Blood Pressure during Normal Aging – A Simulation Study. *PLoS ONE* 11(6): e0157493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157493>.
- [29] MERKUNOVÁ A. – OREL M.: *Anatomie a fyziologie člověka pro humanitní obory*. Praha: Grada, 2008. Psyché (Grada). ISBN 9788024715216.
- [30] MOUREK J.: *Fyziologie: učebnice pro studenty zdravotnických oborů*. 2., dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3918-2.
- [31] NOVÁKOVÁ I.: *Zdravotní nauka: učebnice pro obor sociální činnost*. Praha: Grada,

2012. ISBN 9788024737089.
- [32] OLUFSEN, M. S. et al.: Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions. *Annals of Biomedical Engineering*, 28(11), (2000), 1281–1299.
- [33] PARKER S.: *Lidské tělo*. Druhé rozšířené vydání. Přeložil Jiří BRABEC, přeložil Sergej Vladislav BULDOV, přeložil Stanislav CITA, přeložil Irena CITOVÁ, přeložil Veronika NĚMCOVÁ, přeložil Zdeňka NOVÁKOVÁ, přeložil Jaromíra SMAZALOVÁ, přeložil David KACHLÍK. Praha: Knižní klub, 2016. Universum (Knižní klub). ISBN 978-80-242-5301-5.
- [34] PAULÍK K.: *Psychologie lidské odolnosti*. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2017. Psyché (Grada). ISBN 978-80-247-5646-2.
- [35] PŘEVOROVSKÁ, S., MARŠÍK, F., Numerical simulation of hemodynamic and physiological responses of human cardiovascular and respiratory system under drugs administration, *Cardiovascular Engineering*, 4(4), (2004), 295–304.
- [36] QUARTERONI A: Modeling the Cardiovascular System—A Mathematical Adventure: Part I & II. *SIAM News* 2001, 34:1-3.
- [37] QUARTERONI A. – RAGNI S. – VENEZIANI A.: Coupling between lumped and distributed models for blood flow problems. *Computing and Visualization in Science*, vol. 4(2), pp. 111-124, 2001.
- [38] REYMOND, P., F. MERENDA, F. PERREN, D. RUFENACHT a N. STERGIOPULOS. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *AJP: Heart and Circulatory Physiology* [online]. 2009, 297(1), H208-H222 [cit. 2017-07-24]. DOI: 10.1152/ajpheart.00037.2009. ISSN 0363-6135. Dostupné z: <http://ajpheart.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpheart.00037.2009>
- [39] ROKYTA R.: *Fyziologie a patologická fyziologie: pro klinickou praxi*. Praha: Grada Publishing, 2015. ISBN 978-80-247-4867-2.
- [40] SEGERS P. – STERGIOPULOS N. – WESTERHOF N. – WOUTERS P. – KOHL P. – VERDONCK P.: Systemic and pulmonary hemodynamics assessed with a lumped-parameter heart-arterial interaction model. *Journal of Engineering Mathematics*, vol. 47, pp. 185-199, 2003.
- [41] SENZAKI H. - CHEN CH. - KASS DA. 1996. Valvular heart disease/heart failure/hypertension: single-beat estimation of end-systolic pressure-volume relation in humans: a new method with the potential for noninvasive application. *Circulation* 94:2497–506.
- [42] SHI Y. - LAW FORD P. - HOSE R.: Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system. *Biomedical Engineering Online*, vol. 10, 2011, doi: 10.1186/1475-925X-10-33.
- [43] SHI, Yubing a Theodosios KORAKIANITIS. Numerical Simulation of Cardiovascular Dynamics With Left Heart Failure and In-series Pulsatile Ventricular Assist Device. *Artificial Organs* [online]. 2006, 30(12), 929-948 [cit. 2017-08-06]. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2006.00326.x. ISSN 0160-564x. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1525-1594.2006.00326>.
- [44] SIMAAN, MARWAN A. Rotary Heart Assist Devices. *Springer Handbook of Automation* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009, s. 1409 [cit. 2017-07-28]. DOI: 10.1007/978-3-540-78831-7_79. ISBN 978-3-540-78830-0.

- Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-78831-7_79
- [45] STERGIOPULOS N. – YOUNG D.F. – ROGGE T.R.: Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses. *Journal of Biomechanics* [online]. 1992, 25(12), 1477-1488 [cit. 2017-08-08]. DOI: 10.1016/0021-9290(92)90060-E. ISSN 00219290. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/002192909290060E>
- [46] SUGA, H., K. Sagawa, and A. A. Shoukas. Load independence of the instantaneous pressure–volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ. Res.* 32:314–322, 1973.
- [47] SUGA H. - SAGAWA K., Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricles, *Circulation Research*, 35(1), (1974), 117-126.
- [48] ŠTEJFA M.: *Kardiologie*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1385-4.
- [49] TROJAN S.: *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
- [50] VAN DE VOSSE – FRANS N. – STERGIOPULOS N.. Pulse Wave Propagation in the Arterial Tree. *Annual Review of Fluid Mechanics*[online]. 2011, 43(1), 467-499 [cit. 2017-07-14]. DOI: 10.1146/annurev-fluid-122109-160730. ISSN 0066-4189. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-fluid-122109-160730>
- [51] VIMMR J. – JONÁŠOVÁ A.: Modelování hemodynamiky v cévních náhradách. Monografie, ZČU v Plzni, Plzeň, 2016.
- [52] VITÁSEK, E. Numerické metody. SNTL/ALFA (1987).
- [53] WESTERHOF, N.- STERGIOPULOS Nikos - Mark I. M. NOBLE. *Snapshots of hemodynamics: an aid for clinical research and graduate education*. 2nd ed. New York: Springer Verlag, c2010. ISBN 9781441963628.
- [54] WESTERHOF, Nico, Jan-Willem LANKHAAR a Berend E. WESTERHOF. The arterial Windkessel. *Medical & Biological Engineering & Computing* [online]. 2009, 47(2), 131-141 [cit. 2017-07-29]. DOI: 10.1007/s11517-008-0359-2. ISSN 0140-0118. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11517-008-0359-2>
- [55] MATLAB – uživatelský manuál.
- [56] ANSYS Fluent 17.0 – UDF manuál.
- [57] <http://skolaem.spspzin.cz/kirchhoffovy%20zakony.pdf>
- [58] <http://vyuka.zsjarose.cz/data/swic/lessons/663.jpg>
- [59] <http://mefanet.upol.cz/weby/fiac/cs/systematika/kvs/srdce.html>
- [60] <http://fbt.cz/skripta/x-srdce-a-obeh-krve/1-srdce/cx>
- [61] https://en.wikipedia.org/wiki/Multi-compartment_model
- [62] <https://eluc.kr-olomoucky.cz/verejne/lekce/200>
- [63] <https://cs.wikipedia.org/wiki/Chlope%C5%88>
- [64] <http://www2.ikem.cz/www?docid=1005950sd>
- [65] https://cs.wikipedia.org/wiki/Srde%C4%8Dn%C3%AD_svalovina

- [66] <http://fbt.cz/skripta/x-srdce-a-obeh-krve/1-srdce/>
- [67] <http://www.myokarditida.cz/wp-content/uploads/2016/01/St%C4%9Bna-srdce.png>

Přílohy

Programy použité v této diplomové práci jsou na přiloženém CD.