



Fakulta aplikovaných věd

Katedra mechaniky

---

Modelování procesu hemokoagulace  
ve vybraných úlohách kardiovaskulární  
biomechaniky

---

Diplomová práce

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

Fakulta aplikovaných věd  
Akademický rok: 2019/2020

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Bc. Veronika DUŠKOVÁ**  
Osobní číslo: **A18N0106P**  
Studijní program: **N3955 Počítačové modelování v inženýrství**  
Studijní obor: **Aplikovaná mechanika**  
Téma práce: **Modelování procesu hemokoagulace ve vybraných úlohách kardio-  
vaskulární biomechaniky**  
Zadávací katedra: **Katedra mechaniky**

### Zásady pro vypracování

1. Popis principů matematického modelování procesu polymerizace fibrinu.
2. Matematický model hemokoagulace (od triggeru po nerozpustný fibrin) – vývoj a implementace vlastních výpočetních algoritmů ve výpočtovém prostředí MATLAB.
3. Implementace modelu hemokoagulace do prostředí výpočtového systému ANSYS – Fluent.
4. Numerické simulace procesu srážení krve ve vybraných úlohách kardiovaskulární biomechaniky.
5. Analýza a diskuze získaných numerických výsledků, formulace závěrů.

Rozsah diplomové práce: **40- 60 stran A4 včetně příloh**  
Rozsah grafických prací:  
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

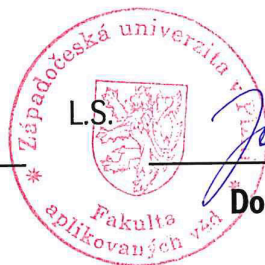
1. Guria G. T., Herrero M. A., Zlobina K. E.: A mathematical model of blood coagulation induced by activation sources. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, vol. 25 (1), 175-194, 2009.
2. Seo J. H., Abd T., George R. T., Mittal R.: A coupled chemo-fluidic computational model of thrombogenesis in infarcted left ventricles. *American Journal of Physiology*, vol. 310 (11), H1567-H1582, 2016.
3. Rukhlenko O. S., Dudchenko O. A., Zlobina K. E., Guria G. T.: Mathematical modeling of intravascular blood coagulation under wall shear stress. *PLoS One*, vol. 10 (7), doi: 10.1371/journal.pone.0134028, 2015.
4. MATLAB: Uživatelský manuál.
5. ANSYS – Fluent: Uživatelský manuál.

Vedoucí diplomové práce: **Ing. Alena Jonášová, Ph.D.**  
Nové technologie pro informační společnost

Datum zadání diplomové práce: **1. října 2019**  
Termín odevzdání diplomové práce: **29. května 2020**

*Radová*

**Doc. Dr. Ing. Vlasta Radová**  
děkanka



*Jan Vimmr*  
**Doc. Ing. Jan Vimmr, Ph.D.**  
vedoucí katedry

# Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Modelování procesu hemokoagulace ve vybraných úlohách kardiovaskulární biomechaniky“ vypracovala samostatně s použitím uvedené literatury.

V Plzni, 27.7. 2020

.....

Veronika Dušková

## Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala Ing. Aleně Jonášové, Ph.D., vedoucí mé diplomové práce, za velkou míru trpělivosti, ochoty a za čas, který mi věnovala nejenom při zpracování této práce.

Velké poděkování patří též mé rodině, převážně mamince, za finanční i psychickou podporu po celou dobu studia a za závěrečnou korekturu této práce.

# Abstrakt

Předložená diplomová práce je zaměřena na matematické modelování vzniku krevních sraženin v idealizovaných 2D geometriích cév. Svým obsahem navazuje na dříve vypracovanou bakalářskou práci, přičemž si klade za cíl především rozšířit jednoduchý model popisující krevní sraženinu na bázi fibrinu tak, aby více odpovídal situaci in vivo. Za tímto účelem jsou v této práci popsány a testovány dva principiálně odlišné matematické modely vyjadřující aktivaci fibrinogenu s následnou polymerizací fibrinu. První z nich, tzv. dvourovnicový model, vychází z principů reakční kinetiky a předpokládá, že proces hemokoagulace je zakončen tvorbou monomerů fibrinu, které jsou tak jediným indikátorem vznikající krevní sraženiny. Pro numerické řešení tohoto modelu byl v programu MATLAB vyvinut vlastní řešič založený na metodě konečných objemů, který byl verifikován pomocí komerčního softwaru Ansys Fluent. Druhý zde uvažovaný model polymerizace vychází ze Smoluchowského koagulačně-fragmentační rovnice a je řešen pomocí vlastních vyvinutých programových modulů v softwaru Ansys Fluent. Aplikovatelnost obou zmíněných modelů hemokoagulace je podrobně analyzována na základě výsledků řešení tří vybraných úloh kardiovaskulární biomechaniky (aneurysma, mozkové aneurysma, stenóza).

**Klíčová slova:** srážení krve, polymerizace fibrinu, numerická simulace, metoda konečných objemů, aneurysma, stenóza

# Abstract

The thesis is focused on the mathematical modelling of blood clot formation in idealised 2D vascular geometries. With its content, it builds on the previous bachelor's thesis by extending the basic haemocoagulation model with more relevant models of fibrin clot formation in order to reflect biological processes occurring in vivo. For this purpose, two fundamentally different models of fibrinogen activation and fibrin polymerisation are introduced and tested. The first model based on the principles of reaction kinetics assumes that the haemocoagulation is terminated by the formation of fibrin monomers, which are regarded as the only blood clot indicators. For the numerical solution of the model in the framework of the finite volume method, a computational algorithm in the software MATLAB was developed and verified with the commercial software Ansys Fluent. The second model of fibrin polymerisation considered in this thesis is based on the Smoluchowski's coagulation-fragmentation equation and is numerically solved using specially developed user-defined functions for the software Ansys Fluent. The applicability of the two extended haemocoagulation models is assessed according to the analysis of results obtained from the numerical solution of three selected problems related to cardiovascular biomechanics (aneurysm, cerebral aneurysm, stenosis).

**Key words:** blood coagulation, fibrin polymerisation, numerical simulation, finite volume method, aneurysm, stenosis

# Obsah

Úvod	1
<b>1 Biologický popis srážení krve</b>	<b>3</b>
1.1 Zástava krvácení . . . . .	3
1.2 Polymerizace fibrinu . . . . .	4
<b>2 Matematický model hemokoagulace</b>	<b>7</b>
2.1 Základní model hemokoagulace . . . . .	7
2.2 Dvourovnicový model polymerizace fibrinu . . . . .	9
2.3 Obecný model polymerizace . . . . .	12
2.3.1 Metoda momentů . . . . .	15
2.4 Třírovnicový model polymerizace fibrinu . . . . .	17
2.5 Proudění krve . . . . .	23
<b>3 Numerické řešení modelů hemokoagulace</b>	<b>25</b>
3.1 Prostorová diskretizace – metoda konečných objemů . . . . .	26
3.1.1 Numerická aproximace difúzního členu . . . . .	29
3.1.2 Numerická aproximace konvektivního členu . . . . .	30
3.1.3 Numerická aproximace na hranici . . . . .	32
3.2 Časová diskretizace . . . . .	33
3.3 Implementace modelů hemokoagulace v prostředí softwaru Ansys Fluent . . . . .	33
<b>4 Vybrané úlohy kardiovaskulární biomechaniky</b>	<b>36</b>
4.1 Okrajové a počáteční podmínky . . . . .	42
4.2 Dvourovnicový model polymerizace . . . . .	43
4.3 Třírovnicový model polymerizace . . . . .	57
4.4 Modelování interakce krevní sraženiny s protékající krví . . . . .	67
<b>Závěr</b>	<b>69</b>
<b>Použitá literatura</b>	<b>71</b>
<b>Příloha A</b>	<b>74</b>



# Úvod

Předložená diplomová práce se zabývá matematickým modelováním vzniku krevních sraženin ve zjednodušených geometriích patologicky změněných cév. V návaznosti na bakalářskou práci [7], ve které byl popsán jednoduchý model srážení krve a důraz byl kladen především na popis koagulační kaskády, je hlavním cílem této práce rozšířit a zpřesnit úlohu hemokoagulace o vybrané modely polymerizace fibrinu.

Obsah práce je rozdělen do čtyř kapitol. První z nich je věnována stručnému biologickému popisu zástavy krvácení, jehož součástí je i proces srážení krve. Jelikož tato práce navazuje na výše zmíněnou bakalářskou práci, kde byla úloha koagulační kaskády a chemické interakce mezi jednotlivými látkami hemokoagulace podrobně popsána a testována na jednoduché geometrii (trubicí), je zde v rámci seznámení se s danou problematikou kladen důraz především na polymerizaci fibrinu jako finální fázi procesu hemokoagulace.

Oproti bakalářské práci, ve které byla tvorba nerozpustné krevní sraženiny (zpolymerizovaného fibrinu) modelována pouze jednou velice jednoduchou rovnicí, jsou zde v druhé kapitole navrženy dva složitější modely polymerizace, každý s odlišným přístupem. První z modelů, tzv. dvourovnicový, využívá k odvození rovnic popisujících vznik trombu principy reakční kinetiky, přičemž předpokládá, že konečným produktem hemokoagulace jsou monomery fibrinu, které v jeho případě slouží jako indikátory přítomnosti krevní sraženiny. Vznik makromolekulárních řetězců fibrinu včetně jejich vzájemného propojení a větvení tento model neuvažuje. Pro odvození složitějšího a biologicky přesnějšího modelu je třeba seznámit se s terminologií a metodami užívanými v organické chemii pro popis polymerizačních reakcí. Z tohoto důvodu je této problematice vyčleněna část této kapitoly. V návaznosti na popsanou teorii je pak v této práci představen druhý model – tzv. třírovnicový, který vychází z obecných principů vratných polymerizačních reakcí. Ty jsou mimo jiné popsány známou Smoluchowského koagulačně-fragmentační rovnicí, která kromě tvorby komplexních polymerních řetězců zohledňuje i možnost jejich současného rozpadu na menší řetězce. Jelikož rovnice popisující vznik trombu jsou závislé na proudovém poli protékající krve, je závěrečná část kapitoly věnována matematickému modelu proudění krve, v jehož rámci je vliv vznikající krevní sraženiny buď pominut, či naopak zohledněn (úloha vzájemné interakce).

Třetí kapitola je věnována popisu numerického řešení modelů polymerizace fibrinu, které při zohlednění vlivu konvekce a difúze mají tvar nelineárních soustav parciálních diferenciálních rovnic. Pro lepší přehlednost je na příkladu jedné konvekčně-difúzně-reakční rovnice popisující časoprostorový vývoj koncentrace blíže nespecifikované chemické látky ve 2D ukázán princip řešení pomocí metody konečných objemů. V souladu s uvedenou teorií je

v programu MATLAB vyvinut vlastní řešič pro vybrané matematické modely polymerizace fibrinu, který je pro potřeby této diplomové práce dále doplněn jednoduchým modelem koagulační kaskády popisujícím chemickou interakci mezi vnějším spouštěčem (triggerem), trombinem a jeho inhibitorem. Jelikož jedním z cílů práce je i verifikovat vyvinutý výpočetní algoritmus pomocí komerčního softwaru Ansys Fluent, je zde v závěru třetí kapitoly naznačena implementace obou modelů hemokoagulace do prostředí tohoto programu.

Cílem poslední čtvrté kapitoly je na příkladu tří vybraných úloh kardiovaskulární biomechaniky (jednostranné stenózy, asymetrického aneurysmatu a mozkového aneurysmatu) realizovat numerické simulace procesu srážení krve. Všechny tři patologicky změněné cévy jsou zvoleny jednak díky svému zvýšenému sklonu ke vzniku krevních sraženin (trombóze) a jednak díky svým specifickým geometriím, neboť každý z vybraných patologických stavů je spojen s jiným typem proudového pole. S cílem porovnat oba výše zmíněné modely polymerizace fibrinu, je zde pro jednoduchost přijat předpoklad ustáleného proudění krve a provedena podrobná analýza časoprostorového vývoje koncentrací vybraných chemických látek. V závěru této kapitoly a nad rámec zadání této diplomové práce je kromě chemické interakce mezi jednotlivými látkami rovněž modelována vzájemná interakce krevní sraženiny s protékající krví, která je tak dalším přiblížením k matematickému popisu složitého procesu trombózy v in vivo podmínkách.

# 1 Biologický popis srážení krve

Jelikož jedním z cílů předložené diplomové práce je numerická simulace procesu srážení krve ve vybraných úlohách kardiovaskulární biomechaniky, je třeba stručně nastínit biologickou podstatu toho mechanismu. Celý princip zástavy krvácení, jehož součástí je i srážení krve (hemokoagulace), je velice složitý. Cílem této práce ovšem není poskytnout podrobný náhled do této problematiky, která byla částečně popsána již v bakalářské práci [7], proto se budeme věnovat pouze nejdůležitějším jevům, které jsou klíčové pro sestavení matematických modelů týkajících se procesu srážení krve.

## 1.1 Zástava krvácení

Zástava krvácení (hemostáza) je v organismu velmi důležitý proces, při kterém v místě porušení cévy dochází k vytvoření krevní sraženiny, jejímž úkolem je zabránit ztrátě krve. Celý proces je z biologického hlediska velmi složitý a musí být přísně regulován, aby nedocházelo k jeho samovolnému spuštění. Nastíňme velmi stručně v několika větách, jakým způsobem zástava krvácení probíhá. Detailnější popis lze najít např. v [24]. Při poranění cévy dochází k jejímu stažení, čímž se okamžitě snižuje průtok krve a v důsledku toho i množství unikající krve. V místě poranění se následně začnou shlukovat krevní destičky, které vytvářejí tzv. primární zátku (destičkový/bílý trombus), jež brání další ztrátě krve. Současně s tvorbou primární zátky dochází vlivem chemické interakce a postupné aktivace koagulačních faktorů obsažených v krevní plazmě k vytvoření pevné fibrinové sítě, která stabilizuje prvotní destičkovou ucávkou za vzniku finální zátky (červený trombus). Podrobný popis chemické interakce jednotlivých koagulačních faktorů až po fibrinogen byl proveden v bakalářské práci [7]. Nejvýznamnější koagulační faktory jsou uvedeny v tab. 1.

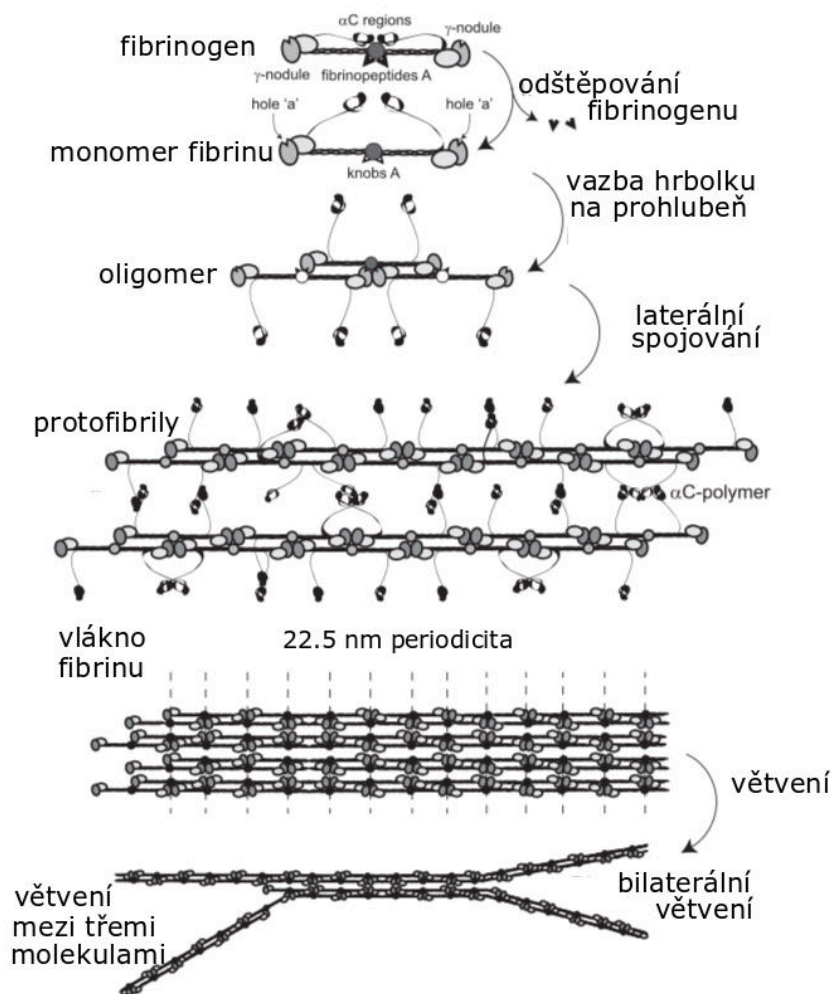
Tabulka 1: Přehled koagulačních faktorů [24]

faktor	název
I	fibrinogen, aktivní forma – fibrin (Ia)
II	protrombin, aktivní forma – trombin (IIa)
III	tkáňový faktor (TF), tromboplastin
IV	ionty $\text{Ca}^{2+}$
V	proakcelerin
VII	prokonvertin
VIII	antihemofilní globulin A
IX	antihemofilní globulin B (PTC)
X	Stuartův-Prowerův faktor
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)
XII	Hagemanův faktor
XIII	faktor stabilizující fibrin

## 1.2 Polymerizace fibrinu

Nejvýznamějším koagulačním faktorem je fibrinogen, jehož aktivací a následnou polymerizací vzniká výše zmíněná zpevňující síť finálního trombu. Fibrinogen stejně jako ostatní koagulační faktory patří mezi plazmatické bílkoviny, je složen ze tří párů polypeptidových řetězců označovaných symboly  $A\alpha$ ,  $B\beta$  a  $\gamma$  a syntetizuje se v játrech [14].

Aktivace fibrinogenu je spuštěna interakcí jednotlivých koagulačních faktorů vedoucí až k aktivaci protrombinu (faktor II). Aktivovaný trombin (IIa) iniciuje odštěpování fibrinopeptidů A (FpA) z řetězce  $A\alpha$  a B (FpB) z řetězce  $B\beta$  z neaktivního fibrinogenu, čímž dochází k odhalení vazebních míst nazývaných hrbolky (*knob*) a aktivaci fibrinogenu na monomer fibrinu. Takto aktivovaný fibrin s odhalenými vazebními místy je schopen interakce s dalšími monomery. Uvedený princip aktivace fibrinogenu a další fáze tvorby fibrinové sítě, které budou popsány dále, jsou ilustrovány na obr. 1.1 a 1.2.



Obr. 1.1: Polymerizace fibrinu, modifikováno z [28]

Monomer fibrinu se navazuje hrbolkem A, který vznikl po odtržení FpA, na polymerační místo nazývané prohlubeň *a* (*hole a*) jiného monomeru fibrinu. Tato silná vazba se běžně označuje jako A:*a*. Hrbolky jsou umístěny v centrální oblasti fibrinu, prohlubně naopak na jeho koncích, tudíž při vzniku dimeru<sup>1</sup> jsou oba monomery, které ho tvoří, vůči sobě navzájem posunuty o polovinu své délky, viz obr. 1.1. Spojením dimeru s dalšími monomery vznikají protofibrily, což jsou řetězce fibrinu dlouhé cca 600 – 800 nm [14] obsahující přibližně 20 – 25 monomerních jednotek, které jsou schopny příčného spojování s dalšími protofibrilami a tvorby vláken fibrinu. Přesné mechanismy utváření příčného spojování protofibril ve vlákna ovšem zůstávají z většiny stále neznámé [28].

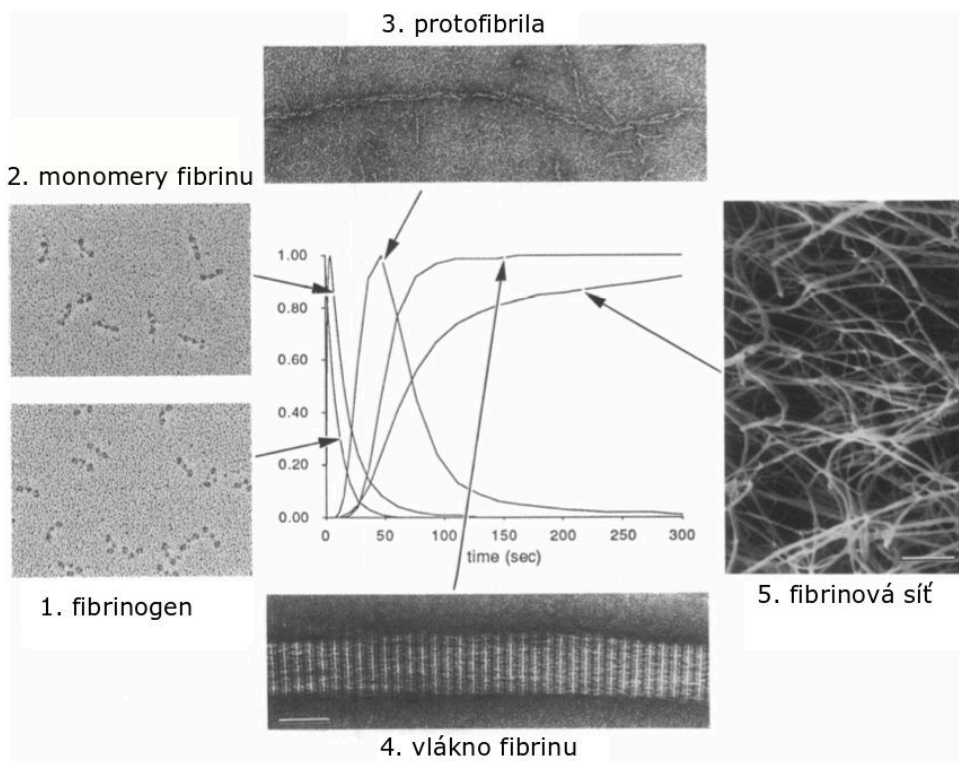
Obecně při vytváření polymeru dochází také k jeho větvení, které zajišťuje vznik prostorové sítě potřebné k zástavě krvácení. U fibrinu je pozorováno několik způsobů větvení, např. bilaterální větvení (*bilateral junction*), které nastává v případě, kdy u dvou laterálně spojených protofibril dojde k jejich oddělení, nebo větvení mezi třemi molekulami fibrinu (*trimolecular junction*). Prostorová síť fibrinu je během svého utváření stabilizována působením koagulačního faktoru XIIIa, který je aktivován trombinem. Tento faktor následně vytváří kovalentní křížové vazby jak mezi jednotlivými protofibrilami, tak v rámci jedné protofibrily. Takto stabilizovaný fibrin se stává nerozpustným, mechanicky odolným a zpevňuje primární zátku.

Okamžik, kdy polymer získá podobu rozvětvené třírozměrné struktury, se nazývá bod gelace (*gel point*). Z pohledu mechaniky se krev v daném místě mění na hustý gel a ztrácí svou tekutost, tj. prudce narůstá její viskozita. V lékařství je stanovení doby gelace jedním z ukazatelů poruchy srážlivosti krve.

Struktura fibrinové sítě je ovlivněna mnoha faktory. Ke vzniku polymeru fibrinu je dostačující pouze odštěpení FpA bez odštěpení FpB, ovšem výsledná vlákna fibrinové sítě jsou tenčí, a tudíž méně odolná vůči okolním vlivům (protékající krev atd.). Vazba hrbolku B k prohlubni *b* tak pravděpodobně ovlivňuje příčné spojení protofibril fibrinu, ale přesná úloha vazby B:*b* zůstává poměrně nejasná [28]. Naopak silnější vlákna fibrinu a větší rozsah příčného spojování fibrinu jsou přičítány vyšší koncentraci vápenatých iontů  $\text{Ca}^{2+}$ , které podporují polymerizaci. V neposlední řadě fibrinovou síť ovlivňují další chemické látky a krevní buňky účastnící se procesu zástavy krvácení. Příkladem může být trombin, jehož vyšší koncentrace má za následek tenčí fibrinová vlákna tvořící výrazně rozvětvenou strukturu. Vliv na krevní sraženinu mají i krevní destičky, které vylučují specifické látky podporující srážlivost krve, např. destičkový faktor 4. Dále je bezpochyby formování a orientace fibrinových vláken v krevní sraženině nemalou měrou ovlivněno i protékající krví.

---

<sup>1</sup>V organické chemii se pojmem dimer označuje molekula vzniklá spojením dvou monomerních jednotek. Molekula tvořená 2-10 monomery se pak souhrnně nazývá oligomer.



Obr. 1.2: Stádia polymerizace fibrinu zachycená elektronovým mikroskopem. Vznik krevní sraženiny je monitorován pomocí křivek turbidity (zakalení), která je úměrná koncentraci chemických látek, modifikováno z [27].

Jakmile je céva zhojena a trombus již není potřeba, dochází k rozpouštění krevní sraženiny. Tento proces se odborně nazývá fibrinolýza. Obdobně jako v případě srážení krve jsou mechanismy fibrinolýzy velmi složité a přísně regulované, aby trombus nebyl rozvolněn předčasně. Jednou z látek, která zajišťuje štěpení polymerů fibrinu na kratší řetězce a dále pak na jednotlivé monomery, je bílkovina plazmin, jež je aktivována tkáňovým aktivátorem plazminu vylučovaným poškozenou cévou.

## 2 Matematický model hemokoagulace

V této kapitole bude nastíněna podstata matematických modelů interakce mezi aktivátorem srážení a jeho inhibitorem, který byl předmětem zkoumání bakalářské práce [7]. Vzhledem k tomu, že cílem předložené diplomové práce je především matematické modelování vzniku krevních sraženin na bázi fibrinových vláken, bude podstatná část této kapitoly věnována popisu vybraných modelů polymerizace fibrinu, pro jejichž pochopení bude nutné zavést několik důležitých pojmů a objasnit princip metod obecně spjatých s matematickým popisem procesu polymerizace v organické chemii.

### 2.1 Základní model hemokoagulace

Jedním ze známějších a nejjednodušších matematických modelů zabývajících se problematikou srážení krve, je model typu aktivátor-inhibitor publikovaný v [2]. Tento model tvořený soustavou dvou nelineárních parciálních diferenciálních rovnic popisuje kromě chemické interakce mezi aktivátorem srážení krve  $\theta$  a jeho inhibitorem  $\varphi$  i šíření obou látek do krevního řečiště vlivem konvekce a difúze. Proměnná  $\theta$  jakožto aktivátor polymerizace (trombin, faktor IIa) aktivuje fibrinogen na fibrin schopný polymerizace, což bylo podrobně popsáno v odstavci 1.2. Veličina  $\varphi$  představuje inhibitor (nejčastěji např. protein C), jenž brání nekontrolovatelnému srážení krve inhibicí aktivátoru  $\theta$ . Tento model byl podrobně popsán a testován v bakalářské práci [7].

V pozdějších pracích [3, 16] je tento dvourovnicový model doplněn o jednoduchou rovnici vyjadřující časoprostorový vývoj vnějšího spouštěče (triggeru)  $u$ . Může se jednat např. o tkáňový faktor (koagulační faktor III), který je přítomen ve vyšších vrstvách cévní stěny. Jeho přítomností v protékající krvi při poškození stěny či ruptuře aterosklerotického plátu dochází ke spuštění koagulační kaskády a procesu srážení krve. Spouštěč může také představovat vylučování specifických chemických látek do krevního oběhu, které jsou produkovány nádorem nacházejícím se v přilehlé tkáni, viz [10]. Podobně jako v případě aktivátoru a inhibitoru zohledňuje diferenciální rovnice pro vnější spouštěč kromě chemické interakce i vliv konvekce a difúze. Výsledný systém rovnic popisující základní rysy koagulační kaskády pak získá následující podobu, která je plně v souladu s originálními pracemi [9, 22],

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= -k_d u + D_u \Delta u - \nabla \cdot (\mathbf{v}u), \\ \frac{\partial \theta}{\partial t} &= k_u u + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \kappa_1 \theta - \gamma \theta \varphi + D_\theta \Delta \theta - \nabla \cdot (\mathbf{v}\theta), \\ \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{C}\right) \left(1 + \frac{\varphi^2}{\varphi_0^2}\right) - \kappa_2 \varphi + D_\varphi \Delta \varphi - \nabla \cdot (\mathbf{v}\varphi),\end{aligned}\tag{2.1}$$

kde  $D_u$ ,  $D_\theta$ ,  $D_\varphi$  představují difúzní koeficienty,  $\mathbf{v}$  je vektor rychlosti protékající krve a ostatní konstanty uvedené v tab. 2 jsou parametry modelu, které lze odvodit na základě principů chemické kinetiky. Význam jednotlivých členů na pravé straně soustavy rovnic (2.1), které popisují chemickou interakci mezi aktivátorem srážení krve a jeho inhibitorem, byl podrobně popsán v bakalářské práci [7]. Pro úplnost dodejme, že tamtéž lze rovněž nalézt komplexnější model koagulační kaskády, který byl užit např. ve studiích [5, 23].

Co se týče závěrečné fáze koagulační kaskády, která představuje aktivaci fibrinogenu a tvorbu fibrinové sítě, byla ve zmíněné bakalářské práci popsána velice jednoduše. Konkrétně byl přijat předpoklad, že tvorba nerozpustné krevní sraženiny, která není nikterak ovlivňována protékající krví, je úměrná zvyšující se koncentraci fibrinu  $\psi$ . Vývoj této koncentrace v čase byl pak modelován jako funkce trombinu  $\theta$  a popsán následujícími diferenciálními rovnicí

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = \kappa \theta, \quad (2.2)$$

kde  $\kappa$  je rychlostní konstanta uvažované chemické reakce, viz tab. 2. Vzhledem k tomu, že samotný proces tvorby krevní sraženiny se výraznou měrou odvíjí od polymerizace fibrinu, budou v následujících odstavcích předložené diplomové práce popsány relevantnější modely, které vhodně rozšíří základní model koagulace (2.1).

Tabulka 2: Parametry modelu (2.1) [22, 23]

parametry	hodnota	jednotky
$k_d$	$1,66 \times 10^{-6}$	$s^{-1}$
$D_u$	$10^{-8}$	$m^2 \cdot s^{-1}$
$k_u$	16,6	$s^{-1}$
$\alpha$	0,033	$s^{-1}$
$\beta$	$2,5 \times 10^{-5}$	$s^{-1}$
$\gamma$	$8,33 \times 10^4$	$m^3 \cdot s^{-1} \cdot mol^{-1}$
$\theta_0$	$5 \times 10^{-6}$	$mol \cdot m^{-3}$
$\varphi_0$	$5 \times 10^{-8}$	$mol \cdot m^{-3}$
$C$	$5 \times 10^{-6}$	$mol \cdot m^{-3}$
$\kappa$	0,0467	$s^{-1}$
$\kappa_1$	$8,33 \times 10^{-4}$	$s^{-1}$
$\kappa_2$	0,0058	$s^{-1}$
$D_\theta$	$10^{-8}$	$m^2 \cdot s^{-1}$
$D_\varphi$	$10^{-8}$	$m^2 \cdot s^{-1}$



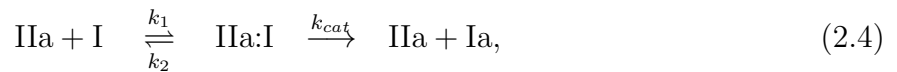
## 2.2 Dvourovnicový model polymerizace fibrinu

Jedním ze známějších matematických modelů popisujících polymerizaci fibrinu je model uvedený v [18]. Autoři zde zkoumají závislost polymerizace fibrinu na koncentraci trombinu s tím, že numerické výsledky navíc podpořili experimentálními daty. Zmíněný model byl použit i v práci [23], která se zabývá srážením krve a polymerizací fibrinu v úloze kardiovaskulární biomechaniky. Konkrétně je zde simulován akutní infarkt myokardu levé srdeční komory v trojrozměrném modelu srdce, jenž má za následek tvorbu krevní sraženiny (trombu) uvnitř komory. Dále je nutné zmínit, že v tomto modelu je vedle procesů hemokoagulace a polymerizace fibrinu zohledněno i působení krevních destiček, které pomáhají vznikající trombus stabilizovat s ohledem na nestacionární charakter proudění krve.

Zaměříme-li se pouze na tu část modelu, která je věnována popisu polymerizace fibrinu, je nutné poznamenat, že sekvence jednotlivých dějů, které byly shrnuty v odstavci 1.2, jsou zde prezentovány velice zjednodušeně, a to formou dvou rovnic. Ty popisují především počáteční fáze vzniku krevní sraženiny, tedy aktivaci fibrinogenu trombinem a následný vznik monomerů fibrinu. Koncentrace monomerů zde pak slouží jako jediný indikátor stupně polymerizace, tj. průběhu chemické reakce vedoucí ke vzniku polymeru.. Časový vývoj koncentrací obou zmíněných látek lze pomocí principů reakční kinetiky vyjádřit matematicky [18]

$$\begin{aligned}\frac{dc_f}{dt} &= -k_t c_f, \\ \frac{dc_m}{dt} &= k_t c_f + k_p c_m^2,\end{aligned}\tag{2.3}$$

kde  $c_f$ , resp.  $c_m$  jsou koncentrace fibrinogenu, resp. monomerů fibrinu,  $k_p$  vyjadřuje rychlostní konstantu bimolekulové reakce dvou monomerů fibrinu a  $k_t$  je Michaelisova konstanta. Podoba této konstanty je dána reakční kinetikou enzymatických reakcí. Konkrétně pro náš případ platí následující chemická rovnice (v notaci koagulačních faktorů označených římskými číslicemi – viz tab. 1)



při níž je produkt Ia aktivován ze substrátu IIa za vzniku určitého meziprojektu (komplex enzym-substrát). Vrátime-li se k předchozímu značení koncentrací, lze podle teorie uvedené v bakalářské práci [7] konstantu  $k_t$  odvodit jako

$$k_t = \frac{k_{cat}\theta}{K_M + c_f},\tag{2.5}$$

kde

$$K_M = \frac{k_2 + k_{cat}}{k_1}. \quad (2.6)$$

S uvážením (2.5) lze rovnice (2.3) vyjádřit ve tvaru

$$\begin{aligned} \frac{dc_f}{dt} &= -\frac{k_{cat}\theta}{K_M + c_f}c_f, \\ \frac{dc_m}{dt} &= \frac{k_{cat}\theta}{K_M + c_f}c_f + k_p c_m^2. \end{aligned} \quad (2.7)$$

Spojením reakční části (2.7) se vztahy zohledňujícími difúzi a konvekci chemických látek získáme konvekčně–difúzně–reakční rovnice popisující časoprostorový vývoj koncentrací fibrinogenu a monomerů fibrinu [18]

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_f}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}c_f) - D_{c_f}\Delta c_f &= -\frac{k_{cat}\theta}{K_M + c_f}c_f, \\ \frac{\partial c_m}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}c_m) - D_{c_m}\Delta c_m &= -\frac{k_{cat}\theta}{K_M + c_f}c_f + k_p c_m^2, \end{aligned} \quad (2.8)$$

kde  $D_{c_f}$  a  $D_{c_m}$  jsou difúzní koeficienty a  $\mathbf{v}$  je vektor rychlosti proudění krve. Hodnoty všech parametrů vyskytující se v modelu (2.8) jsou shrnuty v tab. 3.

Tabulka 3: Parametry modelu převzaté [23]

parametr	hodnota	jednotky
$k_{cat}$	84	$s^{-1}$
$K_M$	$7,2 \times 10^{-3}$	$\text{mol} \cdot \text{m}^3$
$k_p$	$8,2 \times 10^2$	$\text{m}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
$D_{c_f}$	$1 \times 10^{-8}$	$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$
$D_{c_m}$	$1 \times 10^{-8}$	$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$

Jelikož cílem předložené diplomové práce je modelovat proces srážení krve od vnějšího spouštěče až po polymerizaci fibrinu, je model daný rovnicemi (2.8) v této práci rozšířen o dříve popsany model hemokoagulace (2.1). Tímto způsobem lze modelovat chování koagulační kaskády, která plní funkci počátečního impulsu pro zahájení polymerizace fibrinu stejně tak, jak se tomu děje in vivo [22]. Matematicky lze finální model vyjádřit

následující soustavou nelineárních parciálních diferenciálních rovnic

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} &= -k_d u + D_u \Delta u - \nabla \cdot (\mathbf{v}u), \\
 \frac{\partial \theta}{\partial t} &= k_u u + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1 \theta - \gamma \theta \varphi + D_\theta \Delta \theta - \nabla \cdot (\mathbf{v}\theta), \\
 \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{C}\right) \left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^2\right) - \chi_2 \varphi + D_\varphi \Delta \varphi - \nabla \cdot (\mathbf{v}\varphi), \\
 \frac{\partial c_f}{\partial t} &= -\frac{k_{cat} \theta}{K_M + c_f} c_f + D_{c_f} \Delta c_f - \nabla \cdot (\mathbf{v}c_f), \\
 \frac{\partial c_m}{\partial t} &= \frac{k_{cat} \theta}{K_M + c_f} c_f + k_p c_m^2 + D_f \Delta c_m - b_p \nabla \cdot (\mathbf{v}c_m).
 \end{aligned} \tag{2.9}$$

S tím, jak roste složitost polymerní sítě v důsledku utváření dlouhých řetězců a větvení (v tomto modelu reprezentováno velice zjednodušeně pomocí koncentrací monomerů fibrinu), je třeba omezit vliv difúze a konvekce, protože velké polymerní makromolekuly těmito dějům výrazně nepodléhají (viz např. prostorová fixace trombu a výše zmíněné mechanické vlastnosti fibrinového gelu). Toto je ošetřeno prostřednictvím parametrů  $b_p$  a  $D_f$  v rovnici (2.9)<sub>5</sub>, které jsou oproti původnímu modelu v [23] zvoleny proměnné a závislé na hodnotě koncentrace monomerů fibrinu  $c_m$ . S rostoucí koncentrací hodnoty těchto parametrů klesají k nule, čímž snižují význam příslušných členů konvekce a difúze. Vzhledem k tomu, že původní práce jak [18], tak [23] žádné předpisy pro oba parametry nenabízejí<sup>2</sup>, byly v rámci této diplomové práce navrženy vlastní, jejichž průběhy jsou znázorněny na obr. 2.1 a byly inspirovány studií [22],

$$\begin{aligned}
 b_p(c_m) &= \frac{1}{1 + \frac{c_m}{c_0}}, \\
 D_f(c_f, c_m) &= D_{c_m} e^{5 \left(\frac{c_f}{c_{f_0}} - 1\right)} \frac{1}{1 + \frac{c_m}{c_0}},
 \end{aligned} \tag{2.10}$$

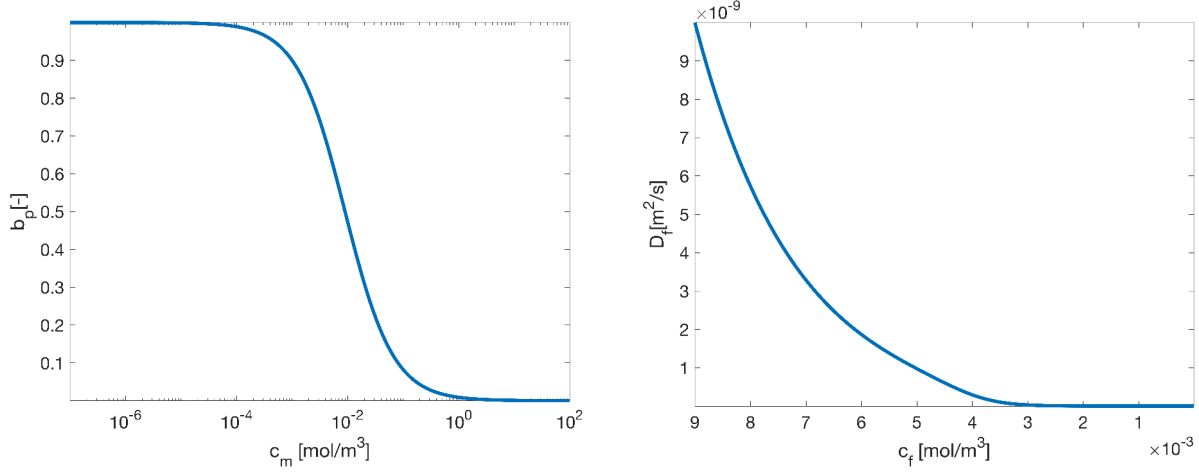
kde  $c_{f_0} = 9 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$  je fyziologická koncentrace fibrinogenu rozpuštěného v krevní plazmě [23].

Z výše popsaného modelu (2.9), který je zakončen tvorbou monomerů, je patrné, že plně nereflakuje skutečný biologický proces polymerizace fibrinu (např. tvorbu delších řetězců). Z tohoto důvodu je obsah následujícího odstavce věnován stručnému úvodu do

---

<sup>2</sup>Obě studie předpokládaly nestacionární proudění krve, při kterém docházelo k vymývání a odplavování vznikající krevní sraženiny. Z tohoto důvodu nebylo v jejich případě nutné vliv konvekce a difúze limitovat.

matematického modelování procesu polymerizace, který nám poskytne podrobnější náhled na danou problematiku a umožní nám tak formulovat model, který bude sice složitější, ale biologicky přesnější.



(a) Závislost parametru  $b_p$  na koncentraci  $c_m$       (b) Závislost parametru  $D_f$  na koncentraci  $c_f$

Obr. 2.1: Průběhy parametrů konvekce  $b_p$  a difúze  $D_f$

### 2.3 Obecný model polymerizace

Jako základní matematický model popisující nevratný proces polymerizace se uvádí tzv. Smoluchovského koagulační rovnice, která se zabývá kinetikou shlukování částic. Podstata této rovnice je popsána v následujících odstavcích tak, jak je naznačena v článku [26].

Mějme nádobu obsahující rozptýlené částice a jejich shluky, které se mohou pohybovat, narážet do sebe a vzájemně se shlukovat. Tento proces lze obecně vyjádřit nevratnou chemickou reakcí

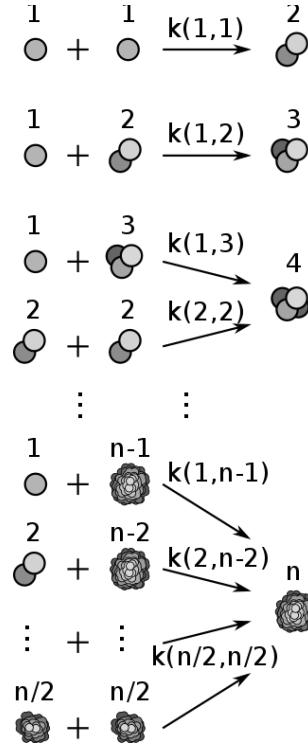


kde  $C_j$ , resp.  $C_k$  představuje shluk tvořený  $j$ , resp.  $k$  částicemi a  $a_{j,k}$  je rychlostní konstanta příslušné reakce. Jednotlivé kroky tohoto procesu jsou ilustrovány na obr. 2.2.

Zavedeme-li proměnnou  $c_j(t)$ , která představuje koncentraci shluku  $C_j$ , pak lze její časovou změnu v diskrétní podobě zapsat [26]

$$\frac{dc_j}{dt} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{j-1} a_{j-k,k} c_{j-k} c_k - \sum_{k=1}^{\infty} a_{j,k} c_j c_k, \quad j \geq 2, \quad (2.12)$$

kde  $a_{j,k}$  jsou tzv. koagulační (agregační) "jádra" (*kernels*). První suma na pravé straně rovnice popisuje spojování shluků s  $(j - k)$  částicemi se shluky o  $k$  částicích, jejichž koagulací zmiňovaný shluk  $C_j$  vzniká. Druhý člen naopak vyjadřuje jeho úbytek v důsledku


 Obr. 2.2: Příklad shlukování částic s rychlostními konstantami  $k$ , převzato z [21]

tvorby větších shluků. Pro koncentraci jediné částice – monomeru ( $j = 1$ ) se rovnice (2.12) zjednoduší na tvar

$$\frac{dc_1}{dt} = -c_1 \sum_{k=1}^{\infty} a_{1,k} c_k, \quad (2.13)$$

který odpovídá výše uvedenému předpokladu, že monomery jsou spotřebovávány na tvorbu větších shluků (tj. delších polymerních řetězců).

Matematický model daný rovnicí (2.12), resp. (2.13) ve své podstatě popisuje pouze vznik a nevratný proces růstu polymeru, což je sice v souladu s výše uvedenými předpoklady, ale nezohledňuje to, že paralelně s koagulací může docházet i k fragmentaci, tj. rozpadu shluků. Tento děj je matematicky popsán tzv. Smoluchovského koagulačně–fragmentační rovnicí [4]. Koncentraci shluku o  $j$  částicích pak můžeme vyjádřit následovně

$$\frac{dc_j}{dt} = \frac{1}{2} \sum_{k=1}^{j-1} (a_{j-k,k} c_{j-k} c_k - b_{j-k,k} c_j) - \sum_{k=1}^{\infty} (a_{j,k} c_j c_k - b_{j,k} c_{j+k}), \quad j \geq 2, \quad (2.14)$$

kde parametry  $a_{j,k}$  a  $b_{j,k}$  jsou popořadě rychlostní konstanty koagulace a fragmentace. První suma na pravé straně rovnice popisuje přírůstek koncentrace  $c_j$  v důsledku koagulace menších shluků částic ve shluk s  $j$  částicemi a dále její úbytek vlivem rozpadu shluku s  $j$  částicemi na shluky o  $k$  a  $(j - k)$  částicích. Druhá (nekonečná) suma představuje úbytek koncentrace

z důvodu slučování shluku s  $k$  částicemi do větších shluků a přírůstek odvíjející se od rozpadu větších shluků na shluk s  $j$  částicemi. Stejně jako v případě (2.12) lze změnu koncentrace jediné částice (monomeru) zapsat ve tvaru

$$\frac{dc_1}{dt} = -c_1 \sum_{k=1}^{\infty} a_{1,k} c_k + \sum_{k=1}^{\infty} b_{1,k} c_{1+k}, \quad (2.15)$$

kteřá již oproti původnímu modelu (2.13) zohledňuje možnost, že koncentrace monomerů může nejen klesat, ale i narůstat, tj. připouští dosažení rovnovážného stavu příslušné chemické reakce.

Z tvaru rovnice (2.14) je patrné, že pro vyjádření koncentrací shluků (polymerních řetězců) tvořených mnoha tisíci či desetitisíci částicemi (monomerními jednotkami) je potřeba rozsáhlá soustava diferenciálních rovnic, což se samozřejmě negativně projeví i na výpočetním čase. Dalším faktorem, který by potenciálně mohl ovlivnit použitelnost tohoto modelu, je nutná znalost rychlostních konstant a dalších parametrů, které s ohledem na složitost a rozsah polymerizačních reakcí mohou být velice obtížně stanovitelné. Z tohoto důvodu se pro matematický popis tohoto typu chemických reakcí běžně využívají nástroje matematické statistiky.

Vzhledem k tomu, že polymer může obsahovat různě dlouhé řetězce s různou molární hmotností, jsou probíhající chemické reakce často popsány pomocí tzv. molární hmotnosti polymeru (relativní molekulová hmotnost). Obecně se rozlišuje několik typů [20]

- početně střední molární hmotnost  $\overline{M}_n$  (*number-average molecular weight*) – závisí na počtu makromolekul obsažených v polymeru

$$\overline{M}_n = \frac{n_1 M_1}{\sum_{i=1}^{\infty} n_i} + \frac{n_2 M_2}{\sum_{i=1}^{\infty} n_i} + \dots + \frac{n_k M_k}{\sum_{i=1}^{\infty} n_i} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} n_i M_i}{\sum_{i=1}^{\infty} n_i}, \quad (2.16)$$

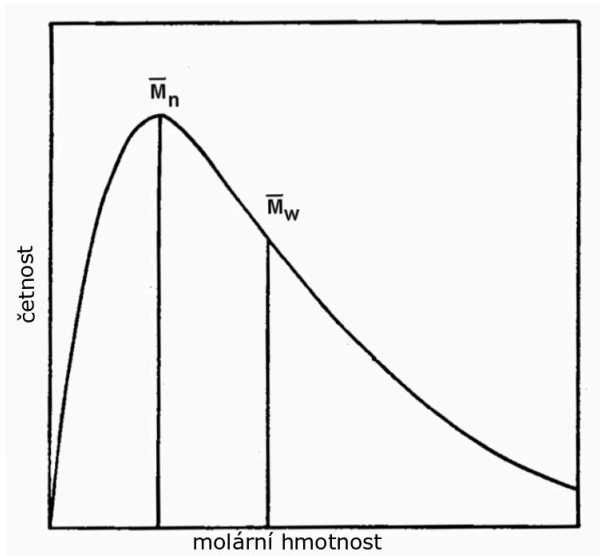
kde  $n_k$  je látkové množství  $k$ -té makromolekuly a  $M_k$  je její molární hmotnost;

- hmotnostně střední molární hmotnost  $\overline{M}_w$  (*weight-average molecular weight*) – závisí na hmotnosti jednotlivých makromolekul obsažených v polymeru

$$\overline{M}_w = \frac{m_1 M_1}{\sum_{i=1}^{\infty} m_i} + \frac{m_2 M_2}{\sum_{i=1}^{\infty} m_i} + \dots + \frac{m_k M_k}{\sum_{i=1}^{\infty} m_i} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} m_i M_i}{\sum_{i=1}^{\infty} m_i} = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} n_i M_i^2}{\sum_{i=1}^{\infty} n_i M_i}, \quad (2.17)$$

kde  $m_k$  je hmotnost vybrané makromolekuly a platí vztah  $m_k = n_k M_k$ .

Zaneseme-li do grafu závislost počtu molekul na molární hmotnosti, získáme tzv. distribuční křivku (viz obr. 2.3), která udává pravděpodobnostní rozložení jednotlivých řetězců v polymeru. Význam těchto křivek se projevuje především při stanovování vlastností vznikajících polymerů, jakými jsou např. jejich pružnost a pevnost [6].



Obr. 2.3: Distribuční křivka, modifikováno z [6]

### 2.3.1 Metoda momentů

Metoda momentů patří mezi nástroje statistické matematiky, která pro zjednodušení matematického popisu polymerizace využívá momenty distribuce, jež patří mezi charakteristiky pravděpodobnostního rozdělení [17]. Nevýhodou této metody v případě Smoluchowského koagulačně–fragmentační rovnice (2.14) je to, že její aplikací přicházíme o konkrétní informaci o koncentraci jednotlivých polymerních řetězců, neboť pracuje se středními molárními hmotnostmi polymeru, popř. vyjadřuje strukturní složitost jeho makromolekul. Na druhou stranu je nespornou výhodou metody momentů to, že s její pomocí lze převést rozsáhlou soustavu diferenciálních rovnic na soustavu tvořenou pouze několika rovnicemi tak, jak bude ukázáno v následujícím odstavci na příkladu třírovnicového modelu polymerizace fibrinu. Předtím je však vhodné na tomto místě zavést několik veličin, které metodě momentů daly její jméno.

Statistický moment  $n$ -tého řádu je v organické chemii definován jako

$$M_n = \sum_{k=1}^{\infty} k^n F_k, \quad (2.18)$$

kde  $F_k$  označuje koncentraci řetězce, který je tvořený  $k$  monomery. Jak uvádí např. [17], v případě popisu procesu polymerizace se uplatňují především momenty nižšího řádu.

Konkrétně v této diplomové práci jsou užity tyto:

- Moment nultého řádu

$$M_0 = \sum_{k=1}^{\infty} F_k \quad (2.19)$$

vyjadřuje celkovou koncentraci polymerních řetězců v daném vzorku polymeru.

- Moment prvního řádu

$$M_1 = \sum_{k=1}^{\infty} k F_k \quad (2.20)$$

označuje celkovou koncentraci monomerů v polymerizované i nepolymerizované podobě, proto může být ukazatelem aktivace fibrinu na fibrinové monomery a rané fáze utváření trombu.

- Moment druhého řádu

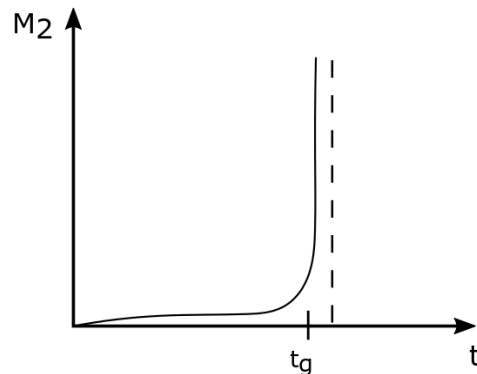
$$M_2 = \sum_{k=1}^{\infty} k^2 F_k \quad (2.21)$$

je užíván pro vyjádření stupně polymerizace a stanovení míry gelace polymeru (např. fibrinu).

Jak bylo zmíněno již v odstavci 1.2, vznik fibrinové sítě se složitou prostorovou strukturou souvisí s dosažením tzv. bodu gelace  $t_g$ . Tento časový okamžik se vyznačuje prudkým nárůstem střední molární hmotnosti fibrinu, která je úměrná výše definovanému momentu  $M_2$ , obr. 2.4. Neboli pro dosažení bodu gelace bude platit následující podmínka gelace:

$$M_2 \rightarrow \infty \quad \text{pro} \quad t \rightarrow t_g.$$

Vzhledem k tomu, že proces gelace je obvykle pozorován paralelně s minimálně se měnící koncentrací monomerů (vyjádřeno pomocí momentu  $M_1$ ), bývá moment  $M_2$  často považován za indikátor polymerizace fibrinu na makroúrovni. Této vlastnosti je využito i v této práci, viz kapitola 4.



Obr. 2.4: Nárůst momentu  $M_2$  a bod gelace  $t_g$



## 2.4 Třírovnicový model polymerizace fibrinu

Dalším z významných matematických modelů polymerizace je model uvedený v [9]. Autoři této práce zde modelují proces srážení krve v důsledku vylučování specifických látek nádorem, který se nachází v tkáni přiléhající k cévě. Vnější aktivátor srážení krve z tkáně difunduje do krevního řečiště, čímž spouští tvorbu krevní sraženiny. Přestože je v článku matematicky popsáno i šíření triggeru z nádorového ložiska vlivem difúze a jeho přestup skrz cévní stěnu do krevního řečiště, budeme v této práci pro jednoduchost uvažovat přítomnost triggeru pouze jako okrajovou podmínku, čímž bude simulováno jeho pronikání z tkáně do krevního oběhu. Matematický model publikovaný v [9] ovšem nemusí sloužit pouze pro simulaci srážení krve ve velkých cévách. Například autoři studie [8] model využívají k popisu utváření krevních sraženin v důsledku zlomeniny kostí jako součásti rané fáze hojení.

Podobně jako u dvourovnicového modelu v odstavci 2.2 je první část matematického modelu tvořena kinetickou rovnicí popisující časový vývoj koncentrace fibrinogenu  $F_g$  [9]

$$\frac{dF_g}{dt} = -k_g F_g \theta - \varepsilon_g (F_g - F_g^0). \quad (2.22)$$

Ten je spotřebováván při aktivaci trombinem  $\theta$ , což je vyjádřeno prvním členem na pravé straně rovnice. Druhý člen pak představuje zdrojový člen, v rámci něhož je fibrinogen buď vytvářen, nebo odbouráván v závislosti na znaménku popisovaného členu. V případě, že je koncentrace fibrinogenu  $F_g$  nižší než jeho fyziologická hodnota v krvi  $F_g^0 = 9 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$ , bude  $-\varepsilon_g (F_g - F_g^0) > 0$ , tudíž fibrinogen bude produkován. Konstanty  $k_g$  a  $\varepsilon_g$  jsou nezáporné parametry modelu, jejichž hodnoty byly zvoleny v souladu s původní prací [9] a jsou uvedeny v tab. 4.

Druhou část zde popisovaného třírovnicového modelu tvoří systém rovnic popisující polymerizaci fibrinu od monomerů fibrinu až po složité řetězce. Autoři [9] vycházejí z předpokladu, že polymerizace probíhá podle principů vyjádřených prostřednictvím Smoluchovského koagulačně–fragmentační rovnice (2.14) a (2.15), jejíž podstata byla nastíněna v odstavci 2.3 této práce. Díky koagulačně–fragmentačnímu mechanismu polymerních řetězců lze proces polymerizace fibrinu popsat matematicky pomocí soustavy, která je tvořena nekonečným počtem vzájemně provázaných obyčejných diferenciálních rovnic

$$\begin{aligned} \frac{dF_1}{dt} &= k_g F_g \theta - k_p F_1 \sum_{i=1}^{\infty} a_{1,i} F_i + k_b \sum_{i=1}^{\infty} b_{1,i} F_{i+1} - k_r F_1, \\ \frac{dF_k}{dt} &= \frac{k_p}{2} \sum_{m=1}^{k-1} a_{m,(k-m)} F_m F_{k-m} - k_p F_k \sum_{i=1}^{\infty} a_{k,i} F_i + k_b \sum_{i=1}^{\infty} b_{k,i} F_{k+i} - \frac{k_b}{2} \sum_{i+j=k} b_{i,j} F_k - k_r F_k, \end{aligned} \quad (2.23)$$

kde  $F_1$  značí koncentraci fibrinových monomerů,  $F_k$  koncentraci oligomerů tvořených  $k$  jednotkami a zbylé parametry jsou shrnuty v tab. 4. První rovnice soustavy (2.23) popisuje vznik monomerů aktivací fibrinogenu prostřednictvím členu  $k_g F_g \theta$ , jejich úbytek vlivem tvorby delších řetězců a nárůst v důsledku defragmentace delších řetězců. Druhá rovnice pak popisuje vývoj oligomerů  $F_k$  v souladu s dříve popsanou teorií matematického modelování polymerizace. Poslední člen  $k_r F_s$  ( $s = 1, 2, \dots$ ) v uvedených rovnicích pak zahrnuje deaktivaci polymerů, přičemž rychlostní konstanta  $k_r$  je zde pro jednoduchost uvažována jako nezávislá na počtu monomerních jednotek v příslušném řetězci.

Hodnoty parametrů včetně rychlostních konstant příslušných chemických reakcí modelu (2.33) jsou shrnuty v tab. 4.

Tabulka 4: Parametry modelu [22]

parametry	hodnota	jednotky
$k_b$	$1,67 \times 10^{-3}$	$s^{-1}$
$k_r$	$1,67 \times 10^{-2}$	$s^{-1}$
$k_p$	$2,52 \times 10^2$	$\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$
$k_g$	5	$\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$
$F_g^0$	$9 \times 10^{-3}$	$\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}$
$\varepsilon_g$	$1,66 \times 10^{-6}$	$s^{-1}$
$D_g$	$10^{-8}$	$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$
$D_M$	$10^{-8}$	$\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$

Významy tzv. koagulačních a fragmentačních jader  $a_{ij}$  a  $b_{ij}$  v rovnicích (2.23) byly vysvětleny v odstavci 2.3 této práce. Na tomto místě pouze dodejme, že jejich hodnoty vychází z Floryho-Stockmayerovy teorie. Ta předpokládá, že se během polymerizace netvoří žádné uzavřené struktury (cyklické řetězce) a že rychlost chemických reakcí je úměrná počtu aktivních míst, kde může docházet ke spojování řetězců. Obecně platí [8]

$$a_{i,j} = [(f-2)i+2][(f-2)j+2], \quad i, j \geq 1, \quad (2.24)$$

kde  $f$  udává počet aktivních vazebních míst. Pro molekulu fibrinu uvažujeme  $f = 4$ , čímž lze vztah (2.24) upravit do tvaru

$$a_{i,j} = 4(i+1)(j+1). \quad (2.25)$$

Podle článku [10] jsou koeficienty  $b_{i,j}$  voleny konstantní a platí pro ně

$$b_{i,j} = 2. \quad (2.26)$$

Dosazením (2.25) a (2.26) do soustavy rovnic (2.23) ji lze zjednodušit do podoby

$$\begin{aligned} \frac{dF_1}{dt} &= k_g F_g \theta - 8k_p F_1 \sum_{i=1}^{\infty} (i+1) F_i + 2k_b \sum_{i=1}^{\infty} F_{i+1} - k_r F_1, \\ \frac{dF_k}{dt} &= 2k_p \sum_{m=1}^{k-1} (m+1)(k-m+1) F_m F_{k-m} - 4k_p F_k \sum_{i=1}^{\infty} (i+1)(k+1) F_i + \\ &+ 2k_b \sum_{i=1}^{\infty} F_{k+i} - k_b \sum_{m=1}^{k-1} F_k - k_r F_k, \quad k \geq 2, \end{aligned} \quad (2.27)$$

čímž získáme pro popis polymerizace soustavu nekonečného počtu rovnic, jež pro další numerické řešení není vhodná, neboť i pro omezený počet rovnic (např. pro prvních 10 000 řetězců) by nároky na paměť a výpočetní výkon byly neúměrně vysoké, zejména v 2D a 3D úlohách. Využijme tedy pro zjednodušení systému (2.27) metodu momentů, jejíž princip byl popsán v odstavci 2.3.1. V tomto případě vycházíme z časové derivace momentu  $n$ -tého řádu, kterou lze v souladu s definicí (2.18) vyjádřit jako

$$\frac{dM_n}{dt} = \sum_{k=1}^{\infty} k^n \frac{dF_k}{dt}. \quad (2.28)$$

Omezíme-li se pouze na momenty nižších řádů (tj.  $n = 0, 1, 2$ ) a dosadíme-li za časovou derivaci řetězce  $F_k$  výše uvedené kinetické rovnice (2.27), lze pomocí několika matematických úprav převést soustavu nekonečných rovnic na soustavu tvořenou pouze třemi rovnicemi pro momenty  $M_0$ ,  $M_1$  a  $M_2$

$$\begin{aligned} \frac{dM_0}{dt} &= k_g F_g \theta - 2k_p (M_1 + M_0)^2 + k_b (M_1 - M_0) - k_r M_0, \\ \frac{dM_1}{dt} &= k_g F_g \theta - k_r M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} &= k_g F_g \theta + 4k_p (M_2 + M_1)^2 - \frac{k_b}{3} (M_3 - M_1) - k_r M_2. \end{aligned} \quad (2.29)$$

Pro úplnost je celý postup odvození vztahů (2.29) uveden v příloze A této práce.

Stejně jako je vývoj koncentrace  $F_k$  závislý na koncentraci delších řetězců v důsledku fragmentace, tak moment  $M_n$  je ovlivněn momentem vyššího řádu  $M_{n+1}$ . Konkrétně v našem případě je moment  $M_2$  závislý na hodnotě momentu  $M_3$ , proto soustava rovnic (2.29) není uzavřená a je nutno zvolit tzv. podmínku uzávěru. Autoři původní práce [9] vycházejí ze vztahů mezi momenty a jejich přirozenými omezeními, pro které platí

$$M_n \leq M_{n+1}, \quad (2.30)$$

a proto byla v souladu s článkem [10] zvolena podmínka uzávěru v následující jednoduché podobě

$$M_1 M_3 - M_2^2 = 0. \quad (2.31)$$

Tento vztah v mnoha případech aproximuje  $M_3$  velmi přesně, např. pro monodisperzní polymer, jehož molekuly jsou všechny stejně velké. S přihlédnutím k (2.31) pak rovnice (2.29) přejdou do tvaru

$$\begin{aligned} \frac{dM_0}{dt} &= k_g F_g \theta - 2k_p (M_1 + M_0)^2 + k_b (M_1 - M_0) - k_r M_0, \\ \frac{dM_1}{dt} &= k_g F_g \theta - k_r M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} &= k_g F_g \theta + 4k_p (M_2 + M_1)^2 - \frac{k_b}{3} \left( \frac{M_2^2}{M_1} - M_1 \right) - k_r M_2. \end{aligned} \quad (2.32)$$

Jelikož za klíčový ukazatel gelace fibrinu považujeme moment  $M_2$ , viz odstavec 2.3.1, lze po zohlednění podmínky uzávěru (2.31) a toho, že momenty  $M_1$  a  $M_2$  jsou na hodnotách momentu  $M_0$  nezávislé, přistoupit k vypuštění rovnice (2.32)<sub>1</sub>, čímž soustavu rovnic (2.32) zredukujeme pouze na dvě rovnice (2.32)<sub>2</sub> a (2.32)<sub>3</sub>. Doplněním reakčních částí obou zmíněných rovnic o vliv konvekce a difúze získáme model popisující časoprostorový vývoj momentů  $M_1$  a  $M_2$

$$\begin{aligned} \frac{\partial M_1}{\partial t} &= k_g F_g \theta - k_r M_1 + D_f \Delta M_1 - \nabla \cdot (b_p \mathbf{v} M_1), \\ \frac{\partial M_2}{\partial t} &= k_g F_g \theta + 4k_p (M_2 + M_1)^2 - \frac{k_b}{3} \left( \frac{M_2^2}{M_1} - M_1 \right) - k_r M_2 + \\ &+ D_f \Delta M_2 - \nabla \cdot (b_p \mathbf{v} M_2). \end{aligned} \quad (2.33)$$

Význam parametrů  $b_p$  a  $D_f$  u příslušných členů konvekce a difúze je vysvětlen níže. Analogickým způsobem lze rozšířit i rovnici fibrinogenu (2.22)

$$\frac{\partial F_g}{\partial t} = -k_g F_g \theta - \varepsilon_g (F_g - F_g^0) + D_g \Delta F_g - \nabla \cdot (\mathbf{v} F_g) \quad (2.34)$$

Obdobně jako v případě dvourovnicového modelu polymerizace v odstavci 2.2, je i uvedený třírovnicový model (2.33) a (2.34) propojen s modelem popisujícím koagulační kaskádu (2.1), především pak tvorbu trombinu  $\theta$  jako aktivátoru celého procesu polymerizace fibrinu. Souhrnný model srážení krve na bázi třírovnicového modelu polymerizace lze pak vyjádřit v podobě následující soustavy parciálních diferenciálních

rovníc

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} &= -k_d u + D_u \Delta u - \nabla \cdot (\mathbf{v}u), \\
 \frac{\partial \theta}{\partial t} &= k_u u + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \kappa_1 \theta - \gamma \theta \varphi + D_\theta \Delta \theta - \nabla \cdot (\mathbf{v}\theta), \\
 \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{C}\right) \left(1 + \frac{\varphi^2}{\varphi_0^2}\right) - \kappa_2 \varphi + D_\varphi \Delta \varphi - \nabla \cdot (\mathbf{v}\varphi), \\
 \frac{\partial F_g}{\partial t} &= -k_g F_g \theta - \varepsilon_g (F_g - F_g^0) + D_g \Delta F_g - \nabla \cdot (\mathbf{v}F_g), \\
 \frac{\partial M_1}{\partial t} &= k_g F_g \theta - k_r M_1 + D_f \Delta M_1 - \nabla \cdot (b_p \mathbf{v}M_1), \\
 \frac{\partial M_2}{\partial t} &= k_g F_g \theta + 4k_p (M_2 + M_1)^2 - \frac{k_b}{3} \left(\frac{M_2^2}{M_1} - M_1\right) - k_r M_2 + D_f \Delta M_2 - \nabla \cdot (b_p \mathbf{v}M_2).
 \end{aligned} \tag{2.35}$$

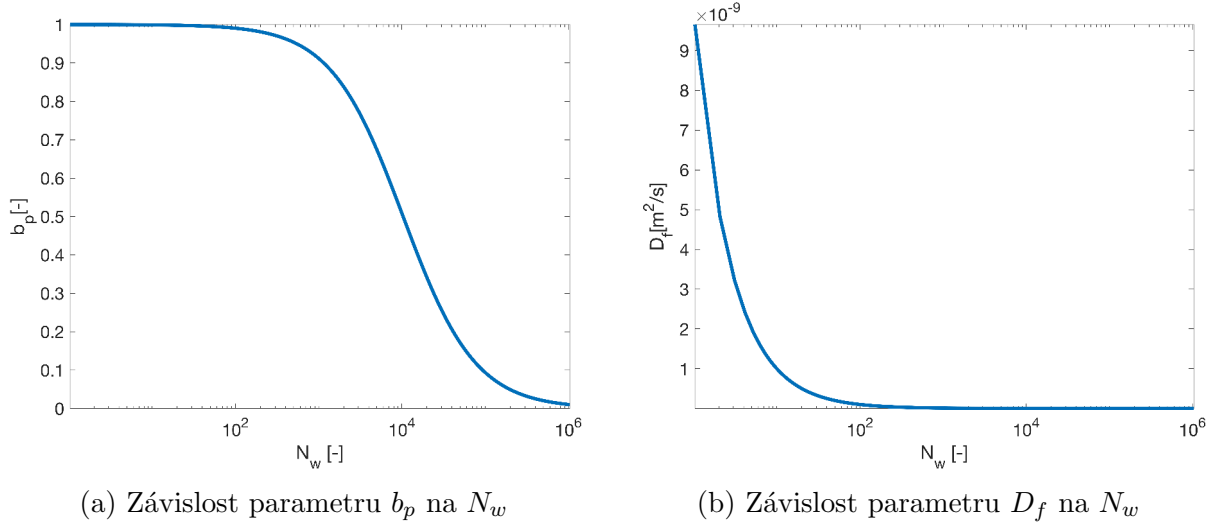
Analogicky k modelu (2.9) je i u modelu (2.35) vhodné omezit vliv konvekce a difúze u členů souvisejících s polymerizací fibrinu, tedy  $M_1$  a  $M_2$ , neboť se zvyšujícím se stupněm polymerizace a postupnou gelací fibrinu bude vznikající trombus vůči protékající krvi netečný. Tohoto docílíme proměnnými parametry  $b_p$  a  $D_f$ , které omezují vliv příslušných členů na pravé straně rovnic (2.35)<sub>5</sub> a (2.35)<sub>6</sub>. V souladu s původní prací [22] jsou oba koeficienty difúze a konvekce definovány jako funkce parametru  $N_w$ , který představuje hmotnostně střední molární hmotnost a je definován jako podíl momentů  $M_2$  a  $M_1$

$$N_w = \frac{M_2}{M_1}. \tag{2.36}$$

Konkrétně dle [22] jsou předpisy obou koeficientů  $b_f$  a  $D_f$ , jejichž průběhy jsou vykresleny na obr. 2.5, dány ve tvaru

$$\begin{aligned}
 b_p(N_w) &= \frac{1}{1 + \frac{N_w}{N_e}}, \\
 D_f(N_w) &= D_{M_2} \frac{1}{N_w} \frac{1}{1 + \frac{N_w}{N_e}} = D_{M_2} \frac{1}{N_w} b_p(N_w),
 \end{aligned} \tag{2.37}$$

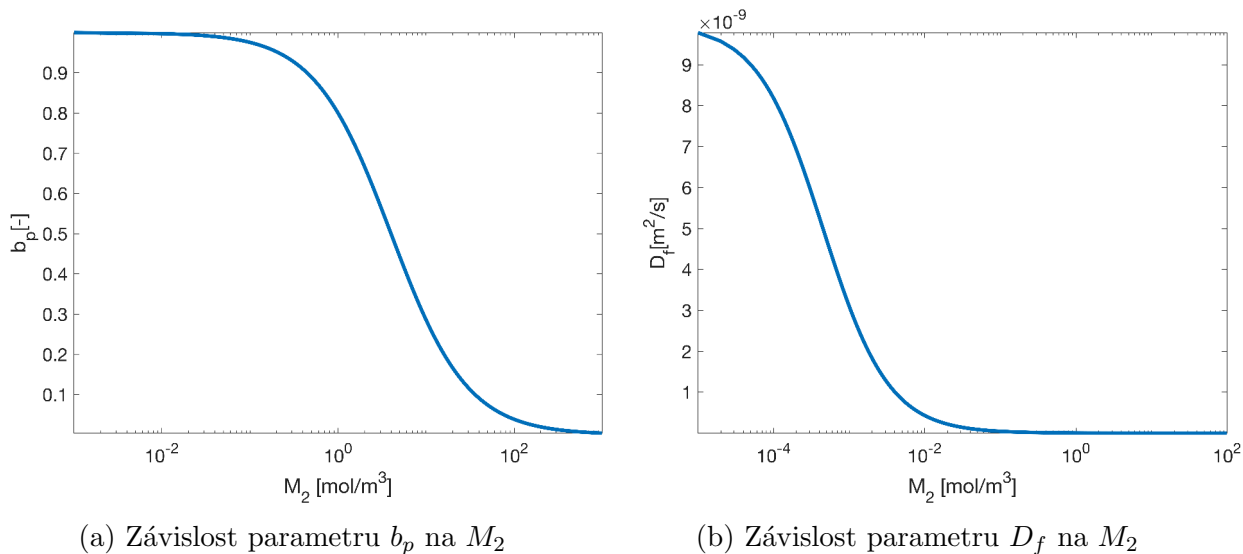
kde hodnota  $N_e = 10357$  byla spočtena na základě hodnot uvedených v původním článku [22].


 Obr. 2.5: Průběhy parametrů konvekce  $b_p$  a difúze  $D_f$ 

Při testování úloh srážení krve v různě složitých geometriích cév (viz kapitola 4) se ovšem závislost parametrů  $b_p$  a  $D_f$  na  $N_w$  ukázala být jako ne zcela vhodná. Jelikož je  $N_w$  definováno jako podíl momentů  $M_2$  a  $M_1$ , viz (2.36), měla tato veličina při numerickém řešení tendenci k výrazným hodnotovým výkyvům a způsobovala nežádoucí zkreslení numerických výsledků, zejména v případě dosažení bodu gelace. Z tohoto důvodu byly nové předpisy pro parametry  $b_p$  a  $D_f$  [13] navrženy tak, aby závisely pouze na momentu  $M_2$  jako indikátoru gelace fibrinu (viz obr. 2.6)

$$\begin{aligned}
 b_p(M_2) &= \left(1 + 25 \frac{M_2}{M_{2max}}\right)^{-1}, \\
 D_f(M_2) &= D_M \left(1 + \frac{M_2}{4,5 \times 10^{-6} M_{2max}}\right)^{-1},
 \end{aligned} \tag{2.38}$$

kde  $M_{2max} = 100 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-3}$  odpovídá hodnotě představující úplnou polymerizaci fibrinu, tj. stavu, kdy je již vytvořen nepropustný trombus.


 Obr. 2.6: Průběhy parametrů konvekce  $b_p$  a difúze  $D_f$ 

## 2.5 Proudění krve

Z hlediska matematiky je úloha srážení krve obecně popsána rovnicemi, jež jsou dle svého tvaru souhrnně označovány jako konvekčně-difúzně-reakční (*convection-diffusion-reaction*, CDR [7]). Konkrétně pro  $i$ -tou chemickou látku představující např. některý z koagulačních faktorů je příslušná CDR rovnice dána tvarem

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}c_i - D_i \nabla c_i) = R_i, \quad (2.39)$$

kde  $c_i$  je koncentrace této látky,  $D_i$  příslušný difúzní koeficient,  $\mathbf{v}$  je vektor rychlosti proudění krve a  $R_i$  je reakční část, která v sobě zahrnuje chemickou interakci zvolené látky s ostatními substancemi. Jak je z podoby obecně nelineární rovnice (2.39) patrné, je model srážení krve závislý na podobě proudového pole protékající krve, a to prostřednictvím konvektivního členu. Samotné proudění krve je v této práci modelováno jako laminární izotermické proudění nestlačitelné vazké kapaliny. Pokud bychom pro jednoduchost přijali v této práci předpoklad, že protékající krev není zpětně ovlivněna přítomností vznikající krevní sraženiny, lze její proudění matematicky popsat rovnicí kontinuity a Navierovými-Stokesovými rovnicemi ve tvaru [23]

$$\begin{aligned} \nabla \cdot \mathbf{v} &= 0, \\ \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} + \frac{1}{\rho} \nabla p &= \nu \Delta \mathbf{v}, \end{aligned} \quad (2.40)$$

kde  $\mathbf{v}$  je vektor rychlosti proudění krve, tlak je reprezentován veličinou  $p$ ,  $\rho$  označuje hustotu krve a  $\nu$  představuje její kinematickou viskozitu. Vztah mezi  $\nu$  a dynamickou viskozitou  $\eta$  je vyjádřen jako

$$\nu = \frac{\eta}{\rho}. \quad (2.41)$$

Pro potřeby této diplomové práce je krev uvažována jako newtonská kapalina, jejíž tokové parametry jsou uvedeny v tab. 5.

Tabulka 5: Uvažované parametry krve [13]

parametr	hodnota	jednotky
$\eta$	$3,45 \times 10^{-3}$	$\text{Pa} \cdot \text{s}$
$\rho$	1050	$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$

Z principu srážení krve in vivo je ovšem patrné, že utváří-li se trombus (v našem případě modelovaný jako fibrinová síť či gel), zcela jistě bude ovlivňovat protékající krev, zejména pak ve svém bezprostředním okolí. Pro zohlednění funkce trombu jako krevní zátky v rámci numerických simulací je proto nutné přistoupit k jistým modifikacím soustavy (2.40). Vyjdeme-li z předpokladu, že na trombus můžeme nahlížet jako na porézní médium, jehož propustnost bude klesat v průběhu hemokoagulace, viz např. [15, 22], lze využít vlastností tzv. Brinkmanova členu. Ten ve svém principu vychází z Darcyho zákona popisujícího ustálené laminární proudění porézním médiem a jeho připojením k rovnicím (2.40)<sub>2</sub> získáme tzv. modifikované Navierovy-Stokesovy rovnice

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla \mathbf{v} + \frac{1}{\rho} \nabla \cdot p = \nu \Delta \mathbf{v} - \nu \alpha_p \mathbf{v}, \quad (2.42)$$

kde  $\alpha_p [\text{m}^{-2}]$  je koeficient filtračního odporu, který je inverzní koeficientu permeability  $k [\text{m}^2]$  uváděného v rámci Darcyho zákona. Předpis pro filtrační odpor je v rámci této diplomové práce přejat z článku [22]

$$\alpha_p = \alpha_0 M_1^2 (1 - b_p), \quad (2.43)$$

kde konstanta  $\alpha_0 = 1,57 \times 10^{18} \text{ m}^4/\text{mol}^2$  je stanovena na základě charakteristického rozměru a objemu monomeru fibrinu a parametr  $b_p$  je dán vztahem (2.38)<sub>1</sub>.



### 3 Numerické řešení modelů hemokoagulace

V návaznosti na předchozí kapitolu je úloha hemokoagulace v této práci matematicky popsána soustavou parciálních diferenciálních rovnic (2.9), resp. (2.35). Jelikož jejich analytické řešení neumíme určit, budeme je hledat pouze numericky. Z tohoto důvodu je předmětem této kapitoly popis numerických metod využitých při modelování polymerizace fibrinu.

Z důvodu jednoduššího výkladu a lepší přehlednosti, zejména s ohledem na užití celé řady indexů, bude v následujících odstavcích postup pro prostorovou a časovou diskretizaci CDR rovnic ukázán pouze na příkladu jedné skalární rovnice popisující časoprostorový vývoj koncentrace  $c$  blíže nespecifikované chemické látky

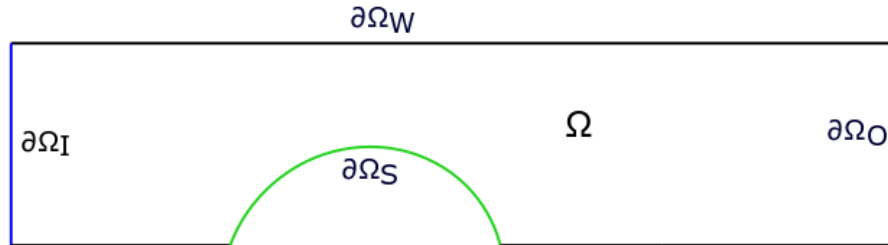
$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{v}c) - D\nabla \cdot (\nabla c) = R(c). \quad (3.1)$$

Omezíme-li se na 2D případ, lze předchozí rovnici přepsat do podoby

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(v_x c) + \frac{\partial}{\partial y}(v_y c) - D \left[ \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left( \frac{\partial c}{\partial y} \right) \right] = R(c), \quad (3.2)$$

kde  $v_x$  a  $v_y$  jsou složky vektoru rychlosti protékající krve ve směru os  $x$  a  $y$ .

Uvažujme pro  $T > 0$  časoprostorový válec  $\Omega_T = \Omega \times (0, T)$ , kde  $\Omega \in \mathbb{R}^2$  je dvojrozměrná výpočtová oblast s hranicí  $\partial\Omega$ , pro kterou platí  $\partial\Omega = \partial\Omega_I \cup \partial\Omega_O \cup \partial\Omega_W \cup \partial\Omega_S$ , viz obr. 3.1. Část hranice  $\partial\Omega_I$  představuje vstup, symbolem  $\partial\Omega_W$  jsou označeny nepoddajné a nepropustné stěny, výstup je reprezentován částí hranice  $\partial\Omega_O$  a část nepoddajné a nepropustné stěny, kde je předepsán stimul (trigger) hemokoagulace, je označen symbolem  $\partial\Omega_S$ . Barevné zvýraznění jednotlivých částí hranice  $\partial\Omega$  patrné na obr. 3.1 je pro lepší přehlednost použito i v následující kapitole 4 při formulování vybraných úloh kardiovaskulární biomechaniky.

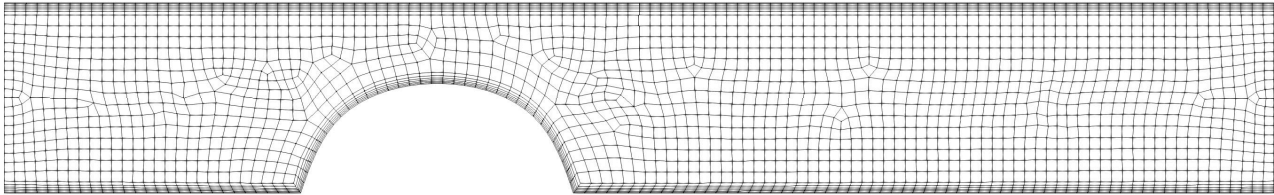


Obr. 3.1: Výpočtová oblast  $\Omega$  s hranicí  $\partial\Omega$

### 3.1 Prostorová diskretizace – metoda konečných objemů

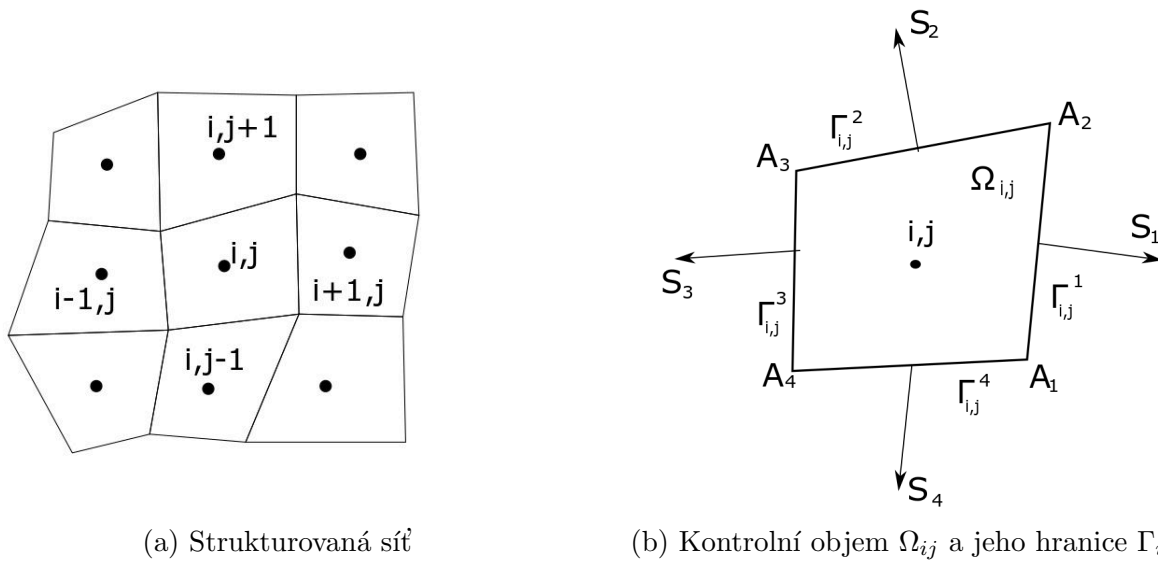
Metoda konečných objemů je jedním z efektivních nástrojů prostorové diskretizace využívaných převážně při numerickém řešení parciálních diferenciálních rovnic či jejich soustav, a to převážně díky svojí aplikovatelnosti na strukturované a nestrukturované sítě ve 2D a 3D oblastech.

Provedme tedy prostorovou diskretizaci rovnice (3.2) pomocí tzv. „cell-centered“ metody konečných objemů. V souladu s principy numerických metod rozdělíme oblast  $\Omega$  na konečný počet disjunktních podoblastí – obecných čtyřúhelníků s vrcholy  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  a  $A_4$ , např. tak, jak je znázorněno na obr. 3.2 (příklad nestrukturované výpočtové sítě). Tyto oblasti



Obr. 3.2: Nestrukturovaná výpočtová síť

nazýváme kontrolními objemy, které pro případ strukturované sítě označme symbolem  $\Omega_{i,j}$  (obr. 3.3). Další odvozování bude z důvodu jednoduššího výkladu a přehlednosti realizováno pro případ strukturované sítě, viz obr. 3.3.



(a) Strukturovaná síť

(b) Kontrolní objem  $\Omega_{i,j}$  a jeho hranice  $\Gamma_{i,j}$

Obr. 3.3: Strukturovaná síť a kontrolní objem

Zintegrujme nyní rovnici (3.2) přes každý kontrolní objem  $\Omega_{ij}$

$$\int_{\Omega_{ij}} \frac{\partial c}{\partial t} dS + \int_{\Omega_{ij}} \sum_{s=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_s} (v_s c) dS = D \int_{\Omega_{ij}} \sum_{s=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_s} \left( \frac{\partial c}{\partial x_s} \right) dS + \int_{\Omega_{ij}} R(c) dS. \quad (3.3)$$

Hodnotu neznámé koncentrace  $c_{ij}$  na kontrolním objemu  $\Omega_{ij}$  stanovíme pomocí integrálního průměru

$$c_{ij} = \frac{1}{|\Omega_{ij}|} \int_{\Omega_{ij}} c dS \Rightarrow \int_{\Omega_{ij}} c dS = |\Omega_{ij}| c_{ij}, \quad (3.4)$$

kde  $|\Omega_{ij}|$  je obsah buňky  $\Omega_{ij}$ . Vrátime-li se k rovnici (3.3), lze s uvážením (3.4) první člen na levé straně rovnice (3.3) a poslední člen na pravé straně tamtéž upravit na následující tvary

$$\int_{\Omega_{ij}} \frac{\partial c}{\partial t} dS \approx \frac{d}{dt} |\Omega_{ij}| c_{ij}, \quad \int_{\Omega_{ij}} R(c) dS \approx R(c) |\Omega_{ij}|. \quad (3.5)$$

Výraz představující konvekci lze pomocí Greenovy věty převést z plošného integrálu na křivkový

$$\int_{\Omega_{ij}} \frac{\partial}{\partial x} (v_x c) + \frac{\partial}{\partial y} (v_y c) dS = \oint_{\partial\Omega_{ij}} [(v_x c)^1 n_{ij} + (v_y c)^2 n_{ij}] dl, \quad (3.6)$$

kde  $^1 n_{ij}$ ,  $^2 n_{ij}$  jsou složky vnější normály k hranici  $\partial\Omega_{ij}$ . Výraz (3.6) vyjadřuje celkový tok hranicí  $\partial\Omega_{ij}$  buňky  $\Omega_{ij}$ . Pokud ho nahradíme součtem toků přes jednotlivé hrany  $\Gamma_{ij}^m$ ,  $m = 1 \dots 4$ , získáme

$$\oint_{\partial\Omega_{ij}} [(v_x c)^1 n_{ij} + (v_y c)^2 n_{ij}] dl = \sum_{m=1}^4 \int_{\Gamma_{ij}^m} [(v_x c)_m^x n_{ij}^m + (v_y c)_m^y n_{ij}^m] dl. \quad (3.7)$$

Aproximací toku skrze hranu  $\Gamma_{ij}^m$  dostaneme

$$\frac{1}{|\Gamma_{ij}^m|} \int_{\Gamma_{ij}^m} [(v_x c)_m^x n_{ij}^m + (v_y c)_m^y n_{ij}^m] dl \approx v_1^m c_m^x n_{ij}^m + v_2^m c_m^y n_{ij}^m, \quad (3.8)$$

kde  $|\Gamma_{ij}^m|$  je délka hrany  $\Gamma_{ij}^m$  a  $v_s^m$  s-tá složka vektoru rychlosti ve středu hrany  $\Gamma_{ij}^m$ . Celkový tok hranicí buňky  $\Omega_{ij}$  lze tedy psát jako

$$\sum_{m=1}^4 (v_1^m c_m^x n_{ij}^m + v_2^m c_m^y n_{ij}^m) |\Gamma_{ij}^m|. \quad (3.9)$$

Zadefinujeme-li normálový vektor k hraně  $\Gamma_{ij}^m$  jako  $\mathbf{S}_m = \mathbf{n}_{ij}^m | \Gamma_{ij}^m | = [x S_m, y S_m]^T$ , pak normálová rychlost na této hraně je dána vztahem

$$w_m = v_1^m x S_m + v_2^m y S_m. \quad (3.10)$$

Výraz (3.9) reprezentující celkový tok hranicí buňky pak s uvážením (3.10) přejde do podoby

$$\sum_{m=1}^4 (v_1^m c_m x n_{ij}^m + v_2^m c_m y n_{ij}^m) | \Gamma_{ij}^m | = \sum_{m=1}^4 w_m c_m. \quad (3.11)$$

Zabývejme se nyní zbývajícím difúzním členem

$$D \int_{\Omega_{ij}} \sum_{s=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_s} \left( \frac{\partial c}{\partial x_s} \right) dS = D \int_{\Omega_{ij}} \left[ \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left( \frac{\partial c}{\partial y} \right) \right] dS. \quad (3.12)$$

Pomocí Greenovy věty jej lze přepsat do podoby

$$D \int_{\partial \Omega_{ij}} \left[ \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial y} \left( \frac{\partial c}{\partial y} \right) \right] dS = D \oint_{\partial \Omega_{ij}} \left( \frac{\partial c}{\partial x} n_{i,j}^1 + \frac{\partial c}{\partial y} n_{i,j}^2 \right) dl. \quad (3.13)$$

Celkovou difúzi přes hranici  $\partial \Omega_{ij}$  můžeme opět nahradit součtem přes jednotlivé hrany  $\Gamma_{ij}^m$ , tudíž

$$D \oint_{\partial \Omega_{ij}} \left[ \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right) n_{i,j}^1 + \left( \frac{\partial c}{\partial y} \right) n_{i,j}^2 \right] dl = D \sum_{m=1}^4 \int_{\Gamma_{ij}^m} \left[ \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right) \Big|_m x n_{i,j}^m + \left( \frac{\partial c}{\partial y} \right) \Big|_m y n_{i,j}^m \right] dl. \quad (3.14)$$

Nakonec ještě aproximujme integrál pomocí derivace ve středu hrany  $\Gamma_{ij}^m$

$$D \sum_{m=1}^4 \int_{\Gamma_{ij}^m} \left[ \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right) \Big|_m x n_{i,j}^m + \left( \frac{\partial c}{\partial y} \right) \Big|_m y n_{i,j}^m \right] dl \approx D \sum_{m=1}^4 \left[ \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right) \Big|_m x n_{i,j}^m + \left( \frac{\partial c}{\partial y} \right) \Big|_m y n_{i,j}^m \right] | \Gamma_{ij}^m |. \quad (3.15)$$

Prostorová diskretizace pomocí „cell-centered“ metody konečných objemů pro jednu CDR parciální diferenciální rovnici (3.1) pak přejde do podoby

$$\frac{d}{dt} (c_{ij}) = R(c_{ij}) - \frac{1}{|\Omega_{ij}|} \sum_{m=1}^4 (w_m c_m) + \frac{D}{|\Omega_{ij}|} \sum_{m=1}^4 \left[ \left( \frac{\partial c}{\partial x} \right) \Big|_m x S_m + \left( \frac{\partial c}{\partial y} \right) \Big|_m y S_m \right]. \quad (3.16)$$

### 3.1.1 Numerická aproximace difúzního členu

Pro výpočet difúzního členu v rovnici (3.16) diskretizované ve smyslu metody konečných objemů potřebujeme určit hodnoty derivací  $\left(\frac{\partial c}{\partial x}\right)_m$  a  $\left(\frac{\partial c}{\partial y}\right)_m$  na hraně  $\Gamma_{ij}^m$ . V rámci tohoto odstavce se pokusíme naznačit postup jejich stanovení.

Mějme primární buňku  $\Omega_{ij}$ , která s buňkou  $\Omega_{i,j+1}$  sdílí hranu  $\Gamma_{ij}^m$  viz obr. 3.4. Výpočet zmíněných derivací na hranici  $\Gamma_{ij}^m$  je zde proveden centrálně s druhým řádem přesnosti za použití tzv. duálních buněk. Pro aproximaci např. derivace  $\left(\frac{\partial c}{\partial x}\right)_1$  na hranici  $\Gamma_{ij}^1$ , která dle obr. 3.4 odpovídá duální buňce  $\Omega_{i+1/2,j}$  se středem v bodě  $(i+1/2, j)$ , použijeme větu o střední hodnotě a Greenovu větu

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial c}{\partial x}\right)_{i+1/2,j} &\approx \frac{1}{|\Omega_{i+1/2,j}|} \int_{\Omega_{i+1/2,j}} \frac{\partial c}{\partial x} dS = \frac{1}{|\Omega_{i+1/2,j}|} \oint_{\partial\Omega_{i+1/2,j}} c \, {}^x n_{i+1/2,j}^k dl = \\ &= \frac{1}{|\Omega_{i+1/2,j}|} \sum_{k=1}^4 \int_{\Gamma_{i+1/2,j}^k} c_k \, {}^x n_{i+1/2,j}^k dl \approx \frac{1}{|\Omega_{i+1/2,j}|} \sum_{k=1}^4 \bar{c}_k \, {}^x n_{i+1/2,j}^k |\Gamma_{i+1/2,j}^k| = \\ &= \frac{1}{|\Omega_{i+1/2,j}|} \sum_{k=1}^4 \bar{c}_k \Delta y_k, \end{aligned} \quad (3.17)$$

přičemž  $|\Omega_{i+1/2,j}|$  je obsah duální buňky,  $|\Gamma_{i+1/2,j}^k|$  je délka  $k$ -té hrany duální buňky a  $\bar{c}_k$  je hodnota koncentrace ve středu zmíněné hrany, viz dále. Pro odvození (3.17) bylo využito vlastnosti  ${}^x n_{i+1/2,j}^k |\Gamma_{i+1/2,j}^k| = \Delta y_k$ , kde pro  $k = 1, \dots, 4$  platí

$$\begin{aligned} \Delta y_1 &= y_{i+1,j} - y_{i+1/2,j-1/2}, & \Delta y_2 &= y_{i+1/2,j+1/2} - y_{i+1,j}, \\ \Delta y_3 &= y_{i,j} - y_{i+1/2,j+1/2}, & \Delta y_4 &= y_{i+1/2,j-1/2} - y_{i,j} \end{aligned} \quad (3.18)$$

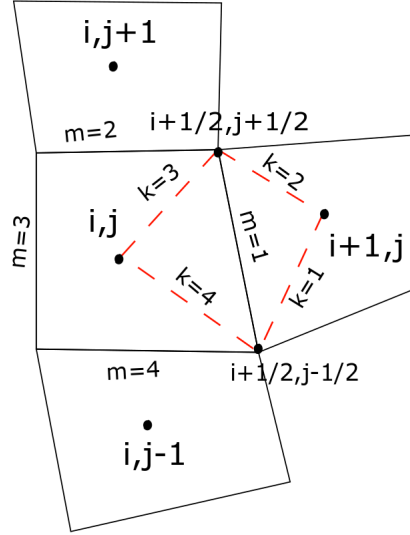
a např.  $y_{i,j}$  představuje  $y$ -ovou souřadnici bodu  $(i, j)$ .

Analogicky můžeme psát

$$\left(\frac{\partial c}{\partial y}\right)_{i+1/2,j} \approx -\frac{1}{|\Omega_{i+1/2,j}|} \sum_{k=1}^4 \bar{c}_k \Delta x_k. \quad (3.19)$$

Hodnoty koncentrace  $\bar{c}_k$  získáme jako aritmetický průměr hodnot v uzlech duální buňky náležící příslušné hraně  $\Gamma_{ij}^m$

$$\begin{aligned} \bar{c}_1 &= \frac{1}{2}(c_{i+1,j} + c_{i+1/2,j-1/2}), & \bar{c}_2 &= \frac{1}{2}(c_{i+1,j} + c_{i+1/2,j+1/2}), \\ \bar{c}_3 &= \frac{1}{2}(c_{i,j} + c_{i+1/2,j+1/2}), & \bar{c}_4 &= \frac{1}{2}(c_{i,j} + c_{i+1/2,j-1/2}), \end{aligned} \quad (3.20)$$



Obr. 3.4: Duální buňka (vyznačena přerušovanou čarou)  $\Omega_{i+1/2,j}$  na hraně  $\Gamma_{ij}^{m=1}$  k primární buňce  $\Omega_{ij}$

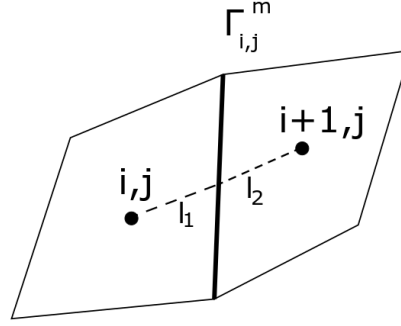
kde hodnoty v uzlech určíme jako průměry ze středu primárních buněk, např. dle obr. 3.4

$$c_{i+1/2,j+1/2} = \frac{1}{4}(c_{ij} + c_{i+1,j} + c_{i,j+1} + c_{i+1,j+1}). \quad (3.21)$$

### 3.1.2 Numerická aproximace konvektivního členu

V rámci tohoto odstavce si přiblížíme způsob výpočtu konvektivního členu uvedeného v rovnici (3.16). Mějme dva konečné objemy  $\Omega_{ij}$  a  $\Omega_{i,j+1}$  se společnou hranou  $\Gamma_{ij}^m$ , viz obr. 3.5. Výpočet konvektivního toku touto hranou lze v souladu s (3.11) provést několika způsoby s různými řády přesnosti. Na základě dříve provedených testovacích výpočtů, které v případě CDR rovnic byly často zatíženy numerickými oscilacemi, bylo v této práci přistoupeno k aplikaci upwind schématu 1. řádu přesnosti

$$(w_m c_m)_{i+\frac{1}{2},j} \approx \begin{cases} w_m c_{ij} & \text{pro } w_m \geq 0, \\ w_m c_{i+1,j} & \text{pro } w_m < 0. \end{cases}$$


 Obr. 3.5: Výpočet toku přes hranu  $\Gamma_{ij}^m$ 

Zavedeme-li veličiny

$$w_m^+ = \max(w_m, 0), \quad w_m^- = \min(w_m, 0), \quad (3.22)$$

můžeme tok hranou zapsat v podobě tzv. zobecněného upwind schématu s 1. řádem přesnosti

$$(w_m c_m)_{i+\frac{1}{2},j} \approx w_m^+ c_{ij} + w_m^- c_{i+1,j}. \quad (3.23)$$

V odborné literatuře se lze rovněž setkat se zápisem v následujícím tvaru

$$(w_m c_m)_{i+\frac{1}{2},j} \approx \frac{1}{2} w_m (c_{i,j} + c_{i+1,j}) - \frac{1}{2} \beta |w_m| (c_{i+1,j} - c_{i,j}), \quad (3.24)$$

kde volbou parametru  $\beta$  můžeme ovlivnit řád zvoleného schématu. Zobecněné upwind schéma získáme pro  $\beta = 1$ .

Zde je třeba poznamenat, že složky vektoru rychlosti jsou v této práci známy pouze ve střezech primárních buněk. Hodnoty normálové rychlosti na hraně buňky jsou proto vypočteny pomocí známých hodnot ve střezech buněk náležejících příslušné hraně. V této práci byla hodnota normálové rychlosti na hraně určena pomocí vážené interpolace, která zohledňuje vzdálenost středů buněk od hrany, a tedy nepoměrnou velikost sousedních buněk, která může být způsobena diskretizací sítě hlavně v oblasti mezní vrstvy.

Připomeňme vztah pro normálovou rychlost  $w_m$  na hraně  $\Gamma_{ij}^m$

$$w_m = v_x^m x S_m + v_y^m y S_m. \quad (3.25)$$

Složky rychlosti  $v_x^m$  a  $v_y^m$  na hraně  $\Gamma_{ij}^m$  byly určeny pomocí vážené interpolace jako

$$v_x^m = \frac{\frac{v_{i,j}^2}{l_1} + \frac{v_{i+1,j}^2}{l_2}}{\frac{1}{l_1} + \frac{1}{l_2}} = \frac{v_{i,j}^1 l_2 + v_{i+1,j}^1 l_1}{l_1 + l_2},$$

$$v_y^m = \frac{\frac{v_{i,j}^2}{l_1} + \frac{v_{i+1,j}^2}{l_2}}{\frac{1}{l_1} + \frac{1}{l_2}} = \frac{v_{i,j}^2 l_2 + v_{i+1,j}^2 l_1}{l_1 + l_2},$$
(3.26)

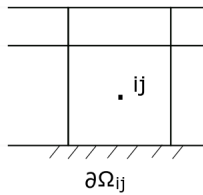
kde  $l_1$  a  $l_2$  jsou vzdálenosti středů buněk  $\Omega_{i,j}$  a  $\Omega_{i+1,j}$  od středu hrany  $\Gamma_{ij}^m$  a  $v_{i,j}^1$ ,  $v_{i+1,j}^1$ , resp.  $v_{i,j}^2$ ,  $v_{i+1,j}^2$  jsou složky rychlosti ve směru osy  $x$ , resp.  $y$  ve středech příslušných buněk, viz obr. 3.5.

### 3.1.3 Numerická aproximace na hranici

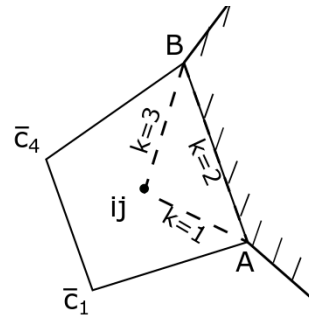
Pro určení neznámých hodnot koncentrace na hranici  $\partial\Omega_{ij}$  kontrolního objemu  $\Omega_{ij}$  (obr. 3.6a) byla pro potřeby této práce použita na hranici extrapolace s prvním řádem přesnosti.

$$c|_{\partial\Omega_{ij}} = c_{ij}. \quad (3.27)$$

Konvektivní člen na hranici, kde jsou předepsány nepoddajné a nepropustné stěny, není třeba v rovnicích uvažovat, jelikož se neprojeví z důvodu neskluzové okrajové podmínky (nulové rychlosti na stěnách).



(a) Extrapolace na hranici  $\partial\Omega_{ij}$



(b) Duální buňka (vyznačena přerušovaně) na hranici  $\partial\Omega_{ij}$

Obr. 3.6: Příklad hraničních kontrolních objemů  $\Omega_{ij}$

Výpočet derivací difúzního členu na hranici byl proveden pomocí duální buňky, obdobně jako v odstavci 3.1.1. Duální buňka je na hranici tvořena pouze třemi hranami, viz obr. 3.6b, proto



$$\left(\frac{\partial c}{\partial x}\right)_{i+1/2,j} \approx \frac{1}{|\Omega_{i+1/2,j}^\Delta|} (\bar{c}_1 \Delta y_1 + \bar{c}_{AB} \Delta y_{AB} + \bar{c}_4 \Delta y_4), \quad (3.28)$$

kde hodnoty  $\bar{c}_1$  a  $\bar{c}_4$  jsou určeny v (3.20) a  $\Delta y_1$  a  $\Delta y_4$  v (3.18), koncentrace  $\bar{c}_{AB}$  a délka hrany  $\Delta y_{AB}$  odpovídají příslušným veličinám spočteným na hraně AB. Obdobně platí

$$\left(\frac{\partial c}{\partial y}\right)_{i+1/2,j} \approx -\frac{1}{|\Omega_{i+1/2,j}^\Delta|} (\bar{c}_1 \Delta x_1 + \bar{c}_{AB} \Delta x_{AB} + \bar{c}_4 \Delta x_4). \quad (3.29)$$

### 3.2 Časová diskretizace

V souladu s dříve zavedeným časoprostorovým válcem  $\Omega_T$  byl zmíněn časový interval  $(0, T)$ ,  $T > 0$ , který je zde za účelem časové diskretizace rovnice (3.16) rovnoměrně rozdělen  $0 < t^1 < t^2 < \dots < T$  s časovým krokem  $\Delta t = t^{n+1} - t^n$ . Dále označme symbolem  $c_{ij}^n$  aproximaci koncentrace  $c_{ij}(t^n)$  v čase  $t^n$  tak, že aplikací explicitní Eulerovy dopředné metody na rovnici (3.16) nám tato rovnice diskretizovaná ve smyslu „cell-centered“ metody konečných objemů přejde do následujícího tvaru:

$$c_{ij}^{n+1} = c_{ij}^n + \Delta t \left[ R(c_{ij}^n) - \frac{1}{|\Omega_{ij}|} \mathcal{F}_k(c_{ij}^n) + \frac{D}{|\Omega_{ij}|} \mathcal{F}_d(c_{ij}^n) \right], \quad (3.30)$$

kde  $\mathcal{F}_k(c_{ij}^n)$ , resp.  $\mathcal{F}_d(c_{ij}^n)$  označují numerické aproximace konvektivního, resp. difúzního členu na kontrolním objemu  $\Omega_{ij}$ , které byly podrobně popsány v odstavcích 3.1.1 a 3.1.2.

Na závěr zde poznamenejme, že výše popsáný princip numerického řešení parciální diferenciální CDR rovnice pro koncentraci  $c$  blíže nespecifikované chemické látky byl v rámci předložené diplomové práce rozšířen pro soustavu CDR rovnic v souladu s matematickými modely hemokoagulace popsány v kapitole 2. Výpočetní algoritmus na bázi rovnice (3.30) byl implementován v programovacím prostředí softwaru MATLAB a verifikován pomocí výsledků, které byly získány pomocí komerčního softwaru Ansys Fluent, viz odstavec 4.2. Postup řešení modelů hemokoagulace v případě softwaru Ansys Fluent je nastíněn v následujícím odstavci této kapitoly.

### 3.3 Implementace modelů hemokoagulace v prostředí softwaru Ansys Fluent

Jak bylo zmíněno výše, byly v prostředí softwaru Ansys Fluent implementovány dva matematické modely popisující srážení krve (2.9) a (2.35). Přestože je tento program určen primárně pro řešení úloh proudění stlačitelných a nestlačitelných tekutin, jeho programovací rozhraní umožňuje uživateli nadefinovat vlastní programové moduly pomocí

tzv. *user-defined functions* (UDFs) a rozšířit klasický model proudění o určitý počet transportních rovnic (*user-defined scalar*, UDS), a to včetně zde uvažovaných rovnic typu CDR. Formou UDS lze konkrétně implementovat rovnice v následujícím tvaru [1]

$$\frac{\partial \rho c}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v} c) = D \Delta c + R(c), \quad (3.31)$$

kde  $\rho$  je hustota transportní tekutiny (zde krve) a  $\mathbf{v}$  je vektor rychlosti jejího proudění. Význam ostatních veličin v (3.31) je analogický k veličinám uvedeným v rovnici (2.39). Zároveň je vhodné na tomto místě poznamenat, že vzhledem k přítomnosti hustoty v (3.31) je nutné před samotnou implementací vlastních CDR rovnic v prostředí programu Ansys Fluent provést rozměrovou analýzu všech konstant a parametrů vyskytujících se v konvektivních, difúzních a reakčních členech.

S odkazem na manuál softwaru Ansys Fluent [1] byla implementace modelů hemokoagulace (2.9) a (2.35) realizována především formou zdrojových členů, v rámci kterých byly definovány reakční členy příslušných modelů. Toho bylo docíleno výše zmíněnými programovými UDF moduly, psanými v programovacím jazyce C. V rámci této diplomové práce vznikly dva tyto moduly pojmenované po autorech obou uvažovaných modelů srážení krve – *UDF\_Seo.c* a *UDF\_Rukhlenko.c*. Oba programové moduly jsou součástí přílohy této práce.

Vzhledem k tomu, že implementace CDR rovnic v programu Ansys Fluent není spjata pouze s předepsáním reakčních členů, ale vyžaduje i dodefinování celé řady dalších funkcí (např. okrajových podmínek pro trigger či rychlost toku krve), je zde dále uveden přehled jednotlivých funkcí, které bylo nutné doprogramovat a jsou součástí zmíněných UDF modulů.

- *inlet\_x\_velocity*  
funkce pro předepsání parabolického rychlostního profilu na vstupu výpočtové oblasti (předpoklad ustáleného proudění);
- *stimulace\_boundary*  
definování okrajové podmínky pro stimul (trigger) procesu hemokoagulace, viz obr. 4.8;
- *DELTA\_T\_mydeltat*  
definování proměnného časového kroku v závislosti na koncentraci  $c_m$  nebo  $M_2$  (adaptace časového kroku je nutná především po dosažení bodu gelace, kdy polymerizace uvnitř výpočtové oblasti začne probíhat velice rychle);
- *DEF\_flux\_M2*, *DEF\_flux\_cm*  
výpočet a aplikace proměnného parametru  $b_p$  u konvektivního členu v polymerizačních rovnicích, viz obr. 2.1 a obr. 2.6;

- *DEF\_diff\_M2, DEF\_diff\_cm*  
výpočet a aplikace proměnného parametru  $D_f$  u difúzního členu v polymerizačních rovnicích, viz obr. 2.1 a obr. 2.6;
- *AT\_END\_hodnota\_M2, AT\_END\_hodnota\_cm*  
kontrola dosažení bodu gelace u veličin  $M_2$  a  $c_m$  na konci časového kroku, více viz odstavec 4.1;
- *ADJ\_hodnota\_M2, ADJ\_hodnota\_cm*  
kontrola dosažení bodu gelace u veličin  $M_2$  a  $c_m$  na začátku časového kroku po implementaci okrajových podmínek, více viz odstavec 4.1;
- *source\_uds\_k*,  $k = 0, 1, \dots, n - 1$ , kde  $n$  je počet CDR rovnic v modelu hemokoagulace  
definice zdrojových (reakčních) členů jednotlivých CDR rovnic a jejich derivací, které jsou nezbytné pro jejich numerické řešení v programu Ansys Fluent;
- *momentum\_x, momentum\_y*  
definice Brinkmanova členu a jeho derivace.

## 4 Vybrané úlohy kardiovaskulární biomechaniky

Kardiovaskulární biomechanika řeší úlohy týkající se srdce a cévního systému. Předmětem zájmu tohoto vědního oboru je mimo jiné predikce patologických stavů v součinnosti se známými klinickými poznatky, posouzení možných rizik např. ruptur aterosklerotických plátů či optimalizace lékařských zákroků s ohledem na zdravotní stav pacienta.

Matematické modely využívané v úlohách kardiovaskulární biomechaniky můžeme rozdělit do dvou velkých skupin – na diagnostické a prediktivní [12]. Diagnostické matematické modely hledají určité charakteristiky kardiovaskulárního systému. Do této skupiny řadíme např. určení rozložení tlakového a rychlostního pole v cévním systému nebo stanovení napjatosti srdce při určitém fyziologickém stavu. Naopak prediktivní modely se snaží předvídat, jak se bude systém dále vyvíjet. Patří sem např. modely pro posouzení rizik ruptury cévních výdutí či modely srážení krve.

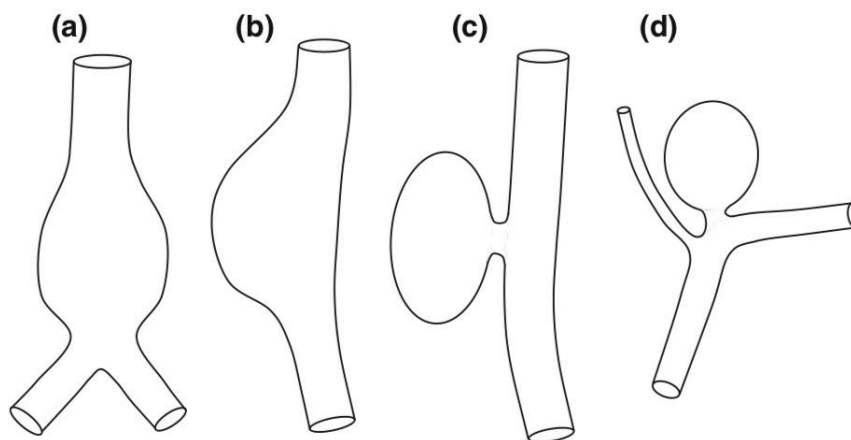
Složitost matematickým modelů se různí v závislosti na modelované úloze a zvolené míře zjednodušení. Obecně však, podobně jako u jiných úloh biomechaniky, platí, že komplexní modely vyžadují pro své řešení delší výpočetní čas a zpravidla také určení velkého počtu konstant potřebných pro výpočet. Na druhou je-li zvolený model příliš jednoduchý, nemusí plně postihovat všechny biologicky významné rysy dané biomechanické úlohy.

V rámci této diplomové práce byly zvoleny oba typy přístupů pro popis procesu polymerizace fibrinu, a to jednak pomocí jednoduchého dvourovnicového modelu (odstavec 2.2) a jednak prostřednictvím komplexnějšího třírovnicového modelu (odstavec 2.4). Pro posouzení použití těchto dvou modelů jsou zde pro potřeby této práce uvažovány tři nejčastější typy úloh, kde ke vzniku krevních sraženin obvykle dochází. Tyto tři úlohy jsou zvoleny tak, aby bylo možné posoudit výhody a nevýhody obou zmíněných modelů polymerizace a stanovit tak jejich použitelnost např. v reálných geometriích cév.

Popíšme nyní v následujících odstavcích zmíněné úlohy kardiovaskulární biomechaniky, kterými se budeme dále podrobněji zabývat.

### Aneurysma

Aneurysma neboli výduť je rozšíření oslabené cévní stěny, jejíž prasknutí (ruptura) může být ve většině případů smrtelné. Rozlišujeme převážně dva druhy aneurysmatu – vřetenovité (fusiformní), které se objevuje v oblasti břišní aorty nebo krčních tepen, a aneurysma vakovité (sakulární), jež vzniká především u mozkových cév, viz obr. 4.1.



Obr. 4.1: Aneurysma větvenovitá (a,b) a vakovitá (c,d), převzato z [12]

Vznik aneurysmatu může být podmíněn jak geneticky, např. v důsledku Marfanova nebo Ehlers-Danlosova syndromu, které jsou spojovány s onemocněním pojivové tkáně, tak i faktory jako je vysoký krevní tlak či kouření. Další vývoj a růst aneurysmatu je doprovázen oslabením cévní stěny v důsledku ztráty její elastické složky – elastinu<sup>3</sup>.

S ohledem na abnormální geometrii většiny aneurysmat (obr. 4.1), je jejich přítomnost v krevním řečišti často doprovázena vznikem tzv. intraluminálního<sup>4</sup> trombu (*Intra-Luminal Thrombus – ILT*), který jak biochemicky, tak biomechanicky významnou měrou ovlivňuje další vývoj aneurysmatu. Z pohledu biomechaniky je to především význam krycí, neboť jistým způsobem přítomnost trombu napomáhá oslabené cévní stěně tlumit nárazy od protékající krve, zejména v případě aortálních aneurysmat. Co se týče vlivu chemických látek na vývoj intraluminálního trombu včetně samotného mechanismu jeho vzniku, jsou i v současnosti tyto oblasti biologie člověka z velké části neprobádané, jak ukazuje např. studie citebias.

### Výpočtová oblast

Pro řešení úlohy aneurysmatu byla v programu Ansys Workbench vytvořena a diskretizována oblast znázorněná na obr. 4.2. S ohledem na předpokládaný princip vzniku intraluminálních trombů u větvenovitých aneurysmat, který je spjat především se stagnací krve, je v námi uvažované úloze poloha stimulu (triggeru) koagulace zvolena na stěnách výdutě, viz zeleně vyznačená hranice  $\partial\Omega_S$  na obr. 4.2. Ostatní barevně zvýrazněné hranice představují vstup  $\partial\Omega_I$  (modře) a výstup  $\partial\Omega_O$  (červeně) v souladu se značením uvedeným v odstavci 3.1 na obr. 3.2.

<sup>3</sup>vláknitá bílkovina, složka vaziva

<sup>4</sup>uvnitř lumen (průsvitu) cévy

Vzhledem k tomu, že pro numerickou simulaci srážení krve je vyžadována znalost rychlostního pole, je v rámci této úlohy přistoupeno k jistému zjednodušení. Konkrétně je zde přijat předpoklad ustáleného toku krve, který byl pro potřeby této diplomové práce stanoven prostřednictvím programu Ansys Fluent. Pro získání rozložení rychlosti znázorněného na obr. 4.3 byly předepsány následující okrajové podmínky:

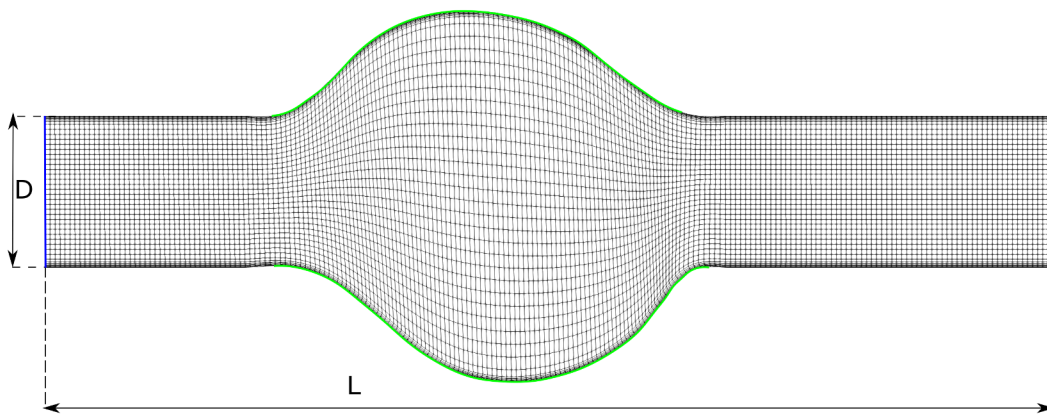
- nepoddajné a nepropustné stěny  $\partial\Omega_W \cup \partial\Omega_S$  – neskluzová podmínka (nulová rychlost),
- výstup  $\partial\Omega_O$  – konstantní hodnota tlaku  $p_{out}$ ,
- vstup  $\partial\Omega_I$  – plně vyvinutý parabolický rychlostní profil se složkami vektoru rychlosti ve směru os  $x$  a  $y$

$$\begin{aligned} v_x(y) &= u_{st} \left( 1 - \frac{y^2}{R^2} \right), \\ v_y(y) &= 0, \end{aligned} \tag{4.1}$$

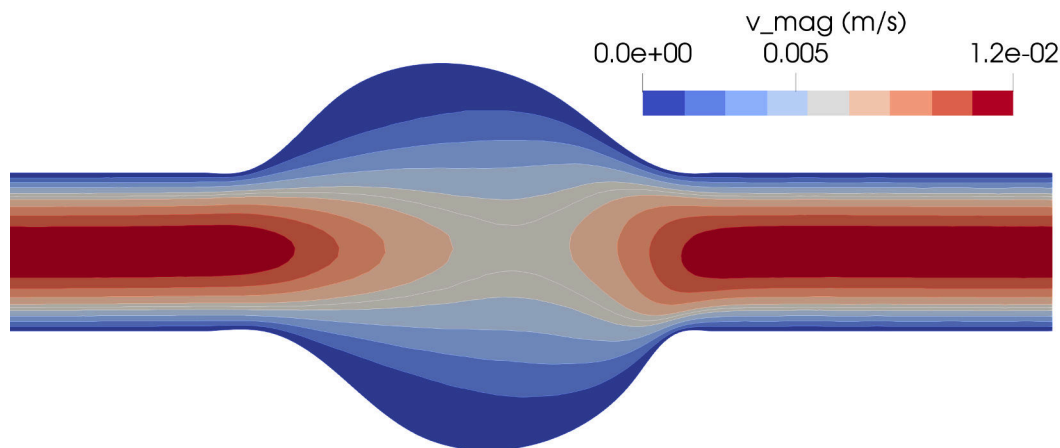
kde  $u_{st}$  je průměrná rychlost,  $y$  je vzdálenost od střednice cévy a  $R$  je poloměr cévy. Rozměry zvolené výpočtové oblasti včetně hodnot tokových veličin předepsaných na vstupu a výstupu jsou uvedeny v tab. 6.

Tabulka 6: Parametry úlohy aneurysmatu

parametr	hodnota	jednotky
$L$	0,04	m
$D = 2R$	0,006	m
$v_{st}$	$6 \times 10^{-3}$	$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$
$p_{out}$	12 000	Pa
počet elementů sítě	8856	-



Obr. 4.2: Výpočtová oblast – zeleně je vyznačena oblast působení stimulu (triggeru  $u$ ), modře vstup a červeně výstup



Obr. 4.3: Rozložení rychlosti ustáleného proudění krve v rámci modelu aneurysmatu

## Mozkové aneurysma

Tento typ cévní výdutě má obvykle podobu tenkostěnné vypoukliny mozkové cévy, která se nachází na povrchu mozku a zajišťuje jeho okysličení. Riziko prasknutí aneurysmatu, které se považuje za nejčastější příčinou subarachnoidálního (mozkového) krvácení, je nízké, ovšem jeho dopady na zdravotní stav pacienta bývají o to závažnější. Přesná příčina vzniku a ruptury mozkového aneurysmatu zůstává stále nejasná, většinou se jedná o kombinaci vícero faktorů, např. fyziologických a hemodynamických [19]. Vzhledem k obtížné přístupnosti a vysokým operačním rizikům je nejběžnější způsob lékařského ošetření mozkových aneurysmat založen na zavedení kovové spirály (*coil*), která v daném místě vyvolá tvorbu krevní sraženiny, čímž dojde k vyplnění a stabilizaci výdutě. Spirála může být navíc doplněna stentem<sup>5</sup>, který brání jejímu vniknutí do mozkové cévy.

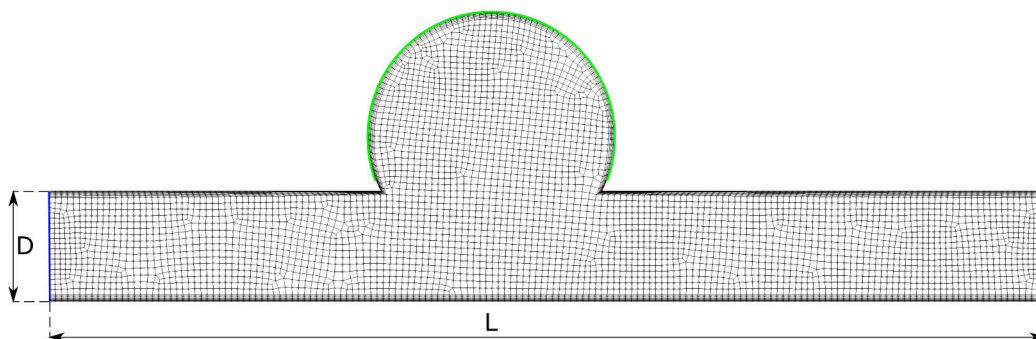
## Výpočtová oblast

Úloha mozkového aneurysmatu byla řešena pro idealizovanou 2D geometrii s výpočtovou sítí znázorněnou na obr. 4.4. Barevně zvýrazněné hranice odpovídají dříve zavedenému značení u obr. 3.1. Stejně jako v předchozím případě i pro tento model uvažujeme proudění krve ustáleného charakteru (obr. 4.5), které bylo spočteno pomocí programu Ansys Fluent pro okrajové podmínky totožné jako v případě aneurysmatu výše. Oproti předchozí úloze je zde proudové pole uvažovaného mozkového aneurysmatu charakterizováno výraznou recirkulační zónou v oblasti mozkové výdutě, viz detailní pohled na obr. 4.5. Uvažované parametry modelu a úlohy jsou shrnuty v tab. 7.

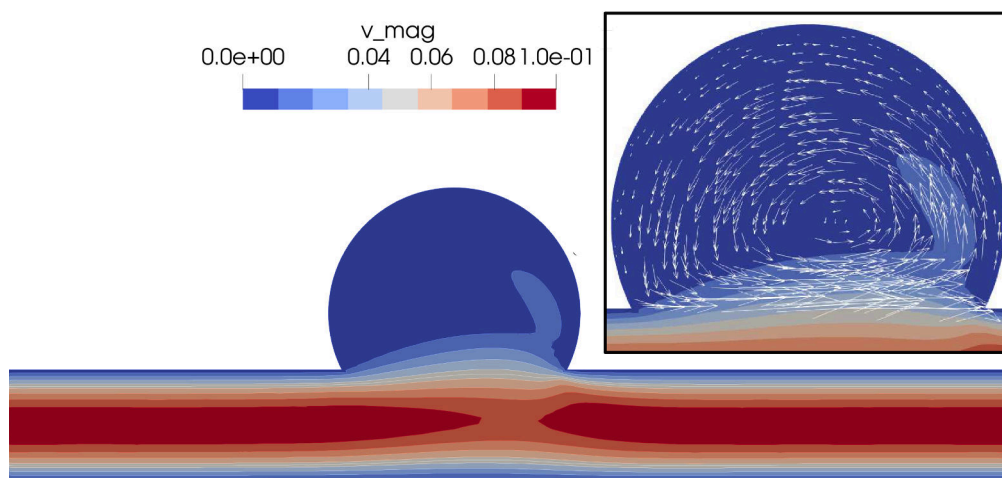
<sup>5</sup>zdravotnický prostředek udržující průchodnost cévy

Tabulka 7: Parametry úlohy mozkového aneurysmatu

parametr	hodnota	jednotky
$L$	0,018	m
$D = 2R$	0,002	m
$v_{st}$	0,05	$\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$
$p_{out}$	12 000	Pa
počet elementů sítě	5851	-



Obr. 4.4: Výpočtová oblast (barevné označení hranic je analogické k úloze aneurysmatu)



Obr. 4.5: Rozložení rychlosti ustáleného proudění krve v rámci modelu mozkového aneurysmatu s detailním pohledem na podobu rychlostního pole uvnitř výdutě

## Stenóza

Stenóza je patologické zúžení průsvitu cévy, které vzniká v důsledku hromadění a usazování tukových látek ve stěně cévy (ateroskleróza). V rané fázi onemocnění se tyto látky ukládají ve vnitřní vrstvě cévy (tunica intima), čímž může docházet k jejímu patologickému zbytnění. V dalším stádiu se z usazených tukových látek, určitých buněk (makrofágů) a dalších látek



utváří tzv. aterosklerotický plát. Ten v počáteční fázi není nikterak výrazný, díky čemuž zůstává průsvit cévy obvykle zachován. S postupem času ovšem dochází ke zvětšování plátu a ke vzniku stenózy, která již výraznou měrou omezuje tok krve [12].

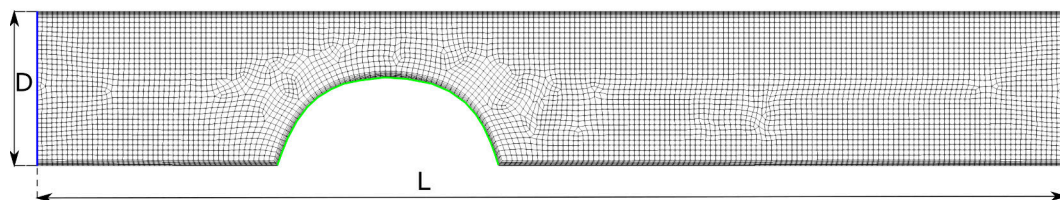
Ruptura nestabilního aterosklerotického plátu je vždy provázena vznikem krevních sraženin, neboť poškození plátu vede k vyplavení chemických látek, které spouští koagulační kaskádu (kontakt krve se smáčivým povrchem). V závislosti na podobě proudového pole mohou vzniklé krevní sraženiny buď vést k úplné blokaci cévy, nebo být v důsledku působení okolí odtrženy a unášeny dále po proudu, kde mohou způsobit ucpání některého z cévních řečišť. Prasknutí aterosklerotického plátu bývá závažný a často život ohrožující stav, který je často příčinou mozkové mrtvice (stenóza karotické tepny) či infarktu myokardu (zúžení koronárních tepen).

### Výpočtová oblast

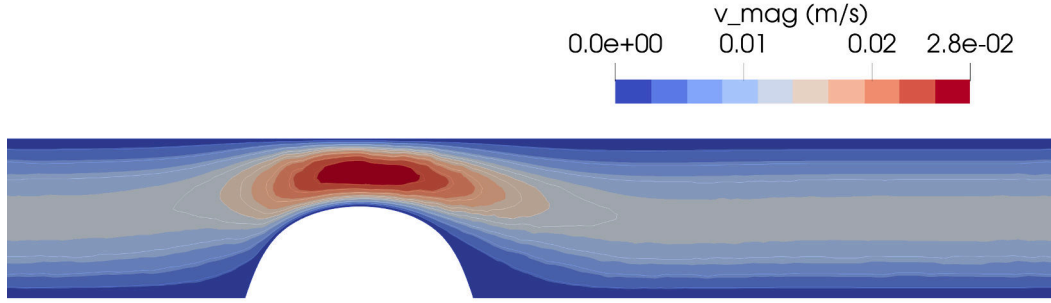
Pro úlohu stenózy byla vytvořena 2D geometrie, která byla obdobně jako v předchozích případech diskretizována v programu Ansys Workbench, viz obr. 4.6. Stejně jako u úloh s aneurysmaty je i v případě stenózy přistoupeno ke zjednodušení v podobě ustáleného proudění (obr. 4.7), které bylo stanoveno pomocí programu Ansys Fluent předepsáním okrajových podmínek popsány výše. Parametry modelu a modelované úlohy jsou uvedeny v tab. 8.

Tabulka 8: Parametry úlohy stenózy

parametr	hodnota	jednotky
$L$	0,04	m
$D = 2R$	0,006	m
$v_{st}$	$6 \times 10^{-3}$	$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$
$p_{out}$	12 000	Pa
počet elementů sítě	8038	-



Obr. 4.6: Výpočtová oblast (barevné označení hranic je analogické k úloze aneurysmatu)



Obr. 4.7: Rozložení rychlosti ustáleného proudění krve v rámci modelu stenózy

### 4.1 Okrajové a počáteční podmínky

Popišme stručně v tomto odstavci počáteční a okrajové podmínky uvažované v modelech srážení krve (2.9) a (2.35), které pro lepší přehlednost jsou u obou modelů zvoleny totožné a jsou inspirovány výsledky testů provedenými v bakalářské práci [7].

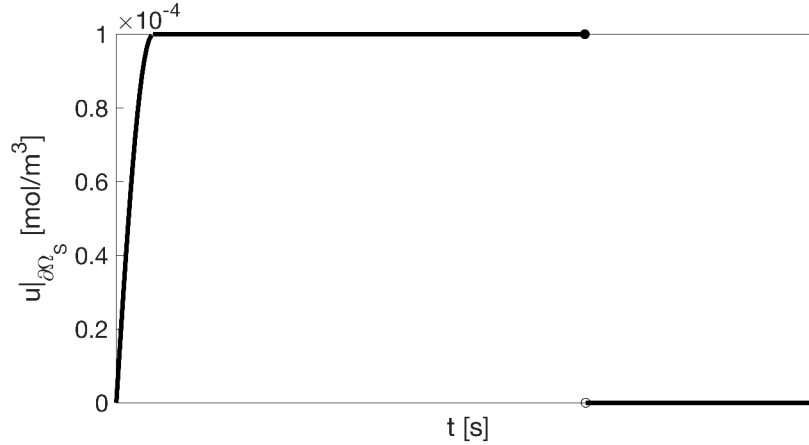
Počáteční koncentrace fibrinogenu byla zvolena pro celou oblast  $\Omega$  jako konstantní nenulová hodnota ( $9 \times 10^{-2} \text{ mol/m}^3$ ), která odpovídá fyziologické koncentraci fibrinogenu v krvi. Koncentrace všech ostatních látek účastnících se procesu hemokoagulace byly v celé oblasti nulové. Tyto podmínky odpovídají situaci, kdy cévou proudí krev a k žádnému srážení krve nedochází.

Proces srážení krve je zahájen nenulovým stimulem vnějšího spouštěče (trigger), který je vylučován poškozenou cévou nebo při ruptuře aterosklerotického plátu na hranici  $\partial\Omega_s$ . Vývoj tohoto stimulu během simulací není náhodný, ale v rámci této práce volený tak, aby co nejlépe odpovídal tomu ve skutečných cévách. Konkrétně v počáteční fázi hemokoagulace je koncentrace stimulu  $u$  předepsána ve formě pomalého nárůstu až do určitého času  $t_g$ , kdy je dosaženo maximální koncentrace  $u_{stim} = 100 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$  [7]. Tato hodnota je na příslušné části hranice udržována až do chvíle, než se v dané oblasti vytvoří trombus (polymerizovaný fibrin dosáhne bodu gelace). Poté je vylučování stimulu zastaveno, aby došlo k deaktivaci koagulační kaskády a dále nedocházelo k nekontrolovatelné polymerizaci. Takto popsany průběh stimulu je naznačen na obr. 4.8 a matematicky popsán následující funkcí

$$u|_{\partial\Omega_s} = \begin{cases} 0, & c > c_{strop}, \\ u_{stim} \sin(10t), & c < c_{strop} \quad \& \quad t < t_g, \\ u_{stim}, & \text{jinak,} \end{cases} \quad (4.2)$$

kde  $t$  je čas,  $c$  je koncentrace fibrinu a  $c_{strop}$  označuje jeho limitní hodnotu. Nutnost zavedení této limity je dáno charakterem uvažovaných modelů polymerizace fibrinu, neboť z povahy reakčních členů v rovnicích pro proměnné  $c_m$  (2.9)<sub>5</sub> a  $M_2$  (2.35)<sub>6</sub> je patrný

nekontrolovatelný nárůst nade všechny meze po překročení času  $t_g$ , který odpovídá gelaci fibrinu, viz odstavec 1.2. Aby bylo možné toto chování obsáhnout v rámci numerického řešení a zajistit tak stabilitu celého výpočtu, bylo nutné pro modely (2.9) a (2.35) nastavit zmíněnou limitní hodnotu  $c_{strop} = 100 \text{ mol} \cdot \text{m}^{-3}$ , na kterou v této práci nahlížíme jako na konečnou fázi polymerizace fibrinu, tj. vznik nerozpustného trombu.



Obr. 4.8: Příklad vývoje koncentrace stimulu  $u|_{\partial\Omega_S}$

Na základě numerických testů provedených v bakalářské práci [7] a testováním modelů polymerizace na modelu přímé cévy (trubice), byla velikost časového kroku  $\Delta t$  u všech numerických simulací prezentovaných v této diplomové práci volena v závislosti na proměnné  $c_m$ , resp.  $M_2$ , jakožto ukazateli polymerizace

$$\Delta t = \begin{cases} 1 \times 10^{-3}, & \text{pro } c_m < 0,01, \text{ resp. } M_2 < 0,01, \\ 1 \times 10^{-4}, & \text{jinak.} \end{cases} \quad (4.3)$$

Podoba (4.3) je dána tím, že při přiblížení se bodu gelace  $t_g$  se průběh chemických reakcí, zejména polymerizace, výrazně zrychluje. Z tohoto důvodu bylo nutno zmenšit časový krok, aby byl časoprostorový vývoj trombu zachycen co nejlépe.

## 4.2 Dvourovnicový model polymerizace

V původní práci [23] byl tento model, podrobně popsáný v odstavci 2.4, numericky řešen na 3D geometrii levé srdeční komory. Pro prostorovou diskretizaci zde autoři použili metodu konečných diferencí a pro časovou integraci pak čtyřstupňovou Rungeovu-Kuttovu metodu s druhým řádem přesnosti. Z těchto dvou zvolených numerických metod lze vyvodit, že pro simulaci srážení krve použili autoři ekvidistantní síť, s jejíž pomocí aproximovali složitou geometrii srdeční komory.

V porovnání s [23] je zde pro numerickou simulaci srážení krve ve výše popsaných modelech aneurysmat a stenózy použita metoda konečných objemů formulovaná pro nestrukturované 2D sítě. Vzhledem k tomu, že cílem tohoto odstavce je kromě modelování hemokoagulace rovněž provést verifikaci vlastního výpočetního algoritmu navrženého v prostředí softwaru MATLAB, je vhodné na tomto místě zmínit pár slov k nastavení řešiče v programu Ansys Fluent. Konkrétně pro řešení nelineárního systému Navierových-Stokesových rovnic pro proudění nestlačitelné newtonské kapaliny byla uplatněna metoda SIMPLE, pro konvekčně-difúzně-reakční (CDR) rovnice pak upwind schéma prvního řádu přesnosti. Toto nastavení je v souladu s numerickými metodami užitými ve vyvinutém řešiči, který je založený na teorii popsané v kapitole 3 této práce. Zvolené okrajové a počáteční podmínky, jež jsou totožné pro všechny tři geometrie cév, byly shrnuty v odstavci 4.1. Než přejdeme k analýze získaných výsledků simulací, v nichž byl dvourovnicový model polymerizace fibrinu užit, poznamenejme, že zde byl přijat předpoklad, že protékající krev sice ovlivňuje srážení krve, zpětně však není ovlivňována, tj. proudové pole je řešeno nezávisle na modelu hemokoagulace, viz soustava rovnic 2.40.

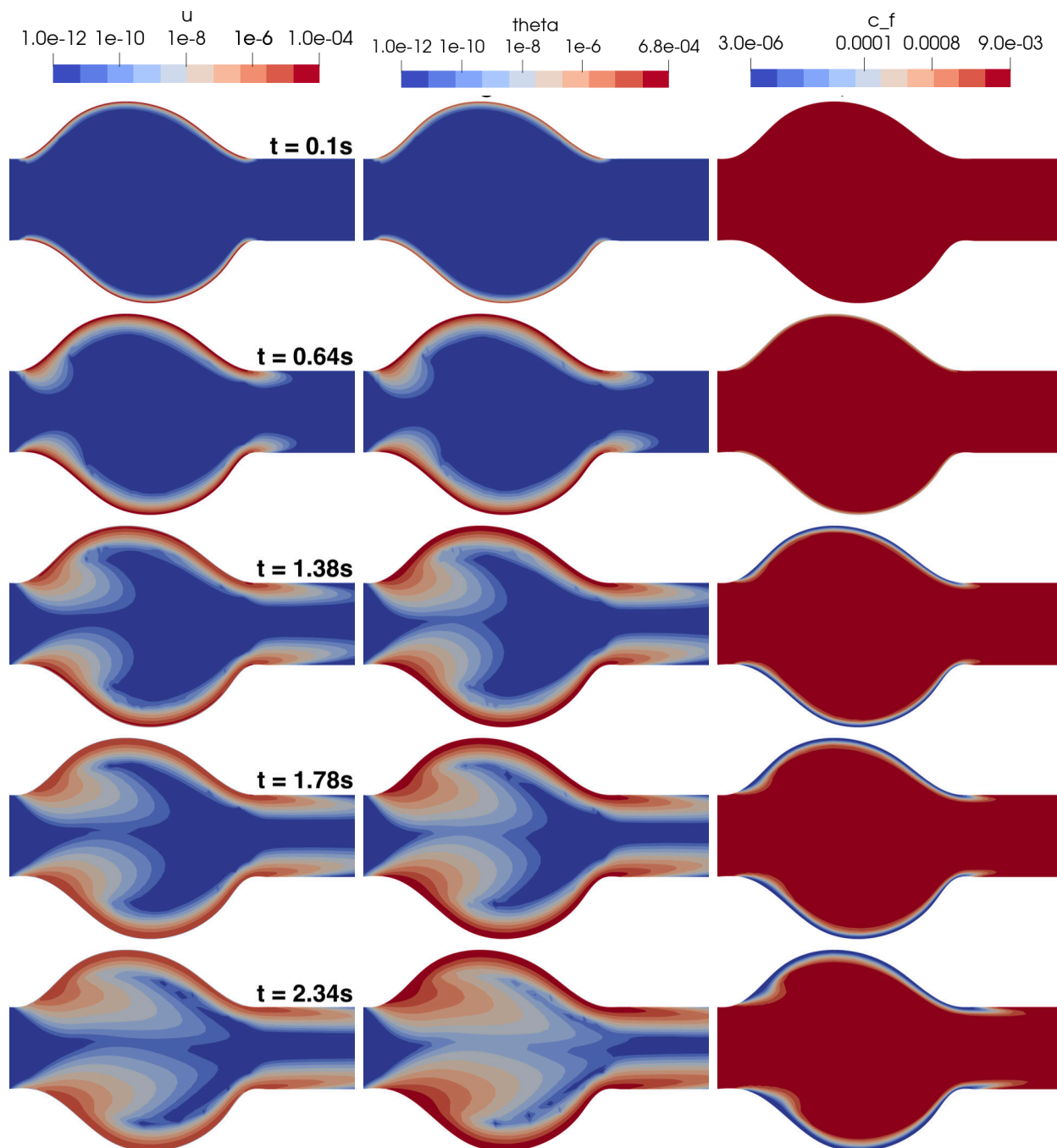
## Aneurysma

Na obr. 4.9 jsou zobrazeny vývoje koncentrací tří chemických látek koagulační kaskády (vnějšího spouštěče  $u$ , trombinu  $\theta$  a fibrinogenu  $c_f$ ) tak, jak byly spočteny užitím výpočetního algoritmu vyvinutého v prostředí softwaru MATLAB. Koncentrace inhibitoru  $\varphi$  není vykreslena, jelikož jeho časoprostorové rozložení téměř odpovídá rozložení  $\theta$ , akorát s určitým zpožděním a v jiných koncentracích. Na tomto obrázku můžeme vidět, že stimul  $u$  se v počátku tvoří u stěny, kde je předepsána nenulová okrajová podmínka, postupně je převážně vlivem konvekce, ale i difúze unášen dále do prostoru.

Jakmile se v oblasti působení stimulu  $u$  stěny vytvoří nerozpustný trombus (což odpovídá dosažení zastropované hodnoty  $c_{strop}$  v případě veličiny  $c_m$ ), dochází k utlumení jeho tvorby. Jeho vývoj je pak dále řízen čistě jen konvekci a difúzí, přičemž koncentrace při stěně postupně klesá, čehož si lze všimnout porovnáním hodnot v čase 1,38 s a 1,78 s na obr. 4.9 (vlevo). Výše uvedené platí obdobně i pro trombin  $\theta$ , jelikož jeho aktivace závisí na  $u$ . Z tohoto důvodu se trombin tvoří převážně v místech s vyšší koncentrací  $u$ . výše zmíněným potlačením triggeru  $u$  a chemickou interakcí mezi inhibitorem a trombinem dochází také k utlumení produkce trombinu  $\theta$ , ovšem s určitým zpožděním. To však z rozložení na obr. 4.9 není patrné, jelikož zobrazený časový úsek je příliš krátký. Volba takto krátkého úseku byla motivována hodnotou  $c_m$ , tedy veličinou reprezentující monomery fibrinu, a potažmo tvorbu krevní sraženiny. V čase 2,34 s byl trombus považován za plně vyvinutý (vyplňoval většinu oblasti), chemická interakce mezi látkami koagulační kaskády (tj.  $u$ ,  $\theta$ ,  $\varphi$ ) ovšem probíhala dále.

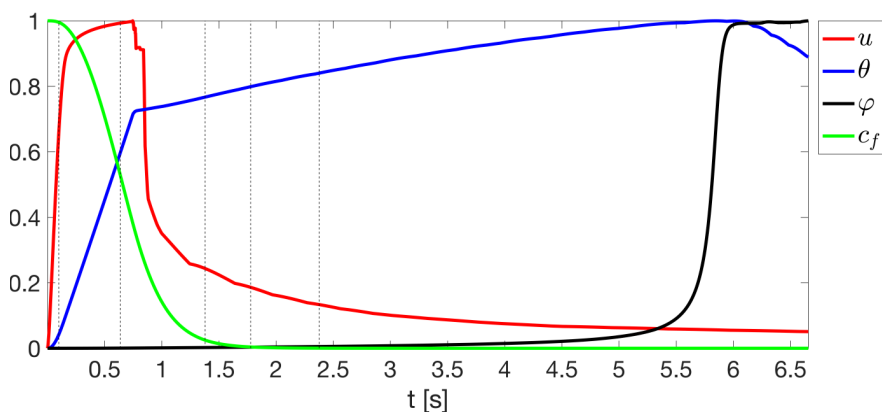
#### 4. VYBRANÉ ÚLOHY KARDIOVASKULÁRNÍ BIOMECHANIKY

Ke spotřebě fibrinogenu, jehož koncentrace  $c_f$  závisí na trombinu, a k jeho přeměně na monomery fibrinu dochází především v oblastech s vyšší koncentrací trombinu, což je velice dobře patrné na obr. 4.9 (vpravo).



Obr. 4.9: Detailní pohled na oblast aneurysmatu (MATLAB) – vývoj koncentrací  $u$  (vlevo),  $\theta$  (uprostřed) a  $c_f$  (vpravo) v pěti vybraných časech

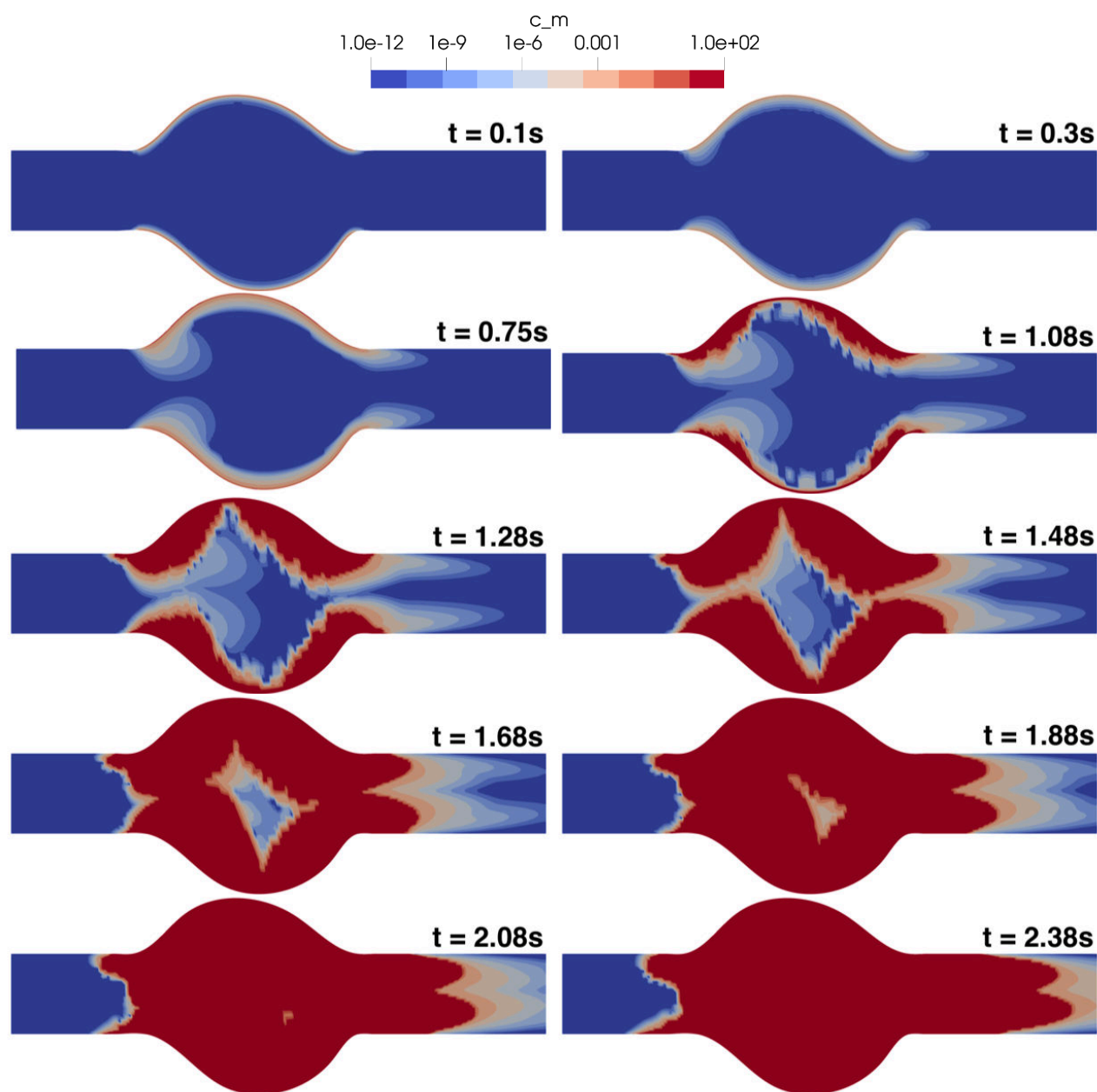
Pro názornost a lepší pochopení souhry jednotlivých chemických látek účastnících se procesu srážení krve, jsou na obr. 4.10 zobrazeny vývoje jejich maximálních koncentrací v čase v rámci celé výpočetní oblasti (v případě fibrinogenu se jedná o minimální koncentraci s ohledem na jeho spotřebu). Z důvodu řádově rozdílných hodnot jednotlivých koncentrací je pro lepší přehlednost přistoupeno k jejich normování, a to prostřednictvím jejich maximální hodnoty na zobrazeném časovém intervalu. Co se týče triggeru hemokoagulace  $u$  (červeně), můžeme si na obr. 4.10 všimnout pomalého počátečního nárůstu v důsledku předepsané okrajové podmínky a následného útlumu po dosažení bodu gelace fibrinu v čase okolo 0,75 s. Dále zde vidíme nárůst trombinu  $\theta$  (modře), který je mimo jiné řízen koncentrací  $u$ , což se projevuje i později, kdy s jeho potlačením se nárůst trombinu znatelně zpomalí, aby byl následně po aktivaci inhibitoru  $\varphi$  (černě) s určitým zpožděním cíleně odbouráván. Pokud by simulace probíhala po delší časový úsek, bylo by možné pozorovat, že s potlačením spouštěče srážení krve  $u$  a působením  $\varphi$  dojde k úplnému vymizení  $\theta$  v rámci výpočtové oblasti, čímž by srážení krve dále nepokračovalo. Tento děj byl modelován v bakalářské práci [7], a proto zde již nebyl realizován. Dalším důvodem bylo to, že naše pozornost byla zaměřena především na tvorbu krevní sraženiny, zde aktivaci fibrinogenu na fibrin. Tento jev je částečně patrný z grafů na obr. 4.10, konkrétně z vývoje koncentrace fibrinogenu  $c_f$  (zeleně), který výrazně klesá v počáteční fázi srážení z důvodu jeho spotřeby na jeho aktivovanou formu (monomery fibrinu  $c_m$ ). Vznik stabilního trombu se zde projevuje tím, že koncentrace fibrinogenu se ustálí na určité hodnotě, aby se s přitékající krví postupně vrátila na původní fyziologickou hladinu<sup>6</sup>.



Obr. 4.10: Vývoj normovaných koncentrací triggeru  $u$ , trombinu  $\theta$ , inhibitoru  $\varphi$  a fibrinogenu  $c_f$  na časovém intervalu  $t \in \langle 0; 6, 65 \rangle$  s. Pro normování byly užity tyto maximální hodnoty:  $\hat{u} = 100 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\theta} = 811 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\varphi} = 5 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{c}_f = 9000 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ .

<sup>6</sup>V tomto odstavci, ač v rozporu s principem hemostázy, předpokládáme, že proudění krve v cévě není vznikajícím trombem nikterak ovlivněno, proto může být koncentrace fibrinogenu v průběhu času doplněna v celé oblasti

Doposud jsme se věnovali analýze chemických látek tvořících koagulační kaskádu. Nyní přistoupíme k analýze výsledků souvisejících s tvorbou krevní sraženiny. Ta je na obr. 4.11 reprezentována časovým vývojem koncentrace fibrinových monomerů  $c_m$ , zejména pak hodnotami blízkými  $100 \text{ mol/m}^3$  (gelace), které odpovídají stabilnímu trombu. Ten je v prvních fázích lokalizován v oblastech obsahujících vnější spouštěč  $u$  a vlivem konvekce a difúze šířen jako nestabilní trombus dále do prostoru aneurysmatu. Jakmile dojde k dosažení bodu gelace v čase  $0,757 \text{ s}$ , začne se jeho chování výrazně měnit, což je dáno i proměnnými parametry konvekce  $b_p$  a difúze  $D_f$  (2.1), které postupně omezí působení protékající krve. Navzdory tomuto omezení však trombus díky velice rychlému průběhu polymerizace cévu během necelých dvou vteřin prakticky vyplní. Toto chování je plně v souladu s podstatou modelu (2.9), především pak s podobou kinetické rovnice pro  $c_m$  (2.9), která postrádá fragmentační členy.

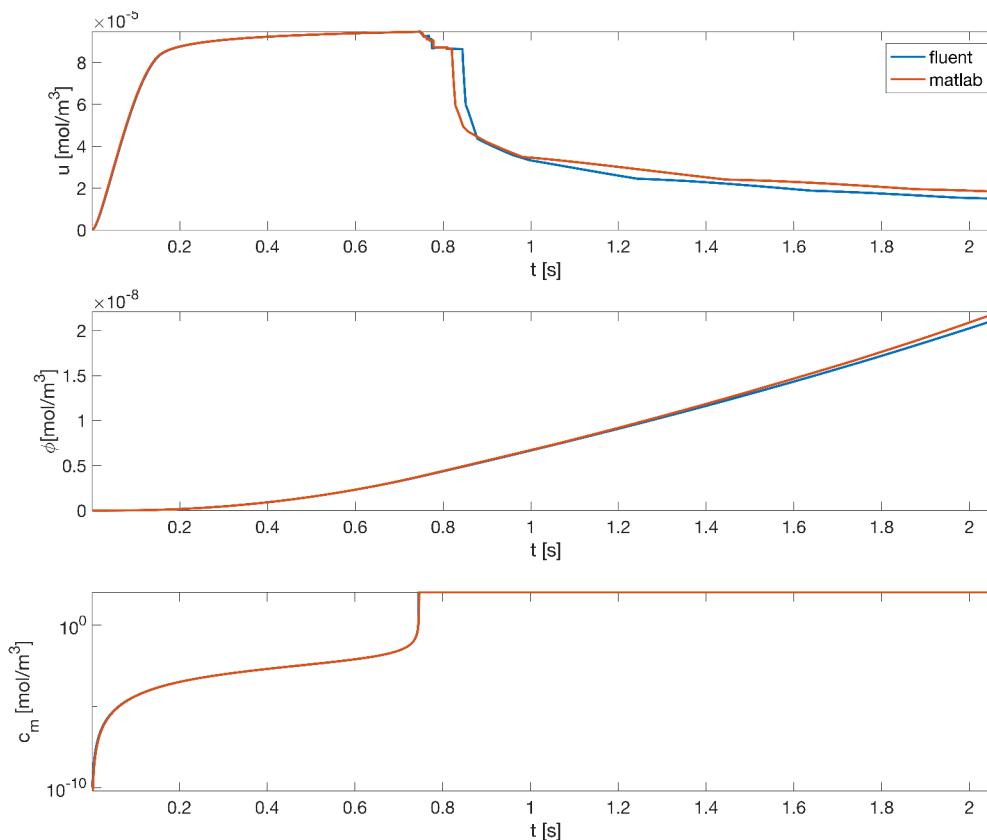


Obr. 4.11: Aneurysma (MATLAB) – vývoj koncentrace monomerů fibrinu  $c_m$  v 10 vybraných časech, které reprezentují vznikající krevní sraženinu

Vzhledem k tomu, že cílem tohoto odstavce bylo nejen provést simulaci vzniku krevních sraženin pomocí dvourovnicového modelu polymerizace, ale zároveň verifikovat výpočetní algoritmus vyvinutý v programu MATLAB, zaměříme se dále na porovnání výsledků získaných z MATLAB a z komerčního softwaru Ansys Fluent. Za tímto účelem je na obr. 4.12 vykreslen vývoj koncentrací tří chemických látek v rámci celého aneurysmatu tak, jak byly spočteny jednak vlastním řešičem a jednak pomocí programového UDF modulu v softwaru Ansys Fluent. V případě triggeru je patrná odchylka mezi oběma řešiči, která je



dána tím, že bodu gelace bylo u softwaru Ansys Fluent dosaženo dříve než v případě MATLABu (0,745 s vs 0,757 s).



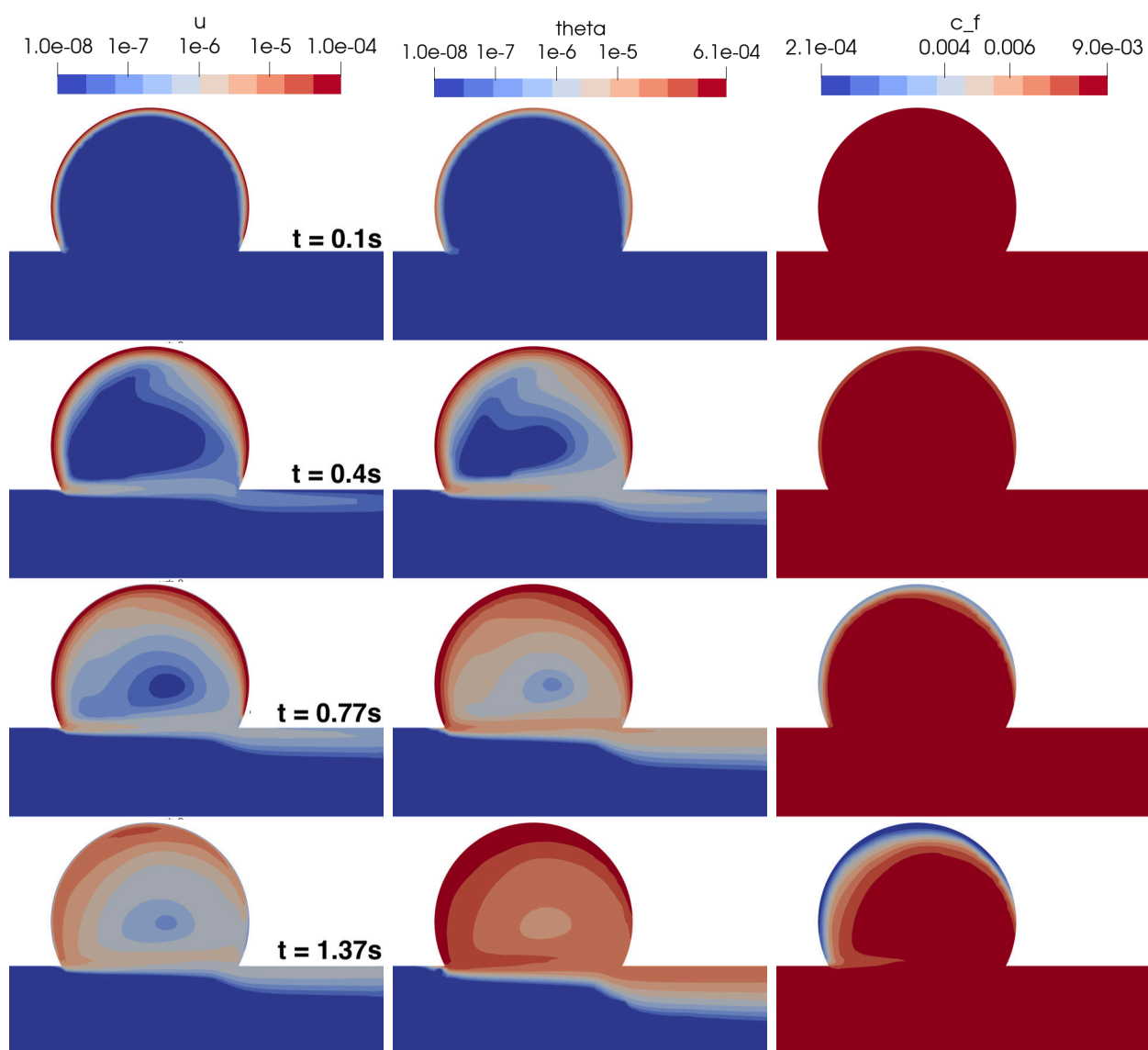
Obr. 4.12: Vývoj koncentrací spouštěče  $u$  (nahore), inhibitoru  $\varphi$  (uprostřed) a fibrinu  $c_m$  (dole) – srovnání výsledků z řešiče vytvořeného v MATLABu a z komerčního softwaru Ansys Fluent

### Mozkové aneuerysma

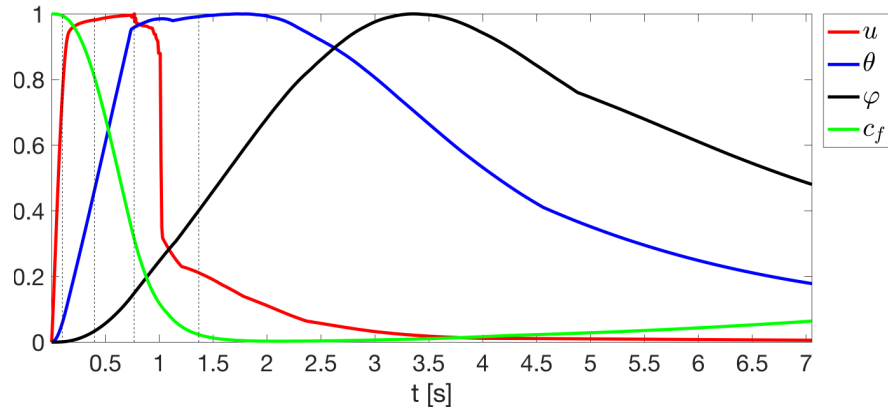
Analogicky k výše popsanému problému aneuerysmatu je na obr. 4.13 zobrazen časoprostorový vývoj koncentrace tří vybraných chemických látek koagulační kaskády – spouštěč srážení  $u$ , trombin  $\theta$  a fibrinogen  $c_f$ . Inhibitor  $\varphi$  nebyl vykreslen, jelikož jeho chování kopíruje  $\theta$ , tudíž vývoj jeho koncentrace je velmi podobný ovšem řádově v jiných hodnotách. Jakmile je zahájeno srážení krve, šíření látek se děje převážně v oblasti mozkového aneuerysmatu, a to díky charakteru proudového pole v daném místě, viz detailní pohled na obr. 4.5 Po uplynutí delšího časového intervalu začnou příslušné chemické látky z výdutě pronikat do mozkové cévy, kde jsou vlivem proudění odnášeny ven z výpočtové oblasti.

Vývoji jednotlivých látek koagulační kaskády odpovídá graf na obr. 4.14, na kterém opět vidíme maximální (u  $c_f$  minimální) hodnoty koncentrací stanovené v celé výpočtové oblasti. Z tohoto grafu je patrná chemická interakce látek účastnících se srážení krve,

příčemž v důsledku předepsaných okrajových a počátečních podmínek dochází na začátku procesu srážení ke stejným jevům jako případě dříve popsaného aneurysmatu. Budeme-li však vývoj chemických látek sledovat v rámci delšího časového úseku ( $t > 2$  s), můžeme zde vypožorovat určité chování uvažovaného modelu hemokoagulace. Jakmile inhibitor  $\varphi$  dosáhne svých maximálních hodnot, dojde k utlumení trombinu  $\theta$ , čímž je srážení krve potlačeno. Jelikož vylučování triggeru  $u$  je v tuto chvíli již také zastaveno a většina látek je postupně odplavována ven z výpočtové oblasti (průběžný pokles jejich koncentrací), vzniklý trombus by se již neměl dále zvětšovat. V grafu si lze rovněž všimnout pomalého nárůstu koncentrace fibrinogenu  $c_f$  v důsledku jeho přítoku do oblasti.



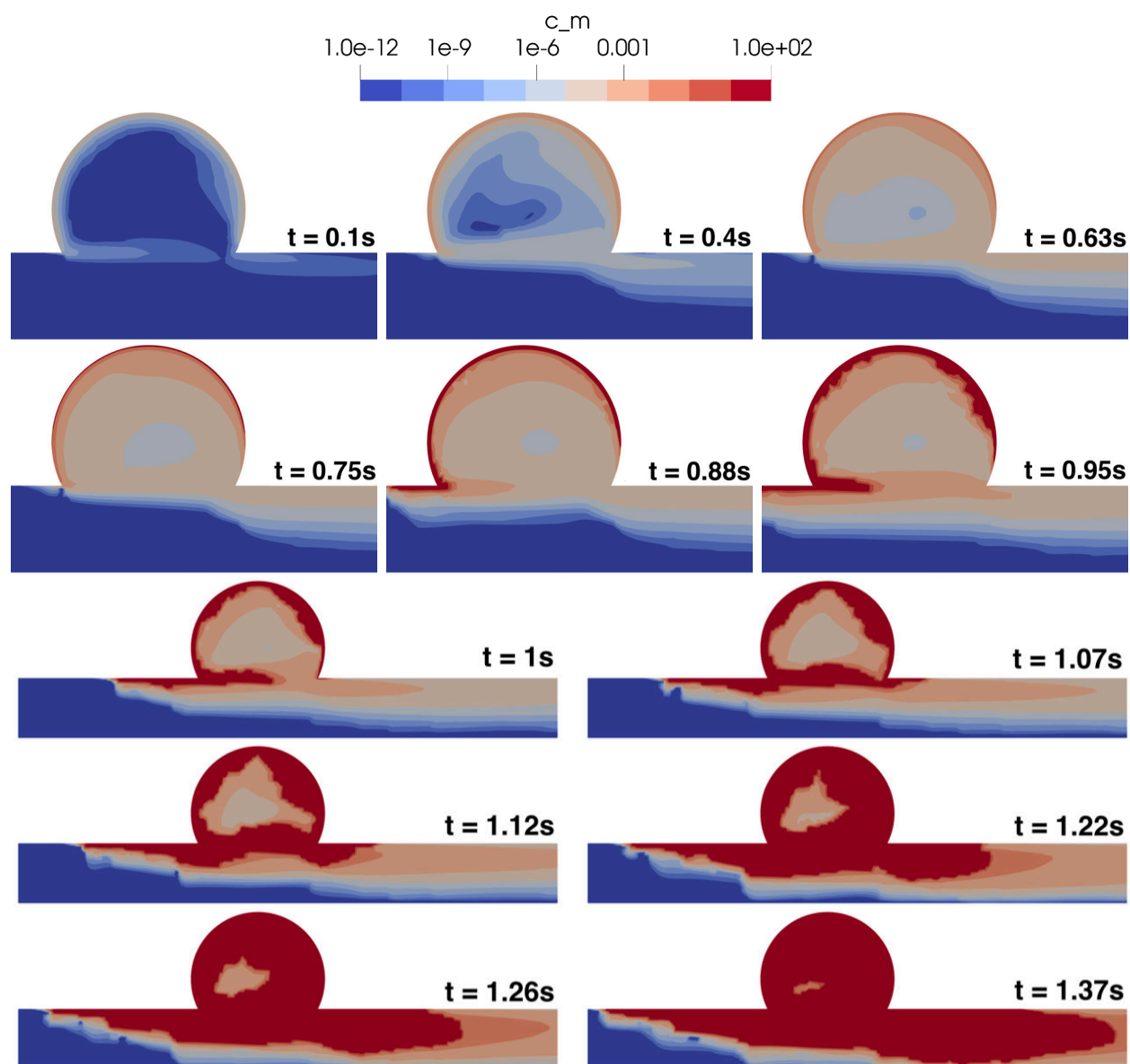
Obr. 4.13: Detailní pohled na oblast mozkového aneurysmatu (MATLAB) – vývoj koncentrací  $u$  (vlevo),  $\theta$  (uprostřed) a  $c_f$  (vpravo) ve čtyřech vybraných časech



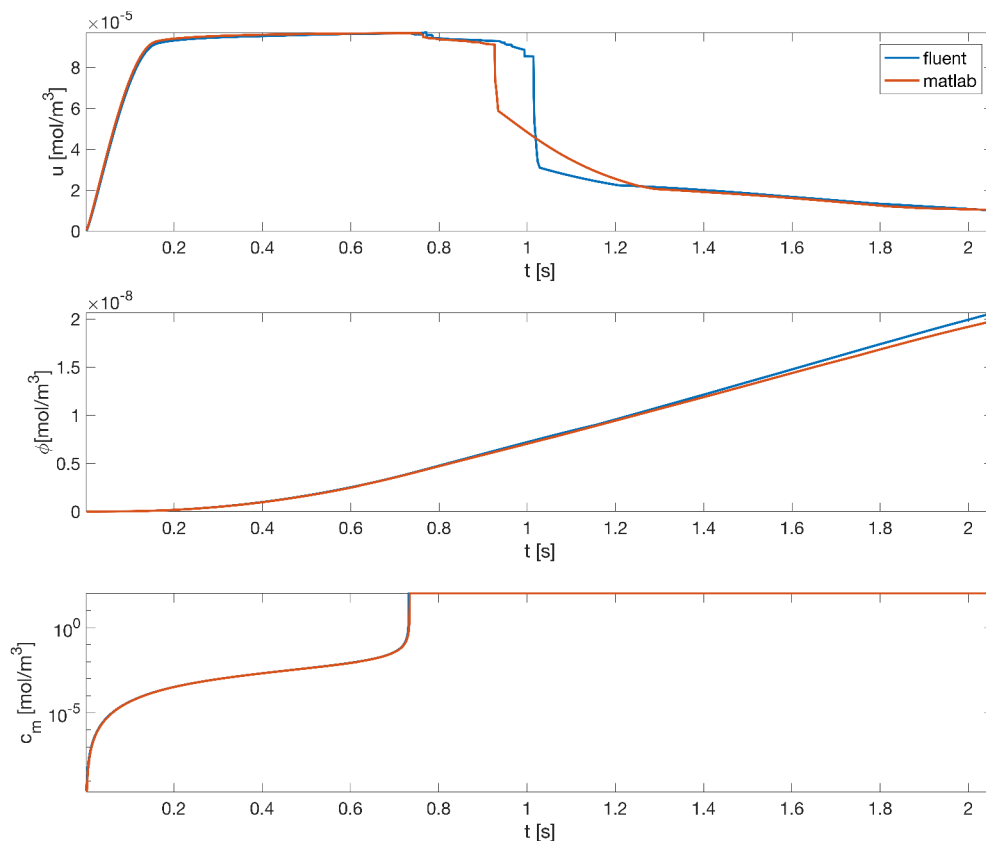
Obr. 4.14: Vývoj normovaných koncentrací triggeru  $u$ , trombinu  $\theta$ , inhibitoru  $\varphi$  a fibrinogenu  $c_f$  na časovém intervalu  $t \in \langle 0; 7, 01 \rangle$  s. Pro normování byly užity tyto maximální hodnoty:  $\hat{u} = 100 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\theta} = 641 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\varphi} = 0,0292 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{c}_f = 9000 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ .

Na obr. 4.15 je zachyceno utváření krevní sraženiny, potažmo vývoj koncentrace monomerů  $c_m$ . Dosažení bodu gelace nastává v případě mozkového aneurysmatu v čase 0,732 s. Krevní sraženina se pak velmi rychle šíří podél stěny výdutě, aby se pak v důsledku konvekce přesunula dále do mozkové cévy, kde začne nekontrolovatelně růst, dokud cévu zcela neuzavře. Kvůli recirkulaci v oblasti mozkového aneurysmatu se centrální oblast výdutě vyplní jako poslední.

Pro srovnání výsledků získaných vlastním řešičem a programem Ansys Fluent je na obr. 4.16 vykreslen vývoj koncentrací vybraných látek tak, jak to bylo provedeno již u dříve popsaného aneurysmatu. Bod gelace byl v případě softwaru Ansys Fluent dosažen s menším zpožděním oproti tomu v MATLABu (0,745 s vs 0,732 s). Přestože graf pro trigger  $u$  indikuje odlišné koncentrace v čase okolo 1 s, lze se domnívat, že se jedná spíše o lokální záležitost, neboť vývoj inhibitoru  $\varphi$  ani monomerů fibrinu  $c_m$  tímto nebyl nikterak zásadněji ovlivněn, což by potvrzoval i totožný vývoj triggeru od cca 1,2 s dále.



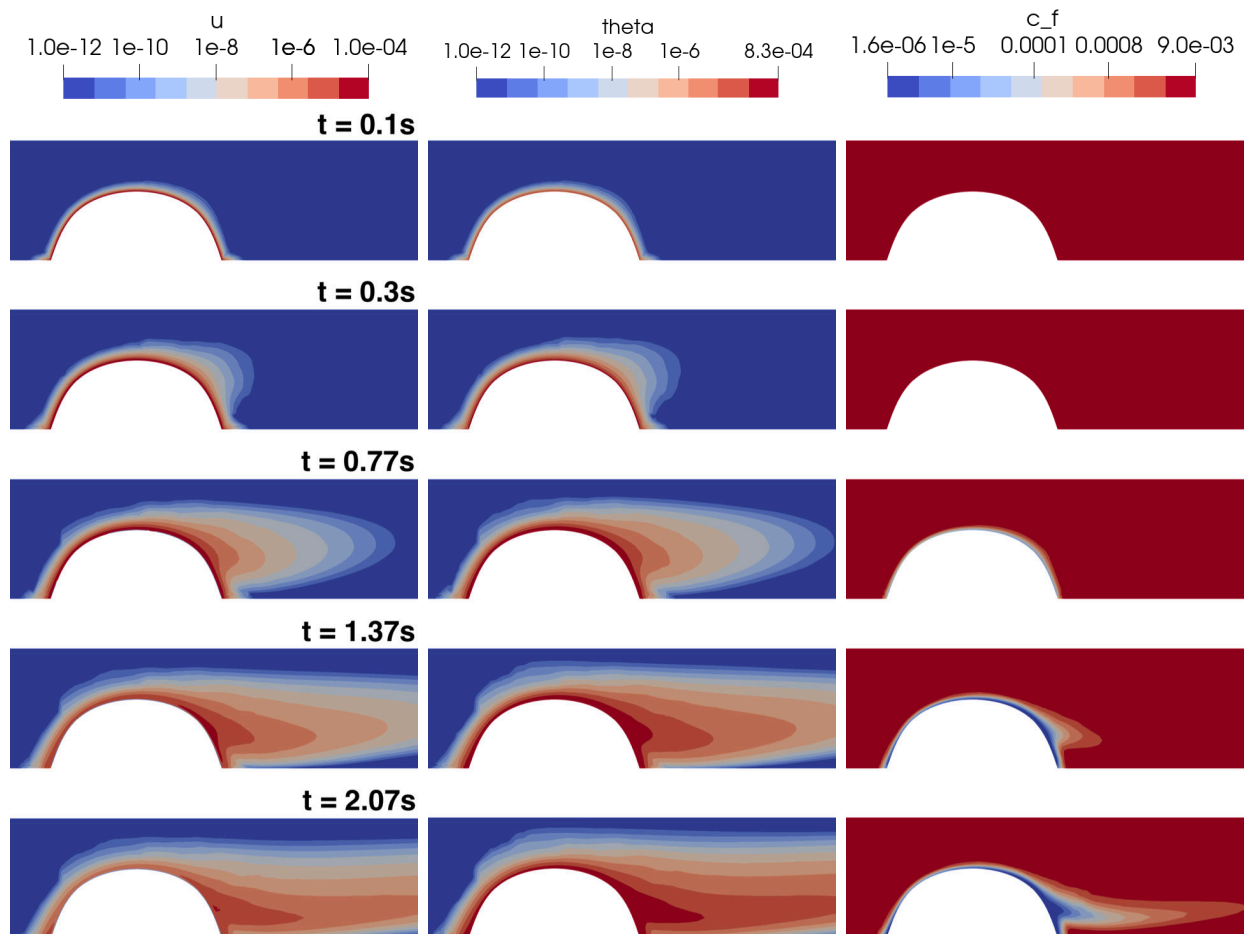
Obr. 4.15: Mozkové aneurysma (MATLAB) – vývoj koncentrace monomerů fibrinu  $c_m$  ve vybraných časech (detailní pohled na oblast výdutě v prvních dvou řádcích)



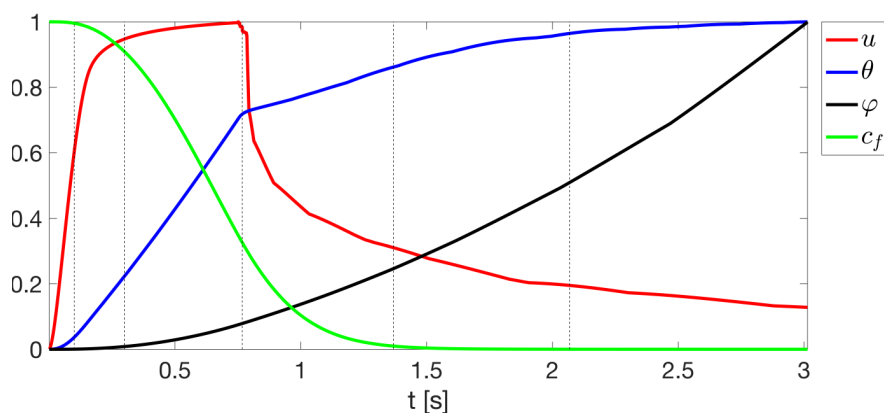
Obr. 4.16: Vývoj koncentrací spouštěče  $u$  (nahore), inhibitoru  $\phi$  (uprostřed) a fibrinu  $c_m$  (dole) – srovnání výsledků z řešiče vytvořeného v MATLABu a z komerčního softwaru Ansys Fluent

### Stenóza

V analogii s úlohami aneurysmat je na obr. 4.17 je zobrazen časoprostorový vývoj koncentrací látek  $u$ ,  $\theta$ ,  $c_f$  v detailu oblasti stenózy. Ten je oproti předchozím úlohám ovlivněn z větší míry konvekcí v důsledku zvolené geometrie. Jednotlivé látky jsou tak dříve odnášeny dále po proudu a za stenózou, kde je tok krve slabší, se začnou hromadit. Obr. 4.17 odpovídá graf na obr. 4.18, jehož charakter je velice podobný těm, které byly již analyzovány v předchozích odstavcích.

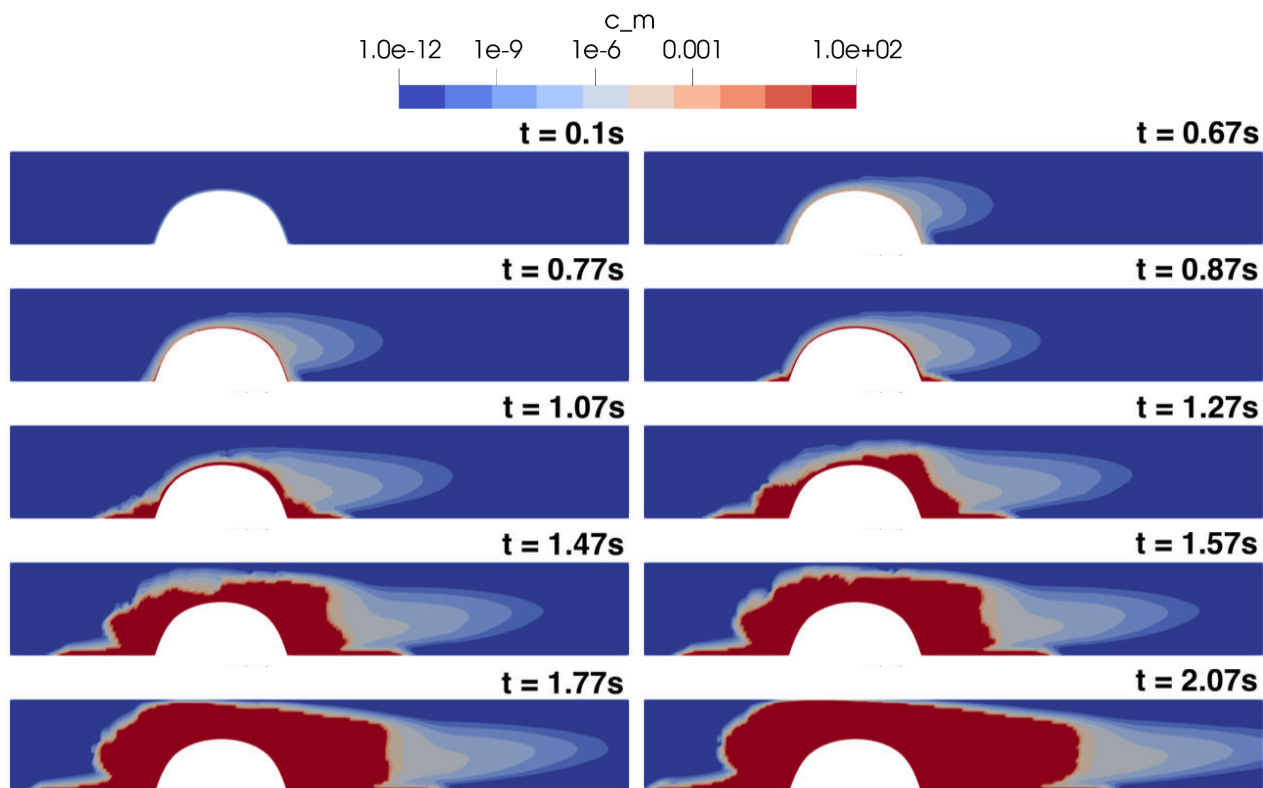


Obr. 4.17: Detailní pohled na oblast stenózy (MATLAB) – vývoj koncentrací  $u$  (vlevo),  $\theta$  (uprostřed) a  $c_f$  (vpravo) v pěti vybraných časech



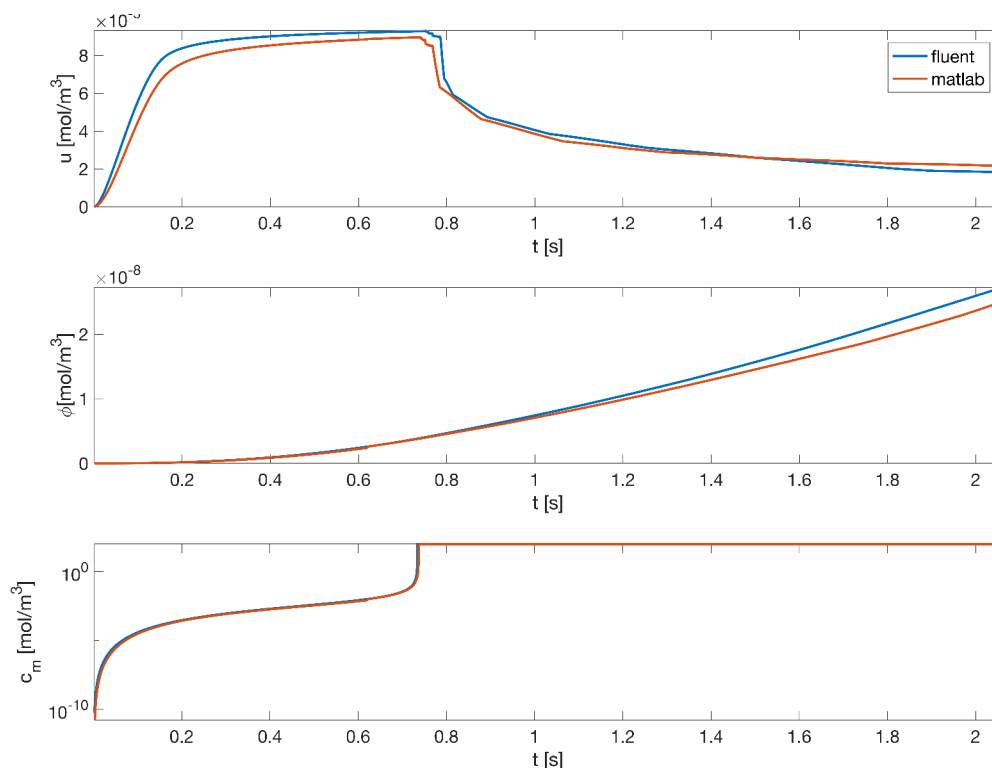
Obr. 4.18: Vývoj normovaných koncentrací triggeru  $u$ , trombinu  $\theta$ , inhibitoru  $\varphi$  a fibrinogenu  $c_f$  na časovém intervalu  $t \in \langle 0; 3 \rangle$  s. Pro normování byly užity tyto maximální hodnoty:  $\hat{u} = 100 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\theta} = 867 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\varphi} = 0.054 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{c}_f = 9000 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ .

Vývoj krevní sraženiny (tj. koncentrace monomerů fibrinu  $c_m$ ) je zachycen na obr. 4.19. Gelace je v tomto případě dosaženo v čase 0,733 s. Jak je z obrázků patrné, od této chvíle se trombus začíná šířit velice rychle a během vteřiny uzavře cévu, kterou nakonec zcela vyplní.



Obr. 4.19: Stenóza (MATLAB) – vývoj koncentrace monomerů fibrinu  $c_m$  ve vybraných časech

Pro úplnost je na obr. 4.20 vykreslen průběh maximálních hodnot spouštěče  $u$ , inhibitoru  $\varphi$  a monomerů  $c_m$ , které byly získány vlastním řešičem a za pomoci programu Ansys Fluent. Na rozdíl od předchozích případů je zde patrnější odchylka v grafu triggeru  $u$ , která může být způsobena jednak užitím odlišných numerických metod (schémat) a jejich programovou implementací v komerčním softwaru a programu vyvinutého v MATLABu, jednak i podobou proudového pole oblasti stenózy, která oproti dříve diskutovaným modelům aneurysmatu byla charakterizována výrazným nárůstem rychlosti protékající krve. S tím také souvisí odlišný čas dosažení bodu gelace (Ansys Fluent - 0,733 s; MATLAB - 0,757 s). Obecně ovšem můžeme říci, že výsledky získané vlastním výpočetním algoritmem jsou ve velice dobré shodě s těmi z komerčního softwaru.



Obr. 4.20: Vývoj koncentrací spouštěče  $u$  (nahore), inhibitoru  $\varphi$  (uprostřed) a fibrinu  $c_m$  (dole) – srovnání výsledků z řešiče vytvořeného v MATLABu a z komerčního softwaru Ansys Fluent

## Závěrečné shrnutí

Z výše uvedených výsledků vyplývá, že bodu gelace je dosaženo téměř ve stejných časech nezávisle na zvolené geometrii. To značí, že doba gelace by se dala považovat za parametr modelu. Dále si lze všimnout, že k polymerizaci fibrinu a tvorbě krevní sraženiny nakonec dojde v celé oblasti, což ovšem neodpovídá procesu srážení krve *in vivo*. Abnormální rozsah polymerizace je způsoben jednoduchostí dvourovnicového modelu, zejména pak povahou reakčního členu v kinetické rovnici popisující koncentraci monomerů fibrinu (absence jakýchkoliv fragmentačních členů).

Autoři článku [23] model využívají v úlohách nestacionárního proudění v srdeční komoře, kde jsou podstatně větší rychlosti než námi uvažované a kde z principu dochází k výrazně většímu odplavování látek. V článku je model polymerizace navíc rozšířen o prvotní fázi zástavy krvácení, při níž vzniká tzv. destičkový trombus, který funguje jako jakási nosná struktura pro vznikající fibrinovou síť. Jelikož v našich výpočtech toto rozšíření nebylo modelováno, docházelo by vlivem vyšších rychlostí ( $> 0,1 \text{ ms/}$ ) k odplavování látek účastnících se srážení krve. Pak v důsledku jejich nízkých koncentrací by k polymerizaci fibrinu nemuselo vůbec dojít. Z těchto důvodů je zřejmé, že model



hemokoagulace (2.9) není vhodný pro námi vybrané úlohy, ve kterých je pro jednoduchost uvažováno ustálené proudění a odplavení látek není nikterak výrazné.

### 4.3 Třírovnicový model polymerizace

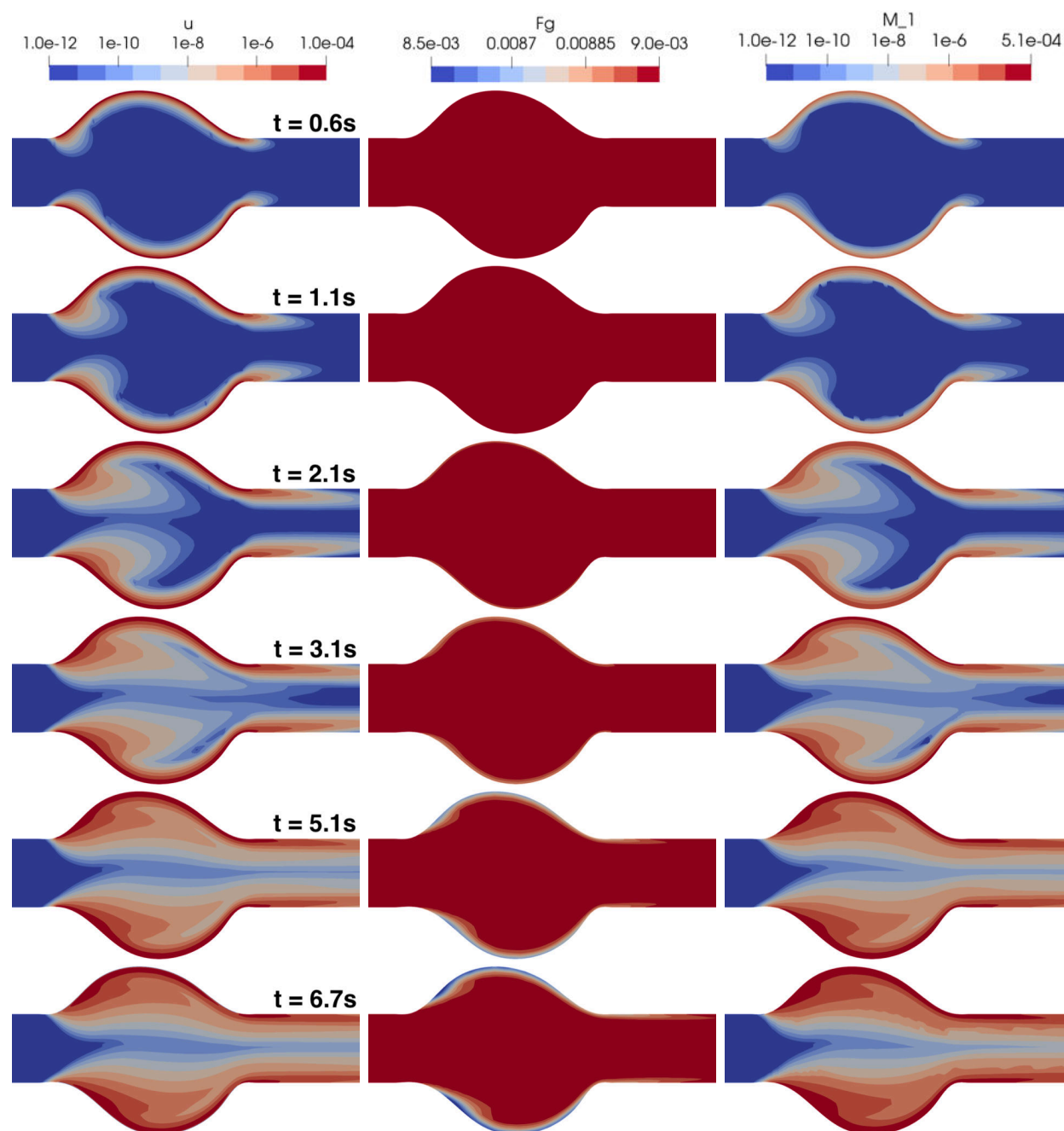
V práci [22] byl tento model řešen pro 2D úlohu stenózy. Prostorová diskretizace rovnic popisujících polymerizaci fibrinu byla provedena s využitím metody konečných objemů pro nestrukturované sítě a tzv. splitting metody. Rovnice kontinuity a Navierovy-Stokesovy rovnice pro nestlačitelnou vazkou tekutinu, viz odstavec 2.5, byly řešeny pomocí PISO metody s lineární aproximací konvektivních členů. Pro časovou integraci byla zvolena zpětná diferenční formule.

V této diplomové práci byl třírovnicový model polymerizace řešen pouze v softwaru Ansys Fluent. K tomuto kroku bylo přistoupeno ze dvou důvodů. Prvním byla složitost modelu (2.35), jehož numerické řešení bylo spojeno s vyšší výpočetní náročností než v případě modelu (2.9). Druhým důvodem byl pak bod gelace, kterého bylo možné dosáhnout až po několika sekundách od spuštění koagulační kaskády (u dvourovnicového modelu se tento čas pohyboval okolo 0,7 s). Numerické metody pro řešení konvečně–reakčně–difúzních rovnic a okrajové a počáteční podmínky byly zvoleny stejně jako v případě dvourovnicového modelu (odstavec 4.2) pouze s tím rozdílem, že s ohledem na výpočetní náročnost simulací byl zvolen paralelní řešič implementovaný v softwaru Ansys Fluent. Dále podobně jako v odstavci 4.2 byl i zde přijat předpoklad, že protékající krev není ovlivňována vznikajícím trombem, a to z toho důvodu, abychom mohli porovnat chování obou zde uvažovaných modelů polymerizace.

### Aneurysma

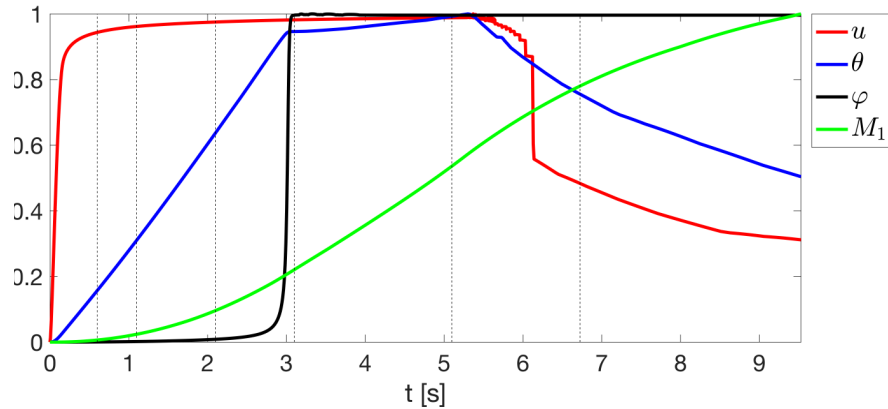
Na obr. 4.21 je zobrazen vývoj koncentrací vybraných chemických látek uvažovaného modelu hemokoagulace – triggeru  $u$ , fibrinogenu  $F_g$  a momentu  $M_1$ , který s odkazem na teorii popsanou v odstavci 2.4 představuje koncentraci monomerů fibrinu. Jelikož okrajová podmínka pro spouštěč  $u$  byla volena totožně s dvourovnicovým modelem, není jeho vývoj třeba popisovat, poněvadž rozbor byl proveden již v odstavci 4.2. Koncentrace fibrinogenu, jejíž časoprostorový vývoj je v tomto modelu řízen odlišnou rovnicí, klesá oproti předchozímu případu velmi nepatrně a projevuje se spíše s určitým zpožděním.. To může být způsobeno povahou druhého členu na pravé straně rovnice (2.22), který způsobuje produkci fibrinogenu v případě, je-li jeho koncentrace nižší než fyziologická hodnota. K určitému poklesu v důsledku spotřeby na aktivaci monomerů fibrinu  $M_1$  ovšem dochází v oblastech s vyšší koncentrací  $u$ , potažmo  $\theta$ . Prostorové rozložení  $M_1$  s určitým zpožděním odpovídá tomu u  $u$  s tím, že monomery se tvoří převážně v oblasti aktivace srážení krve

a polymerizace fibrinu a jsou unášeny vlivem konvekce a difúze do oblasti aneurysmatu, popř. dále po proudu mimo výpočtovou oblast.



Obr. 4.21: Detailní pohled na oblast aneurysmatu – vývoj koncentrací  $u$  (vlevo),  $F_g$  (uprostřed) a  $M_1$  (vpravo) v šesti vybraných časech

Vývoji jednotlivých chemických látek odpovídá graf na obr. 4.22, na kterém je znázorněn průběh (normovaných) maximálních hodnot koncentrací stanovených v celé výpočtové oblasti. Kromě již dříve popisovaného vývoje triggeru  $u$  daného okrajovou

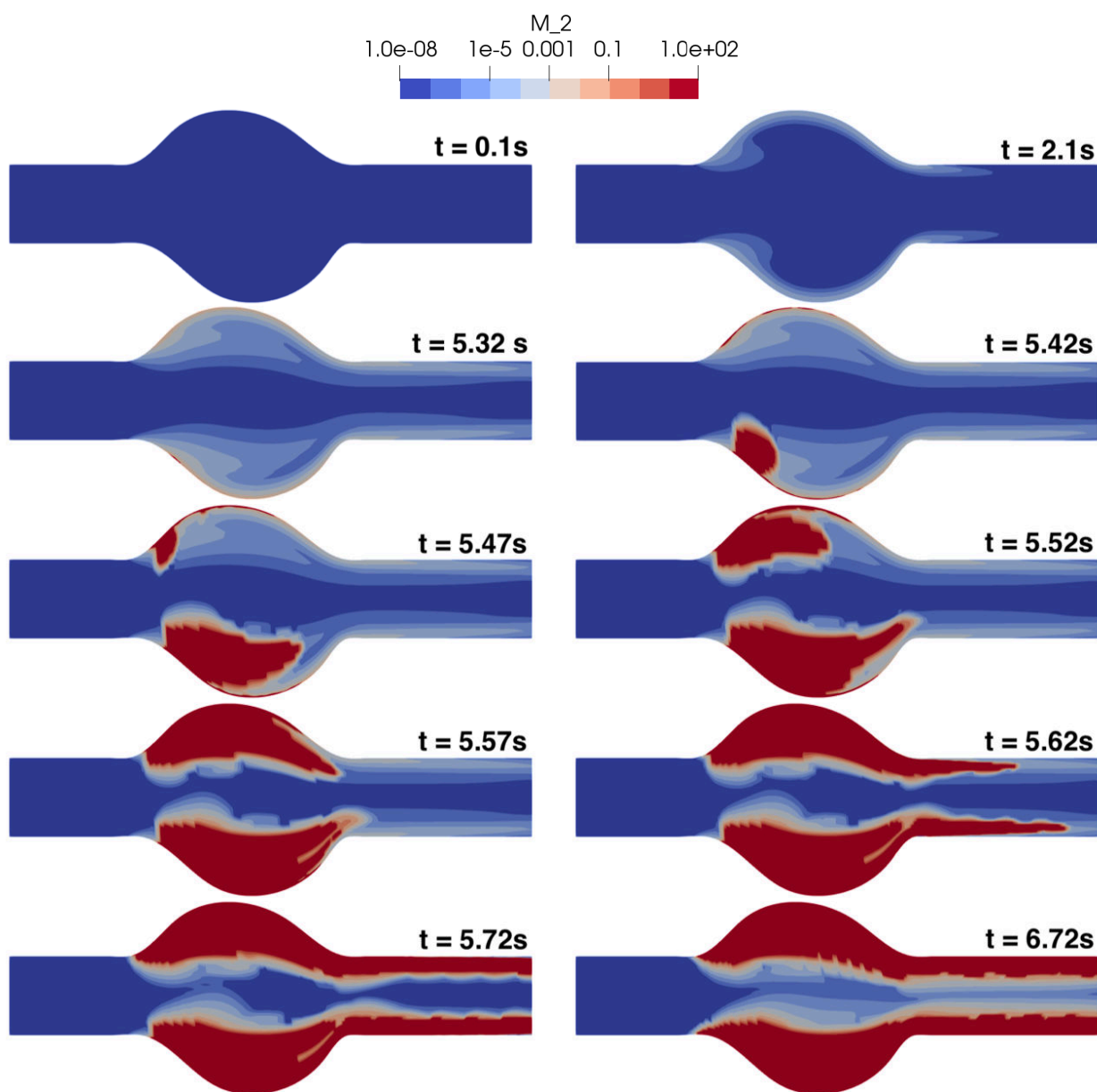


Obr. 4.22: Vývoj normovaných koncentrací triggeru  $u$ , trombinu  $\theta$ , inhibitoru  $\varphi$  a monomerů fibrinu  $M_1$  na časovém intervalu  $t \in \langle 0; 9, 51 \rangle$  s. Pro normování byly užity tyto maximální hodnoty:  $\hat{u} = 100 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\theta} = 2900 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\varphi} = 5 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{M}_1 = 655 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ .

podmínkou (4.2) si lze všimnout chemické interakce mezi aktivátorem srážení  $\theta$  a jeho inhibitorem  $\varphi$ . V reakci na zvyšující se koncentraci  $\theta$  prudce narůstá s určitým zpožděním inhibitor  $\varphi$ . Ten jakmile dosáhne své maximální koncentrace v čase okolo 3s, začne cíleně omezovat rychlost tvorby trombinu jako aktivátoru srážení. Po spuštění polymerizace fibrinu a utlumení triggeru  $u$ , je produkce trombinu v důsledku jeho inhibice postupně potlačena. Naopak koncentrace monomerů fibrinu  $M_1$  roste i po ukončení produkce spouštěče  $u$ , což je způsobeno stále probíhající aktivací fibrinogenu  $F_g$  vlivem aktivátoru  $\theta$ . vlivem zbytkových koncentrací trombinu  $\theta$ . Z charakteru křivky lze ovšem vytušit, že nárůst momentu  $M_1$  bude mít pravděpodobně asymptotický charakter a v rámci delšího časového úseku se ustálí na nějaké blíže nespecifikované hladině. Ta z pohledu probíhajících chemických reakcí bude představovat stav, kdy buď dojde ke spotřebě všech monomerů na tvorbu fibrinových makromolekul, nebo bude dosaženo rovnovážného stavu v rámci koagulačně-fragmentačních procesů.

Vývoj krevní sraženiny pro úlohu aneurysmatu, který je v třírovnicovém modelu reprezentován momentem  $M_2$ , je zachycen na obr. 4.23. Bodu gelace je pro tento případ dosaženo v čase 5,29s. Polymerizace se nejprve odehrává u stěny aneurysmatu v důsledku okrajové podmínky předepsané pro  $u$ , aby se pak vlivem konvekce a difúze rozšířila do zbytku výdutě a dále po proudu. Za povšimnutí zde stojí především prostorový růst trombu, který není symetrický, což je dáno tvarem zvolené výpočtové oblasti. Ta, ač pouze 2D, se snaží napodobit asymetrii reálných arteriálních aneurysmat vznikajících in vivo. Oproti dvourovnícovému modelu (obr. 4.11) je patrné, že polymerizace fibrinu neprobíhá tak rychle a nepřevládá nad dalšími probíhajícími procesy. Z tohoto důvodu zůstává průtok krve oblastí zachován a k úplnému vyplnění cévy krevní sraženinou nedojde. Příčinu tohoto

chování lze najít v podstatě uvažovaného třírovnicového modelu, který kromě koagulačních částí, tedy těch, které vyjadřují slučování monomerů v delší řetězce, uvažuje i ty fragmentační (rozpad řetězců), což z pohledu probíhajících chemických dějů odpovídá více reálné polymerizaci. S tímto chováním také souvisí pozdější dosažení bodu gelace (5,3 s oproti cca 0,7 s u dvourovnicového modelu), který se zdá být více v souladu s průběhem srážení krve in vivo.



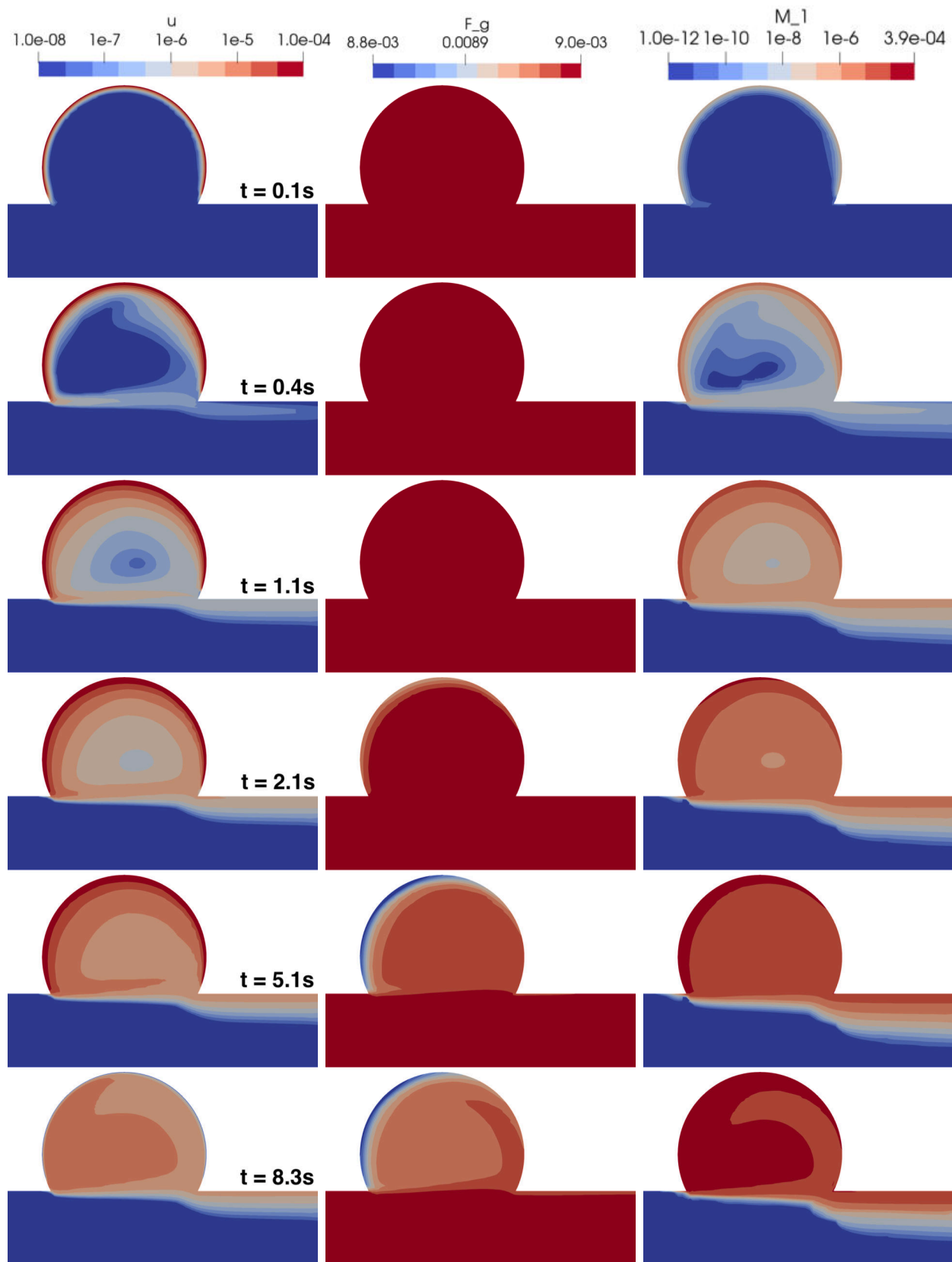
Obr. 4.23: Vývoj momentu  $M_2$  ve vybraných časech

## Mozkové aneurysma

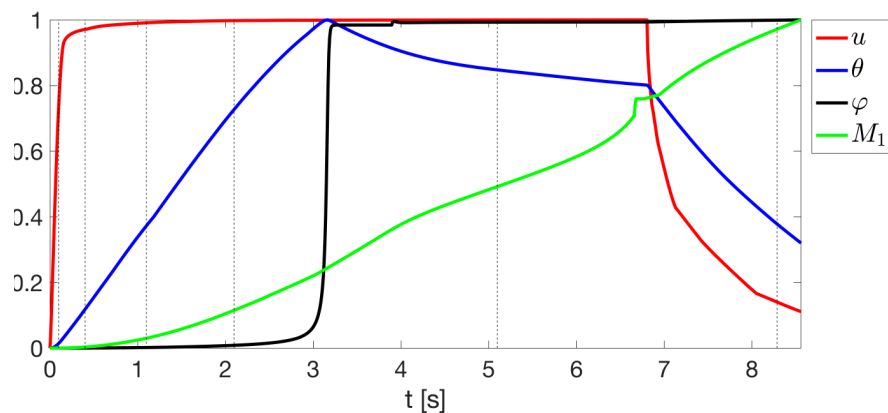
Na obr. 4.24 je znázorněn vývoj vybraných látek  $u$ ,  $F_g$  a  $M_1$  v oblasti mozkové výdutě. Obdobně jako v případě předchozího aneurysmatu je možné si i zde povšimnout určitých rysů v chování modelu hemokoagulace. V důsledku recirkulace protékající krve v centrální části výdutě (obr. 4.5) se šíření látek odehrává převážně v této oblasti a následně jsou vlivem konvekce a difúze odnášeny při stěně nepoškozené cévy ven z oblasti. Výrazný vliv protékající krve na průběh chemických reakcí je znát i v případě fibrinogenu  $F_g$ , který je větší měrou spotřebováván (tj. aktivován na fibrin) převážně při stěně v levé části aneurysmatu, kde lze zároveň pozorovat hromadění triggeru  $u$  a dalších (zde nezobrazených) látek koagulační kaskády díky specifické podobě proudového pole. Co se týče časoprostorového vývoje momentu  $M_1$ , tak v počátečních fázích srážení krve následuje rozložení  $u$  a  $F_g$  a je podobně jako tyto dvě látky ovlivněn především konvekcí. V pozdějších fázích (např. čas 8,3s na obr. 4.24) je toto šíření monomerů fibrinu limitováno vzniklou krevní sraženinou, proto nedochází k jejich dalšímu promíchávání v rámci výdutě.

Pro lepší ilustraci chemické interakce mezi látkami účastnících se srážení krve je na obr. 4.25 vykreslen průběh (normovaných) maximálních koncentrací v oblasti mozkového aneurysmatu. Podobně jako v případě předchozího aneurysmatu si i zde můžeme všimnout specifické interakce mezi trombinem  $\theta$  a jeho inhibitorem  $\varphi$ , která se naplno projeví ve chvíli, kdy  $\varphi$  dosáhne své maximální koncentrace. Oproti vývoji v klasickém aneurysmatu (obr. 4.25) však nedojde pouze k mírnému útlumu produkce trombinu, nýbrž k jeho cílenému odbourávání (pokles koncentrace  $\theta$ ). Přestože je bodu gelace dosaženo v čase přibližně kolem 6,58s, úplné utlumení triggeru  $u$  se děje později (okolo 6,9s). Příčinu tohoto jevu lze spatřovat v tom, jak se vznikající krevní sraženina šíří v rámci výdutě, neboť k polymerizaci v blízkosti stěn po celé délce aneurysmatu dochází až v pozdějších fázích, viz dále. S tím také souvisí další výrazný pokles koncentrace  $\theta$ , která je kromě chemické interakce s inhibitorem řízena přítomností  $u$ .

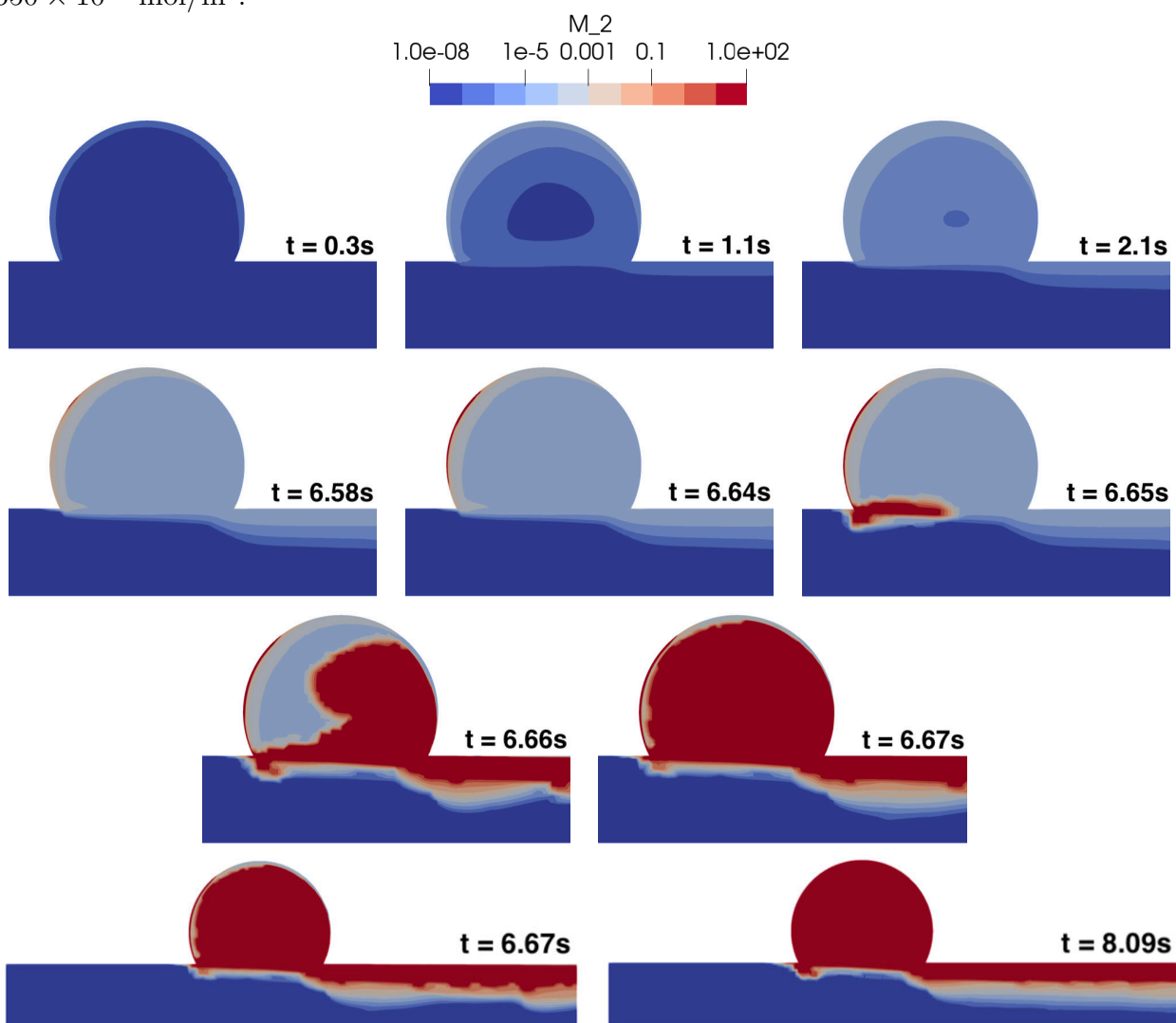
Na obr. 4.26 je zachyceno utváření krevní sraženiny, která je reprezentována momentem  $M_2$ . Obdobně jako pro předchozí úlohu je polymerizace spuštěna na stěně, kde je předepsána aktivace srážení krve. Vlivem konvekce (konkrétně oblastí recirkulace) a difúze se tvorba trombu odehrává převážně v levé části stěny mozkové výdutě, následně se v důsledku proudění krve šíří na rozhraní cévy a aneurysmatu. Až v pozdějších fázích je kompletně výduť vyplněna krevní sraženinou a dochází k její stabilizaci. Doba gelace pro tuto úlohu byla zaznamenána pro čas 6,58s, tedy déle než pro oblast aneurysmatu.



Obr. 4.24: Detailní pohled na oblast mozkového aneurysmatu – vývoj koncentrací  $u$  (vlevo),  $F_g$  (uprostřed) a  $M_1$  (vpravo) ve vybraných časech



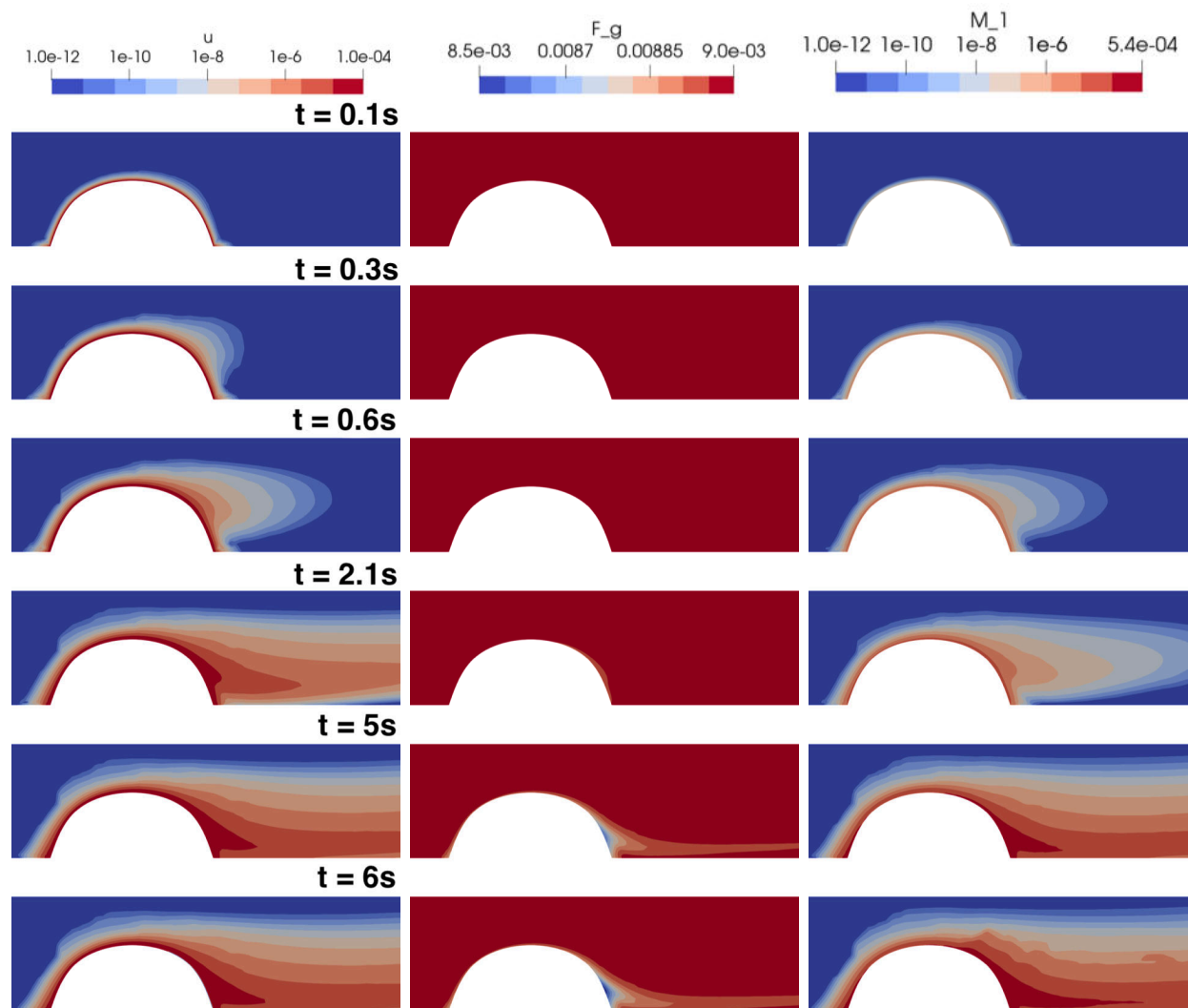
Obr. 4.25: Vývoj normovaných koncentrací triggeru  $u$ , trombinu  $\theta$ , inhibitoru  $\varphi$  a monomerů fibrinu  $M_1$  na časovém intervalu  $t \in \langle 0; 8,56 \rangle$  s. Pro normování byly užity tyto maximální hodnoty:  $\hat{u} = 100 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\theta} = 2500 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\varphi} = 5 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{M}_1 = 550 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ .



Obr. 4.26: Vývoj momentu  $M_2$  ve vybraných časech (detailní pohled na oblast mozkové výdutě v prvních třech řádcích)

## Stenóza

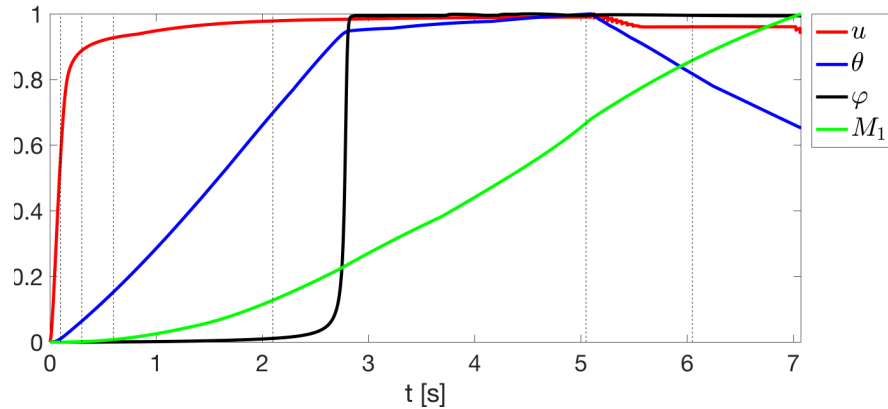
V analogii s úlohami aneurysmat je na obr. 4.27 znázorněn vývoj látek  $u$ ,  $F_g$  a  $M_1$ . Je patrné, že šíření látek je ovlivněno větší měrou konvekcí než v předchozích případech, což je dáno podobou proudového pole v oblasti stenózy. Konkrétně se zde významně projevuje „zanášení“ chemických látek do oblasti za stenózou, kde se sice s ohledem na rychlost protékající krve netvoří výrazná recirkulační zóna, látky odtud ovšem nejsou tak rychle odplavovány dále po proudu.



Obr. 4.27: Detailní pohled na oblast stenózy – vývoj koncentrací  $u$  (vlevo),  $F_g$  (uprostřed) a  $M_1$  (vpravo) ve vybraných časech

Pro přehlednost je opět v návaznosti na obr. 4.27 vykreslen graf (obr. 4.28) mapující vývoj (normovaných) maximálních koncentrací vybraných látek koagulační kaskády v rámci výpočtové oblasti. Z vyobrazených průběhů si můžeme všimnout, že v rámci sledovaného

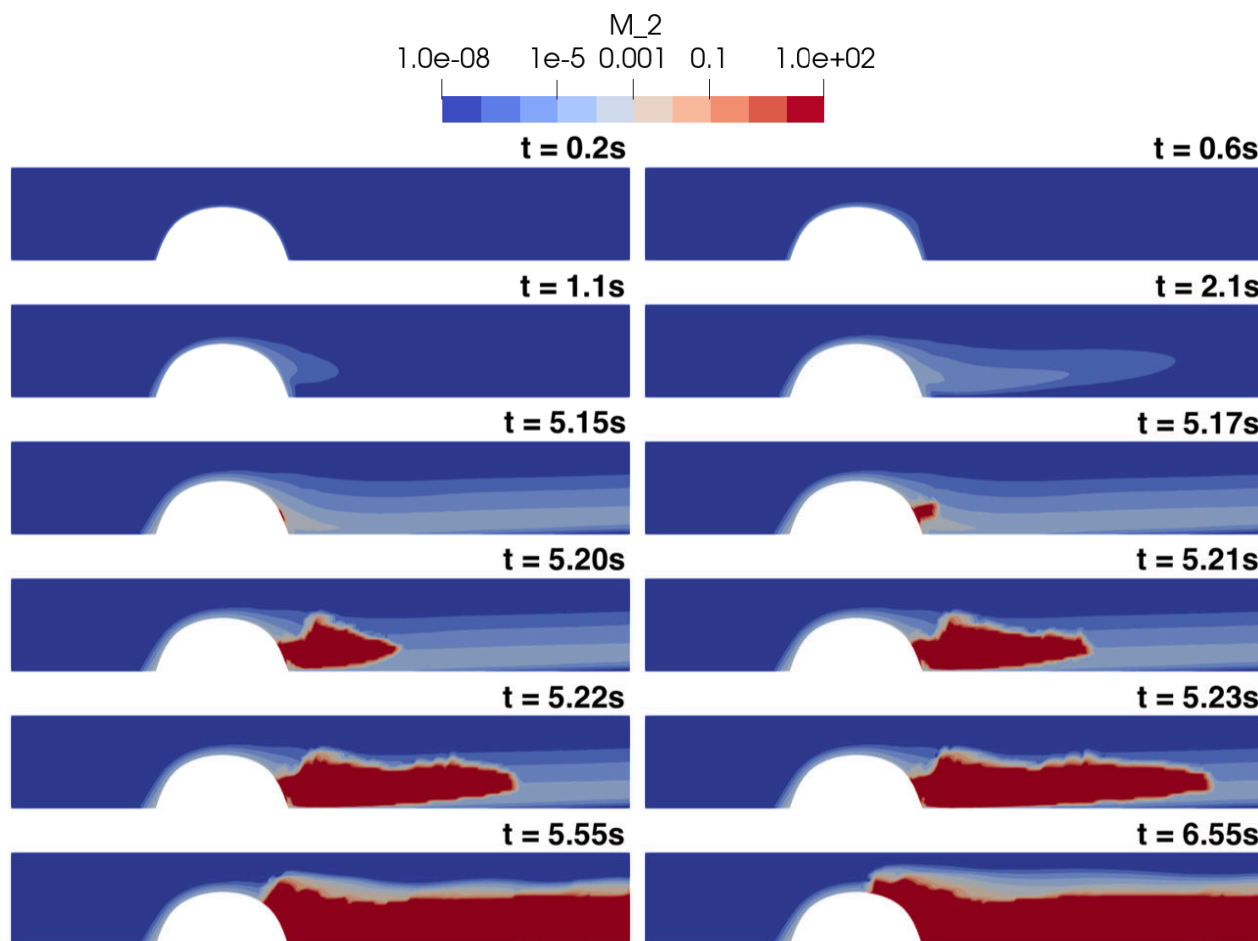




Obr. 4.28: Vývoj normovaných koncentrací triggeru  $u$ , trombinu  $\theta$ , inhibitoru  $\varphi$  a monomerů fibrinu  $M_1$  na časovém intervalu  $t \in \langle 0; 7, 07 \rangle$  s. Pro normování byly užity tyto maximální hodnoty:  $\hat{u} = 100 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\theta} = 3000 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{\varphi} = 5 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ ,  $\hat{M}_1 = 588 \times 10^{-6} \text{ mol/m}^3$ .

časového úseku prakticky nedochází k utlumení spouštěče srážení krve  $u$ . Tento jev je dán tím, že trombus se nevytváří podél celé délky stenózy, kde je spouštěč formou okrajové podmínky předepsán, ale je formován protékající krví. Jinými slovy řečeno, koncentrace chemických látek v první polovině stenózy je dlouhodobě nízká díky jejich odplavování dále po proudu. Z tohoto důvodu zůstává koncentrace  $u$  relativně neměnná i po dosažení bodu gelace v čase 5,09 s. Tento časový okamžik se naopak podepisuje na koncentraci trombinu  $\theta$ , který byl do té chvíle v relativní chemické rovnováze se svým inhibitorem  $\varphi$ .

Vývoj momentu  $M_2$ , který je indikátorem přítomnosti krevní sraženiny, je zachycen na obr. 4.29. Přestože je trigger předepsán na celé stěně stenózy a moment  $M_2$  se také na této oblasti tvoří, je jeho vývoj silně ovlivněn podobou proudového pole tak, jak bylo zmíněno již výše v souvislosti s koncentrací triggeru  $u$ . V případě růstu krevní sraženiny se odplavování chemických látek projevuje tím, že v levé části stenózy je dosažení kritické koncentrace monomerů potřebných pro spuštění polymerizace dosahováno velice pozvolna a i s výrazným zpožděním než v případě pravé části stenózy. U ní nastává opačný případ, neboť s dosažením bodu gelace v čase 5,09 s začne velice rychle vznikat stabilní trombus, který se vlivem konvekce a difúze šíří podél dolní stěny cévy dále po proudu. V porovnání s analogickou úlohou u dvourovnicového modelu (obr. 4.19) je zde růst trombu výrazně limitován podobou proudového pole, přičemž v rámci sledovaného časového intervalu nedochází k vyplnění celé oblasti cévy.

Obr. 4.29: Vývoj momentu  $M_2$  ve vybraných časech

### Závěrečné shrnutí

Z výše uvedených výsledků je patrné, že třírovnicový model založený na popisu koagulačních a fragmentačních procesů probíhajících během polymerizace lépe odráží tvorbu skutečné krevní sraženiny než předchozí dvourovnicový model. Oproti tomuto modelu, který polymerizaci fibrinu popisoval velmi zjednodušeně jen jako přítomnost monomerů fibrinu, lze říci, že třírovnicový model se jeví jako vhodnější volba, zejména v úlohách s ustáleným a pomalejším tokem krve. Za zmínku zde rovněž stojí to, že k dosažení bodu gelace došlo u každé ze tří uvažovaných úloh v jinou dobu. Proto nelze u tohoto modelu polymerizace potvrdit, že by indikace gelace fibrinu byla charakteristikou reakční části modelu, ale spíše úzce souvisí se zvolenou geometrií, potažmo s podobou proudového pole, kterou tato geometrie generuje.

Přestože výsledky získané pomocí tohoto modelu by mohly odpovídat zjednodušenému případu tvorby krevní sraženiny v reálných reálných cévách, nesmíme zapomínat na hlavní

funkci krevních sraženin a tou je krevní zátka. Proto ve snaze více se přiblížit skutečné situaci *in vivo*, je nutné při numerických simulacích zohlednit působení vznikajícího trombu na protékající krev. Tento děj je naznačen v následujícím odstavci.

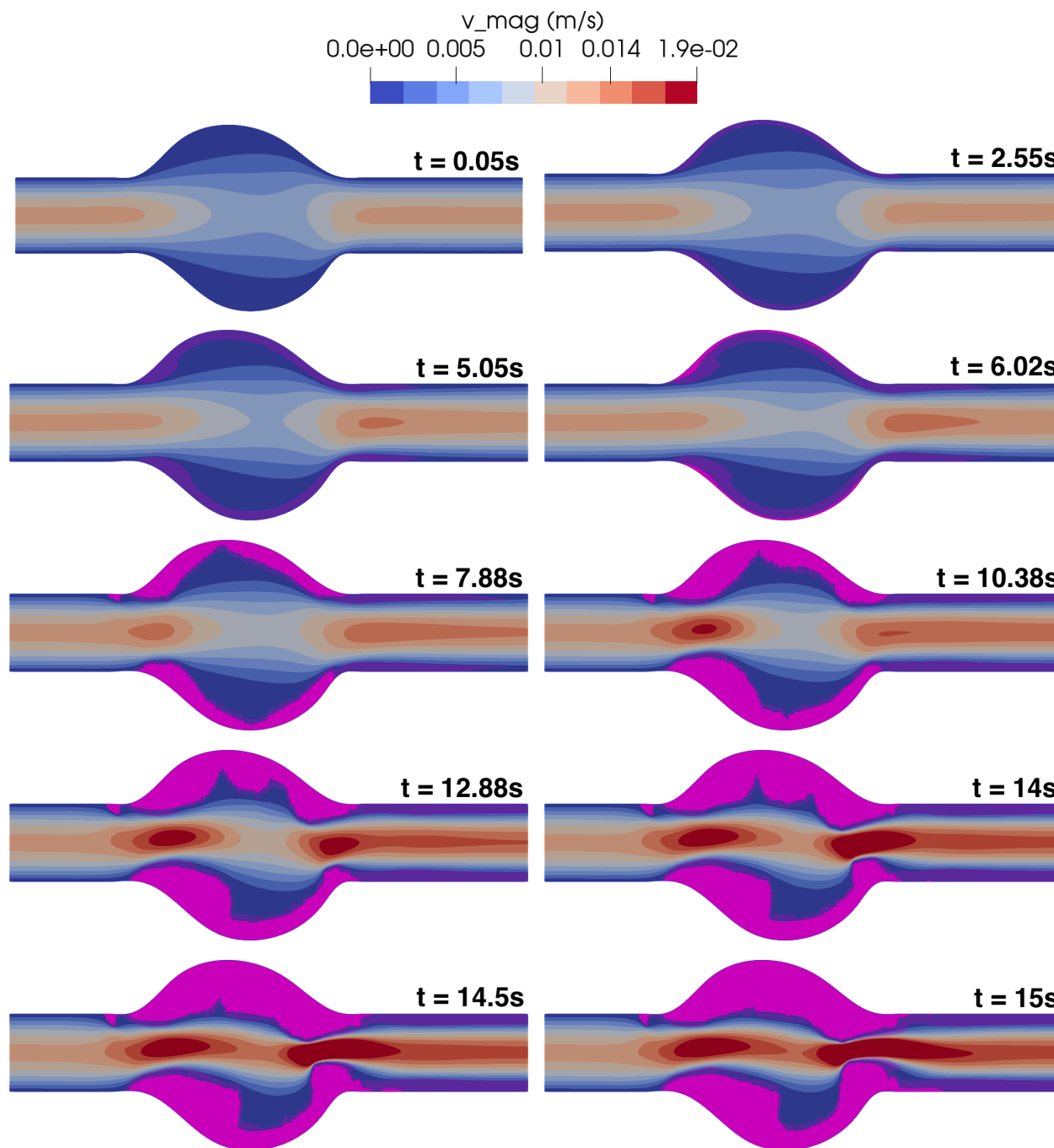
#### 4.4 Modelování interakce krevní sraženiny s protékající krví

V odstavcích 4.2 a 4.3 jsme se zabývali vznikem krevní sraženiny v idealizovaných geometriích patologicky poškozené cévy a pro jednoduchost byl přijat předpoklad ustáleného proudění, které nebylo probíhajícími chemickými reakcemi nikterak ovlivňováno. Zcela jistě taková situace nenastává *in vivo*, kde k interakci utvářejícího se trombu s protékající krví dochází už ze samotného principu hemokoagulace. Proto v souladu s teorií uvedenou ve druhé části odstavce 2.5 byla úloha aneurysmatu řešena v programu Ansys Fluent s tím, že srážení krve bylo modelováno pomocí soustavy rovnic (2.35) založené na třírovnicovém modelu polymerizace a vliv vznikající krevní sraženiny na proudové pole pak prostřednictvím nelineární soustavy modifikovaných Navierových-Stokesových rovnic (2.40)<sub>1</sub> a (2.42). Co se týče samotné implementace v programu Ansys Fluent, byly zvoleny stejné okrajové a počáteční podmínky jako v úlohách bez interakce, viz odstavce 4.1.

Jedinými provedenými změnami bylo rozšíření již dříve vyvinutých programových UDF modulů o implementaci Brinkmanova členu (viz odstavce 3.3) a nastavení programu Ansys Fluent tak, aby umožňoval průběžnou adaptaci výpočetní sítě. Uvažování této adaptace bylo motivováno nutností zohlednit proudové pole, které v důsledku tvorby krevní sraženiny měnilo místy výrazně svou podobu, zejména pak rychlost. Konkrétně byla v prostředí softwaru Ansys Fluent zvolena funkce, která umožňovala dynamickou adaptaci sítě po každé desáté časové iteraci a pro niž byla zvolena dvě kritéria adaptace (zjemnění sítě): 1) překročení prahové rychlosti  $|\mathbf{v}| \geq 0,012 \text{ m/s}$  stanovené na základě úloh bez interakce a 2) překročení prahového momentu  $M_2 \geq 1 \times 10^{-5} \text{ mol/m}^3$  odpovídajícího nestabilnímu trombu. V důsledku zvolené adaptace vzrostl v průběhu numerického řešení počet elementů sítě v rámci uvažované úlohy aneurysmatu z původních 8856 na konečných 108723, tedy více než desetkrát.

Vývoj krevní sraženiny (reprezentováno momentem  $M_2$ ) a její interakce s protékající krví jsou znázorněny na obr. 4.30. Sytě růžově jsou vyznačeny ty oblasti, ve kterých je fibrin plně zpolymerizován ( $M_2 = 100 \text{ mol/m}^3$ ), světle růžově je pak označen tzv. nestabilní trombus, který představuje určitý mezistav mezi tekutou a zpolymerizovanou krví ( $1 \times 10^{-5} \text{ mol/m}^3 \leq M_2 < 100 \text{ mol/m}^3$ ). Z obr. 4.30 je patrné, že z důvodu zúžení průsvitu cévy vlivem narůstajícího trombu dochází ke zvýšení rychlosti v těchto místech. Oproti dříve analyzovanému případu (obr. 4.23), ve kterém nebyl modelován zpětný vliv krevní sraženiny na proudění krve, si lze všimnout, že časový vývoj krevní sraženiny a její růst podél stěn cévy neprobíhá tak rychle a že podoba proudového pole má zásadní vliv na

šíření a výsledný tvar krevní sraženiny. Na základě tohoto lze jasně vyvodit, že pro numerickou simulaci procesu hemokoagulace v cévách je nutné příslušnou úlohu modelovat jako celek, tj. řešit nejenom CDR rovnice chemických látek, ale i příslušný model popisující proudění krve.



Obr. 4.30: Aneurysma – růst trombu a jeho interakce s protékající krví

## Závěr

Jedním z cílů kardiiovaskulární biomechaniky je predikce patologických stavů, posouzení možných rizik např. ruptur aneurysmat a optimalizace lékařských zákroků. Do kategorie prediktivních modelů můžeme zařadit i model srážení krve, který se snaží předvídat riziko vzniku a vývoje krevních sraženin v patologicky poškozených cévách.

Ve snaze poskytnout náhled na tento typ úloh bylo hlavním cílem předložené diplomové práce provést numerické simulace srážení krve za vzniku nerozpustného trombu v idealizovaných 2D geometriích patologicky změněných cév. V návaznosti na bakalářskou práci, kde byly popsány a řešeny dva různě složité modely koagulační kaskády, byla tato práce zaměřena především na finální fázi hemokoagulace, a to polymerizaci fibrinu na nerozpustnou síť tvořící základ krevních sraženin.

Obsahem první kapitoly byl biologický popis zástavy krvácení a princip srážení krve, přičemž důraz byl kladen především na uvedení důležitých jevů odehrávajících se během polymerizace fibrinu, což bylo nezbytné pro odvození a lepší pochopení matematických modelů uvedených v této práci.

Druhá kapitola byla věnována popisu matematického modelu srážení krve, který kromě vnějšího spouštěče hemokoagulace a chemické interakce mezi hlavním aktivátorem srážení krve (trombin) a jeho inhibitorem (protein C) zahrnuje samotnou tvorbu nerozpustné krevní sraženiny (zpolymerizovaný fibrin). V této práci byla naše pozornost zaměřena na dva modely, přičemž každý z nich k polymerizaci fibrinu přistupoval na jiném principu. V jednodušším modelu, tzv. dvourovnicovém, byl trombus indikován pouze přítomností aktivovaných monomerů fibrinu a model ve své podstatě nezahrnoval vznik makromolekulárních řetězců. Druhý model, tzv. třírovnicový, vycházel z principů polymerních reakcí, které byly matematicky popsány Smoluchovského koagulačně-fragmentační rovnicí, a model ve své podstatě kromě slučování monomerů ve složitější struktury uvažoval i rozpad delších řetězců na kratší. Úloha hemokoagulace byla propojena s rovnicemi popisujícími proudění krve, které pro potřeby této práce bylo uvažováno jako izotermické laminární proudění nestlačitelné vazké kapaliny – krve. Pro jednoduchost byl zaveden předpoklad, že se krev chová jako newtonská kapalina.

Ve třetí kapitole byly popsány numerické metody, které byly využity pro řešení zde uvažovaných úloh hemokoagulace. Z důvodu lepší přehlednosti byl na příkladu jedné CDR rovnice ukázán postup pro časovou a prostorovou diskretizaci, který bylo možné rozšířit na soustavu parciálních diferenciálních rovnic popisujících srážení krve. Jelikož jedním ze zadaných cílů této práce bylo vyvinout vlastní řešič v programu MATLAB a srovnat získané výsledky s těmi z komerčního softwaru Ansys Fluent, byla část této kapitoly věnována popisu implementace obou zde uvedených modelů hemokoagulace do výpočetního prostředí tohoto programu.

V návaznosti na popsanou teorii byly provedeny numerické simulace procesu srážení krve pro tři různé geometrie (aneurysma, mozkové aneurysma a stenóza) a na základě získaných výsledků byla posouzena vhodnost uvažovaných modelů polymerizace fibrinu pro zde uvažované úlohy kardiovaskulární biomechaniky. V případě dvourovnicového modelu byl vyvinut vlastní řešič v prostředí programu MATLAB a verifikován prostřednictvím komerčního softwaru Ansys Fluent. Z podrobné analýzy numerických výsledků získaných pro dvourovnicový model polymerizace bylo patrné, že tento model pro svou jednoduchost nepostihuje dostatečně věrohodně proces vzniku krevní sraženiny in vivo, jelikož po určitém výpočetním čase došlo k vyplnění celé oblasti nerozpustným trombem bez ohledu na podobu proudového pole krve. Z tohoto důvodu se tento model nejevil jako vhodný pro využití v námi zvolených úlohách, které byly charakterizovány nižšími rychlostmi. Bylo vypořádáno, že nezávisle na typu zvolené geometrie bylo dosaženo bodu gelace (stabilní trombus) téměř ve stejný čas. To by značilo, že doba gelace související s utvářením krevní sraženiny je dána především povahou reakčních členů modelu. Naopak výsledky získané pomocí třírovnicového modelu lépe odrážely proces srážení krve tak, jak probíhá in vivo, jelikož nedocházelo k úplnému vyplnění oblasti krevní sraženinou a průtok krve cévou zůstával zachován. Tato skutečnost vyplývá z předpokladu tohoto modelu, že kromě koagulace (tj. slučování molekul v delší řetězce) probíhá s tímto procesem současně i fragmentace, tedy rozpad řetězců na kratší struktury.

Nad rámec zadání této práce byla dále provedena numerická simulace interakce krevní sraženiny s protékající krví pro úlohu aneurysmatu. Oproti předchozím případům, ve kterých nebyl uvažován zpětný vliv vznikajícího trombu na vývoj proudového pole, probíhalo šíření krevní sraženiny výrazně pomaleji. Také se potvrdilo dřívější pozorování, že podoba proudového pole má zásadní vliv na časoprostorový vývoj krevní sraženiny.

Pokud bychom se měli zamyslet nad možnostmi dalšího rozšíření tématu předložené diplomové práce, lze problematiku zde popsaného matematického modelování vzniku krevních sraženin dále obohatit např. o model zahrnující vliv krevních destiček jakožto počáteční fáze zástavy krvácení [15, 23] či uvažovat složitější model koagulační kaskády [5], který bude více korespondovat s procesy probíhajícími in vivo.

## Použitá literatura

- [1] ANSYS FLUENT 12.0/12.1 Documentation.
- [2] Ataullakhanov F., Guria G., Safroshkina A.I.: Spatial aspects of the dynamics of blood coagulation. II. Phenomenological model. *Biofizika*, **39**(1), (1994), 97—106, ISSN 0006-3029, URL <http://europepmc.org/abstract/MED/8161594>.
- [3] Ataullakhanov F., Guria G., Sarbash, V.I. and Volkova R.: Spatiotemporal dynamics of clotting and pattern formation in human blood. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, **1425**(3), (1998), 453 – 468, ISSN 0304-4165, doi:[https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(98\)00102-0](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(98)00102-0), URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416598001020>.
- [4] Ball J.M., Carr J.: The discrete coagulation-fragmentation equations: Existence, uniqueness, and density conservation. *Journal of Statistical Physics*, **61**(1), (1990), 203–234, doi:[10.1007/BF01013961](https://doi.org/10.1007/BF01013961), URL <https://doi.org/10.1007/BF01013961>.
- [5] Biasseti J., Spazzini P., Swedenborg J., Gasser T.: An Integrated Fluid-Chemical Model Toward Modeling the Formation of Intra-Luminal Thrombus in Abdominal Aortic Aneurysms. *Frontiers in physiology*, **3**, (2012), 266, doi:[10.3389/fphys.2012.00266](https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00266).
- [6] Ducháček V.: *Polymery: Výroba, vlastnosti, zpracování, použití*. VŠCHT, Praha, 2011, ISBN 978-80-7080-788-0.
- [7] Dušková V.: *Úvod do matematického modelování vzniku krevních sraženin*. Bakalářská práce, Západočeská univerzita v Plzni, Fakulta aplikovaných věd, 2018.
- [8] Echeverri L.F., Herrero M.A., Lopez J.M., Oleaga G.: Early Stages of Bone Fracture Healing: Formation of a Fibrin–Collagen Scaffold in the Fracture Hematoma. *Bulletin of Mathematical Biology*, **77**(1), (2015), 156–183.
- [9] Guria G.T., Herrero M.A., Zlobina K.E.: A mathematical model of blood coagulation induced by activation sources. *Discrete and Continuous Dynamical Systems. Series A.*, **25**(1), (2009), 175–194.
- [10] Guria G.T., Herrero M.A., Zlobina K.E.: Ultrasound detection of externally induced microthrombi cloud formation: a theoretical study. *Journal of Engineering Mathematics*, **66**(1), (2010), 293–310.
- [11] Guy R.D., Fogelson A.L., Keener J.P.: Fibrin gel formation in a shear flow. *Mathematical Medicine and Biology-A Journal of the IMA*, **24**(1), (2007), 111–130, ISSN 1477-8599, doi:[10.1093/imammb/dql022](https://doi.org/10.1093/imammb/dql022).

- [12] Hoskins P., Lawford P., Doyle B.: *Cardiovascular Biomechanics*. Springer, Cham, 2017, ISBN 978-3-319-46405-3, doi:10.1007/978-3-319-46407-7.
- [13] Jonášová A.: Matematické modelování procesu polymerizace. Interní materiály Katedry mechaniky, FAV, ZČU v Plzni, 2020.
- [14] Kotlín R., Dyr J.: Tvorba fibrinu a jeho degradace. *Chemické listy*, **102**.
- [15] Leiderman K., Fogelson A.L.: Grow with the flow: A spatial-temporal model of platelet deposition and blood coagulation under flow. *Mathematical Medicine and Biology—A Journal of the IMA*, **28**(1), (2011), 47–84, doi:{10.1093/imammb/dqq005}.
- [16] Lobanov A., Starozhilova T.: The Effect of Convective Flows on Blood Coagulation Processes. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, **34**, (2005), 121–34, doi:10.1159/000089932.
- [17] Mastan E., Zhu S.: Method of moments: A versatile tool for deterministic modeling of polymerization kinetics. *European Polymer Journal*, **68**, (2015), 139 – 160, ISSN 0014-3057, doi:https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.04.018, URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014305715002347>.
- [18] Neeves K., Illing D., Diamond S.: Thrombin Flux and Wall Shear Rate Regulate Fibrin Fiber Deposition State during Polymerization Under Flow. *Biophysical journal*, **98**(7), (2010), 1344–1352, doi:10.1016/j.bpj.2009.12.4275.
- [19] Paál G., Ugron Á., Szikora I., Bojtár I.: Flow in simplified and real models of intracranial aneurysms. *International Journal of Heat and Fluid Flow*, **28**(4), (2007), 653 – 664, ISSN 0142-727X, doi:https://doi.org/10.1016/j.ijheatfluidflow.2007.04.004, including Special Issue of Conference on Modelling Fluid Flow (CMFF'06), Budapest, URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142727X07000380>.
- [20] Prokopová I.: *Makromolekulární chemie*. VŠCHT, Praha, 2008.
- [21] Rudolf.hellmuth: Smoluchowski Aggregation Kinetics. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Smoluchowski\\_Aggregation\\_Kinetics.svg#/media/File:Smoluchowski\\_Aggregation\\_Kinetics.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Smoluchowski_Aggregation_Kinetics.svg#/media/File:Smoluchowski_Aggregation_Kinetics.svg), 2014.
- [22] Rukhlenko O.S., Dudchenko O.A., Zlobina K.E., Guria G.T.: Mathematical Modeling of Intravascular Blood Coagulation under Wall Shear Stress. *PLOS ONE*, **10**(7), ISSN 1932-6203, doi:{10.1371/journal.pone.0134028}.



- [23] Seo J., Abd T., George R.T., Mittal R.: A coupled chemo-fluidic computational model for thrombogenesis in infarcted left ventricles. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **310**(11), (2016), H1567–H1582, doi:10.1152/ajpheart.00855.2015, pMID: 27016582, URL <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00855.2015>.
- [24] Silbernagl S., Despopoulos A.: *Atlas fyziologie člověka*. Grada, Praha, 2004.
- [25] Su W.F.: *Polymer Size and Polymer Solutions*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013, ISBN 978-3-642-38730-2, doi:10.1007/978-3-642-38730-2\_2, URL [https://doi.org/10.1007/978-3-642-38730-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38730-2_2).
- [26] Wattis J.A.: An introduction to mathematical models of coagulation–fragmentation processes: A discrete deterministic mean-field approach. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, **222**(1), (2006), 1 – 20, ISSN 0167-2789, doi:<https://doi.org/10.1016/j.physd.2006.07.024>, coagulation-fragmentation Processes, URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167278906003022>.
- [27] Weisel J., Nagaswami C.: Computer modeling of fibrin polymerization kinetics correlated with electron microscope and turbidity observations: clot structure and assembly are kinetically controlled. *Biophysical Journal*, **63**(1), (1992), 111–128, ISSN 0006-3495, doi: {10.1016/S0006-3495(92)81594-1}.
- [28] Weisel J.W., Litvinov R.I.: Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*, **121**.

# Příloha A

## Aplikace metody momentů

V odstavci 2.4 byla pro řešení soustavy nekonečného počtu rovnic (2.27) využita metoda momentů [17], která tuto soustavu převedla na soustavu tvořenou pouhými třemi diferenciálními rovnicemi (2.29) pro momenty  $M_0$ ,  $M_1$  a  $M_2$ . Cílem této přílohy je názorně ukázat, jak byl princip metody momentů aplikován a poskytnout náhled na jednotlivé kroky, které vedly k odvození příslušných rovnic.

Pro přehlednost zde opět uveďme výchozí soustavu rovnic pro koncentrace monomerů a oligomerů

$$\begin{aligned} \frac{dF_k}{dt} = & k_g F_g \theta + 2k_p \sum_{m=1}^{k-1} (m+1)(k-m+1) F_m F_{k+m} - k_b \sum_{m=1}^{k-1} F_k - \\ & - 4k_p F_k \sum_{i=1}^{\infty} (k+1)(i+1) F_i + 2k_b \sum_{i=1}^{\infty} F_{k+i} - k_r F_k, \quad k = 1, 2, \dots, \end{aligned} \quad (\text{A.1})$$

kteřou budeme dosazovat do příslušných definicí jednotlivých momentů.

### Rovnice pro moment $M_0$

Pro odvození této rovnice vyjdeme z definice

$$M_0 = \sum_{k=1}^{\infty} F_k, \quad (\text{A.2})$$

do které po zderivování dosadíme kinetické rovnice pro  $F_k$  (A.1). Tímto způsobem získáme následující obyčejnou diferenciální rovnici, kterou budeme dále upravovat,

$$\begin{aligned} \frac{dM_0}{dt} = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{dF_k}{dt} = & k_g F_g \theta + 2k_p \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} (m+1)(k-m+1) F_m F_{k+m} - \\ & - k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} F_k - 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} F_k \sum_{i=1}^{\infty} (k+1)(i+1) F_i + 2k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{\infty} F_{k+i} - k_r \sum_{k=1}^{\infty} F_k. \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

V souladu se známými vzorci pro součty konečných a nekonečných řad, lze jednotlivé členy na pravé straně rovnice (A.3) upravit tak, abychom získali rovnici, která bude záviset pouze na momentech  $M_n$ ,  $n = 0, 1, \dots$ , které byly definovány v odstavci 2.3.1. Pro lepší přehlednost jsou zmíněné úpravy pouze stručně naznačeny:

- z definice (A.2) plyne:

$$k_r \sum_{k=1}^{\infty} F_k = k_r M_0$$

- výraz lze upravit pomocí definic momentů  $M_0$  (2.19) a  $M_1$  (2.20):

$$\begin{aligned} 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} F_k \sum_{i=1}^{\infty} (k+1)(i+1)F_i &= 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} (k+1) F_k \sum_{i=1}^{\infty} (i+1) F_i = \\ &= 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} (kF_k + F_k) \sum_{i=1}^{\infty} (iF_i + F_i) = 4k_p(M_1 + M_0)(M_1 + M_0) = 4k_p(M_1 + M_0)^2 \end{aligned}$$

- s využitím výše zmíněných definic a známého vzorce  $\sum_{m=1}^{k-1} 1 = (k-1)$  lze psát:

$$k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} F_k = k_b \sum_{k=1}^{\infty} F_k \sum_{m=1}^{k-1} 1 = k_b \sum_{k=1}^{\infty} (k-1)F_k = k_b(M_1 - M_0)$$

- pro úpravu tohoto členu je užita tabulka s dílčími součty v souladu s principy metody momentů popsanými v [17]:

$$2k_p \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} (m+1)(k-m+1)F_m F_{k+m} = 2k_p(M_0 + M_1)^2$$

$\sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1}$	$m = 1$	$m=2$	$m = 3$
$k = 1$	-	-	-
$k = 2$	$2 \cdot 2F_1F_1$	-	-
$k = 3$	$2 \cdot 3F_1F_2$	$3 \cdot 2F_2F_1$	-
$k = 4$	$2 \cdot 4F_1F_3$	$3 \cdot 3F_2F_2$	$4 \cdot 2F_3F_1$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$\sum$ sloupců	$2F_1 \sum_{k=1}^{\infty} (k+1) F_k$	$3F_2 \sum_{k=1}^{\infty} (k+1) F_k$	$4F_3 \sum_{k=1}^{\infty} (k+1) F_k$

$$\Rightarrow \sum_{m=1}^{\infty} (m+1)F_m \sum_{k=1}^{\infty} (k+1)F_k = (M_0 + M_1)^2$$

- opět pomocí tabulky s dílčími součty můžeme psát:

$$2k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{\infty} F_{k+i} = 2k_b \sum_{k=1}^{\infty} (k-1)F_k = 2k_b(M_1 - M_0)$$

$\sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{\infty} F_{k+i}$	$m = 1$	$m = 2$	$m = 3$	$m = 4$
$k = 1$	$F_2$	$F_3$	$F_4$	$F_5$
$k = 2$	$F_3$	$F_4$	$F_5$	$F_6$
$k = 3$	$F_4$	$F_5$	$F_6$	$F_7$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$

$$= F_2 + 2F_3 + 3F_4 + \dots = \sum_{k=1}^{\infty} (k-1)F_k = M_1 - M_0$$

Dosadíme-li výše upravené výrazy do výchozí diferenciální rovnice (A.3), můžeme tuto rovnici přepsat do následujícího tvaru

$$\frac{dM_0}{dt} = k_g F_g \theta - 4k_p (M_1 + M_0)^2 + 2k_p (M_1 + M_0)^2 + 2k_b (M_1 - M_0) - k_b (M_1 - M_0) - k_r M_0,$$

resp. ji dále upravit do finální podoby tak, jak je uvedena v odstavci 2.4, tj.

$$\frac{dM_0}{dt} = k_g F_g \theta - 2k_p (M_1 + M_0)^2 + k_b (M_1 - M_0) - k_r M_0. \quad (\text{A.4})$$

Analogickým způsobem lze odvodit i ostatní rovnice soustavy (2.29), jak je patrné z dalších odstavců.

## Rovnice pro moment $M_1$

Vyjděme opět z definice pro moment 1. řádu

$$M_1 = \sum_{k=1}^{\infty} k F_k. \quad (\text{A.5})$$

Obdobným postupem jako v případě momentu  $M_0$  získáme obyčejnou diferenciální rovnici pro časový vývoj momentu  $M_1$

$$\begin{aligned} \frac{dM_1}{dt} &= \sum_{k=1}^{\infty} k \frac{dF_k}{dt} = k_g F_g \theta + 2k_p \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} k(m+1)(k-m+1) F_m F_{k+m} - k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} k F_k - \\ &- 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} k F_k \sum_{i=1}^{\infty} (k+1)(i+1) F_i + 2k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{\infty} k F_{k+i} - k_r \sum_{k=1}^{\infty} k F_k. \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

Popišme stručně odvození všech členů rovnice

- z definice (A.5) přímo vyplývá:

$$k_r \sum_{k=1}^{\infty} k F_k = k_r M_1$$

- následující výraz lze upravit v souladu s definicemi momentů  $M_2$  a  $M_1$ :

$$k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} k F_k = k_b \sum_{k=1}^{\infty} k F_k \sum_{m=1}^{k-1} 1 = k_b \sum_{k=1}^{\infty} (k^2 - k) F_k = k_b (M_2 - M_1)$$

- analogicky platí:

$$\begin{aligned} 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} k F_k \sum_{i=1}^{\infty} (k+1)(i+1) F_i &= 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} (k^2 + k) F_k \sum_{i=1}^{\infty} (i+1) F_i = \\ &= 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} (k^2 F_k + k F_k) \sum_{i=1}^{\infty} (i F_i + F_i) = 4k_p (M_2 + M_1)(M_1 + M_0) \end{aligned}$$

- tento člen je upraven pomocí tabulky s dílčími součty v souladu s principy metody momentů:

$$2k_p \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} k(m+1)(k-m+1) F_m F_{k+m} = 4k_p (M_2 + M_1)(M_1 + M_0)$$

$\sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1}$	$m = 1$	$m=2$	$m = 3$
$k = 1$	-	-	-
$k = 2$	$2 \cdot 2 \cdot 2F_1F_1$	-	-
$k = 3$	$3 \cdot 2 \cdot 3F_1F_2$	$3 \cdot 3 \cdot 2F_2F_1$	-
$k = 4$	$4 \cdot 2 \cdot 4F_1F_3$	$4 \cdot 3 \cdot 3F_2F_2$	$4 \cdot 4 \cdot 2F_3F_1$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$\sum$ sloupců	$2F_1 \sum_{k=1}^{\infty} (k+1)(k+1)F_k$	$3F_2 \sum_{k=1}^{\infty} (k+1)(k+2)F_k$	$4F_3 \sum_{k=1}^{\infty} (k+1)(k+3)F_k$

$$\begin{aligned}
&\Rightarrow \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{k=1}^{\infty} (m+1)(k+1)(k+m)F_kF_m = \\
&= \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{k=1}^{\infty} (mk^2 + m^2k + mk + m^2 + k^2 + km + k + m)F_kF_m = \\
&= M_1M_2 + M_2M_1 + M_1^2 + M_0M_2 + M_2M_0 + M_1^2 + M_1M_0 + M_0M_1 = \\
&= 2(M_1M_2 + M_1^2 + M_0M_2 + M_0M_1) = 2(M_2 + M_1)(M_1 + M_0)
\end{aligned}$$

- pro úpravu následujícího členu využijme opět tabulku s dílčími součty:

$$2k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{\infty} kF_{k+i} = k_b(M_2 - M_1)$$

$\sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{\infty} kF_{k+i}$	$m = 1$	$m=2$	$m = 3$	$m = 4$
$k = 1$	$1 \cdot F_2$	$1 \cdot F_3$	$1 \cdot F_4$	$1 \cdot F_5$
$k = 2$	$2 \cdot F_3$	$2 \cdot F_4$	$2 \cdot F_5$	$2 \cdot F_6$
$k = 3$	$3 \cdot F_4$	$3 \cdot F_5$	$3 \cdot F_6$	$3 \cdot F_7$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$

$$= F_2 + 3F_3 + 6F_4 + \dots = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{k(k-1)}{2} F_k = \frac{1}{2}(M_2 - M_1)$$

Dosazením výše upravených vztahů do (A.6), získáme rovnici

$$\begin{aligned}
\frac{dM_1}{dt} &= k_g F_g \theta - 4k_p(M_2 + M_1)(M_1 + M_0) + 4k_p(M_2 + M_1)(M_1 + M_0) + \\
&+ k_b(M_2 - M_1) - k_b(M_2 - M_1) - k_r M_1
\end{aligned}$$

a po úpravách nakonec i výsledný tvar uvedený v odstavci 2.4

$$\frac{dM_1}{dt} = k_g F_g \theta - k_r M_1. \quad (\text{A.7})$$

## Rovnice pro moment $M_2$

Pro odvození této rovnice vyjděme z definice

$$M_2 = \sum_{k=1}^{\infty} k^2 F_k. \quad (\text{A.8})$$

Derivací vztahu (A.8) a dosazením za  $F_k$  z (A.1) můžeme psát

$$\begin{aligned} \frac{dM_2}{dt} &= \sum_{k=1}^{\infty} k^2 \frac{dF_k}{dt} = k_g F_g \theta + 2k_p \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} k^2 (m+1)(k-m+1) F_m F_{k+m} - k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} k^2 F_k - \\ &- 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} k^2 F_k \sum_{i=1}^{\infty} (k+1)(i+1) F_i + 2k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{\infty} k^2 F_{k+i} - k_r \sum_{k=1}^{\infty} k^2 F_k \end{aligned} \quad (\text{A.9})$$

Popišme stručně postup odvození jednotlivých členů:

- z definice (A.8) přímo plyne:

$$k_r \sum_{k=1}^{\infty} k^2 F_k = k_r M_2$$

- následující výraz lze upravit v souladu s definicemi pro momenty  $M_2$  a  $M_3$ :

$$k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} k^2 F_k = k_b \sum_{k=1}^{\infty} k^2 F_k \sum_{m=1}^{k-1} 1 = k_b \sum_{k=1}^{\infty} (k^3 - k^2) F_k = k_b (M_3 - M_2)$$

- analogicky i pro člen

$$\begin{aligned} 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} k^2 F_k \sum_{i=1}^{\infty} (k+1)(i+1) F_i &= 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} (k^3 + k^2) F_k \sum_{i=1}^{\infty} (i+1) F_i = \\ &= 4k_p \sum_{k=1}^{\infty} (k^3 F_k + k^2 F_k) \sum_{i=1}^{\infty} (i F_i + F_i) = 4k_p (M_3 + M_2)(M_1 + M_0) = \\ &= 4k_p (M_3 M_1 + M_3 M_0 + M_2 M_1 + M_2 M_0) \end{aligned}$$

- pro úpravu dalšího členu využijme opět tabulku s dílčími součty:

$$2k_p \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{k-1} k^2(m+1)(k-m+1)F_m F_{k+m} = 4k_p(M_3M_0 + M_3M_1 + M_2^2 + M_1^2 + M_2M_0 + 3M_2M_1)$$

suma	$m = 1$	$m=2$	$m = 3$
$k = 1$	-	-	-
$k = 2$	$2^2 \cdot 2 \cdot 2F_1F_1$	-	-
$k = 3$	$3^2 \cdot 2 \cdot 3F_1F_2$	$3^2 \cdot 3 \cdot 2F_2F_1$	-
$k = 4$	$4^2 \cdot 2 \cdot 4F_1F_3$	$4^2 \cdot 3 \cdot 3F_2F_2$	$4^2 \cdot 4 \cdot 2F_3F_1$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$
$\sum$ sloupců	$2F_1 \sum_{k=1}^{\infty} (k+1)(k+1)^2 F_k$	$3F_2 \sum_{k=1}^{\infty} (k+1)(k+2)^2 F_k$	$4F_3 \sum_{k=1}^{\infty} (k+1)(k+3)^2 F_k$

$$\Rightarrow \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{k=1}^{\infty} (m+1)(k+1)(k+m)^2 F_k F_m =$$

$$= \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{k=1}^{\infty} (k^3 + m^3 + k^3m + km^3 + 2k^2m^2 + k^2 + m^2 + 3km^2 + 3k^2m + 2km) F_k F_m =$$

$$= 2(M_3M_0 + M_3M_1 + M_2^2 + M_1^2 + M_2M_0 + 3M_2M_1)$$

- za použití tabulky s dílčími součty lze psát

$$2k_b \sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{\infty} k^2 F_{k+i} = \frac{k_b}{3}(2M_3 - 3M_2 + M_1)$$

$\sum_{k=1}^{\infty} \sum_{i=1}^{\infty} k^2 F_{k+i}$	$m = 1$	$m=2$	$m = 3$	$m = 4$
$k = 1$	$1 \cdot F_2$	$1 \cdot F_3$	$1 \cdot F_4$	$1 \cdot F_5$
$k = 2$	$2^2 \cdot F_3$	$2^2 \cdot F_4$	$2^2 \cdot F_5$	$2^2 \cdot F_6$
$k = 3$	$3^2 \cdot F_4$	$3^2 \cdot F_5$	$3^2 \cdot F_6$	$3^2 \cdot F_7$
$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$	$\vdots$

$$= F_2 + 5F_3 + 14F_4 + \dots = \sum_{k=1}^{\infty} \frac{k(k-1)(2k-1)}{6} F_k = \frac{1}{6} \sum_{k=1}^{\infty} (2k^3 - 3k^2 + k) F_k =$$

$$= \frac{1}{6}(2M_3 - 3M_2 + M_1)$$



Dosazením výše odvozených vztahů do (A.9) můžeme tuto rovnici přepsat do tvaru

$$\begin{aligned} \frac{dM_2}{dt} = & k_g F_g \theta + 4k_p(M_3 M_0 + M_3 M_1 + M_2^2 + M_1^2 + M_2 M_0 + 3M_2 M_1) - \\ & - 4k_p(M_3 M_1 + M_3 M_0 + M_2 M_1 + M_2 M_0) + \\ & + \frac{1}{3}k_b(2M_3 - 3M_2 + M_1) - k_b(M_3 - M_2) - k_r M_2 \end{aligned}$$

a následně upravit do finální podoby

$$\frac{dM_2}{dt} = k_g F_g \theta + 4k_p(M_2 + M_1)^2 - \frac{1}{3}k_b(M_3 - M_1) - k_r M_2. \quad (\text{A.10})$$

## Výsledná soustava

Jak bylo výše ukázáno, v souladu se soustavou obyčejných diferenciálních rovnic (2.29) byla pomocí principů metody momentů odvozena následující výsledná soustava rovnic:

$$\boxed{\begin{aligned} \frac{dM_0}{dt} &= k_g F_g \theta - 2k_p(M_1 + M_0)^2 + k_b(M_1 - M_0) - k_r M_0 \\ \frac{dM_1}{dt} &= k_g F_g \theta - k_r M_1 \\ \frac{dM_2}{dt} &= k_g F_g \theta + 4k_p(M_2 + M_1)^2 - \frac{1}{3}k_b(M_3 - M_1) - k_r M_2 \end{aligned}} \quad (\text{A.11})$$