



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΡΕΥΣΤΩΝ

Μελέτη επίδρασης της γήρανσης στη ροή του αίματος μέσω
υπολογιστικού μοντέλου συγκεντρωμένων παραμέτρων ενός πλήρους
καρδιαγγειακού συστήματος

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σταματία Ζωή Παγουλάτου

Επιβλέπων: Σωκράτης Τσαγγάρης, Καθηγητής
Σχολής Μηχανολόγων Μηχανικών Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούνιος 2016



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΡΕΥΣΤΩΝ

Μελέτη επίδρασης της γήρανσης στη ροή του αίματος μέσω
υπολογιστικού μοντέλου συγκεντρωμένων παραμέτρων ενός πλήρους
καρδιαγγειακού συστήματος

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Σταματία Ζωή Παγουλάτου

Επιβλέπων: Σωκράτης Τσαγγάρης, Καθηγητής
Σχολής Μηχανολόγων Μηχανικών Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Ιούνιος 2016

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Βιορευστομηχανικής και Βιοϊατρικής Τεχνολογίας του Τομέα Ρευστών της Σχολής Μηχανολόγων Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Θα ήθελα, αρχικά, να ευχαριστήσω τα πρόσωπα που με συνέδραμαν κατά την εκπόνηση της εργασίας μου και ιδιαίτερα τον Καθηγητή (Ε.Μ.Π.) κ. Σωκράτη Τσαγγάρη, ο οποίος επέβλεψε τη διπλωματική μου. Με καθοδήγησε με γνήσιο ενδιαφέρον και αφιέρωσε πολύτιμο προσωπικό του χρόνο για να ελέγχει την πορεία της εργασίας μου. Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Δρ. Χρήστο Μανόπουλο Ε.ΔΙ.Π. του Εργαστηρίου Βιορευστομηχανικής & Βιοϊατρικής Τεχνολογίας για τις συμβουλές και τις κατευθύνσεις που μου υπέδειξε. Τέλος, θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον κ. Νίκο Στεργιόπουλο για το δρόμο που άνοιξε στον επιστημονικό μου ορίζοντα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης της γήρανσης στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της ανάπτυξης μοντέλων συγκεντρωμένων παραμέτρων για το ανθρώπινο κυκλοφορικό σύστημα. Η ηλικία είναι ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες που αυξάνουν το ποσοστό επικινδυνότητας για καρδιαγγειακές παθήσεις και σχετίζεται με ένα πλήθος καταστρεπτικών αλλαγών στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Στόχος είναι αφενός η ανάπτυξη ενός πλήρους μοντέλου συγκεντρωμένων παραμέτρων για την περιγραφή της αλληλεπίδρασης καρδιάς και αγγείων, αφετέρου η εφαρμογή κανόνων που μοντελοποιούν τους μηχανισμούς της γήρανσης. Αρχικά, παρουσιάζεται η ανάπτυξη ενός ήδη υπάρχοντος απλού μοντέλου για την ανθρώπινη κυκλοφορία, [Maksuti et al., 2015], το οποίο χρησιμοποιεί το παλλόμενο μοντέλο ελαστότητας για την αριστερή κοιλία και το Windkessel 4 στοιχείων για την κυκλοφορία στις αρτηρίες. Βασιζόμενοι στο αρχικό προτείνουμε ένα πληρέστερο μοντέλο του κυκλοφορικού συστήματος, το οποίο περιλαμβάνει ολόκληρη την καρδιά, τα στεφανιαία αγγεία και ένα εκτενές αρτηριακό δένδρο της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, γίνεται επισκόπηση των δομικών και λειτουργικών αλλαγών που συντελούνται λόγω της φυσιολογικής γήρανσης της καρδιάς και των αγγείων και αναπτύσσεται μεθοδολογία για την εφαρμογή της γήρανσης στα μοντέλα συγκεντρωμένων παραμέτρων. Βασική υπόθεση που εξετάζεται στο απλό μοντέλο είναι ότι η αύξηση της μέσης πίεσης των αγγείων οφείλεται όχι μόνο σε αλλαγές του αρτηριακού δένδρου αλλά και στην ανάπτυξη υπερτροφίας στην καρδιά. Τα αποτελέσματα συγκρινόμενα με τα κλινικά δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση αυτή. Προχωρώντας σε γενίκευση των κανόνων γήρανσης και εφαρμογή αυτών στο πλήρες μοντέλο αναμέναμε τα αποτελέσματα να προσεγγίζουν καλύτερα τα κλινικά δεδομένα, πράγμα που επιτεύχθηκε.

ABSTRACT

The primary goal of this study is to examine the effect of normal aging on the cardiovascular system, using a detailed lumped parameter model. During normal aging, there are a number of changes in the cardiovascular system that contribute to the development of blood pressure over the years and initiate a cardiac remodelling process.

Initially, we developed a simple Zero-D model of the cardiovascular system, according to [Maksuti et al, 2015], which used a Windkessel model for the arterial system and the time-varying elastance model for the heart. Based on the initial results, we propose a more detailed model which contains both the right and left heart, the coronary circulation and an extended arterial tree for the systemic and pulmonary circulation. Next follows a theoretical overview of the structural and functional changes that take place in the cardiovascular system during aging and their application to the 0-D models. The pressure changes are usually explained by changes of the arterial system alone (increase in arterial stiffness and vascular resistance). However, we hypothesize that the heart contributes to the age-related blood pressure progression as well. Arterial changes during aging were prescribed based on literature values, whereas cardiac changes were computed through physiological rules (compensated hypertrophy and preservation of end-diastolic volume). Results of the simple model showed that when taking into account arterial changes only, the systolic and diastolic pressure did not conform to the population data compared to the changes in both heart and vascular system. After validating this assumption, we applied the same rules to the detailed lumped parameter model, which gave results that fit the clinical data better.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή	1
I Μελέτη της Αλληλεπίδρασης Καρδιάς με το Αγγειακό Σύστημα και Ανάπτυξη Μοντέλων Συγκεντρωμένων Παραμέτρων	
1 Στοιχεία Φυσιολογίας του Καρδιαγγειακού Συστήματος	7
1.1 Η Καρδιά	7
1.1.1 Ανατομία της Καρδιάς	7
1.1.2 Καρδιακός Παλμός	8
1.1.3 Μηχανική του Καρδιακού Κύκλου	9
1.1.4 Επίδοση της Καρδιάς	12
1.2 Το Κυκλοφορικό Σύστημα	12
1.2.1 Ενδοτικότητα των Αγγείων	15
1.2.2 Ενδοαγγειακή Πίεση	15
1.2.3 Κυκλοφορία στα Στεφανιαία Αγγεία	16
2 Ρευστομηχανικό Μοντέλο και Ηλεκτρικό Ανάλογο	18
2.1 Εισαγωγή	18
2.2 Ροή Ρευστού σε Αγωγό	18
2.2.1 Η Συνεκτικότητα του Ρευστού: Αντίσταση στην Ροή	19
2.2.2 Η Αδράνεια του Ρευστού: Επαγωγή	20
2.2.3 Η Ελαστικότητα του Τοιχώματος: Χωρητικότητα	23
2.3 Ηλεκτρικό Ανάλογο	25
2.4 Ελεύθερη Απόκριση RLC Συστήματος εν Σειρά	28
3 Ανάπτυξη Απλού Μοντέλου Συγκεντρωμένων Παραμέτρων για το Καρδιαγγειακό Σύστημα	32
3.1 Μοντελοποίηση της Κοιλίας της Καρδιάς	32

3.1.1	Παλλόμενο Μοντέλο: Η Έννοια της Ελαστότητας	32
3.1.2	Περιορισμοί της Συνάρτησης Ελαστότητας	34
3.2	Μοντέλα για την Συστηματική Κυκλοφορία : Windkessel	35
3.3	Σύζευξη Καρδιάς και Αρτηριακού Συστήματος: Ένα Απλό Ηλεκτρικό Μοντέλο	37
3.3.1	Εισαγωγή	37
3.3.2	Περιγραφή του Μοντέλου	37
3.3.3	Μαθηματική Επίλυση	41
3.3.4	Αποτελέσματα	43
3.3.5	Σχολιασμός Αποτελεσμάτων και Συμπεράσματα	45
4	Ανάπτυξη Πλήρους Μοντέλου Συγκεντρωμένων Παραμέτρων για το Καρδιαγγειακό Σύστημα	47
4.1	Εισαγωγή	47
4.2	Περιγραφή Μοντέλου	47
4.2.1	Καρδιά	47
4.2.2	Συστηματική Κυκλοφορία	51
4.2.2.1	Αρτηριακό Δένδρο	52
4.2.2.2	Τερματικές Αντιστάσεις	56
4.2.2.3	Φλεβικό Σύστημα	58
4.2.3	Πνευμονική Κυκλοφορία	58
4.3	Αποτελέσματα	61
4.3.1	Σταθερή Είσοδος	61
4.3.2	Παλλόμενη Είσοδος	63
4.4	Επεξεργασία Αποτελεσμάτων	70
 II Φυσιολογική Γήρανση		
5	Η Θεωρία της Επίδρασης των Δομικών και Λειτουργικών Αλλαγών του Καρδιαγγειακού Συστήματος κατά τη Γήρανση	76
5.1	Εισαγωγή	76
5.2	Αλλαγές στην Αγγειακή Δομή και Λειτουργία κατά τη Γήρανση	79
5.3	Αλλαγές στην Καρδιακή Δομή και Λειτουργία κατά τη Γήρανση	82

6 Εφαρμογή της Γήρανσης στα Μοντέλα Συγκεντρωμένων Παραμέτρων	86
6.1 Εισαγωγή	86
6.2 Κλινικά Δεδομένα: Η Framingham Heart Study	86
6.3 Εφαρμογή της Γήρανσης στο Απλό Μοντέλο Συγκεντρωμένων Παραμέτρων	87
6.3.1 Μοντελοποίηση της Γήρανσης	88
6.3.2 Αποτελέσματα Απλού Μοντέλου και Σύγκριση με τα Κλινικά Δεδομένα	91
6.3.3 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων και Συμπεράσματα	93
6.4 Εφαρμογή της Γήρανσης στο Πλήρες Μοντέλο Συγκεντρωμένων Παραμέτρων	94
6.4.1 Μοντελοποίηση της Γήρανσης	94
6.4.2 Αποτελέσματα Πλήρους Μοντέλου και Σύγκριση με τα Κλινικά Δεδομένα	99
6.4.3 Σχολιασμός Αποτελεσμάτων και Συμπεράσματα	101
Βιβλιογραφικές Αναφορές	104
Παράρτημα	112

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηλικία είναι ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων και σχετίζεται με ένα πλήθος καταστρεπτικών αλλαγών στο καρδιαγγειακό σύστημα. Πρωταρχικός στόχος της παρούσας εργασίας είναι η κατανόηση των μηχανισμών της γήρανσης του καρδιαγγειακού συστήματος. Η μελέτη της γήρανσης είναι ένας τομέας που ερευνάται έντονα τα τελευταία χρόνια. Οι αλλαγές που συμβαίνουν σε επίπεδο δομής και λειτουργίας του κυκλοφορικού συστήματος οδηγούν σε αύξηση της αρτηριακής δυσκαμψίας και της πίεσης παλμού, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη απομονωμένης συστολικής υπέρτασης. Η καρδιακή αναδιάταξη παρατηρείται σε ένα ποσοστό περίπου 50% των ατόμων άνω των 60 ετών και σχετίζεται με τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Η κατανόηση, λοιπόν, των μηχανισμών γήρανσης είναι το κλειδί για την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης καρδιαγγειακών παθήσεων.

Βασική προϋπόθεση για την μελέτη της γήρανσης είναι, καταρχάς, η βαθύτερη κατανόηση των φυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση της καρδιάς με το αρτηριακό σύστημα. Η περιγραφή αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι απλή και περιλαμβάνει όχι μόνο την επίδραση του αγγειακού συστήματος ως φορτίο αλλά και τις ιδιότητες του καρδιακού μυ.

Λόγω της αντιστοίχισης των εξισώσεων ρευστομηχανικής και των εξισώσεων των ηλεκτρικών κυκλωμάτων, η αιμοδυναμική ανάλυση μπορεί να διεξαχθεί χρησιμοποιώντας ηλεκτρικά ανάλογα, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως λόγω της απλότητάς τους. Αυτά τα ηλεκτρικά ανάλογα καλούνται μοντέλα συγκεντρωμένων παραμέτρων (lumped parameter) ή μηδενικής τάξης (Zero-D). Το απλούστερο μοντέλο για την καρδιά είναι το παλλόμενο μοντέλο ελαστότητας για την αριστερή κοιλία, ενώ για την συστηματική κυκλοφορία χρησιμοποιούνται κατά κόρον τα μοντέλα Windkessel. Εμείς εξετάζουμε ένα κλασικό απλό μοντέλο συγκεντρωμένων παραμέτρων σύζευξης της καρδιάς και του αγγειακού συστήματος, που έχει αναπτυχθεί από τους [Maksuti et al., 2015].

Στη συνέχεια, προτείνουμε ορισμένες προσθήκες και τροποποιήσεις για βελτίωση του υπάρχοντος μοντέλου με σκοπό την πληρέστερη αναπαράσταση του κυκλοφορικού συστήματος. Τέτοιες τροποποιήσεις αφορούν την προσομοίωση ενός εκτενέστερου αρτηριακού δένδρου και της δεξιάς καρδιάς, την προσθήκη της πνευμονικής και στεφανιαίας κυκλοφορίας και την πλήρη μοντελοποίηση των βαλβίδων. Τα παραπάνω περιγράφονται αναλυτικά στο πρώτο μέρος της εργασίας.

Η αναλογία των αιμοδυναμικών συστημάτων με ηλεκτρικά κυκλώματα έχει βρει μικρή κλινική εφαρμογή, παρόλο που είναι αντικείμενο εκτενούς έρευνας. Επόμενος στόχος μας είναι η αξιοποίηση των μοντέλων συγκεντρωμένων παραμέτρων που αναπτύχθηκαν για τη μελέτη της επίδρασης της γήρανσης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Στηριζόμενοι στο θεωρητικό υπόβαθρο που έχει διαμορφωθεί για τους μηχανισμούς γήρανσης, προσπαθούμε να αναπτύξουμε κανόνες για τη μοντελοποίησή της με βάση τη φυσιολογία. Γενική άποψη είναι ότι η αύξηση της μέσης πίεσης με την πάροδο των ετών οφείλεται σε αλλαγές που συντελούνται κυρίως στο αρτηριακό δένδρο, ενώ η επίδραση της καρδιάς συνήθως αμελείται. Η υπόθεσή μας είναι ότι η καρδιά παίζει και αυτή σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της πίεσης. Εξετάζουμε την υπόθεση αυτή στο απλό μοντέλο συγκεντρωμένων παραμέτρων και, στη συνέχεια, γενικεύουμε τη μεθοδολογία για το πλήρες μοντέλο. Αυτά περιγράφονται αναλυτικά στο δεύτερο μέρος.

Διάρθρωση Εργασίας

Μέρος I

Μελέτη της Αλληλεπίδρασης της Καρδιάς με το Αγγειακό Σύστημα και Ανάπτυξη Μοντέλων Συγκεντρωμένων Παραμέτρων

Κεφάλαιο 1: Στοιχεία Φυσιολογίας του Καρδιαγγειακού Συστήματος. Σε αυτό το κεφάλαιο γίνεται μια θεωρητική επισκόπηση της βασικής φυσιολογίας και των αρχών λειτουργίας της καρδιάς και του αγγειακού συστήματος. Σε επίπεδο ανατομίας, περιγράφονται αναλυτικά οι τέσσερις κοιλότητες της καρδιάς και οι βαλβίδες που τις ενώνουν. Όσον αφορά τη μηχανική του καρδιακού κύκλου, γίνεται αναφορά στις φάσεις της συστολής και της διαστολής του καρδιακού μυ και δίνονται ορισμένοι βασικοί ορισμοί που αφορούν την καρδιακή λειτουργία. Έπειτα, ακολουθεί περιγραφή των δυο κυκλωμάτων του κυκλοφορικού συστήματος, του συστηματικού και του πνευμονικού, με έμφαση στη δομή και τη διάθρωσή τους. Δίδεται ο ορισμός της ελαστικότητας των αγγείων και παρατίθενται σχήματα που απεικονίζουν την κατανομή της πίεσης μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα. Τέλος, γίνεται μια σύντομη αναφορά στην κυκλοφορία του αίματος μέσα στα στεφανιαία αγγεία.

Κεφάλαιο 2: Ρευστομηχανικό Μοντέλο και Ηλεκτρικό Ανάλογο. Στο δεύτερο κεφάλαιο της εργασίας ασχολούμαστε με τη μαθηματική διατύπωση της ροής του αίματος μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα, χρησιμοποιώντας τις κλασικές εξισώσεις της ρευστομηχανικής. Με βάση την ανάλυση του ρευστομηχανικού μοντέλου ορίζονται τρία βασικά μεγέθη: η αντίσταση στη ροή, η αδράνεια του ρευστού και η ελαστικότητα των τοιχωμάτων. Προχωρούμε σε θεωρητική επίλυση των εξισώσεων με παραμέτρους τα τρία αυτά μεγέθη και σχολιάζουμε την απόκριση του συστήματος. Σε επόμενη φάση, γίνεται συσχέτιση του ρευστομηχανικού μοντέλου

με το ηλεκτρικό ανάλογο. Τέλος, παραθέτουμε μια θεωρητική ενότητα για την ελεύθερη απόκριση ενός συστήματος RLC εν σειρά, με σκοπό, αφενός, να κατανοήσουμε τα εγγενή χαρακτηριστικά των ηλεκτρικών κυκλωμάτων, αφετέρου, να προβλέψουμε πιθανές εκδοχές της απόκρισης του κυκλώματος που θα αναπτύξουμε στη συνέχεια.

Κεφάλαιο 3: Ανάπτυξη Απλού Μοντέλου Συγκεντρωμένων Παραμέτρων για το Καρδιαγγειακό Σύστημα. Στο τρίτο κεφάλαιο της εργασίας ασχολούμαστε με τη δημιουργία ενός απλού ηλεκτρικού μοντέλου το οποίο περιγράφει την αλληλεπίδραση της αριστερής κοιλίας με το αγγειακό σύστημα. Αρχικά, γίνεται αναφορά στα παλλόμενα μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τη μοντελοποίηση της αριστερής κοιλίας της καρδιάς και δίνεται ο ορισμός της ελαστότητας της κοιλίας, καθώς και μια σύντομη ιστορική αναδρομή. Αναφερόμαστε στα βασικά χαρακτηριστικά και τους περιορισμούς της χρονικά μεταβαλλόμενης συνάρτησης ελαστότητας και περιγράφουμε τα μοντέλα Windkessel για τη συστηματική κυκλοφορία. Το απλό μοντέλο που αναπτύσσουμε βασίζεται στους [Maksuti et al., 2015] και αποτελεί σύζευξη του παλλόμενου μοντέλου ελαστότητας για την αριστερή κοιλία της καρδιάς και του Windkessel 4 στοιχείων για το αρτηριακό σύστημα. Αναπτύσσουμε τη μεθοδολογία επίλυσης του μοντέλου και παραθέτουμε τα αποτελέσματα που προκύπτουν.

Κεφάλαιο 4: Ανάπτυξη Πλήρους Μοντέλου Συγκεντρωμένων Παραμέτρων για το Καρδιαγγειακό Σύστημα. Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται η ανάπτυξη του πλήρους μοντέλου της καρδιαγγειακής κυκλοφορίας. Στο πλήρες μοντέλο συμπεριλαμβάνουμε ολόκληρη την καρδιά, μοντελοποιούμε κάθε αγγείο του αρτηριακού δένδρου συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας, καθώς και τη στεφανιαία κυκλοφορία. Μετά την περιγραφή, ακολουθεί η μεθοδολογία επίλυσης του συστήματος διαφορικών εξισώσεων και τα αποτελέσματα που προκύπτουν. Στο τέλος του κεφαλαίου, εφαρμόζεται μια μεθοδολογία επεξεργασίας των αποτελεσμάτων για απόρριψη του θορύβου τους.

Μέρος II

Φυσιολογική Γήρανση

Κεφάλαιο 5: Δομικές και Λειτουργικές Αλλαγές στο Καρδιαγγειακό Σύστημα κατά τη Φυσιολογική Γήρανση. Στο πέμπτο κεφάλαιο γίνεται μια επισκόπηση των αλλαγών που συντελούνται σε επίπεδο δομής και λειτουργίας στην καρδιά και το αγγειακό σύστημα. Αποτελεί το θεωρητικό υπόβαθρο πάνω στο οποίο στηρίζεται η μοντελοποίηση της γήρανσης που ακολουθούμε στο επόμενο κεφάλαιο.

Κεφάλαιο 6: Εφαρμογή της Γήρανσης στα Μοντέλα Συγκεντρωμένων Παραμέτρων. Στο τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας δημιουργούμε μοντέλο για τη φυσιολογική γήρανση και το εφαρμόζουμε στα ηλεκτρικά μοντέλα του καρδιαγγειακού συστήματος που έχουμε αναπτύξει στα κεφάλαια 3 και 4. Γίνεται αρχικά αναφορά στα κλινικά δεδομένα τα οποία λαμβάνουμε ως μέτρο σύγκρισης για τα αποτελέσματά μας. Έπειτα, δημιουργούμε κανόνες για την προσομοίωση της φυσιολογικής γήρανσης, στηριζόμενοι στο θεωρητικό υπόβαθρο του προηγούμενου κεφαλαίου. Εφαρμόζουμε τους κανόνες τόσο στο απλό όσο και στο πλήρες μοντέλο και σχολιάζουμε τα αποτελέσματα.

ΜΕΡΟΣ Ι

**Μελέτη της Αλληλεπίδρασης Καρδιάς με το Αγγειακό
Σύστημα και
Ανάπτυξη Μοντέλων Συγκεντρωμένων Παραμέτρων**

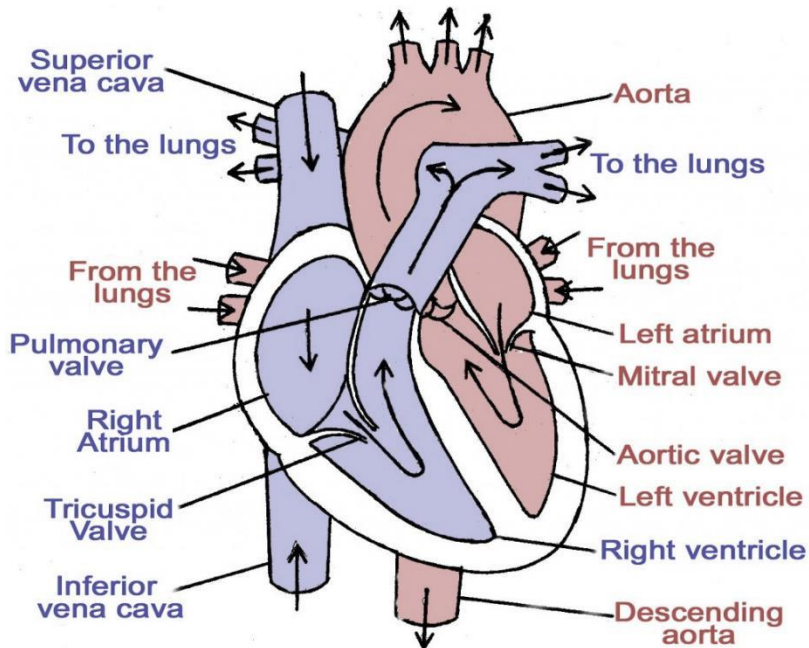
1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Στοιχεία Φυσιολογίας του Καρδιαγγειακού Συστήματος

1.1. Η Καρδιά

1.1.1. Ανατομία της Καρδιάς

Η καρδιά είναι ένα μυώδες όργανο που συστέλλεται ρυθμικά λειτουργώντας σαν αντλία αίματος με τη βοήθεια του κυκλοφορικού συστήματος. Αποτελείται από τέσσερις κοιλότητες που λειτουργούν ως ξεχωριστές αντλίες: δύο προαντλίες με λεπτά τοιχώματα, τους κόλπους, και δυο προωθητικές αντλίες με παχύτερα τοιχώματα, τις κοιλίες (Σχήμα 1-1), [Hall, 2011].



Σχήμα 1-1. Η καρδιά διαιρείται σε δυο ξεχωριστά τμήματα, τη δεξιά και την αριστερή καρδιά, καθένα από τα οποία υποδιαιρείται σε δυο κοιλότητες, τον κόλπο και την κοιλία. Η αριστερή πλευρά της καρδιάς είναι ανατομικά μεγαλύτερη από τη δεξιά καρδιά.

Ο δεξιός κόλπος της καρδιάς δέχεται το αίμα από όλα τα μέρη του σώματος μέσω των μεγάλων φλεβών, το προωθεί στη δεξιά κοιλία και από εκεί στην πνευμονική κυκλοφορία με στόχο την οξυγόνωσή του. Στη συνέχεια, το πλούσιο σε οξυγόνο αίμα προωθείται από τους

πνεύμονες στον αριστερό κόλπο και από εκεί στην αριστερή κοιλία. Η τελευταία αποτελεί το πιο σημαντικό τμήμα του μυοκαρδίου, γιατί με τη συστολή της διοχετεύει το οξυγονωμένο πλέον αίμα σε όλο το σώμα μέσω της αορτής και των μεγάλων αρτηριών μέχρι αυτό να επιστρέψει στο δεξιό κόλπο [Betts, 2013],[Guyton, Coleman et al., 1984].

Οι κοιότητες της καρδιάς επικοινωνούν μέσω τεσσάρων βαλβίδων, οι οποίες αποτελούνται από μικρά μέρη πολύ λεπτού, αλλά ισχυρού ιστού, τις γλωχίνες, και επιτρέπουν τη δίοδο του αίματος προς μία μόνο κατεύθυνση [Betts, 2013], [Guyton, Coleman et al., 1984]. Για παράδειγμα, η μιτροειδής βαλβίδα ανοίγει κατά τη διάρκεια της συστολής του αριστερού κόλπου και το αίμα περνάει στην αριστερή κοιλία, ενώ κλείνει κατά τη σύσπαση της κοιλίας και απαγορεύει την αντίστροφη ροή του αίματος προς τον κόλπο.

Αυτές οι βαλβίδες είναι:

- η τριγλώχινος, μεταξύ δεξιού κόλπου και δεξιάς κοιλίας,
- η πνευμονική, μεταξύ δεξιάς κοιλίας και πνευμονικής αρτηρίας,
- η μιτροειδής ή διγλώχινος, μεταξύ αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας και
- η αορτική, μεταξύ αριστερής κοιλίας και αορτής.

1.1.2. Καρδιακός Παλμός

Η χρονική περίοδος από το τέλος μιας συστολής της καρδιάς μέχρι το τέλος της επόμενης καλείται καρδιακός παλμός ή καρδιακός κύκλος. Κάθε καρδιακός παλμός αρχίζει με την αυτόματη γένεση ενός δυναμικού ενέργειας στο φλεβόκομβο. Αυτός ο κόμβος εντοπίζεται στο πρόσθιο τμήμα του δεξιού κόλπου, κοντά στην εκβολή της άνω κοίλης φλέβας, το δε δυναμικό ενέργειας επεκτείνεται με ταχύτητα και στους δύο κόλπους, και από εκεί προς τις κοιλίες. Όμως, εξαιτίας της ειδικής διαρρύθμισης του συστήματος αγωγής από τους κόλπους στις κοιλίες, παρατηρείται καθυστέρηση μεγαλύτερη από 0.1 sec για τη δίοδο της διέγερσης από τους κόλπους στις κοιλίες. Με αυτόν τον τρόπο παρέχεται στους κόλπους η ευκαιρία να συστέλλονται πριν από τις κοιλίες, με αποτέλεσμα την άντληση αίματος πριν από την έντονη κοιλιακή συστολή. Έτσι, οι κόλποι λειτουργούν ως εναυσματικές αντλίες για τις κοιλίες, οι οποίες με τη σειρά τους παρέχουν την κύρια πηγή της δύναμης για την προώθηση του αίματος μέσα από το αγγειακό σύστημα [Hall, 2011].

1.1.3. Μηχανική του Καρδιακού Κύκλου

Κάθε καρδιακός παλμός αποτελείται από δυο φάσεις: τη συστολή και τη διαστολή. Η συστολή είναι η περίοδος της κοιλιακής σύσπασης και της έγχυσης αίματος, ενώ η διαστολή είναι η περίοδος της κοιλιακής χαλάρωσης και της πλήρωσης των κοιλιών με αίμα [Τσαγγάρης, 2004], [Betts, 2013], [Vander, Sherman et al. , 2001].

Η Συστολή

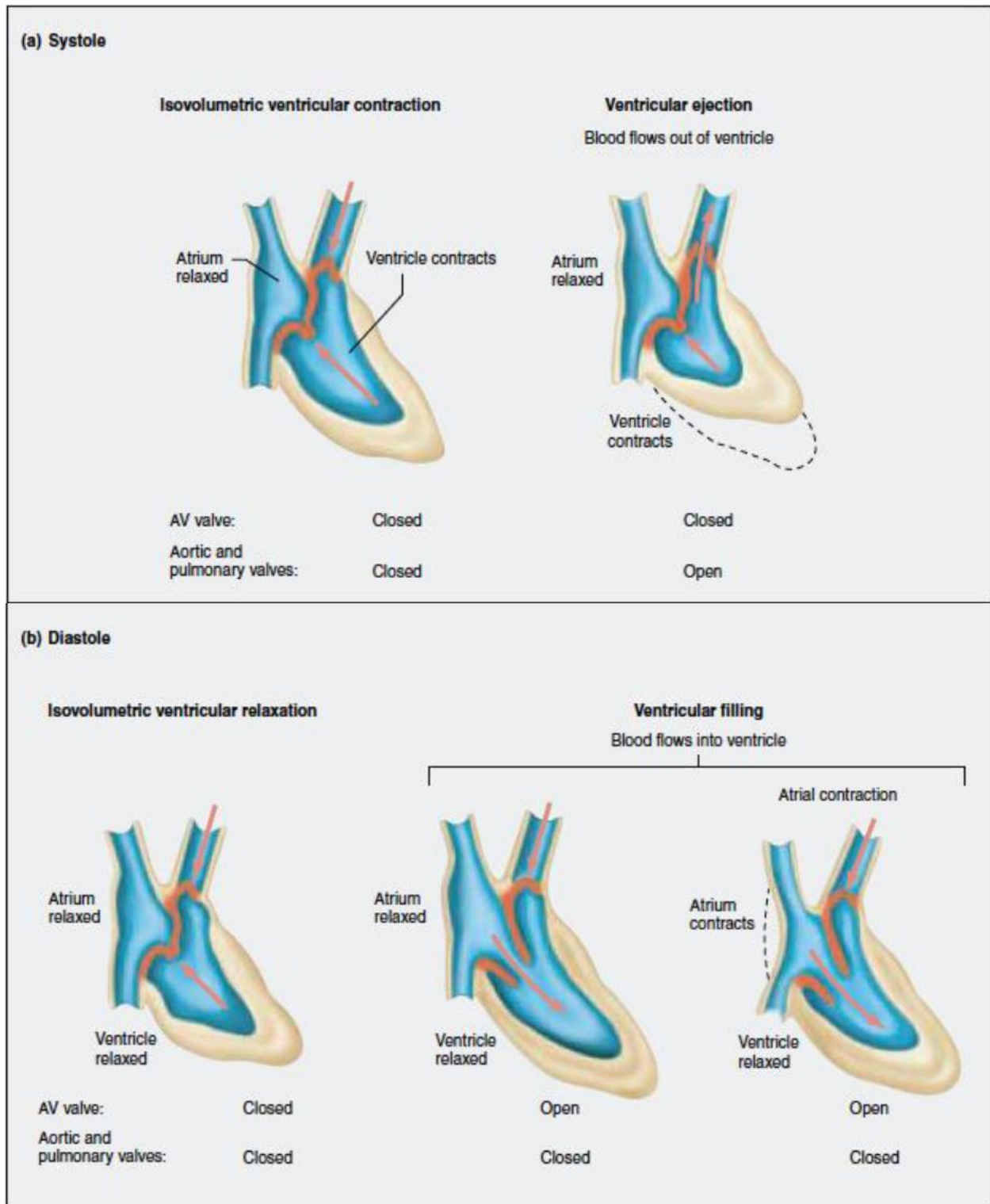
Η συστολή μπορεί να διαιρεθεί σε δύο τμήματα. Το πρώτο τμήμα είναι γνωστό ως ισομετρική σύσπαση (isovolumetric contraction). Κατά την φάση αυτή και οι τέσσερις βαλβίδες της καρδιάς είναι κλειστές και οι κοιλίες της καρδιάς συσπώνται ισόογκα (δηλαδή, χωρίς ταυτόχρονη έγχυση αίματος). Η αύξηση της κοιλιακής πίεσης είναι τόσο απότομη (σε διάστημα περίπου 0.05 sec), ώστε σε κάποια χρονική στιγμή η κοιλιακή πίεση να υπερβαίνει στιγμιαία την αορτική ή την πνευμονική, αντίστοιχα. Τότε, ανοίγουν η αορτική και η πνευμονική βαλβίδα και επιτρέπεται η ροή αίματος προς το αρτηριακό σύστημα με χαμηλή αντίσταση. Η φάση εκροής υποδιαιρείται σε δύο τμήματα. Το πρώτο τμήμα είναι μια σύντομη εκροή, κατά την οποία ο κοιλιακός όγκος μειώνεται απότομα, και το άλλο τμήμα είναι μια αργή εκροή. Η αργή αυτή εκροή είναι άμεσα συνδεδεμένη με την μείωση της ισχύος της κοιλιακής σύσπασης κοντά στο τέλος της συστολής. Η πίεση στην αορτή θα υπερβεί την κοιλιακή πίεση σε αυτή τη φάση λόγω της μετατροπής της κινητικής ενέργειας σε πίεση [Τσαγγάρης, 2004], [Betts, 2013], [Vander, Sherman et al. , 2001].

Η ποσότητα του αίματος που διοχετεύεται από την αριστερή κοιλία στην αορτή καλείται όγκος παλμού (Stroke Volume- SV) και ισούται περίπου με 70 mL. Πρέπει να τονίσουμε ότι δεν εκρέει όλη η ποσότητα αίματος από την καρδιά κατά τη συστολή: 65 mL περίπου παραμένουν μέσα στην κοιλία. Αυτή η ποσότητα αίματος που μένει καλείται τελικός όγκος συστολής (End systolic volume - ESV).

Η Διαστολή

Η διαστολική φάση μπορεί να διαιρεθεί ομοίως σε δυο τμήματα. Η πρωτοδιαστολή (early diastole) αρχίζει με απότομη πτώση της κοιλιακής πίεσης, ώστε αυτή να γίνει μικρότερη από την πίεση στην αορτή και να κλείσει η αορτική βαλβίδα. Ακολουθεί η φάση της ισομετρικής χαλάρωσης (isovolumic relaxation), κατά την οποία η πίεση, με τις δυο βαλβίδες κλειστές, εξακολουθεί να πέφτει, μέχρις ότου φθάσει την κολπική. Παράλληλα, το αίμα μεταφέρεται από την αορτή στην περιφέρεια και η αορτική πίεση μειώνεται. Όταν η κοιλιακή πίεση πέσει κάτω από την κολπική, η μιτροειδής βαλβίδα ανοίγει και προκαλείται απότομη πλήρωση της κοιλίας μέσω της σύσπασης του κόλπου.

Ο αριστερός κόλπος ακολουθεί μια αντίστοιχη πορεία: γεμίζει από την πνευμονική κυκλοφορία κατά την κοιλιακή συστολή και τροφοδοτεί την κοιλία ενεργά με αίμα κατά την κοιλιακή διαστολή [Τσαγγάρης, 2004], [Betts, 2013], [Vander et al. , 2001].

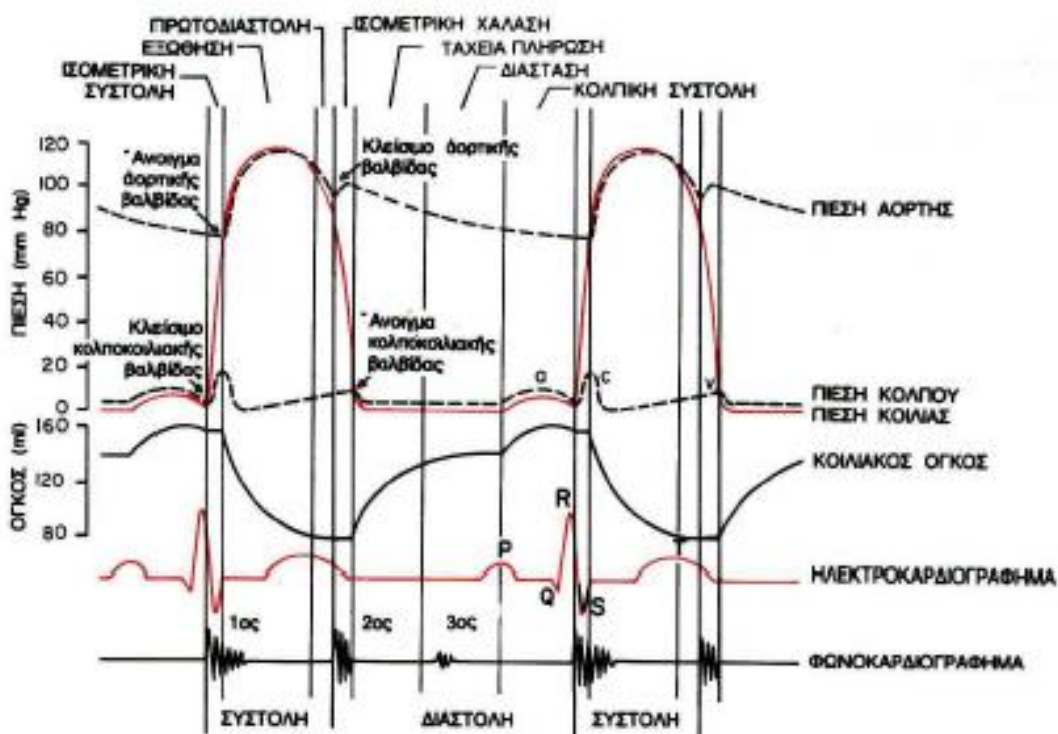


Σχήμα 1-2. Σχηματική αναπαράσταση της συστολικής και της διαστολικής φάσης της καρδιάς. Πηγή: [Vander, Sherman et al. 2001].

Η καρδιά επαναλαμβάνει αυτή τη διαδικασία σε κάθε παλμό. Η χρονική περίοδος του καρδιακού παλμού, t_h , είναι περίπου ίση με 0.8 δευτερόλεπτα στους ανθρώπους που βρίσκονται σε ανάπαυση. Εκτός από τη χρονική περίοδο του καρδιακού παλμού, ένα επίσης χρήσιμο μέγεθος είναι ο καρδιακός ρυθμός, HR , που εκφράζει τον αριθμό των παλμών της καρδιάς ανά λεπτό (beats per minute – bpm). Ο καρδιακός παλμός ενός ανθρώπου που βρίσκεται σε ανάπαυση κυμαίνεται φυσιολογικά στο διάστημα 60-100 bpm. Είναι προφανές ότι μεταξύ του καρδιακού ρυθμού, HR , και της περιόδου του καρδιακού παλμού, t_h , ισχύει η σχέση [Betts, 2013]:

$$HR = 1/t_h \quad (1.1)$$

Στο Σχήμα 1-3 παριστάνονται τα διάφορα γεγονότα τα οποία λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού. Στις άνω τρεις καμπύλες παριστάνονται οι μεταβολές της πίεσης μέσα στην αορτή, μέσα στην αριστερή κοιλία και μέσα στον αριστερό κόλπο, αντίστοιχα. Η τέταρτη καμπύλη παριστάνει τις μεταβολές του όγκου των κοιλιών [Danielsen , 1998].



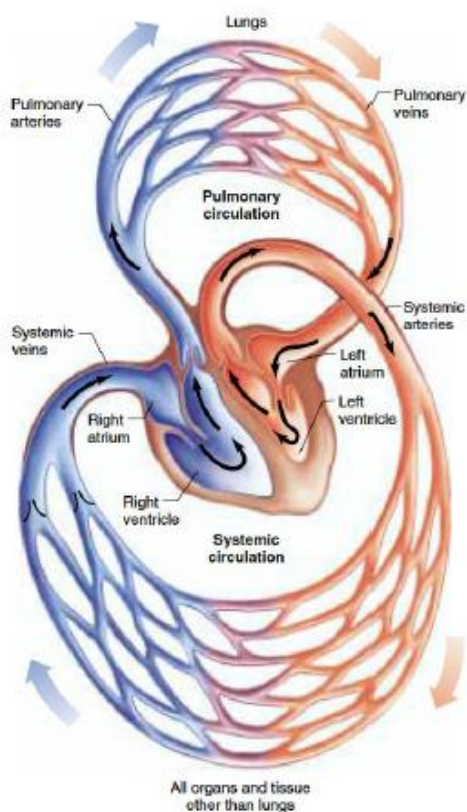
Σχήμα 1-3. Τα φαινόμενα του καρδιακού κύκλου, με την χρονική εξέλιξη της πίεσης στο αριστερό κόλπο, την αριστερή κοιλία και την αορτή και του όγκου των κοιλιών.

1.1.4. Επίδοση της Καρδιάς

Ο καρδιακός όγκος παλμού (Cardiac Output - CO) είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για την περιγραφή της ποσότητας του αίματος που αντλείται από κάθε κοιλία ανά λεπτό. Η αριστερή και δεξιά κοιλία πρέπει να έχουν τον ίδιο καρδιακό όγκο παλμού παρά τις διαφορές στην αρχιτεκτονική τους – ειδικά, θα υπήρχε συσσώρευση αίματος σε κάποια μεριά του κυκλοφορικού συστήματος, με καταστρεπτικές συνέπειες. Ο καρδιακός όγκος παλμού υπολογίζεται από τη σχέση $CO = SV \cdot HR$, όπου SV είναι ο όγκος παλμού και HR ο καρδιακός ρυθμός [Betts, 2013].

1.2. Το Κυκλοφορικό Σύστημα

Το ανθρώπινο κυκλοφορικό σύστημα με τις πολύπλοκες διακλαδώσεις του παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές κατά μήκος του κλειστού βρόχου κυκλοφορίας του αίματος. Η μεταφορά του αίματος επιτυγχάνεται μέσω δύο κυκλωμάτων μέσα στο καρδιαγγειακό σύστημα: το συστηματικό (ή συστεμικό) και το πνευμονικό κύκλωμα, τα οποία συνδέονται μέσω της δεξιάς και της αριστερής καρδιάς, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1-4 [Phillips, 2011].



Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι κατά κύριο λόγο σύστημα μεταφοράς οξυγόνου, διοξειδίου του άνθρακα και θρεπτικών συστατικών σε διάφορους ιστούς μέσω του αίματος. Το οξυγονωμένο αίμα μεταφέρεται από τους πνεύμονες μέσω της αριστερής καρδιάς στους ιστούς του συστηματικού κυκλώματος. Ταυτόχρονα, το διοξείδιο του άνθρακα επιστρέφει από τους ιστούς και μεταφέρεται μέσω της δεξιάς καρδιάς στην πνευμονική κυκλοφορία, οπότε το αίμα λαμβάνει και πάλι οξυγόνο από τον αέρα. Το οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στην αριστερή καρδιά και, έτσι, ολοκληρώνεται ένας πλήρης κύκλος κυκλοφορίας.

Σχήμα 1-4. Το καρδιαγγειακό κύκλωμα.
Πηγή: [Vander, Sherman et al., 2001].

Επιπροσθέτως, το αίμα μεταφέρει υγρά, ορμόνες και ηλεκτρολύτες. Μέσω διάχυσης αυτές οι ουσίες ανταλλάσσονται μεταξύ του αίματος και του υγρού των κυττάρων των ιστών με την βοήθεια εξωκυττάρων υγρών. Επιπλέον, η κυκλοφορία του αίματος συμμετέχει στη ρύθμιση της θερμοκρασίας μέσω μεταφοράς θερμότητας προς την επιφάνεια του σώματος.

Τα αρτηριακά δίκτυα παρουσιάζουν μη γραμμική ιξωδοελαστική συμπεριφορά. Μέσα στις αρτηρίες η ροή είναι παλλόμενη και το αίμα παρουσιάζει περίπλοκη μη Νευτώνεια συμπεριφορά. Τα αγγεία του αίματος δεν υπακούν στο νόμο του Hooke και αυξάνουν τη δυσκαμψία τους, καθώς αυξάνεται η τάση [Bronzino, 1995].

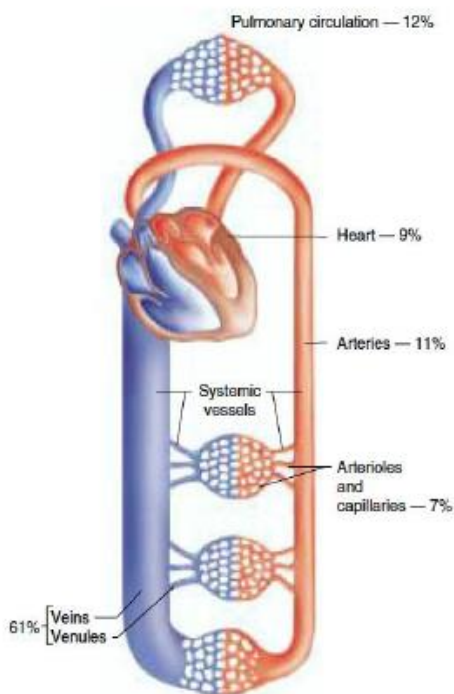
Η μεταφορά του αίματος στη συστηματική κυκλοφορία ξεκινάει, όταν η αριστερή κοιλία αντλεί αίμα προς τις περιοχές υψηλής πίεσης, δηλαδή την αορτή και τις αρτηρίες της κεντρικής κυκλοφορίας. Η αορτή και οι κύριες διακλαδώσεις της έχουν υψηλές ελαστικές ιδιότητες. Στη συνέχεια, ακολουθούν τα αρτηρίδια, τα οποία, επειδή έχουν λιγότερο ελαστικούς ιστούς, προβάλλουν σημαντική αντίσταση στη ροή και προκαλούν πτώση της πίεσης του αίματος. Αυτή η περιοχή ακολουθείται από τα τριχοειδή αγγεία, τα οποία δεν έχουν καθόλου μυς, το πλήθος των οποίων δε είναι της τάξης των 10 δισεκατομμυρίων! Τα τριχοειδή αγγεία είναι οι περιοχές στις οποίες λαμβάνει χώρα η ανταλλαγή θρεπτικών συστατικών ανάμεσα στο αίμα και τα κύτταρα των ιστών [Phillips, 2011].

Από τα τριχοειδή αγγεία του φλεβικού συστήματος το αίμα συνεχίζει προς τα φλεβίδια και τις φλέβες. Οι φλέβες είναι αγγεία χαμηλής πίεσης με τοιχώματα χαμηλών ελαστικών ιδιοτήτων. Αυτή η μικρή ελαστικότητα τα καθιστά ιδανικά για αποθήκευση αίματος. Σημαντικές μεταβολές στον όγκο του αίματος επιτυγχάνονται χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή της πίεσης στο φλεβικό σύστημα. Οι φλέβες περιέχουν μυς που επιτέμουν τη μετακίνηση όγκου αίματος προς άλλα σημεία του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι φλέβες ενώνονται για να σχηματίσουν την άνω και κάτω κοίλη φλέβα, οι οποίες στέλνουν το αίμα από τα άνω και κάτω τμήματα του σώματος πίσω στο δεξιό κόλπο [Vander et al., 2001]. Στην πνευμονική κυκλοφορία το αίμα εγκαταλείπει τη δεξιά κοιλία και μεταφέρεται μέσω δύο βασικών αρτηριών προς τους δυο πνεύμονες. Οι τέσσερις πνευμονικές φλέβες αδειάζουν το αίμα στον αριστερό κόλπο της καρδιάς ολοκληρώνοντας το πνευμονικό κύκλωμα.

Όγκος αίματος στα καρδιαγγειακά τμήματα

Το ποσοστό του όγκου του αίματος στο κύκλωμα της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι κατά προσέγγιση 12% του συνόλου, στην καρδιά το 9%, ενώ στο κύκλωμα της συστηματικής κυκλοφορίας 79%. Ο περισσότερος όγκος αίματος στη συστηματική κυκλοφορία περιέχεται

στις φλέβες, όπου διατηρείται σταθερή η μέση πίεση του αίματος λόγω της χαμηλής ενδοτικότητας των φλεβών [Bronzino, 1995]. Για την ακρίβεια, οι φλέβες της συστηματικής κυκλοφορίας περιέχουν περίπου το 61% του αίματος [Guyton, Coleman et al., 1984].



Σχήμα 1-5. Απεικόνιση του όγκου αίματος στα καρδιαγγειακά τμήματα. Πηγή: [Vander et al., 2001]

αντιστοιχία, τα τοιχώματα της αριστερής κοιλίας είναι παχύτερα και έχουν μεγαλύτερη σημασία, όσον αφορά την κυκλοφορία στα στεφανιαία αγγεία.

Είναι προφανές, ότι τα δύο συστήματα, συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία, οφείλουν να δουλεύουν σε συνεργασία, προκειμένου να αποφεύγεται η συσσώρευση του αίματος σε κάποια από τις τέσσερις κοιλότητες. Επομένως, σε γενικές γραμμές, θα πρέπει η συστηματική και η πνευμονική κυκλοφορία να μεταφέρουν τον ίδιο όγκο αίματος ανά καρδιακό παλμό.

Ωστόσο, η κυκλοφορία του αίματος στην περιφέρεια λειτουργεί σε πολύ υψηλότερες πιέσεις απ' ό,τι η πνευμονική, οπότε και το έργο των δύο κοιλιών είναι διαφορετικό. Η αντλητική ισχύς της αριστερής κοιλίας και, επομένως, οι μεταβολικές της ανάγκες είναι σαφώς υψηλότερες από αυτές της δεξιάς. Κατ'

1.2.1. Ενδοτικότητα των Αγγείων

Στην πραγματικότητα, μόνο το ένα τρίτο περίπου του όγκου παλμού της καρδιάς εξέρχεται από τις αρτηρίες. Η υπόλοιπη ποσότητα αίματος παραμένει στις αρτηρίες, οδηγεί σε έκταση αυτών και, επομένως, σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η έκταση των αρτηριών είναι αποτέλεσμα της ενδοτικότητας των τοιχωμάτων των αγγείων. Το επίπεδο ενδοτικότητας των αγγείων μπορεί να υπολογιστεί με βάση τη σχέση:

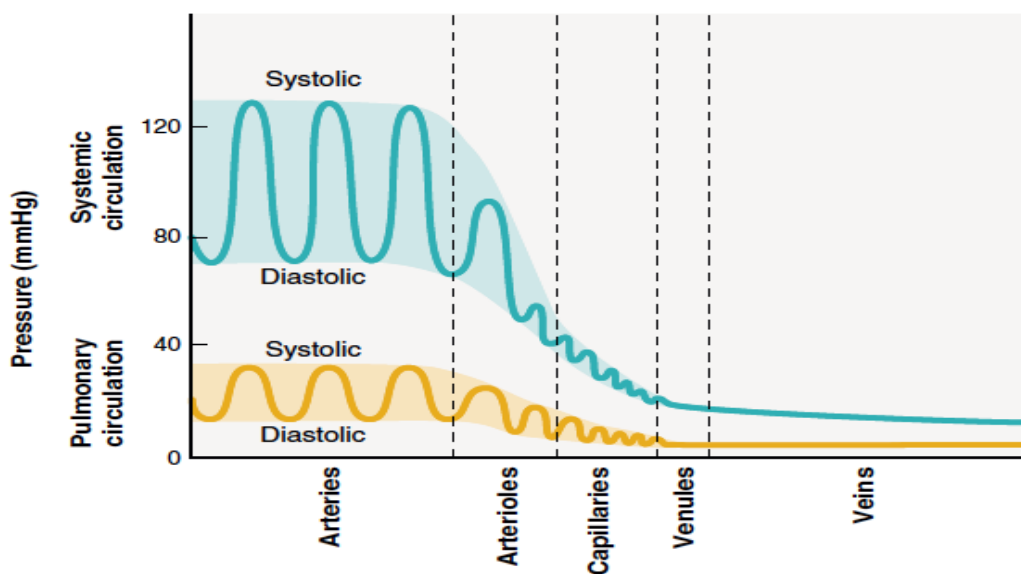
$$C = \frac{dV}{dP} \quad (1.2)$$

όπου C η ενδοτικότητα, dV η μεταβολή του όγκου και dP η μεταβολή της πίεσης.

1.2.2. Ενδοαγγειακή Πίεση

Η συστηματική και η πνευμονική κυκλοφορία παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές, όσον αφορά τα επίπεδα πίεσης που επικρατούν και την ποσότητα του όγκου του αίματος που περιέχουν λόγω των αρχιτεκτονικών διαφορών μεταξύ των κοιλιών. Το τοίχωμα της αριστερής κοιλίας είναι πιο παχύ, πιθανότατα λόγω της μεγαλύτερης δύναμης που χρειάζεται η αριστερή κοιλία για να διοχετεύσει το αίμα σε όλο το σώμα.

Το επίπεδο πίεσης και στα δύο κυκλώματα απεικονίζεται στο Σχήμα 1-6. Επιπροσθέτως, το σχήμα δείχνει προσεγγιστικά τις μέγιστες, μέσες και ελάχιστες πιέσεις σε διάφορες θέσεις του καρδιαγγειακού συστήματος.



Σχήμα 1-6. Η κατανομή πίεσης στο ανθρώπινο καρδιαγγειακό σύστημα. Πηγή: [Vander, Sherman et al. , 2001].

Η μέγιστη πίεση στην αορτή αναπτύσσεται ακριβώς μετά τη συστολή και καλείται συστολική πίεση (SBP). Αντίστοιχα, η ελάχιστη πίεση στην αορτή παρατηρείται ακριβώς μετά τη διαστολή και καλείται διαστολική πίεση (DBP). Η διαφορά των δύο πιέσεων καλείται πίεση παλμού, $PP = SBP - DBP$. Τυπικές τιμές της συστολικής και της διαστολικής πίεσης είναι περίπου 120 και 75 mmHg, αντιστοίχως. Οι ανάλογες πιέσεις στις πνευμονικές αρτηρίες είναι 30 και 10 mmHg [Danielsen, 1998], [Phillips, 2011]. Εκτός από τη συστολική και τη διαστολική πίεση, σημαντικό μέγεθος είναι και η μέση αρτηριακή πίεση (Mean Arterial Pressure – MAP), η οποία μπορεί να προσεγγιστεί από τη σχέση:

$$MAP \cong DBP + 0.01e^{(4.14-40.72/HR)PP} \quad (1.3)$$

Οι φλέβες είναι αγγεία χαμηλής πίεσης. Η πίεση στο φλεβικό σύστημα έχει πολύ μικρότερες διακυμάνσεις σε σχέση με το αρτηριακό σύστημα, παρόλο που αποθηκεύει περισσότερο αίμα. Αυτό συμβαίνει, διότι οι φλέβες έχουν πολύ λεπτότερα τοιχώματα και, επομένως, μεγαλύτερη ενδοτικότητα. Η μεγάλη ενδοτικότητα μεταφράζεται σε φλεβική πίεση της τάξης των 10 mmHg.

1.2.3. Η Κυκλοφορία στα Στεφανιαία Αγγεία

Οι ιστοί της καρδιάς τροφοδοτούνται με θρεπτικές ουσίες μέσω της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Το αίμα στη στεφανιαία κυκλοφορία ξεκινά από την αορτή, λίγο πάνω από την έξοδο της από την αριστερά κοιλία, με δύο μεγάλες αρτηρίες, τη δεξιά και τη αριστερή στεφανιαία αρτηρία. Οι στεφανιαίες αρτηρίες, λίγο μετά την έκφυσή τους από την αορτή, εισχωρούν κατευθείαν στην καρδιά και διακλαδίζονται μέσα στο μυοκάρδιο σε πολυάριθμους μικρότερους κλάδους και αυτοί, με τη σειρά τους, σε πυκνό δίκτυο τριχοειδών. Το αίμα έπειτα συγκεντρώνεται από τις φλέβες της καρδιάς στο στεφανιαίο κόλπο, ο οποίος εκβάλλει κατευθείαν στο δεξιό κόλπο. Συνάγεται, επομένως, ότι η καρδιά έχει τη δική της μικρή ανεξάρτητη κυκλοφορία [Zamir, 2005], [Rhoades, 2013].

Η ροή του αίματος μέσα από τα στεφανιαία αγγεία, τουλάχιστον όσον αφορά τα αγγεία του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας, είναι διακεκομμένη, γιατί κατά τη συστολή της καρδιάς η πίεση που αναπτύσσεται μέσα στην αριστερή κοιλία είναι μεγαλύτερη από την πίεση του αίματος μέσα στις στεφανιαίες αρτηρίες και τις διακλαδώσεις τους, με αποτέλεσμα τα αγγεία αυτά να συμπιέζονται και η ροή του αίματος μέσα από αυτά προσωρινά να ανακόπτεται. Η παροχή αίματος στην αριστερή στεφανιαία αρτηρία κατά την φάση της συστολής είναι μόνο το 10% έως και 30% της παροχής που διακινείται κατά την φάση της διαστολής [Zamir, 2005], [Rhoades, 2013]. Βέβαια, το αποτέλεσμα της συμπίεσης κατά τη συστολή είναι μικρότερο στην δεξιά καρδιά, όπου επικρατούν μικρότερες πιέσεις.

2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Ρευστομηχανικό Μοντέλο και Ηλεκτρικό Ανάλογο

2.1. Εισαγωγή

Τα μοντέλα πρώτης και μηδενικής τάξης βασίζονται σε απλοποιημένες αναπαραστάσεις των συνιστωσών του καρδιαγγειακού συστήματος και συνεισφέρουν σημαντικά στην κατανόηση της φυσιολογίας της κυκλοφορίας. Τα μοντέλα μηδενικής τάξης προσφέρουν ένα συνοπτικό τρόπο για την αξιολόγηση αιμοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, ενώ τα μονοδιάστατα (ή, αλλιώς, κατανεμημένα) μοντέλα προσθέτουν τη δυνατότητα μελέτης των φαινομένων διάδοσης κύματος παλμού στο αρτηριακό δίκτυο με σχετικά μικρό υπολογιστικό κόστος. Και οι δυο τύποι μοντέλων έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία.

2.2. Ροή Ρευστού σε Αγωγό

Το μοντέλο συγκεντρωμένων στοιχείων βασίζεται στην ιδέα ότι η ροή μέσα στο περίπλοκο καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να μελετηθεί ως ροή σε έναν αγωγό με ισοδύναμες ιδιότητες.

Όταν εισέρχεται ροή μέσα σε έναν αγωγό, τότε αρχίζει να αναπτύσσεται ένα προφίλ ταχύτητας σύμφωνα με τη συνθήκη μη ολίσθησης. Μετά από κάποιο μήκος η ροή έχει πλέον διαμορφωθεί και καλείται «Hagen-Poiseuille» ροή. Η ροή Poiseuille χαρακτηρίζεται από ένα παραβολικό προφίλ ταχύτητας κατά την έννοια της διαμέτρου του αγωγού με μηδενική ταχύτητα στο τοίχωμα και μέγιστη στον άξονα του αγωγού:

$$u = \frac{-k}{4\mu} (r^2 - R_o^2) \quad (2.1)$$

όπου μ η συνεκτικότητα του ρευστού, r η ακτινική απόσταση από τον άξονα συμμετρίας του αγωγού, R_o η ακτίνα του αγωγού και k η κλίση πίεσης, η οποία στη ροή Poiseuille είναι σταθερή:

$$k = -\frac{dP}{dx} = \frac{\Delta P}{l} \quad (2.2)$$

όπου $\Delta P = P_1 - P_2$ η πτώση πίεσης μέσα στον αγωγό και l το μήκος του.

Η παροχή που διέρχεται μέσα από τη διατομή του αγωγού ισούται με:

$$Q = \int_0^{R_o} 2\pi r u dr = \frac{k\pi R_o^4}{8\mu} \quad (2.3)$$

και, επομένως, η μέση ταχύτητα είναι:

$$\bar{u} = \frac{kR_o^2}{8\mu} \quad (2.4)$$

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι παραπάνω σχέσεις αφορούν την πλήρως διαμορφωμένη ροή με ομοιόμορφη ταχύτητα \bar{u} , η οποία αποτελεί υπόθεση των μοντέλων συγκεντρωμένων παραμέτρων. Η υπόθεση αυτή είναι απαραίτητη, καθώς είναι αδύνατο να καθοριστεί το μήκος διαμόρφωσης σε κάθε ένα από τα αγγεία. Στην πραγματικότητα, η ροή εισέρχεται και εξέρχεται από τα αγγεία κάθε φορά σε διαφορετική φάση διαμόρφωσης.

2.2.1. Η Συνεκτικότητα του Ρευστού: Αντίσταση στην Ροή

Η πιο σημαντική μορφή αντίστασης που δέχεται η ροή μέσα σε ένα σωλήνα οφείλεται στις δυνάμεις τριβής που αναπτύσσονται στη διεπιφάνεια μεταξύ του ρευστού και του τοιχώματος. Είναι η σημαντικότερη, καθώς υφίσταται τόσο για χρονικά μόνιμη όσο και για παλλόμενη ροή και αφαιρεί από το σύστημα ενέργεια, είτε πρόκειται για επιτάχυνση είτε για επιβράδυνση. Η αντίσταση, λοιπόν, στη ροή δημιουργείται λόγω της συνεκτικότητας του ρευστού.

Μια βασική ιδιότητα των συνεκτικών ρευστών είναι ότι η δύναμη που απαιτείται για να μετακινηθούν γειτονικά στρώματα ρευστού με διαφορετική ταχύτητα είναι συνάρτηση της τοπικής κλίσης της ταχύτητας. Για μια κατηγορία ρευστών, γνωστών ως Νευτώνεια ρευστά, η δύναμη είναι ανάλογη της κλίσης της ταχύτητας:

$$\tau = \mu \left(\frac{du}{dr} \right) \quad (2.5)$$

όπου τ η τάση του ρευστού.

Ένα βασικό ερώτημα είναι το κατά πόσο το αίμα είναι ή όχι Νευτώνειο ρευστό. Συνήθως, ανάλογα με τη φύση του προβλήματος, γίνεται η κατάλληλη παραδοχή. Τα προβλήματα που επικεντρώνονται στον παλλόμενο χαρακτήρα της ροής μελετώνται επιτυχώς με την υπόθεση νευτώνειας συμπεριφοράς, όπως περιγράφεται από την εξίσωση (2.5). Αυτό δε σημαίνει ότι το αίμα είναι Νευτώνειο ρευστό, αλλά ότι η μη Νευτώνεια συμπεριφορά του δεν είναι σημαντική.

Για την περίπτωση, λοιπόν, της ροής Poiseuille σε αγωγό με παραβολικό προφίλ ταχύτητας, η διατμητική τάση στο τοίχωμα είναι:

$$\tau_w = \mu \left(\frac{du}{dr} \right)_{r=R_o} = -\frac{R_o \Delta P}{2l} \quad (2.6)$$

Το (-) στην εξίσωση (2.6) υποδηλώνει ότι η διατμητική τάση αντιτίθεται στη ροή.

Οπότε, η συνολική αντίσταση στη ροή, R , που δρα πάνω σε ολόκληρη την επιφάνεια μπορεί να εκφραστεί συναρτήσει της παροχής και της πτώσης πίεσης:

$$R = \frac{\Delta P}{Q} \quad (2.7)$$

η οποία ισούται, σύμφωνα με τις εξισώσεις (2.3) και (2.6), με:

$$R = \frac{8\mu l}{\pi R_o^4} \quad (2.8)$$

Ως εκ τούτου, προκύπτει το συμπέρασμα ότι η αντίσταση στη ροή, η οποία χαρακτηρίζει τη διαφορά πίεσης που χρειάζεται για να δημιουργηθεί μια παροχή, εξαρτάται σημαντικά από την ακτίνα του αγωγού. Επομένως, εάν η ακτίνα μειωθεί στο μισό, η αντίσταση γίνεται 16 φορές μεγαλύτερη.

Τελικά η εξίσωση που συνδέει την πίεση με την παροχή, με βάση τις (2.7) και (2.8), είναι:

$$Q = \frac{\pi R_o^4 \Delta P}{8\mu l} \quad (2.9)$$

2.2.2. Η Αδράνεια του Ρευστού: Επαγωγή

Η επιτάχυνση ή η επιβράδυνση ενός ρευστού μπορεί να συμβαίνει με δύο τρόπους: επιτάχυνση στο χώρο ή επιτάχυνση στο χρόνο. Στην περίπτωση που μια μάζα ρευστού επιταχύνεται ή επιβραδύνεται στο χρόνο, το ρευστό δεν αποκρίνεται αμέσως λόγω της αδράνειάς του. Επομένως, εάν η διαφορά πίεσης ΔP που οδηγεί τη ροή αυξηθεί απότομα, τότε θα χρειαστεί κάποιος χρόνος μέχρι η ροή Q να προσαρμοστεί στη νέα διαφορά πίεσης. Αυτή η καθυστέρηση στην απόκριση του ρευστού είναι γνωστή ως επαγωγή (inductance).

Σε αντίθεση με την αντίσταση λόγω συνεκτικότητας, που υπάρχει και στην περίπτωση της μόνιμης ροής, η επαγωγή αναφέρεται μόνο σε ροές που επιταχύνονται ή επιβραδύνονται. Επομένως, για αυτό το σκοπό θα χρειαζόταν μια διαφορά πίεσης ΔP_L που είναι ανάλογη της παραγωγής της παροχής:

$$\Delta P_L = L \frac{dQ}{dt} \quad (2.10)$$

Ο συμβολισμός L χρησιμοποιείται λόγω της αναλογίας με την επαγωγή των ηλεκτρικών κυκλωμάτων.

Η σχέση αυτή βασίζεται στο δεύτερο νόμο του Νεύτωνα, σύμφωνα με τον οποίο:

$$m \frac{d^2 x}{dt^2} = F \quad (2.11)$$

Για την περίπτωση μιας ροής ρευστού, στην οποία δρα μόνο η δύναμη λόγω αδράνειας - αμελείται σε αυτό το σημείο η επίδραση της συνεκτικότητας -, η εξίσωση (2.11) μετασχηματίζεται ως εξής:

$$\frac{\rho l \pi d^2}{4} \frac{du}{dt} = \Delta P_L \frac{\pi d^2}{4} \quad (2.12)$$

Αντικαθιστώντας στη σχέση (2.12) την παροχή Q προκύπτει:

$$\Delta P_L = \left(\frac{4\rho l}{\pi d^2} \right) \frac{dQ}{dt} \quad (2.13)$$

Συγκρίνοντας τις εξισώσεις (2.10) και (2.13) βρίσκουμε τη σχέση υπολογισμού της επαγωγής:

$$L = \frac{4\rho l}{\pi d^2} \quad (2.14)$$

Επομένως, η συνολική διαφορά πίεσης που οδηγεί τη ροή στον αγωγό είναι το άθροισμα αυτής που χρειάζεται για να υπερνικήσει η ροή την αντίσταση λόγω συνεκτικότητας ΔP_R και λόγω αδράνειας ΔP_L :

$$\Delta P = \Delta P_R + \Delta P_L \quad (2.15)$$

Αντικαθιστώντας τις εξισώσεις (2.7) και (2.10) προκύπτει:

$$\Delta P = RQ + L \frac{dQ}{dt} \quad (2.16)$$

Αυτή είναι μια διαφορική εξίσωση πρώτου βαθμού ως προς το χρόνο, η οποία έχει γενική λύση:

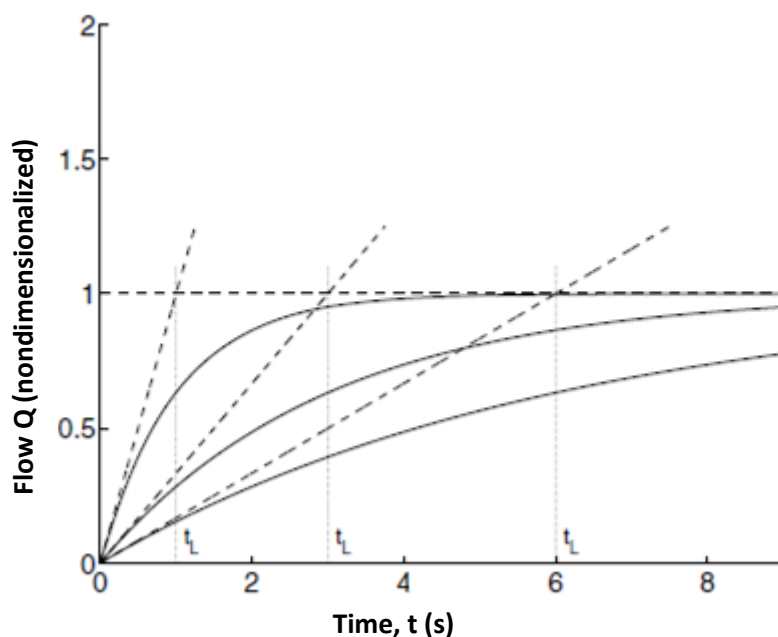
$$Q(t) = \frac{e^{-t/(L/R)}}{L} \int \Delta P e^{t/(L/R)} dt \quad (2.17)$$

Με το δεδομένο ότι τη χρονική στιγμή $t = 0$, η διαφορά πίεσης είναι $\Delta P = \Delta P_o$ και η παροχή είναι $Q = 0$, ολοκληρώνουμε στο πεδίο του χρόνου την (2.17) και βρίσκουμε:

$$Q(t) = \frac{\Delta P_o}{R} (1 - e^{-t/(L/R)}) \quad (2.18)$$

Από την παραπάνω συνάρτηση βλέπουμε ότι όσο ο χρόνος αυξάνεται, ο εκθετικός όρος τείνει να μηδενιστεί, αφήνοντας μια σταθερή τιμή στην παροχή $Q = \frac{\Delta P_o}{R}$. Σε αυτό το χρόνο η ροή έχει φτάσει σε μια μόνιμη κατάσταση, ενώ, προηγουμένως, βρισκόταν σε μια μεταβατική.

Η αδράνεια του ρευστού, λοιπόν, καθυστερεί τη διαδικασία μέχρι η ροή να φτάσει στη μόνιμη κατάσταση. Όσο μεγαλύτερος είναι ο όρος της αδράνειας τόσο περισσότερος χρόνος χρειάζεται για να φτάσει η ροή στη μόνιμη κατάσταση.



Σχήμα 2-1. Όταν η διαφορά πίεσης που οδηγεί τη ροή μέσα σε ένα σωλήνα αυξηθεί απότομα από το μηδέν στην τιμή ΔP_o , η ροή αυξάνεται σταδιακά (συνεχείς γραμμές) μέχρις ότου φτάσει την τιμή $\Delta P_o/R$ (διακεκομμένη γραμμή), ως προς την οποία γίνεται κανονικοποίηση. Όταν φτάσει την κανονικοποιημένη τιμή 1.0, η ροή θεωρείται ότι είναι πλέον στη μόνιμη κατάσταση, ενώ, προηγουμένως, βρισκόταν στη μεταβατική φάση. Η ροή στη μόνιμη κατάσταση έχει την τιμή που θα είχε, όταν θα διερχόταν μέσα από μια αντίσταση R , αλλά λόγω της αδράνειας του ρευστού χρειάζεται κάποιος χρόνος μέχρι να φτάσει στην τιμή αυτή. Μια καλή εκτίμηση της αδράνειας

ενός ρευστού αποτελεί ο λόγος $t_L = L/R$, που έχει μονάδες χρόνου και ονομάζεται χρονική σταθερά αδράνειας. Οι τρεις καμπύλες που απεικονίζονται στο σχήμα από αριστερά προς τα δεξιά αντιστοιχούν στα $L/R = 1.0, 3.0, 6.0$ δευτερόλεπτα. Πηγή: [Zamir, 2005].

Ο λόγος L/R έχει μονάδες χρόνου και είναι ένα μέτρο της χρονικής υστέρησης που προκαλείται από την επίδραση της αδράνειας. Καλείται χρονική σταθερά αδράνειας και συμβολίζεται με t_L :

$$t_L = L/R \quad (2.19)$$

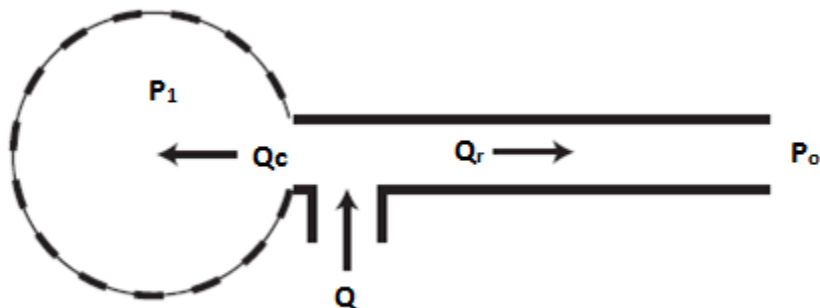
Όσο υψηλότερη είναι η τιμή του t_L τόσο πιο έντονη η επίδραση της αδράνειας και τόσο περισσότερος χρόνος χρειάζεται για να φτάσει το σύστημα στη μόνιμη κατάσταση. Σημειώνεται, βέβαια, ότι η προσέγγιση της μόνιμης κατάστασης είναι ασυμπτωτική, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 2-1. Για πρακτικούς, όμως, λόγους θεωρείται ότι μετά από μικρό χρονικό διάστημα ο εκθετικός όρος έχει αποσβεστεί.

2.2.3. Η ελαστικότητα του τοιχώματος: Χωρητικότητα

Ένας αγωγός με σταθερά τοιχώματα προσφέρει ένα συγκεκριμένο χώρο τον οποίο μπορεί να καταλάβει μια ποσότητα ρευστού, δεδομένου ότι μιλάμε πάντα για ασυμπίεστα ρευστά. Σύμφωνα με την αρχή διατήρησης μάζας, η παροχή που εισέρχεται σε αυτόν τον αγωγό πρέπει να ισούται με αυτήν που εξέρχεται από αυτόν σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Οι σχέσεις που αναπτύχθηκαν προηγουμένως έχουν, πράγματι, σαν μοναδική τους μεταβλητή το χρόνο, αμελούν δε τη θέση x κατά μήκος του αγωγού. Επομένως, η παραπάνω ανάλυση αναφέρεται σε έναν αγωγό με σταθερά τοιχώματα.

Όταν η ροή διέρχεται, όμως, από αγωγό ελαστικών τοιχωμάτων, παρατηρούνται δυο φαινόμενα. Αφενός, ο όγκος που περικλείεται μέσα στον αγωγό μεταβάλλεται, ιδιότητα που καλείται χωρητικότητα, πάλι σε αναλογία με τα ηλεκτρικά κυκλώματα. Αφετέρου, μια τοπική μεταβολή της πίεσης σε έναν ελαστικό αγωγό διαδίδεται με τη μορφή κύματος.

Το φαινόμενο της χωρητικότητας επιδρά στο συνολικό όγκο του αγωγού, με αποτέλεσμα η παροχή πλέον στην είσοδο να μην είναι κατ' ανάγκη ίση με την παροχή στην έξοδο. Η μηχανική μοντελοποίηση του φαινομένου γίνεται, συνήθως, με έναν αγωγό σταθερών τοιχωμάτων που συνδέεται με ένα μπαλόνι. Το ρευστό μπορεί είτε να περάσει μέσα από τον αγωγό είτε να φουσκώσει το μπαλόνι.



Σχήμα 2-2. Η επίδραση της ενδοτικότητας των τοιχωμάτων ελαστικού σωλήνα στη ροή μπορεί να μοντελοποιηθεί με ένα σωλήνα σταθερών τοιχωμάτων συνδεδεμένο με ένα μπαλόνι στη μια του άκρη. Η παροχή Q που εισέρχεται στο σύστημα μπορεί να πάει προς το μπαλόνι, προς τον σωλήνα ή και τα δυο. Πηγή: [Zamir, 2005].

Το σύστημα περιγράφεται από την εξίσωση:

$$Q_c = C \frac{d(\Delta P)}{dt} \quad (2.20)$$

όπου C η χωρητικότητα του μπαλονιού, η οποία συνδέεται με το μέτρο ελαστικότητας του τοιχώματος με βάση τη σχέση:

$$C = \frac{\pi R_o^2}{\rho c^2} = \frac{3l\pi R_o^2}{2Eh} \quad (2.21)$$

όπου c η ταχύτητα διάδοσης του κύματος, E το μέτρο ελαστικότητας και h το πάχος του τοιχώματος.

Λύνοντας τη διαφορική εξίσωση, όπως και στην περίπτωση της αυτεπαγωγής, καταλήγουμε στη λύση:

$$Q_c = \frac{RC \Delta P_o}{T R} \quad (2.22)$$

Το γινόμενο RC έχει μονάδες χρόνου και καλείται χρονική σταθερά χωρητικότητας, $t_c = RC$.

Όσο υψηλότερη είναι η τιμή της χρονικής σταθεράς τόσο περισσότερη παροχή πηγαίνει προς το μπαλόνι.

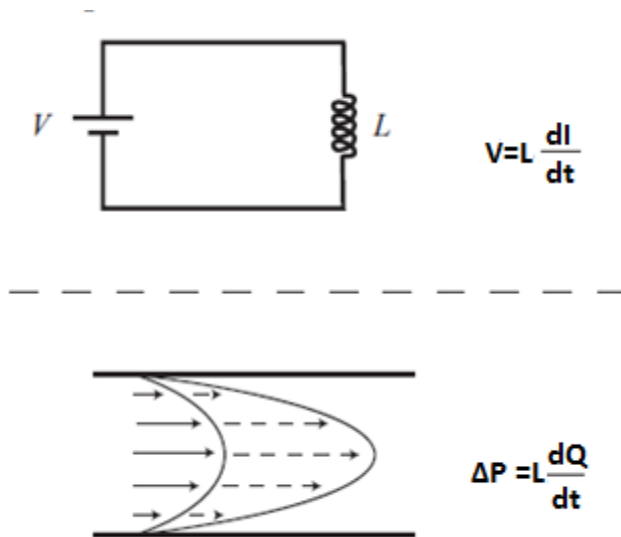
2.3. Ηλεκτρικό Ανάλογο

Με βάση την ανάλυση της ροής ρευστού σε αγωγό μπορούμε να θεωρήσουμε κατ' αναλογία ότι η δυναμική της κυκλοφορίας του αίματος μπορεί να μοντελοποιηθεί με ένα ηλεκτρικό κύκλωμα που περιλαμβάνει τα ηλεκτρικά στοιχεία: αντίσταση, επαγωγή και χωρητικότητα. Αυτά τα ηλεκτρικά μοντέλα καλούνται μοντέλα συγκεντρωμένων παραμέτρων (lumped parameter models) ή μοντέλα μηδενικής τάξης (0-D models). Η βασική υπόθεση –και περιορισμός– των μοντέλων συγκεντρωμένων παραμέτρων είναι ότι τα ηλεκτρικά στοιχεία αντιπροσωπεύουν ικανοποιητικά τις ιδιότητες της κυκλοφορίας. Τα ηλεκτρικά μοντέλα, παρόλο που είναι τα πιο ανακριβή, χρησιμοποιούνται εκτενώς κυρίως λόγω της απλότητάς τους.

Στο ηλεκτρικό ανάλογο η διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού ή τάση, V , αντιστοιχεί στη διαφορά πίεσης, ΔP , και το ηλεκτρικό ρεύμα, I , στην παροχή μέσα στον αγωγό, Q . Η βάση αυτής της αναλογίας στηρίζεται στη σχέση που ισχύει μεταξύ ρεύματος και τάσης σε ένα επαγωγικό στοιχείο:

$$V = L \frac{dI}{dt} \quad (2.23)$$

Η εξίσωση (2.23) είναι ανάλογη της (2.10), η οποία ισχύει για τη διαφορά πίεσης και παροχής.



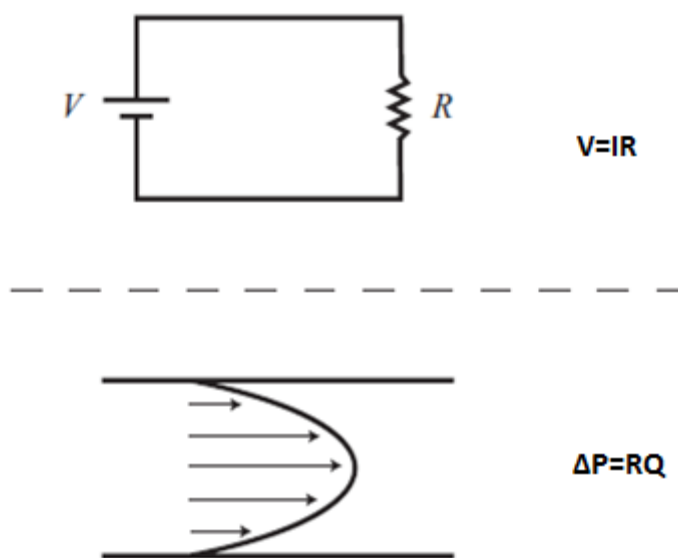
Σχήμα 2-3. Ηλεκτρική αναλογία μεταξύ της ροής σε σωλήνα και ροής ρεύματος σε ένα ηλεκτρικό κύκλωμα, με την παρουσία επαγωγής L και στα δυο συστήματα. Η διαφορά πίεσης ΔP που οδηγεί το ρευστό αντιστοιχεί στη διαφορά δυναμικού V του ηλεκτρικού κυκλώματος, ενώ η παροχή Q αντιστοιχεί στο ηλεκτρικό ρεύμα I . Η αδράνεια στο σύστημα της ροής ρευστού σχετίζεται με την επιτάχυνση ή την επιβράδυνση μάζας ρευστού, ενώ

η επαγωγή στο ηλεκτρικό κύκλωμα σχετίζεται με την επιτάχυνση ή την επιβράδυνση μάζας ηλεκτρονίων. Πηγή: [Zamir, 2005].

Ομοίως, ο νόμος του Ohm για το ηλεκτρικό ρεύμα που περνάει μέσα από μια ηλεκτρική αντίσταση, R , είναι:

$$V = RI \quad (2.24)$$

και έρχεται σε αναλογία με τον νόμο Poiseuille της εξίσωσης (2.9).

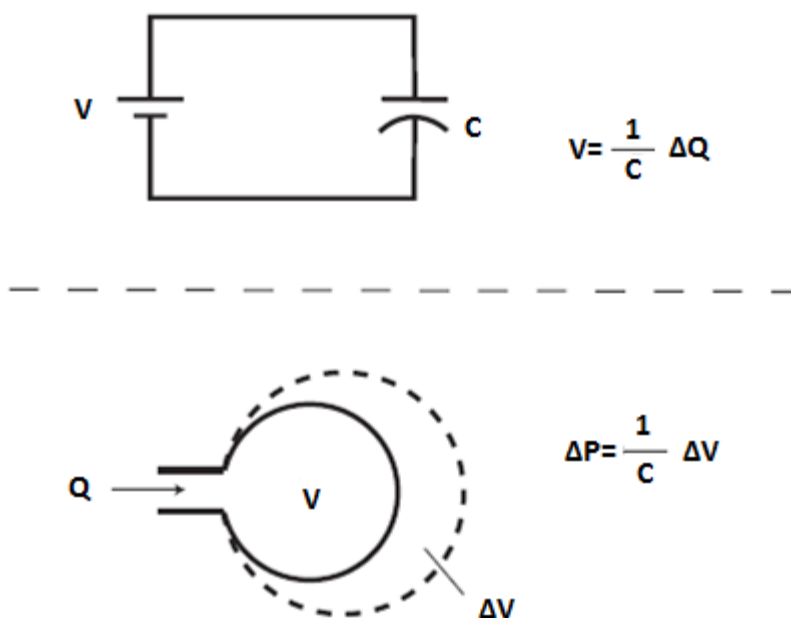


Σχήμα 2-4. Ηλεκτρική αναλογία μεταξύ της ροής σε σωλήνα και ροής ρεύματος σε ένα ηλεκτρικό κύκλωμα με την παρουσία αντίστασης R και στα δυο συστήματα. Η αντίσταση στη ροή ρευστού οφείλεται σε απώλεια κινητικής ενέργειας λόγω δυνάμεων συνεκτικότητας μεταξύ ρευστού και τοιχώματος, ενώ στο ηλεκτρικό κύκλωμα σχετίζεται με την απώλεια ηλεκτρικής ενέργειας σε μια ηλεκτρική αντίσταση. Πηγή: [Zamir, 2005].

Τέλος, η σχέση μεταξύ της τάσης και του ρεύματος για έναν πυκνωτή C είναι:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C} I \quad (2.25)$$

και θεωρείται ανάλογη της σχέσης χωρητικότητας (2-20).



Σχήμα 2-5. Ηλεκτρική αναλογία μεταξύ της ροής σε σωλήνα και ροής ρεύματος σε ένα ηλεκτρικό κύκλωμα με την παρουσία χωρητικότητας C και στα δυο συστήματα. Η χωρητικότητα στο σύστημα της ροής ρευστού οφείλεται στην αλλαγή του όγκου v του ρευστού μέσα σε έναν ελαστικό σωλήνα, όπως αναπαριστάται με ένα διαστελλόμενο μπαλόνι, ενώ στο ηλεκτρικό κύκλωμα προκαλείται από τη μεταβολή του ολικού ηλεκτρικού φορτίου q σε έναν πυκνωτή. Πηγή: [Zamir, 2005].

2.4. Ελεύθερη απόκριση του RLC συστήματος εν σειρά

Σε αυτό το χωρίο, μελετάμε τη δυναμική ενός RLC συστήματος χωρίς την παρουσία εξωτερικής δύναμης. Η εξίσωση που περιγράφει ένα RLC σύστημα εν σειρά είναι:

$$t_L \frac{d^2 Q}{dt^2} + \frac{dQ}{dt} + \frac{Q}{t_C} = 0 \quad (2.26)$$

Είναι εμφανές και μόνο από τη μορφή της εξίσωσης ότι οι χρονικές σταθερές t_L , t_C παίζουν σημαντικό ρόλο στην ελεύθερη απόκριση του συστήματος, καθώς εκπροσωπούν τους όρους αδράνειας και χωρητικότητας και οι τιμές τους επηρεάζουν τη λύση της εξίσωσης. Η εξίσωση (2.26) είναι μια συνήθης διαφορική εξίσωση δεύτερης τάξης, της οποίας η λύση συνδέεται με τις ρίζες της πολυωνυμικής εξίσωσης:

$$t_L \alpha^2 + \alpha + \frac{1}{t_C} = 0 \quad (2.27)$$

η οποία έχει ρίζες:

$$\alpha = \frac{-1 \pm \sqrt{1 - (4t_L/t_C)}}{2t_L} \quad (2.28)$$

Ανάλογα με τις τιμές των t_L , t_C καθορίζεται το κατά πόσον οι ρίζες της εξίσωσης (2.28) είναι πραγματικές ή φανταστικές.

Όταν $4t_L < t_C$, οι ρίζες είναι πραγματικές και η εξίσωση έχει λύση της μορφής:

$$Q(t) = Ae^{a_1 t} + Be^{a_2 t} \quad (2.29)$$

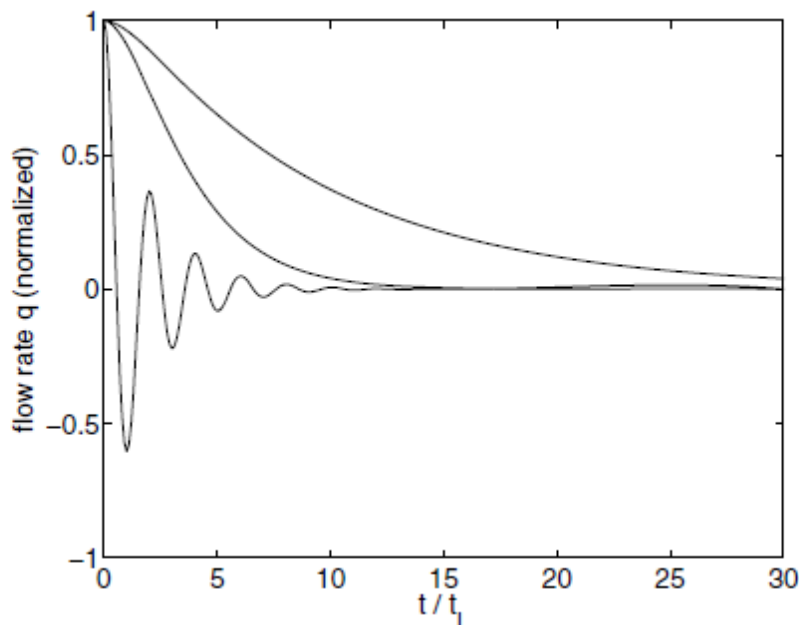
Όταν $4t_L > t_C$, οι ρίζες είναι μιγαδικές και η εξίσωση έχει λύση της μορφής:

$$Q(t) = e^{a t} \{A \cos(bt) + B \sin(bt)\} \quad (2.30)$$

Όταν $4t_L = t_C$, οι ρίζες είναι πραγματικές και ίσες και η εξίσωση έχει λύση της μορφής:

$$Q(t) = e^{a t} \{A + B t\} \quad (2.31)$$

Στο Σχήμα 2-6 απεικονίζονται οι τρεις αυτές περιπτώσεις.



Σχήμα 2-6. Ελεύθερη απόκριση του RLC συστήματος εν σειρά όταν $4t_L/t_C = 0.4$ (πάνω καμπύλη), $4t_L/t_C = 1$ (μεσαία καμπύλη) και $4t_L/t_C = 40$ (κάτω καμπύλη). Η πάνω και η κάτω καμπύλη απεικονίζουν δυο διαφορετικά είδη δυναμικής απόκρισης, τα οποία καλούνται “υπεραποσβεσμένος” (overdamped) και “υποαποσβεσμένος”(underdamped), αντίστοιχα. Η μεσαία καμπύλη απεικονίζει τη μοναδική ενδιάμεση κατάσταση, η οποία καλείται “κρίσιμα αποσβεσμένη” (critically damped). Πηγή: [Zamir, 2005].

Δύο είναι τα πιθανά σενάρια: είτε το μπαλόνι θα ξεφουσκώσει και θα στείλει ρευστό προς τα πίσω αντιστρέφοντας τη ροή είτε θα απορροφήσει όγκο ρευστού και θα έρθει σε καινούρια ισορροπία. Το ποιο σενάριο θα επικρατήσει εξαρτάται από τις χρονικές σταθερές $t_L = L/R$, $t_C = RC$. Όταν ο όρος $4t_L/t_C$ γίνει μικρότερος της μονάδας, τότε το μπαλόνι δεν ξεφουσκώνει. Όταν ο όρος $4t_L/t_C$ γίνει μεγαλύτερος της μονάδας, τότε το μπαλόνι ξεφουσκώνει, δημιουργώντας τις ταλαντώσεις που φαίνονται στην κάτω καμπύλη του Σχήματος 2-6. Στην οριακή περίπτωση που οι χρονικές σταθερές εξισωθούν, «critically damped», το σύστημα βρίσκεται στη διαχωριστική γραμμή των δύο καταστάσεων, όπως φαίνεται στη μεσαία καμπύλη.

Παρόλο που η ανάλυση αυτή αφορά απόκριση χωρίς εξαναγκασμένη διέγερση, δηλαδή μια κατάσταση που δεν ισχύει στο πραγματικό μοντέλο, το οποίο δέχεται εξωτερικές δυνάμεις, έχει νόημα, καθώς αποκαλύπτει τα εσωτερικά χαρακτηριστικά του συστήματος. Η απόκριση του συστήματος, εν τέλει, και σε εξωτερικές δυνάμεις καθορίζεται από αυτά τα εγγενή

χαρακτηριστικά. Επιπροσθέτως, η ανάλυση δε χάνει τη γενικότητά της, ακόμα και αν έγινε για στοιχεία εν σειρά: παρόμοια είναι η συμπεριφορά και των μοντέλων των οποίων τα στοιχεία είναι παράλληλα.

Το συμπέρασμα, λοιπόν, είναι ότι μια μεταβολή των τιμών των R, L, C , η οποία μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα μιας ασθένειας ή ακόμα και της φυσιολογικής γήρανσης, μπορεί να μεταβάλει τα εσωτερικά χαρακτηριστικά του συστήματος και, επομένως, και τη δυναμική του συμπεριφορά. Παραδείγματος χάριν, η στένωση ή η μείωση της ελαστικότητας των τοιχωμάτων των αγγείων μπορεί να επηρεάσει όχι μόνο τις τιμές των R και C , αλλά και να αναγκάσει το σύστημα να μεταπηδήσει από τη μια συμπεριφορά στην άλλη. Αυτή η μεταπήδηση μπορεί να προκληθεί, επίσης, και από τη χορήγηση φαρμάκων που αλλάζουν την πυκνότητα και τη συνεκτικότητα του αίματος και, επομένως, τα L και R .

3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Ανάπτυξη Απλού Μοντέλου Συγκεντρωμένων Παραμέτρων για το Καρδιαγγειακό Σύστημα

3.1. Μοντελοποίηση της κοιλίας της καρδιάς

Για τη μαθηματική περιγραφή της καρδιάς έχουν αναπτυχθεί διάφορα μοντέλα, συμπεριλαμβανομένων των τρισδιάστατων, μονοδιάστατων και ηλεκτρικών μοντέλων. Εμείς εστιάζουμε την προσοχή μας στην τελευταία κατηγορία και, συγκεκριμένα, στις καμπύλες πίεσης, παροχής και όγκου συναρτήσει του χρόνου. Στη βιβλιογραφία κυριαρχούν δύο είδη μοντέλων συγκεντρωμένων παραμέτρων:

1. *Μόνιμα μοντέλα*, τα οποία περιγράφουν τις μέσες τιμές από παλμό σε παλμό.
2. *Παλλόμενα μοντέλα*, τα οποία περιγράφουν τα βασικά χαρακτηριστικά που αλλάζουν με το χρόνο κατά τη διάρκεια του καρδιακού παλμού.

Εμείς θα αναφερθούμε στη δεύτερη κατηγορία μοντέλων και, κυρίως, στο μοντέλο της χρονικά μεταβαλλόμενης ελαστότητας των κοιλιών της καρδιάς.

3.1.1. Παλλόμενο Μοντέλο: Η Έννοια της Ελαστότητας

Στα παλλόμενα μοντέλα η κοιλία τυπικά θεωρείται ως ένας ελαστικός σάκος που γίνεται πιο άκαμπτος κατά τη συστολή (λόγω μείωσης της κοιλιακής ενδοτικότητας C). Η κλασική σχέση για την ενδοτικότητα (Compliance),

$$C_v = \frac{dV_v}{dP_v} \quad (3.1)$$

προσεγγίζεται από τη γραμμική σχέση:

$$C_v = \frac{V_v}{P_v} \quad (3.2)$$

όπου V_v είναι ο κοιλιακός όγκος και P_v η κοιλιακή πίεση.

Ο [Warner, 1959] ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε το μοντέλο (3.2) για την ενδοτικότητα. Εφάρμοσε μια βηματική συνάρτηση με μια χαμηλή συστολική και μια υψηλή διαστολική τιμή για να μοντελοποιήσει τη λειτουργία της κοιλίας ως αντλίας. Σε επόμενη φάση, οι [De fares, Hara, Osbom and McLeod, 1963] εισήγαγαν τον αντίστροφο όρο της (3.2), που καλείται ελαστότητα (elastance), και χρησιμοποίησαν μια συνεχή συνάρτηση του χρόνου για την

περιγραφή της. Η χρονικά μεταβαλλόμενη ενδοτικότητα (time varying compliance) υιοθετήθηκε σύντομα σε πολλά παλλόμενα μοντέλα για την κοιλία [Snyder and Rideout, 1969]. Αργότερα δόθηκε ο ορισμός της ελαστότητας από τους [Suga and Sagawa, 1972] ως εξής:

$$E_v(t) = \frac{P_v(t)}{V_v(t) - V_d} \quad (3.3)$$

όπου V_d είναι μια σταθερά.

Η σχέση (3.3) θεωρείται ανεξάρτητη από μεταβολές στον τελικό όγκο διαστολής και το φορτίο [Suga, 1969], [Suga, 1970], ενώ η μέγιστη τιμή E_{max} της ελαστότητας προτάθηκε σαν μέτρο της αντλητικής ικανότητας της καρδιάς [Suga, Sagawa and Shoukas, 1973].

Με βάση τον ορισμό της ελαστότητας, ο καρδιακός μυς μπορεί να περιγραφεί πλήρως από τις παρακάτω παραμέτρους:

- Τη σχέση μεταξύ του κοιλιακού όγκου και της πίεσης στο τέλος της συστολής (E_{max}), η οποία αντιπροσωπεύει την ικανότητα σύσπασης του καρδιακού μυός.
- Τη σχέση μεταξύ του κοιλιακού όγκου και της πίεσης στο τέλος της διαστολής (E_{min}), η οποία αντιπροσωπεύει την ακαμψία του καρδιακού μυός κατά τη διαστολή.
- Η κοιλιακή πίεση στο τέλος της διαστολής (P_{ed}), η οποία αντιπροσωπεύει την πίεση για την πλήρωση της κοιλίας.

Η χρονικά μεταβαλλόμενη ελαστότητα της σχέσης (3.3) χρησιμοποιείται εκτενώς για την περιγραφή της κοιλίας και είναι ένα δημοφιλές εργαλείο στα παλλόμενα καρδιαγγειακά μοντέλα. Αυτό συμβαίνει, κυρίως, διότι η σχέση (3.3):

- προσομοιώνει τα βασικά χαρακτηριστικά της ανθρώπινης κοιλίας ως αντλίας, [Porter, Ryan, Melbin and Noordergraaf, 1982], και
- είναι απλή. Η σχέση δίνει τη δυνατότητα εύκολης προσομοίωσης μεταβολών στον καρδιακό ρυθμό.

Ανάλογα με το μοντέλο, η συνάρτηση ελαστότητας συμπληρώνεται, συνήθως, από έναν όρο αντίστασης για να συμπεριληφθούν τα φαινόμενα συνεκτικότητας. Επιπλέον, μπορεί να προστεθεί ένας όρος επαγωγής, προκειμένου να συμπεριληφθεί η αδράνεια του αίματος.

Σύμφωνα με τους [Abutaleb, Melbin and Noordergraaf, 1986] η ενδοτικότητα είναι η πιο σημαντική παράμετρος της κοιλίας και, έπειτα, ακολουθούν η αντίσταση και η αδράνεια. Η ενέργεια που καταναλώνεται για την άντληση αίματος από την κοιλία, η οποία καθορίζει την

συνάρτηση της χρονικά μεταβαλλόμενης ελαστότητας, θεωρείται ότι προέρχεται από βιοχημικές διεργασίες στην καρδιά.

3.1.2. Περιορισμοί της Συνάρτησης Ελαστότητας

Το δημοφιλές μοντέλο για την κοιλία (3.3) θεωρούνταν ότι καθορίζει την κοιλιακή σύσπαση μοναδικά. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί που πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν όταν το χρησιμοποιούμε.

Κατά την ισομετρική σύσπαση (συστολή χωρίς έγχυση), το μοντέλο (3.3) προβλέπει ότι η πίεση της κοιλίας αυξάνεται γραμμικά με τον τελικό όγκο διαστολής, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τη μη γραμμική συμπεριφορά που παρατηρείται για υψηλές τιμές του κοιλιακού όγκου V_v , σύμφωνα με τον Frank [Palladino, Mulier and Noordergraaf, 1998]. Η καρδιά παρουσιάζει μέγιστο κοιλιακό έργο και όγκο παλμού (SV- Stroke Volume) , ενώ το μοντέλο προβλέπει ότι αυτά αυξάνονται με τον τελικό όγκο διαστολής.

Κατά την έγχυση η (3.3) προβλέπει ότι τη χρονική στιγμή t_{max} , η ελαστότητα μεγιστοποιείται E_{max} και η κοιλιακή πίεση ισούται με:

$$P_v(t_{max}) = E_{max}(V_v(t_{max}) - V_d) \quad (3.4)$$

Επομένως, η μέγιστη πίεση σε μια ισόογκη κοιλία με όγκο $V_v(t_{max})$ είναι ίση με την κοιλιακή πίεση κατά την έγχυση τη χρονική στιγμή t_{max} . Πειραματικά δεν ισχύει πάντοτε αυτό. Η πίεση στην κοιλιακή κοιλότητα μπορεί να είναι υψηλότερη κατά το τέλος της έγχυσης (hyperactivation) απ'ό,τι η ισόογκη πίεση για τον ίδιο όγκο [Ducas et al., 1985], [Hunter, 1989] & [Mulier, 1994]. Αυτό αντιφάσκει με το μοντέλο (3.3) που προϋποθέτει ότι η κοιλιακή πίεση είναι διαρκώς μικρότερη ή ίση με την αντίστοιχη ισόογκη πίεση. Η ίδια προϋπόθεση παρατηρείται και όταν εισάγεται ένας παθητικός όρος αντίστασης. Η κοιλιακή πίεση μειώνεται κατά την έγχυση περισσότερο απ'ό,τι θα αναμενόταν από αλλαγή μόνο στον όγκο (deactivation). Αυτή η επίδραση έχει μελετηθεί από τους [Hunter et al., 1983] και [Vaartjes and Herman, 1987] και δε συμπεριλαμβάνεται στη συνάρτηση της χρονικά μεταβαλλόμενης ελαστότητας. Το φαινόμενο της απενεργοποίησης (deactivation) περιλαμβάνεται, όταν η χρονικά μεταβαλλόμενη ελαστότητα συμπληρώνεται με όρους αυτεπαγωγής ή παθητικής αντίστασης.

3.2. Μοντέλα για τη συστηματική κυκλοφορία: Windkessel

Μια μεγάλη κατηγορία μοντέλων της συστηματικής κυκλοφορίας συγκεντρωμένων παραμέτρων αποτελούν τα μοντέλα Windkessel. Τα μοντέλα Windkessel χρησιμοποιούνται για να αναπαραστήσουν το φορτίο που λαμβάνει η καρδιά κατά τον καρδιακό κύκλο. Συσχετίζει την πίεση και την παροχή του αίματος στην αορτή και χαρακτηρίζει την αρτηριακή ενδοτικότητα, την περιφερειακή αντίσταση και την αδράνεια του αίματος. Παρόλη την απλότητά τους, τα μοντέλα αυτά δίνουν μια αρκετά καλή περιγραφή της χαρακτηριστικής αντίστασης (input impedance) του αρτηριακού συστήματος [Toy et al., 1985], [Westerhof and Stergiopoulos, 1998].

Το πρώτο μοντέλο Windkessel 2-στοιχείων σχεδιάστηκε στα τέλη του 1800 από τον [Otto, 1899], ο οποίος περιέγραψε την καρδιά και το αρτηριακό σύστημα ως ένα κλειστό υδραυλικό κύκλωμα που αποτελείται από μια αντίσταση και ένα στοιχείο χωρητικότητας, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3-1α.

Σύμφωνα με το νόμο του Poiseuille, η αντίσταση είναι αντιστρόφως ανάλογη της τέταρτης δύναμης της ακτίνας του αγγείου. Επομένως, η αντίσταση στη ροή του αίματος στο αρτηριακό σύστημα εντοπίζεται κυρίως στις μικρές αρτηρίες και στα αρτηρίδια. Όταν αθροιστούν όλες οι επιμέρους αντιστάσεις της μικροκυκλοφορίας, υπολογίζεται η αντίσταση ολόκληρου του συστημικού αρτηριακού δένδρου, η οποία καλείται ολική περιφερειακή αντίσταση [Westerhof et al., 2009], [Catahno et al., 2013]. Η περιφερειακή αντίσταση, R , μπορεί εύκολα να υπολογισθεί [Westerhof et al., 2009]:

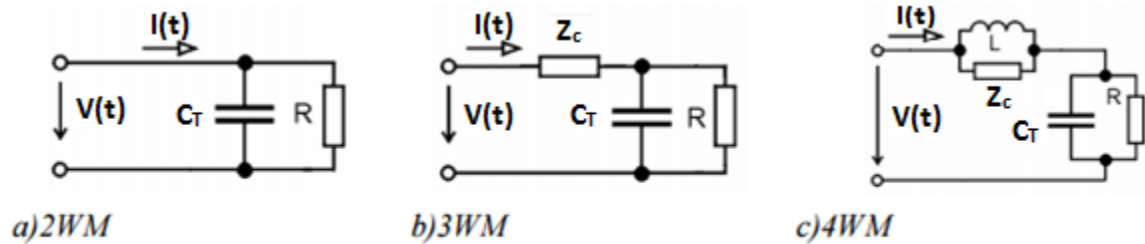
$$R = (P_{ao,mean} - P_{ven,mean})/CO \cong P_{ao,mean}/CO \quad (3.5)$$

όπου $P_{ao,mean}$ και $P_{ven,mean}$ η μέση αορτική και φλεβική πίεση.

Το στοιχείο χωρητικότητας καθορίζεται από την ελαστικότητα των μεγάλων αγγείων. Μπορεί να υπολογισθεί με άθροιση των χωρητικοτήτων όλων των αγγείων και, επομένως, καλείται ολική αρτηριακή ενδοτικότητα. Η τιμή της ολικής αρτηριακής ενδοτικότητας δεν είναι εύκολο να μετρηθεί πειραματικά και είναι άμεσα συνδεδεμένη με την ταχύτητα του κύματος παλμού στην αορτή.

Σε δεύτερη φάση, προστέθηκε από τους [Westerhof et al., 1971] στο αρχικό μοντέλο Windkessel η αορτική χαρακτηριστική αντίσταση (input impedance), η οποία μπορεί να θεωρηθεί ως σύνδεση του Windkessel μοντέλου και της μετάδοσης κύματος μέσα στο αρτηριακό σύστημα [Lambermont et al., 1997], [Hlavac, 2004]. Αυτό το μοντέλο απεικονίζεται στο Σχήμα 3-1b και ονομάζεται μοντέλο Windkessel 3-στοιχείων.

Περαιτέρω, οι [Stergiopoulos et al., 1999] προσέθεσαν ένα επαγωγικό στοιχείο είτε εν σειρά είτε παράλληλα με τη χαρακτηριστική αντίσταση, προκειμένου να προσομοιώσουν την αλλαγή φάσης σε υψηλές συχνότητες. Αυτό το μοντέλο απεικονίζεται στο Σχήμα 3-1b και ονομάζεται μοντέλο Windkessel 4-στοιχείων.



Σχήμα 3-1. Τα τρία βασικά μοντέλα Windkessel. Πηγή: [Westerhof et al., 2009].

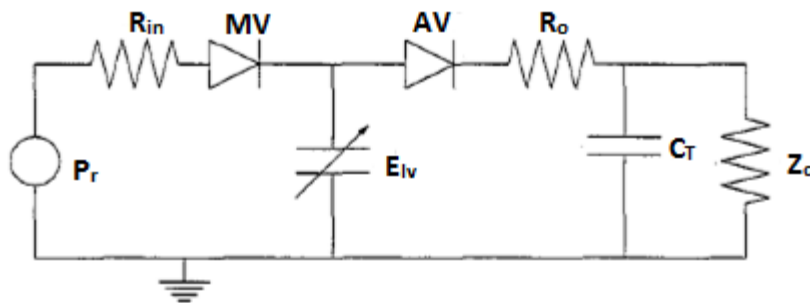
Τελικά, το μοντέλο Windkessel 4-στοιχείων λαμβάνει υπόψιν τις ακόλουθες παραμέτρους:

- Ολική αρτηριακή ενδοτικότητα, C_T , η οποία αναφέρεται στην ελαστικότητα και την εκτασιμότητα των μεγάλων αρτηριών κατά τον καρδιακό κύκλο.
- Ολική περιφερειακή αντίσταση, R , η οποία αναφέρεται στην αντίσταση που συναντά η ροή του αίματος, καθώς ρέει μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας.
- Ολική αδράνεια, L , η οποία προσομοιώνει την αδράνεια του αίματος, καθώς αντλείται από την καρδιά.
- Αορτική χαρακτηριστική αντίσταση, Z_c , η οποία εισάγει διαφορά φάσης στις χαμηλές συχνότητες.

3.3. Σύζευξη Καρδιάς και Αρτηριακού Συστήματος: Ένα Απλό Ηλεκτρικό Μοντέλο

3.3.1. Εισαγωγή

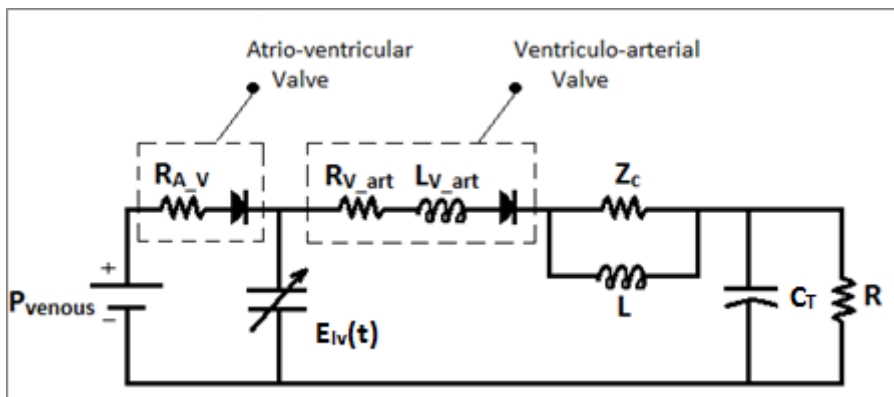
Τα μοντέλα που αναλύθηκαν προηγουμένως για την κοιλία της καρδιάς μπορούν να συζευχθούν με ένα μοντέλο Windkessel, που περιγράφει το αρτηριακό φορτίο. Παρόλη την απλότητά τους, τα μοντέλα αυτά δίνουν τη δυνατότητα υπολογισμού σημαντικών μεγεθών, όπως η αορτική πίεση και η εκροή αίματος από την αριστερή κοιλία, και προσομοιώνουν επαρκώς ορισμένες ιδιότητες των συστημάτων. Επιπροσθέτως, σε αυτά μπορούν να μελετηθούν φαινόμενα χαμηλών συχνοτήτων, όπως τα κύματα Mayer [Ottesen, 1997a], [Ursino, 1998]. Στο Σχήμα 3-2, φαίνεται ένα κλασικό μοντέλο αλληλεπίδρασης της καρδιάς με το αρτηριακό σύστημα.



Σχήμα 3-2. Ένα κλασικό απλό μοντέλο της αλληλεπίδρασης της καρδιάς με το αρτηριακό σύστημα. Η αριστερή κοιλία της καρδιάς, η οποία περιγράφεται από τη συνάρτηση ελαστότητας $E_{lv}(t)$, έχει συζευχθεί με ένα τροποποιημένο Windkessel 3-στοιχείων, που αντιπροσωπεύει το αρτηριακό φορτίο, και μια συνεχή πηγή φλεβικής πίεσης P_r . Με MV και AV συμβολίζονται η μιτροειδής και αορτική βαλβίδα, αντίστοιχα.

3.3.2. Περιγραφή του Μοντέλου

Η συμβολή του αρτηριακού συστήματος και της καρδιάς στην αορτική πίεση και παροχή μπορεί να υπολογιστεί με χρήση ενός απλού ηλεκτρικού ανάλογου, το οποίο αποτελείται από ένα μοντέλο μεταβαλλόμενης χωρητικότητας για την καρδιά [Stergiopoulos et al., 1996] και ένα μοντέλο Windkessel 4-στοιχείων για το αρτηριακό φορτίο [Stergiopoulos et al., 1999]. Το μοντέλο αυτό απεικονίζεται γραφικά στο Σχήμα 3-3 και βασίζεται στη μελέτη των [Maksuti et al., 2015].



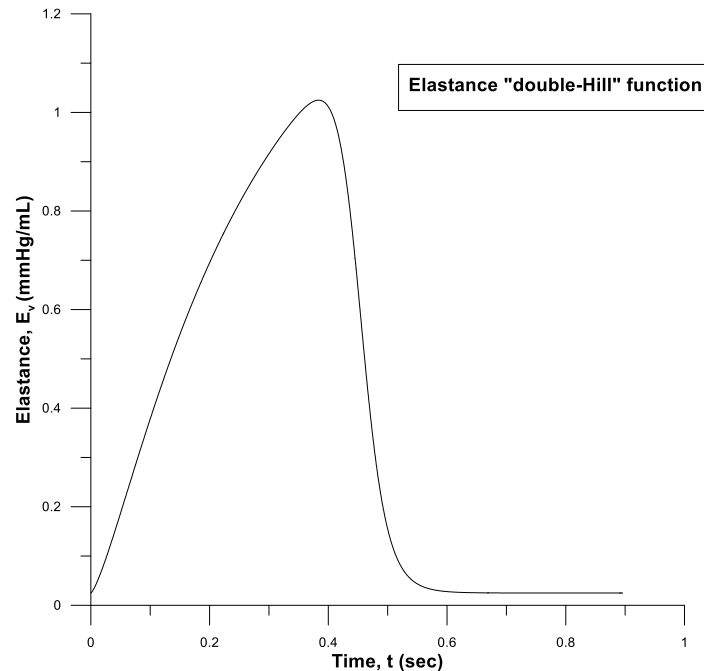
Σχήμα 3-3. Το ηλεκτρικό ανάλογο των [Maksuti et al., 2015] που χρησιμοποιήσαμε. Η αριστερή κοιλία της καρδιάς, η οποία περιγράφεται από τη συνάρτηση ελαστότητας $E_{lv}(t)$, έχει συζευχθεί με το Windkessel 4-στοιχείων, που αντιπροσωπεύει το αρτηριακό φορτίο, και μια συνεχή πηγή φλεβικής πίεσης p_r . Οι δυο βαλβίδες του σχήματος είναι η μιτροειδής (αριστερά) και η αορτική (δεξιά).

Μοντέλο για την καρδιά

Το μοντέλο της αριστερής κοιλίας της καρδιάς αποτελείται από μια σταθερή πηγή φλεβικής πίεσης και τη χρονικά μεταβαλλόμενη ελαστότητα, $E_{lv}(t)$, η οποία ορίζεται από τη σχέση (3.3). Η καμπύλη της ελαστότητας προσεγγίζεται ικανοποιητικά από την περιοδική “double-Hill” συνάρτηση που προτάθηκε από τους [Stergiopoulos et al., 1996]:

$$E_{lv}(t) = E_{max} \left\{ a \left[\frac{\left(\frac{t}{a_1 t_h}\right)^{n_1}}{1 + \left(\frac{t}{a_1 t_h}\right)^{n_1}} \right] \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{t}{a_2 t_h}\right)^{n_2}} \right] \right\} + E_{min} \quad (3.6)$$

όπου ο πρώτος όρος μέσα στην παρένθεση (Hill function) περιγράφει το διάστημα στο οποίο η καμπύλη $E_{lv}(t)$ είναι αύξουσα και ο δεύτερος (inverted Hill function) το διάστημα στο οποίο είναι φθίνουσα. Η καμπύλη φαίνεται στο Σχήμα 3-4, όπου παρουσιάζεται μόνο μία καρδιακή περίοδος. Οι αδιάστατες παράμετροι a_1 και a_2 καθορίζουν τη μορφή της καμπύλης, η t_h είναι η χρονική περίοδος του παλμού της καρδιάς, και τα n_1 και n_2 καθορίζουν την κλίση της καμπύλης.



Σχήμα 3-4. Σχηματική απεικόνιση της συνάρτησης ελαστότητας της σχέσης (3.6), η οποία προτάθηκε από τους [Stergiopoulos et al., 1996].

Πίνακας 3-1. Οι παράμετροι της συνάρτησης ελαστότητας της σχέσης (3.6).

Παράμετρος	Τιμή	Μονάδες
$H = 1/t_h$	67	bpm
E_{min}	1.00	
E_{max}	0.025	
α_1	0.303	
α_2	0.508	
n_1	1.32	
n_2	21.9	
α	1.672	

Μοντέλο για τις βαλβίδες

Η κολποκοιλιακή βαλβίδα και η αρτηριοκοιλιακή βαλβίδα αναπαριστώνται στο κύκλωμα με δυο ωμικές αντιστάσεις, οι οποίες μοντελοποιούν την αντίσταση στη ροή λόγω των γλωχίνων των βαλβίδων. Όταν οι βαλβίδες είναι ανοικτές, οι αντιστάσεις παίρνουν τιμή:

$$R_{a_v} = R_{v_{art}} = 3 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg s/mL}$$

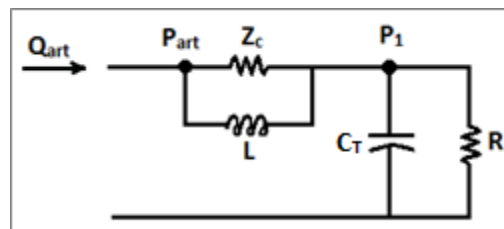
όπου ο δείκτης a_v αναφέρεται στην κολλοκοιλιακή βαλβίδα (μιτροειδής) και ο δείκτης v_{art} στην αρτηριοκοιλιακή (αορτική).

Είναι προφανές ότι, όταν οι βαλβίδες είναι κλειστές και, επομένως, ανακόπτεται η ροή, οι αντιστάσεις αυτές θα γίνονται θεωρητικά άπειρες και θα δημιουργείται ανοικτοκύκλωμα. Ως εκ τούτου, θα μπορούσαμε να χρησιμοποιούμε ένα μοντέλο για το άνοιγμα και το κλείσιμο των βαλβίδων, σύμφωνα με το οποίο οι αντιστάσεις θα παίρνουν τιμή είτε διακριτή είτε άπειρη (πρακτικά πολύ μεγάλη). Εμείς, αντ' αυτού, μοντελοποιήσαμε το άνοιγμα και το κλείσιμο των βαλβίδων με τη μεθοδολογία που αναπτύσσεται παρακάτω.

Επιπλέον, προστίθεται στη μοντελοποίηση της αορτικής βαλβίδας μια μικρή αυτεπαγωγή, $L_{v_{art}} = 3 \cdot 10^{-5} \text{ mmHg s}^2/\text{mL}$, η οποία αντιπροσωπεύει την αδράνεια του αίματος, όταν διέρχεται μέσα από αυτή. Οι βαλβίδες μπορούν να είναι είτε πλήρως ανοικτές είτε πλήρως κλειστές και δεν επιτρέπουν ροή προς τα πίσω [Segers et al., 2000].

Αρτηριακό Μοντέλο

Η συστηματική κυκλοφορία αναπαριστάται με ένα μοντέλο Windkessel 4-στοιχείων (Σχήμα 3-5), με παραμέτρους την ολική αρτηριακή ενδοτικότητα (C_T), την ολική περιφερειακή αντίσταση (R), την αορτική χαρακτηριστική αντίσταση (Z_C) και την ολική αδράνεια (L).



Σχήμα 3-5. Το μοντέλο Windkessel 4-στοιχείων για το αρτηριακό σύστημα με παραμέτρους την ολική αρτηριακή ενδοτικότητα (C_T), την ολική περιφερειακή αντίσταση (R), την αορτική χαρακτηριστική αντίσταση (Z_C) και την ολική αδράνεια (L).

Πίνακας 3-2. Οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου Windkessel 4-στοιχείων για έναν φυσιολογικό 20χρονο ενήλικα, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [Segers et al., 2000] & [Cole et al., 2005].

Παράμετρος	Τιμή	Μονάδες
C_T	2.8	mL/mmHg

R	0.8	$mmHg \cdot s / mL$
Z_c	0.02	$mmHg \cdot s / mL$
L	0.005	$mmHg \cdot s^2 / mL$

3.3.3. Μαθηματική Επίλυση

Το παραπάνω μοντέλο περιγράφεται μαθηματικά από ένα σύστημα διαφορικών εξισώσεων πρώτου βαθμού το οποίο προκύπτει με βάση τις εξισώσεις κατάστασης των ηλεκτρικών στοιχείων, όπως αναλύθηκε στην Ενότητα 2.3. Οι διαφορικές εξισώσεις εμπλέκουν τις εξής πρωτεύουσες μεταβλητές: τον κοιλιακό όγκο, V_V , την αορτική πίεση, P_a , και παροχή, Q_a , και την πίεση στον κόμβο 1, P_1 , όπως φαίνεται στο Σχήμα 3-5.

Συγκεκριμένα, με βάση τα όσα αναπτύχθηκαν ανωτέρω, η διαφορική εξίσωση της αορτικής παροχής θα πρέπει να ισούται με:

$$\frac{dQ_a}{dt} = \begin{cases} (P_v - R_{vart} Q_a - P_a) / L_{vart}, & \text{όταν η αορτική βαλβίδα είναι ανοιχτή} \\ 0, & \text{όταν η αορτική βαλβίδα είναι κλειστή} \end{cases} \quad (3.7)$$

Αντίστοιχα, για τον όγκο της αριστερής κοιλίας ισχύει:

$$\frac{dV_v}{dt} = \begin{cases} 0, & \text{κατά την ισομετρική σύσπαση (AV, MV κλειστές)} \\ -Q_a, & \text{κατά την έγχυση (AV ανοικτή, MV κλειστή)} \\ 0, & \text{κατά την ισομετρική διαστολή (AV, MV κλειστές)} \\ \frac{P_{venous} - P_v}{R_{a,v}}, & \text{κατά την κοιλιακή πλήρωση (AV κλειστή, MV ανοικτή)} \end{cases} \quad (3.8)$$

όπου AV και MV η αορτική και η μιτροειδής βαλβίδα αντίστοιχα.

Τέλος, για τις πιέσεις προκύπτουν:

$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{Q_a}{C} - \frac{P_1}{RC} \quad (3.9)$$

$$\frac{dP_a}{dt} = \frac{dQ_a}{dt} Z_c + \frac{dP_1}{dt} + \frac{Z_c}{L} (P_1 - P_a) \quad (3.10)$$

Το σύστημα αυτό πρέπει, ωστόσο, να τροποποιηθεί κατάλληλα, προκειμένου να συμπεριλαμβάνεται η επίδραση από το άνοιγμα και το κλείσιμο των βαλβίδων της καρδιάς.

Συγκεκριμένα, ο καρδιακός κύκλος μπορεί να διαιρεθεί σε τέσσερα βασικά τμήματα χρησιμοποιώντας τις σταθερές χ , φ , γ , ε , οι οποίες υπεισέρχονται στις εξισώσεις και παίρνουν διακριτές τιμές, 0 ή 1, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3-6. Η πρώτη φάση του κύκλου είναι η ισομετρική σύσπαση, για την οποία θέτουμε $\chi=0$. Στην συνέχεια, ανοίγει η αορτική βαλβίδα και εκρέει αίμα, οπότε $\varphi=0$. Όταν η παροχή γίνει πάλι μηδενική μετά την εκροή, θέτουμε $\gamma=0$ και, τελικά, όταν ξεκινήσει η πλήρωση της κοιλίας με αίμα, γίνεται $\varepsilon=0$ [Cole et al., 2005].

Επομένως, το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων που περιγράφει το ηλεκτρικό μοντέλο μπορεί να γραφεί ως:

$$\frac{dV_v}{dt} = \chi\varphi\gamma \frac{P_{venous} - P_v}{R_{a-v}} - \chi\gamma\varepsilon Q_a \quad (3.11)$$

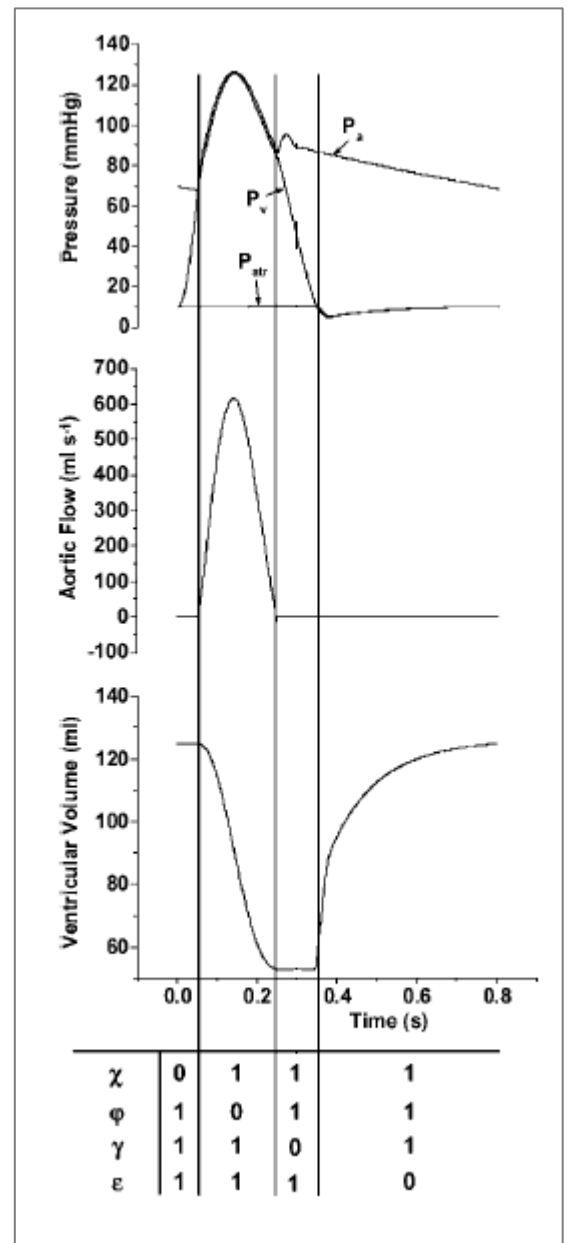
$$\frac{dP_1}{dt} = \chi\gamma\varepsilon \frac{Q_a}{C} - \frac{P_1}{RC} \quad (3.12)$$

$$\frac{dQ_a}{dt} = \chi\gamma\varepsilon \left[\frac{1}{L_{v-art}} (P_v - R_{v-art} Q_a) - \frac{P_a}{L_{v-art}} \right] \quad (3.13)$$

$$\frac{dP_a}{dt} = \chi\gamma\varepsilon \frac{dQ_a}{dt} Z_c + \frac{dP_1}{dt} + \frac{Z_c}{L} (P_1 - P_a) \quad (3.14)$$

όπου η κοιλιακή πίεση υπολογίζεται με βάση τη σχέση (3.3),

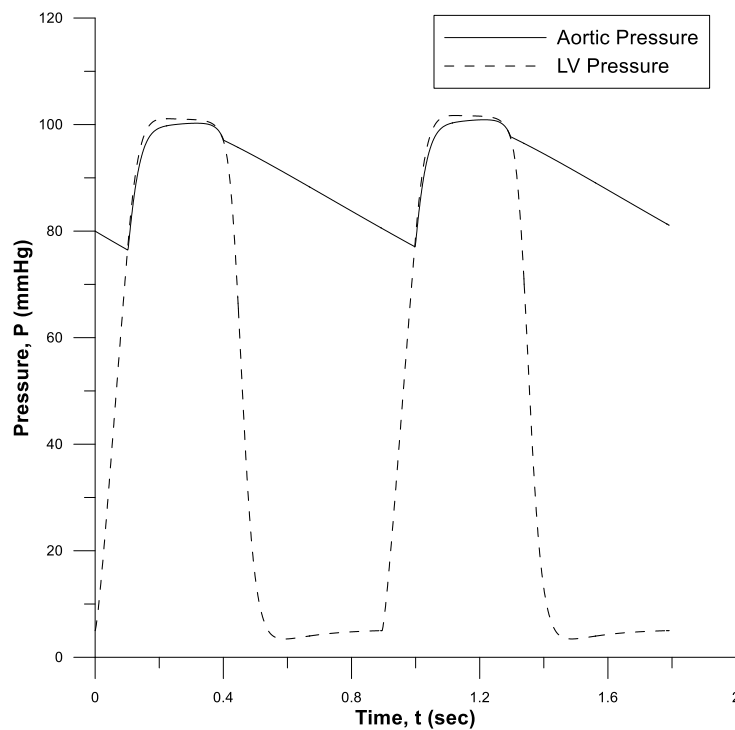
$$P_v = E(t)(V_v - V_d)$$



Σχήμα 3-6. Ο καρδιακός κύκλος μπορεί να διαιρεθεί σε τέσσερα βασικά τμήματα χρησιμοποιώντας τις σταθερές χ , φ , γ , ε , οι οποίες τροποποιούν τις εξισώσεις κατάλληλα παίρνοντας διακριτές τιμές, 0 ή 1. Πηγή: [Cole et al., 2005].

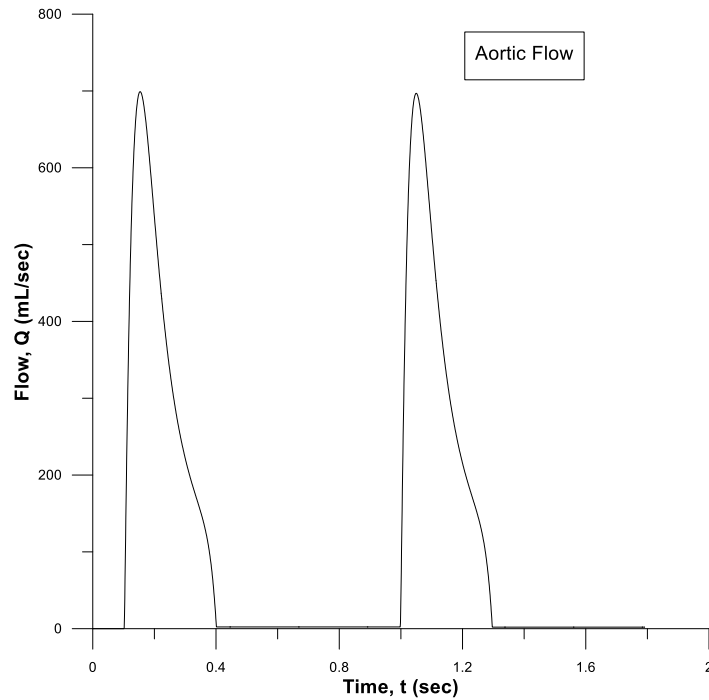
3.3.4. Αποτελέσματα

Το σύστημα των πρωτοβάθμιων διαφορικών εξισώσεων (3.11) έως (3.14) επιλύθηκε αριθμητικά με χρήση της μεθόδου Runge-Kutta 4^{ης} τάξης. Ακολουθούν τα αποτελέσματα που προέκυψαν στις χαρακτηριστικές θέσεις.

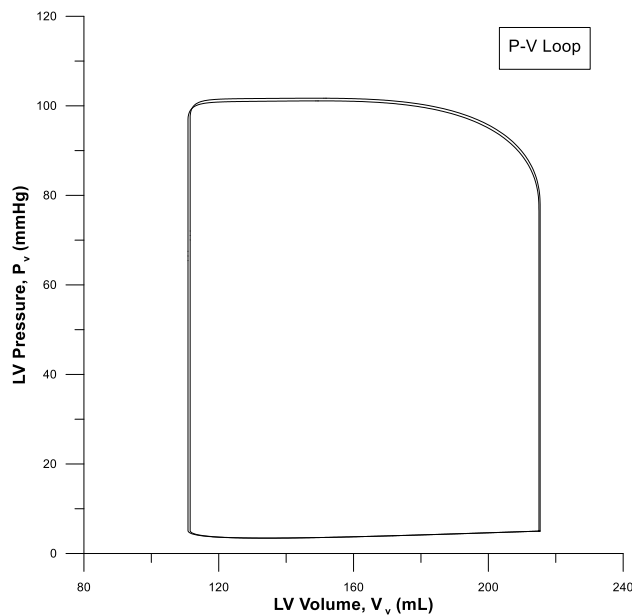


Σχήμα 3-7. Καμπύλες πιέσεων για δυο χρονικές περιόδους στην αορτή (συνεχής γραμμή) και στην αριστερή κοιλία (διακεκομένη γραμμή) για την περίπτωση υγιούς 20χρονου ενήλικα.

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 3-7, για την περίπτωση ενός υγιούς 20χρονου ενήλικα το μοντέλο δίνει συστολική πίεση $SBP = 100.9 \text{ mmHg}$ και $DBP = 76.5 \text{ mmHg}$, ενώ η μέση αρτηριακή πίεση στον καρδιακό κύκλο ισούται με $MAP = 84.8 \text{ mmHg}$. Όσον αφορά την αορτική παροχή, που απεικονίζεται στο Σχήμα 3-8, αυτή φτάνει στη μέγιστη τιμή της, $Q_{a,max} = 699.1 \text{ mL/sec}$, και ακολουθεί μια μέση τιμή, $Q_{a,mean} = 117.2 \text{ mL/sec}$. Με βάση το διάγραμμα παροχής υπολογίζεται ο όγκος παλμού $SV = 105.05 \text{ mL}$.



Σχήμα 3-8. Καμπύλη παροχής για δυο χρονικές περιόδους στην αορτή για την περίπτωση υγιούς 20χρονου ενήλικα.



Σχήμα 3-9. Ο βρόχος κοιλιακής πίεσης - κοιλιακού όγκου (P-V Loop). Τα διαγράμματα που απεικονίζουν τη σχέση κοιλιακής πίεσης - όγκου χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του έργου και της απόδοσης της καρδιάς.

3.3.5. Σχολιασμός Αποτελεσμάτων και Συμπεράσματα

Σε γενικές γραμμές, θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα ηλεκτρικά μοντέλα για το ανθρώπινο κυκλοφορικό σύστημα είναι φύσει απλοϊκά και αποσκοπούν στο να δίνουν κάποια γρήγορα και σχετικά πρόχειρα αποτελέσματα. Ειδικά στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ένα απλό μοντέλο Windkessel 4-στοιχείων για την αρτηριακή κυκλοφορία, τότε έχει γίνει μια υπεραπλοποίηση του προβλήματος, καθώς θεωρούμε ότι ένας μόνον RLC κλάδος μπορεί να αντιπροσωπεύσει ολόκληρο το αρτηριακό δένδρο.

Επιπλέον, τα μοντέλα συγκεντρωμένων παραμέτρων δεν περιλαμβάνουν την επίδραση της μετάδοσης κύματος και των ανακλάσεων στην περιφέρεια. Οι ανακλάσεις του κύματος στο αρτηριακό σύστημα επηρεάζουν σημαντικά τόσο τη μορφή όσο και το μέγεθος του παλμού πίεσης και παροχής. Η χρήση ενός κατανεμημένου μοντέλου του αρτηριακού δένδρου θα εξυπηρετούσε καλύτερα τη μελέτη τέτοιων φαινομένων.

Παρ' όλους τους περιορισμούς, το απλό μοντέλο έχει καταφέρει να αποδώσει κάποια βασικά χαρακτηριστικά της ροής του αίματος μέσα στην καρδιά και τις αρτηρίες. Όσον αφορά τα επίπεδα της πίεσης, κρίνουμε ότι η τιμή της διαστολικής πίεσης που υπολογίσαμε, $DBP = 76.5 \text{ mmHg}$, είναι φυσιολογική. Η συστολική πίεση, $SBP = 100.9 \text{ mmHg}$, αρχικά, φαίνεται χαμηλότερη από τη φυσιολογική, $SBP_{norm} = 120 \text{ mmHg}$. Ωστόσο, πρέπει να λάβουμε υπόψιν ότι το παραπάνω μοντέλο αναφέρεται σε ένα μέσο ενήλικα 20 ετών, για τον οποίο η φυσιολογική τιμή της συστολικής πίεσης είναι πράγματι 100 mmHg , όπως θα δούμε και στα επόμενα κεφάλαια. Αυτή η φαινομενικά χαμηλή τιμή της συστολικής πίεσης οδηγεί και σε ένα ελαφρώς αυξημένο όγκο παλμού $SV = 105.05 \text{ mL}$.

Επιπλέον, στα αποτελέσματα έχει αποτυπωθεί και ο δικροτικός κόμβος. Τελικά, μπορούμε να πούμε ότι το μοντέλο έχει προσεγγίσει ικανοποιητικά τις αναμενόμενες καμπύλες πίεσης και παροχής στην αορτή.

4^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Ανάπτυξη Πλήρους Μοντέλου Συγκεντρωμένων Παραμέτρων για το Καρδιαγγειακό Σύστημα

4.1. Εισαγωγή

Όπως είδαμε και στην προηγούμενη ενότητα, το απλό μοντέλο της ανθρώπινης κυκλοφορίας έχει βασικούς περιορισμούς, παρ' όλα τα πλεονεκτήματά του. Σε αυτά τα πλαίσια, προσπαθήσαμε να το βελτιώσουμε προχωρώντας σε σημαντικές προσθήκες και τροποποιήσεις.

Συγκεκριμένα, το βελτιωμένο μοντέλο της καρδιάς αποτελείται από μια παλλόμενη συνάρτηση ελαστότητας για τη δεξιά και την αριστερή κοιλία, ενώ οι κόλποι είναι καθαρά παθητικά στοιχεία. Κατά τη μοντελοποίηση των βαλβίδων ελήφθη υπόψιν το φαινόμενο της αντιστροφής της ροής, που παρατηρείται λίγο πριν το κλείσιμο της αορτικής βαλβίδας στο τέλος της συστολής.

Όσον αφορά τη συστηματική κυκλοφορία, αυτή περιγράφεται πλέον από ένα εκτενές αρτηριακό δένδρο, κάθε αγγείο του οποίου αποτελεί ένα ξεχωριστό Windkessel 3-στοιχείων. Στη συστηματική κυκλοφορία συμπεριλήφθηκε και η κυκλοφορία στον εγκέφαλο, καθώς και στα στεφανιαία αγγεία. Σε δεύτερη φάση προστέθηκε και η πνευμονική κυκλοφορία.

Το τελικό μοντέλο που αναπτύχθηκε παρουσιάζεται γραφικά στο Παράρτημα.

4.2. Περιγραφή μοντέλου

4.2.1. Η Καρδιά

Κοιλίες

Η σύσπαση των δύο κοιλιών της καρδιάς καθορίζεται από τις συναρτήσεις της χρονικά μεταβαλλόμενης ελαστότητας της σχέσης (3.3).

Συγκεκριμένα, για την αριστερή κοιλία ισχύει η παρακάτω σχέση μεταξύ της πίεσης, P_{lv} και του κοιλιακού όγκου, V_{lv} , [Mynard et al., 2012], [Suga, Sagawa, Shoukas, 1973]:

$$P_{lv} = E_{lv}(t)(V_{lv} - V_{d,lv}) \quad (4.1)$$

όπου $V_{d,lv}$ είναι ο όγκος στην αριστερή κοιλία σε μηδενική πίεση. Η συνάρτηση ελαστότητας $E_{lv}(t)$ στη σχέση (4.1) δίδεται από τη [Rideout, 1991]:

$$E_{lv}(t) = E_{min,lv} (1 - \varphi(t)) + E_{max,lv} \varphi(t), \quad (4.2)$$

όπου

$$\varphi(t) = \begin{cases} \alpha_{\varphi} \sin\left(\frac{\pi(t - t_h)}{t_{ce}}\right) - b_{\varphi} \sin\left(\frac{2\pi(t - t_h)}{t_{ce}}\right) & \text{για } 0 \leq t < t_{ce} \\ 0 & \text{για } t_{ce} \leq t \leq t_h \end{cases} \quad (4.3)$$

Οι παράμετροι $E_{min,lv}$ και $E_{max,lv}$ είναι η ελάχιστη διαστολική και η μέγιστη συστολική τιμή της ελαστότητας της αριστερής κοιλίας, αντιστοίχως, t_h η περίοδος του παλμού της καρδιάς και t_{ce} ο χρόνος από τον οποίο και μετά η ελαστότητα λαμβάνει σταθερή τιμή.

Η σχέση μεταξύ της περιόδου της καρδιάς, t_h , και του χρόνου, t_{ce} , είναι [Rideout, 1991]:

$$t_{ce} = \kappa_0 + \kappa_1 t_h \quad (4.4)$$

όπου κ_0 και κ_1 είναι σταθερές παράμετροι.

Αντίστοιχα, για τη δεξιά κοιλία ισχύει η σχέση μεταξύ της κοιλιακής πίεσης, P_{rv} , και του κοιλιακού όγκου, V_{rv} , [Rideout, 1991]:

$$P_{rv} = E_{rv}(t)(V_{rv} - V_{d,rv}) \quad (4.5)$$

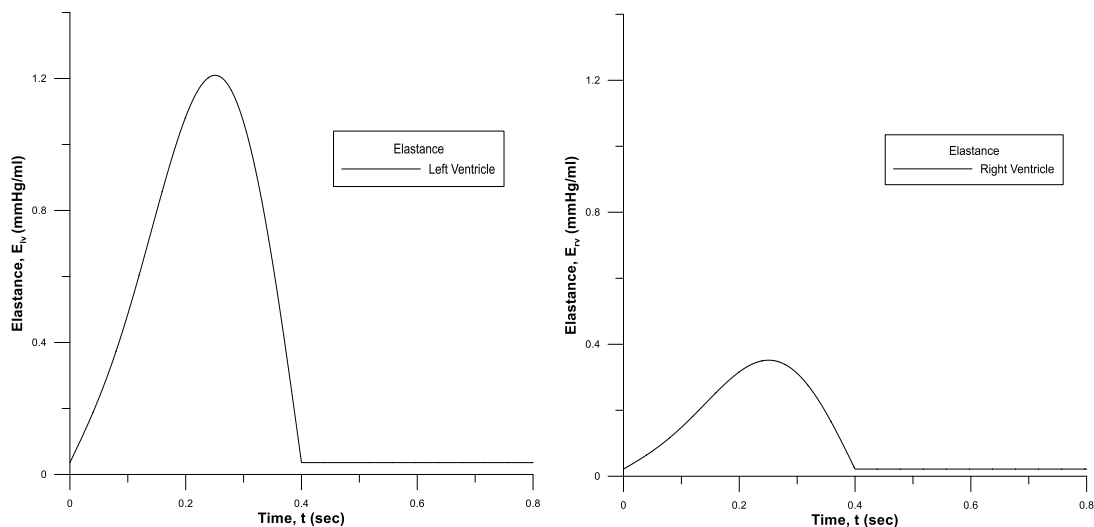
όπου $V_{d,rv}$ είναι ο όγκος στη δεξιά κοιλία σε μηδενική πίεση και η $E_{rv}(t)$ δίδεται από τη:

$$E_{rv}(t) = E_{min,rv} (1 - \varphi(t)) + E_{max,rv} \varphi(t) \quad (4.6)$$

Εκτός από τον παλμό της ελαστότητας, τα μοντέλα τόσο της αριστερής όσο και της δεξιάς κοιλίας συμπεριλαμβάνουν τα επαγωγικά στοιχεία L_{lv} και L_{rv} , τα οποία εισάγουν διαφορά φάσης μεταξύ της κοιλιακής και της αορτικής ή πνευμονικής πίεσης, αντίστοιχα. Επιπλέον, έχει προστεθεί στην αριστερή κοιλία η αντίσταση $R_{v,a}$.

Κόλποι

Οι κόλποι εμφανίζονται ως παθητικά τμήματα με σταθερή χωρητικότητα. Οι συνεκτικές ιδιότητες του αίματος στους δυο κόλπους συμπεριλαμβάνονται μέσω των αντιστάσεων προς την πλήρωση των κοιλιών, R_{la} και R_{ra} .



Σχήμα 4-1. Οι παλμοί ελαστότητας στην αριστερή (αριστερά) και στη δεξιά (δεξιά) κοιλία με βάση τις εξισώσεις (4.2) και (4.6).

Πίνακας 4-1. Οι παράμετροι της αριστερής καρδιάς που υπεισέρχονται στις εξισώσεις (4.1) και (4.2).

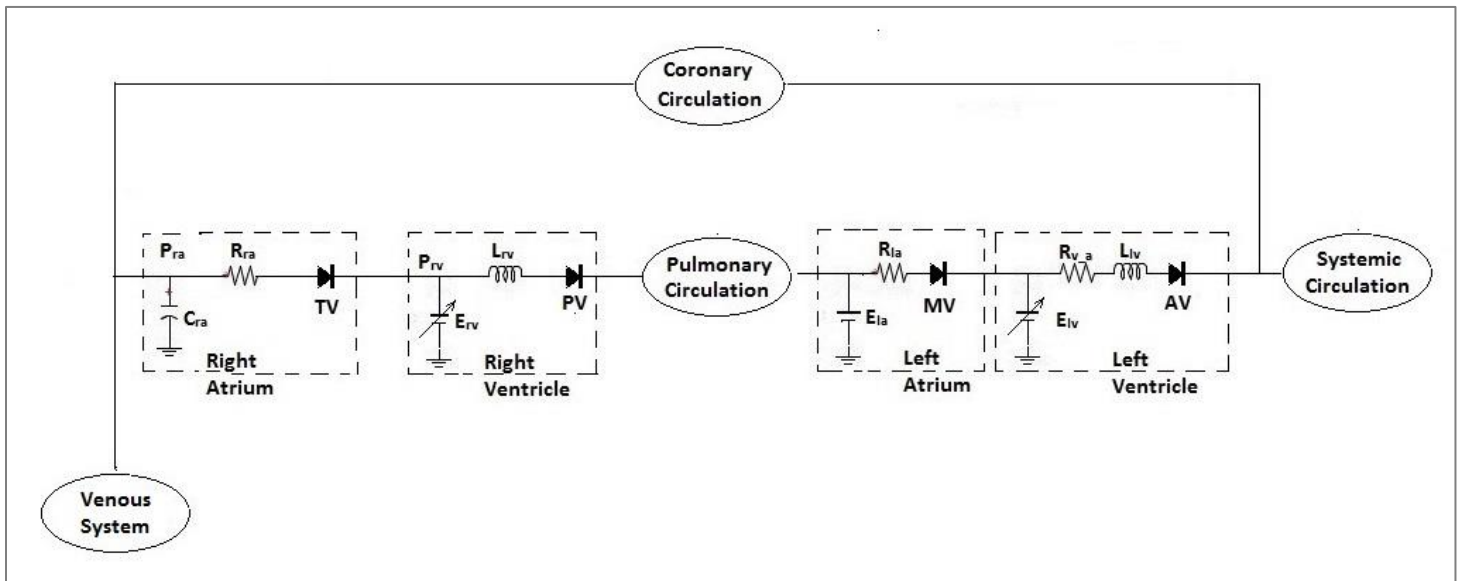
Παράμετρος	Τιμή	Μονάδες
H	1.25	Hz
$E_{max,lv}$	1.2	$mmHg/ml$
$E_{min,lv}$	0.036	$mmHg/ml$
E_{la}	0.075	$mmHg/ml$
$V_{d,lv}$	10	ml
R_{la}	0.043	$mmHg \cdot s/ml$
R_{v_a}	0.002	$mmHg \cdot s/ml$
L_{lv}	0.00005	$mmHg \cdot s^2/ml$

Πίνακας 4-2. Οι παράμετροι της δεξιάς καρδιάς που υπεισέρχονται στις εξισώσεις (4.5) και (4.6).

Παράμετρος	Τιμή	Μονάδες
$E_{max,rv}$	0.349	$mmHg/ml$
$E_{min,lv}$	0.0216	$mmHg/ml$
C_{ra}	5	$ml/mmHg$
$V_{d,rv}$	10	ml
R_{ra}	0.00794	$mmHg \cdot s/ml$
L_{rv}	0.00005	$mmHg \cdot s^2/ml$

Πίνακας 4-3. Παράμετροι που υπεισέρχονται στην εξίσωση του $\varphi(t)$ (4.3) και στην (4.4).

Παράμετρος	Τιμή
a_φ	0.9
b_φ	0.25
κ_0	0.24
κ_1	0.2



Σχήμα 4-2. Το ηλεκτρικό ισοδύναμο της καρδιάς όπως περιγράφηκε παραπάνω.

4.2.2. Συστηματική Κυκλοφορία

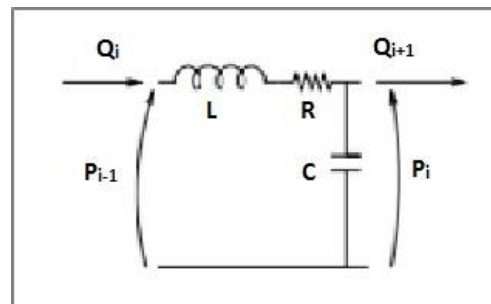
Με βάση την ανάλυση που προηγήθηκε στο Κεφάλαιο 2, η δυναμική της κυκλοφορίας του αίματος μπορεί να μοντελοποιηθεί με ένα ηλεκτρικό κύκλωμα που περιλαμβάνει τα βασικά στοιχεία: αντίσταση, επαγωγή και χωρητικότητα. Στην πραγματικότητα, σε αυτήν την αναλογία υδραυλικού/ηλεκτρικού κυκλώματος, η πίεση και η παροχή αντιστοιχούν στην ηλεκτρική τάση και στο ηλεκτρικό ρεύμα, η αντίσταση R στη συνεκτικότητα του αίματος, η αυτεπαγωγή L στην αδράνεια του αίματος και η χωρητικότητα C στην ενδοτικότητα του τοιχώματος του αγγείου, όπου R, L, C αναφέρονται στα γεωμετρικά και ελαστικά χαρακτηριστικά του κάθε αγγείου και στις ιδιότητες του αίματος, όπως φαίνεται από τις σχέσεις [Zamir, 2005]:

$$R = \frac{8\mu l}{\pi R^4}, \quad L = \frac{\rho l}{\pi R^2}, \quad C = \frac{3\pi l R^2}{2Eh} \quad (4.7)$$

Κάθε αγγείο, λοιπόν, μοντελοποιείται με ένα κύκλωμα RLC , όπως φαίνεται στο Σχήμα 4-3, το οποίο περιγράφεται από δυο διαφορικές εξισώσεις πρώτου βαθμού:

$$\frac{dQ_i}{dt} = \frac{(P_i - R_i Q_i - P_{i+1})}{L_i} \quad (4.8)$$

$$\frac{dP_i}{dt} = \frac{(Q_i - Q_{i+1})}{C_i} \quad (4.9)$$



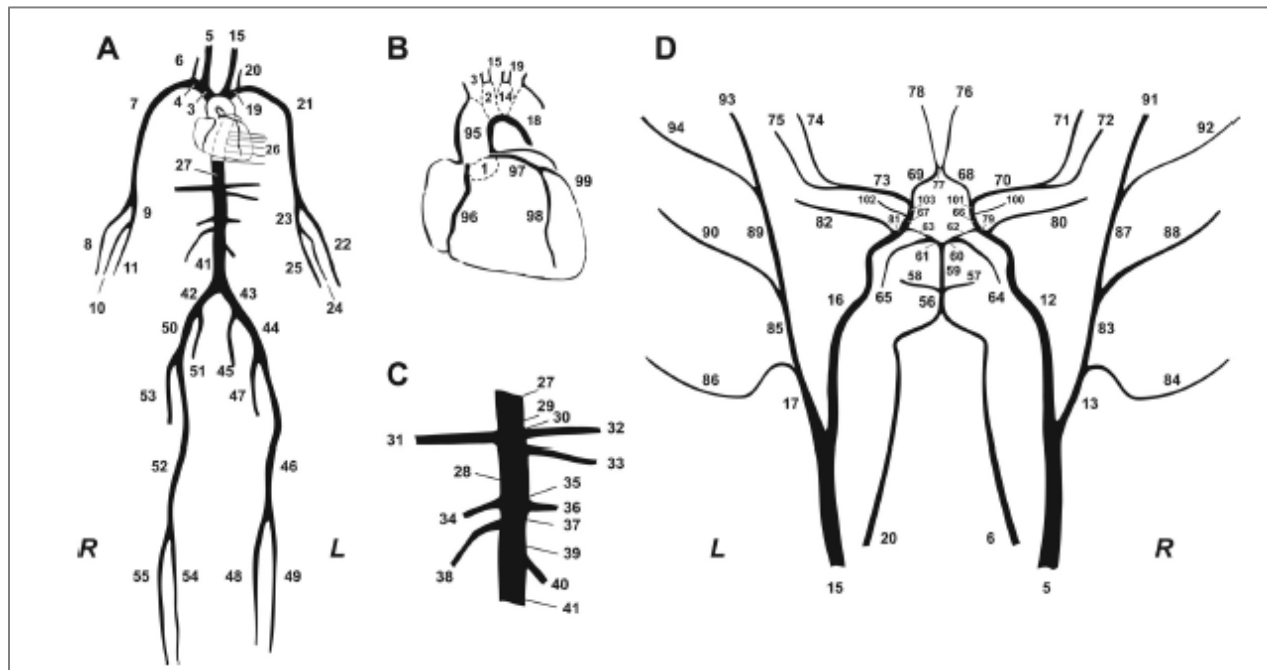
Σχήμα 4-3. Το ηλεκτρικό κύκλωμα που προσομοιώνει κάθε αγγείο της συστηματικής και πνευμονικής κυκλοφορίας.

όπου Q_i η παροχή και P_i η πίεση στον κόμβο i .

Προκειμένου να καταστρωθεί το σύστημα των διαφορικών εξισώσεων που θα επιλύει ένα αρτηριακό δένδρο πρέπει να γίνει η παραδοχή ότι στις διακλαδώσεις η πίεση παραμένει σταθερή και ικανοποιείται η συνέχεια της παροχής.

4.2.2.1. Αρτηριακό Δένδρο

Το αρτηριακό δένδρο που μελετάται στην παρούσα εργασία βασίστηκε στα δεδομένα του [Reymond, 2009]. Αποτελείται από 103 αγγεία, όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4-4.



Σχήμα 4-4. Σχηματική αναπαράσταση του αρτηριακού δένδρου κατά [Reymond et al., 2009]. A: το κυρίως αρτηριακό δένδρο της συστηματικής κυκλοφορίας βασισμένο στο μοντέλο του [Stergiopoulos et al., 1992] B: Λεπτομέρειες του αορτικού τόξου και του δικτύου των στεφανιαίων αγγείων. C: λεπτομέρεια των βασικών παρακλαδιών στην κοιλιακή αορτή. D: το αρτηριακό δένδρο του εγκεφάλου [Schwarz, 2008], που συνδέεται μέσω των καρωτίδων (τμήματα 15 και 5) και των σπονδυλικών αρτηριών (τμήματα 6 και 20) με το κυρίως αρτηριακό δένδρο A. R: Δεξί, L: Αριστερό. Πηγή: [Reymond et al., 2009].

Εγγύς άκρο του συστήματος αποτελεί η ρίζα της ανιούσας αορτής, που βρίσκεται στο άνω άκρο της αορτικής βαλβίδας. Τα γεωμετρικά και ελαστικά χαρακτηριστικά, καθώς και οι περιφερειακές αντιστάσεις είναι αντιπροσωπευτικά ενός υγιούς ενήλικα.

Για τον υπολογισμό των παραμέτρων R, L, C , χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη βιβλιογραφία [John, 2004], [Mynard et al., 2012], [Reymond et al., 2009]. Σημειώνεται ότι η διάμετρος που έχει χρησιμοποιηθεί στους υπολογισμούς είναι η μέση τιμή των διαμέτρων του άνω και του εγγύς άκρου κάθε αγγείου.

Πίνακας 4-4. Γεωμετρικά και ελαστικά χαρακτηριστικά των αγγείων του αρτηριακού δένδρου [Reymond et al., 2009].

A/A Αγγείου	Όνομα	Μήκος, L (mm)	Μέση διάμετρος, D (mm)	h (cm)	E(mmHg)	R (mmHg s/mL)	L (mmHg s ² /mL)	C (mL/mmHg)
1	Ascending aorta	5	29.35	0.163	3000	0.00001	0.00006	0.01523
2	Aortic arch A	20	24.55	0.132	3000	0.00006	0.00033	0.04402
3	Brachiocephalic	34	19.1	0.086	3000	0.00027	0.00093	0.05409
4	R. Subclavian A	34	10.25	0.066	3000	0.00329	0.00325	0.01089
19	L. Subclavian A	34	9.75	0.066	3000	0.00402	0.00359	0.00938
5	R. Common carotid	94	10.25	0.063	3000	0.00911	0.00897	0.03155
15	L. Common carotid	139	9	0.063	3000	0.02266	0.01721	0.03158
6	R. Vertebral	149	3.25	0.045	6000	1.42849	0.14145	0.00112
20	L. Vertebral	148	3.25	0.045	6000	1.41891	0.14050	0.00111
7	R. Subclavian B	422	6.4	0.06	3000	0.26904	0.10331	0.00110
21	L. Subclavian B	422	6.4	0.06	3000	0.26904	0.10331	0.00110
8	R. Radial	235	3.4	0.043	6000	1.88095	0.20385	0.00211
22	L. Radial	235	3.15	0.043	6000	2.55300	0.23749	0.00168
9	R. Ulnar A	67	3.55	0.049	6000	0.45122	0.05331	0.00060
23	L. Ulnar A	67	4.3	0.049	6000	0.20962	0.03634	0.00107
10	R. Interosseous	79	1.95	0.028	12000	5.84405	0.20833	0.00010
24	L. Interosseous	79	1.8	0.028	12000	8.04938	0.24450	0.00008
11	R. Ulnar B	171	3	0.046	6000	2.25806	0.19052	0.00099
25	L. Ulnar B	171	3.9	0.046	6000	0.79061	0.11274	0.00216
12	R. Internal carotid	178	5	0.042	6000	0.30462	0.07140	0.00520
16	L. Internal carotid	178	4.7	0.042	6000	0.39017	0.08080	0.00432
13	R. External carotid	41	4.75	0.045	6000	0.08615	0.01822	0.00096
17	L. External carotid	41	4.5	0.045	6000	0.10694	0.02030	0.00082
14	Aortic arch B	39	21.1	0.127	3000	0.00021	0.00088	0.05664
18	Thoracic aorta A	52	19.45	0.12	3000	0.00039	0.00138	0.06261
26	Intercostals	80	11.05	0.03	6000	0.00574	0.00657	0.03532
27	Thoracic aorta B	104	14.7	0.116	3000	0.00238	0.00483	0.05592
28	Abdominal aorta A	53	12.2	0.108	3000	0.00256	0.00357	0.01750
29	Celiac A	20	7.35	0.064	3000	0.00733	0.00371	0.00244
30	Celiac B	20	5.05	0.064	3000	0.03289	0.00786	0.00079
31	Hepatic	66	4.9	0.049	3000	0.12246	0.02756	0.00311
32	Gastric	71	3.1	0.045	3000	0.82231	0.07409	0.00092
33	Splenic	63	4.05	0.054	3000	0.25046	0.03851	0.00152
34	Superior mesenter	59	7.5	0.069	3000	0.01994	0.01052	0.00708
35	Abdominal aorta B	20	11.4	0.08	3000	0.00127	0.00154	0.00727
36	R. Renal	32	5.2	0.053	3000	0.04681	0.01187	0.00167

Κεφάλαιο 4. Ανάπτυξη Πλήρους Μοντέλου Συγκεντρωμένων Παραμέτρων για το Καρδιαγγειακό Σύστημα

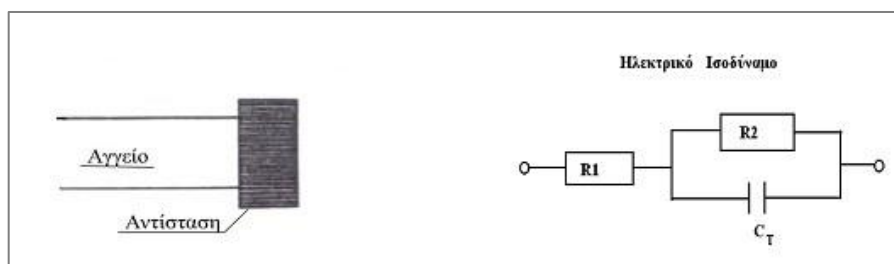
38	L. Renal	32	5.2	0.053	3000	0.04681	0.01187	0.00167
37	Abdominal aorta C	20	11.8	0.08	3000	0.00110	0.00144	0.00807
39	Abdominal aorta D	106	11.3	0.08	3000	0.00695	0.00832	0.03754
40	Inferior mesenteric	50	3.95	0.043	3000	0.21969	0.03213	0.00141
41	Abdominal aorta E	20	10.6	0.08	3000	0.00169	0.00178	0.00585
42	R. Common iliac	59	7.45	0.076	3000	0.02049	0.01066	0.00630
43	L. Common iliac	59	7.45	0.076	3000	0.02049	0.01066	0.00630
44	R. External iliac	144	6.25	0.055	3000	0.10094	0.03697	0.01255
50	L. External iliac	144	6.25	0.055	3000	0.10094	0.03697	0.01255
45	R. Inner iliac	50	4	0.04	12000	0.20891	0.03134	0.00039
51	L. Inner iliac	50	4	0.04	12000	0.20891	0.03134	0.00039
46	R. Femoral	443	4.5	0.05	6000	1.15552	0.21937	0.00793
52	L. Femoral	443	4.5	0.05	6000	1.15552	0.21937	0.00793
47	R. Deep femoral	126	3.85	0.049	12000	0.61341	0.08524	0.00072
53	L. Deep femoral	126	3.85	0.049	12000	0.61341	0.08524	0.00072
48	R. Posterior tibial	321	2.95	0.045	12000	4.53359	0.36988	0.00090
54	L. Posterior tibial	321	2.95	0.045	12000	4.53359	0.36988	0.00090
49	R. Anterior tibial	343	2.45	0.03	12000	10.18251	0.57300	0.00083
55	L. Anterior tibial	343	2.45	0.03	12000	10.18251	0.57300	0.00083
56	Basilar artery 2	20	3.8	0.04	12000	0.10259	0.01389	0.00013
57	R. Superior cerebellar	10	1.55	0.26	12000	1.85310	0.04174	0.00000
58	L. Superior cerebellar	10	1.55	0.26	12000	1.85310	0.04174	0.00000
59	Basilar artery 1	5	2.9	0.04	12000	0.07561	0.00596	0.00001
60	R. Post. cerebral 1	2	1.9	0.027	12000	0.16415	0.00556	0.00000
61	L. Post. cerebral 1	2	1.9	0.027	12000	0.16415	0.00556	0.00000
62	R. Post. Communicating	4	1.2	0.018	12000	2.06329	0.02785	0.00000
63	L. Post. Communicating	4	1.2	0.018	12000	2.06329	0.02785	0.00000
64	R. Post. cerebral 2	59	1.9	0.026	12000	4.84242	0.16389	0.00008
65	L. Post. cerebral 2	59	1.9	0.026	12000	4.84242	0.16389	0.00008
66	R. ICA distal PCo-ant. Chor. Seg.	2	3.85	0.03	12000	0.00974	0.00135	0.00002
67	L. ICA distal PCo-ant. Chor. Seg.	2	3.85	0.03	12000	0.00974	0.00135	0.00002
68	R. Ant. cerebral 1	12	2.05	0.029	12000	0.72676	0.02863	0.00002
69	L. Ant. cerebral 1	12	2.05	0.029	12000	0.72676	0.02863	0.00002
70	R. Middle cerebral M	8	2.9	0.031	12000	0.12098	0.00954	0.00003
73	L. Middle cerebral M	8	2.9	0.031	12000	0.12098	0.00954	0.00003
71	R. MCA M2 sup. fr. Cist. Sylvian bif.	71	1.5	0.029	12000	15.00094	0.31643	0.00004
74	L. MCA M2 sup. fr.	71	1.5	0.029	12000	15.00094	0.31643	0.00004

Κεφάλαιο 4. Ανάπτυξη Πλήρους Μοντέλου Συγκεντρωμένων Παραμέτρων για το Καρδιαγγειακό Σύστημα

	Cist. Sylvian bif.							
72	R. MCA M2 inf. br. Dist. Sylvian bif.	70	1.5	0.029	12000	14.78966	0.31197	0.00004
75	L. MCA M2 inf. br. Dist. Sylvian bif.	70	1.5	0.029	12000	14.78966	0.31197	0.00004
76	R. Ant. cerebral A2	24	1.75	0.029	12000	2.73706	0.07858	0.00002
78	L. Ant. cerebral A2	24	1.75	0.029	12000	2.73706	0.07858	0.00002
77	Ant. Communicating	2	1.3	0.019	12000	0.74900	0.01187	0.00000
79	R. Int. car. sinus	11	4.1	0.034	12000	0.04164	0.00656	0.00011
81	L. Int. car. sinus	11	4.1	0.034	12000	0.04164	0.00656	0.00011
80	R. Ophthalmic	11	0.75	0.02	12000	37.18543	0.19610	0.00000
82	L. Ophthalmic	11	0.75	0.02	12000	37.18543	0.19610	0.00000
83	R. External carotid 2	61	3.75	0.039	12000	0.32994	0.04350	0.00040
85	L. External carotid 2	61	3.75	0.039	12000	0.32994	0.04350	0.00040
84	R. Sup. thy. asc. Ph. Lyng. Fac. Occ.	101	1.5	0.02	12000	21.33936	0.45013	0.00008
86	L. Sup. thy. asc. Ph. Lyng. Fac. Occ.	101	1.5	0.02	12000	21.33936	0.45013	0.00008
87	R. Superficial temporal	61	3.1	0.02	12000	0.70649	0.06365	0.00045
89	L. Superficial temporal	61	3.1	0.02	12000	0.70649	0.06365	0.00045
88	R. Maxillary	91	1.6	0.02	12000	14.85206	0.35645	0.00009
90	L. Maxillary	91	1.6	0.02	12000	14.85206	0.35645	0.00009
91	R. Superficial temporal frontal br.	100	1.8	0.02	12000	10.18908	0.30949	0.00014
93	L. Superficial temporal frontal br.	100	1.8	0.02	12000	10.18908	0.30949	0.00014
92	R. Superficial temporal parietal br.	101	1.8	0.02	12000	10.29097	0.31259	0.00014
94	L. Superficial temporal parietal br.	101	1.8	0.02	12000	10.29097	0.31259	0.00014
95	Ascending aorta 2	35	29.05	0.163	3000	0.00005	0.00042	0.10336
100	R. Ant. choroidal	36	1.4	0.02	12000	10.02341	0.18418	0.00002
102	L. Ant. choroidal	36	1.4	0.02	12000	10.02341	0.18418	0.00002
101	R. ICA distal cnt. Chor.-M1 seg.	2	3.8	0.034	12000	0.01026	0.00139	0.00002
103	L. ICA distal cnt. Chor.-M1 seg.	2	3.8	0.034	12000	0.01026	0.00139	0.00002

4.2.2.2. Τερματικές Αντιστάσεις

Στο άπω άκρο των τερματικών αγγείων του αρτηριακού δένδρου της κύριας συστηματικής κυκλοφορίας (Σχήμα 4-4) εισάγεται μία αντίσταση για να προσομοιώσει το συνολικό αποτέλεσμα που επιφέρουν τα περιφερειακά αγγεία, στα οποία διακλαδίζεται το αρχικό αγγείο, και τα τριχοειδή. Το μοντέλο της σύνθετης αντίστασης που χρησιμοποιείται αποτελείται από μία αντίσταση που βρίσκεται σε σειρά με ένα παράλληλο συνδυασμό αντίστασης και πυκνωτή (προσομοιώνει την ποσότητα αίματος που μπορεί να διατηρηθεί σε ορισμένο τμήμα της κυκλοφορίας για κάθε αύξηση της πίεσης).



Σχήμα 4-5. Σχηματική αναπαράσταση αντίστασης στο άπω άκρο των τερματικών αγγείων.

Ορίζεται ως $R_1 + R_2 = R_t$ η συνολική αντίσταση στο άκρο του αγγείου και ως C_t η χωρητικότητα ή η αγγειακή ενδοτικότητα της περιφέρειας.

Σημειώνεται ότι τα τερματικά αγγεία του εγκεφάλου συνδέονται με το φλεβικό σύστημα μόνο μέσω μιας τερματικής αντίστασης R_1 , καθώς η ενδοτικότητα της περιφέρειας τους μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα.

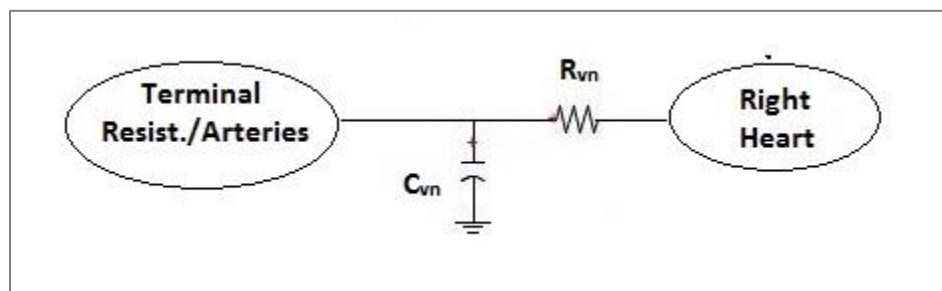
Πίνακας 4-5. Τιμές συνολικής αντίστασης R_t και χωρητικότητας C_t των τερματικών αντιστάσεων των τερματικών αγγείων.

A/A Αγγείου	Συνολική Αντίσταση R_t (mmHg s/mL)	Συνολική Χωρητικότητα C_t (mL/mmHg)
8	41.25	0.00451
10	645.05	0.00029
11	41.25	0.00451
22	41.25	0.00451
24	645.05	0.00029
25	41.25	0.00451
26	56.25	0.00331
31	20.25	0.00919
32	37.50	0.00496
33	15.00	0.01240
34	7.35	0.02531
36	11.25	0.01654
38	9.00	0.02067
40	22.50	0.00827
45	56.25	0.00331
47	35.78	0.00520
48	35.78	0.00520
49	41.93	0.00444
51	59.52	0.00313
53	35.78	0.00520
54	35.78	0.00520
55	41.93	0.00444

Για να υπολογίσουμε τις τερματικές αντιστάσεις R_1 και R_2 θεωρούμε το λόγο R_1/R_t σταθερό και ίσο με 0.2. Η τιμή αυτή αντιστοιχεί στη μηριαία αρτηρία και έχει εκτιμηθεί στη βιβλιογραφία [Stergiopoulos et al., 1992].

4.2.2.3. Φλεβικό σύστημα

Από τις τερματικές αντιστάσεις και τα τερματικά αγγεία του εγκεφάλου το αίμα επιστρέφει στο δεξιό κόλπο μέσω του φλεβικού συστήματος. Οι φλέβες είναι αγγεία χαμηλής πίεσης με τοιχώματα χαμηλών ελαστικών ιδιοτήτων. Αυτή η μικρή ελαστικότητα τα καθιστά ιδανικά για αποθήκευση αίματος. Οπότε, σημαντικές μεταβολές στον όγκο του αίματος που διακινείται επιτυγχάνεται χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή της πίεσης στο φλεβικό σύστημα. Στο συγκεκριμένο μοντέλο δεν έχουμε προχωρήσει στη μοντελοποίηση εκτενούς φλεβικού συστήματος. Μοντελοποιούμε όλο το σύστημα με έναν κλάδο RC [Cole, 2005], [Danielsen , 1998].



Σχήμα 4-6. Το ηλεκτρικό ισοδύναμο του φλεβικού συστήματος αποτελείται από έναν μόνο κλάδο RC .

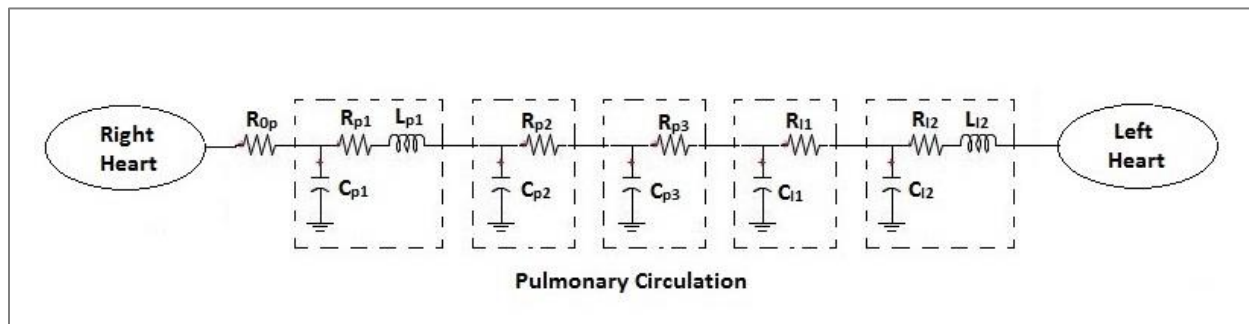
Πίνακας 4-6. Οι παράμετροι του φλεβικού συστήματος.

Παράμετρος	Τιμή	Μονάδες
R_{vn}	0.041	$mmHg \cdot s/ml$
C_{vn}	80	$ml/mmHg$

4.2.3. Πνευμονική Κυκλοφορία

Το μοντέλο της πνευμονικής κυκλοφορίας ακολουθεί την ίδια αρχιτεκτονική με αυτό της συστηματικής. Τα αγγεία αποτελούνται από τα τρία βασικά στοιχεία: ο όρος αντίστασης R που αντιπροσωπεύει την αντίσταση λόγω συνεκτικότητας, ο όρος επαγωγής L που αντιπροσωπεύει την αδράνεια του αίματος και ο όρος χωρητικότητας C που αντιπροσωπεύει την ενδοτικότητα του τοιχώματος. Ωστόσο, ο όρος αδράνειας L παίζει μικρό ρόλο και μπορεί να παραλειφθεί.

Το κύκλωμα της πνευμονικής κυκλοφορίας αποτελείται από τρεις αρτηρίες και δυο φλέβες, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4-7.



Σχήμα 4-7. Το ηλεκτρικό ισοδύναμο της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Η εξίσωση (4.9) για την ενδοτικότητα του αγγείου θα μπορούσε ισοδύναμα να γραφτεί ως δύο εξισώσεις, μία για τη διατήρηση της μάζας στο αγγείο και μία καταστατική. Το μοντέλο για την πνευμονική κυκλοφορία περιγράφεται μαθηματικά, επομένως, από τρεις εξισώσεις: την εξίσωση κίνησης (4.8), τη διατήρηση της μάζας (4.10) και την καταστατική εξίσωση του συστήματος (4.11) [Danielsen , 1998].

Διατήρηση μάζας:

$$\frac{dV_i}{dt} = Q_i - Q_{i+1} \quad (4.10)$$

Καταστατική εξίσωση:

$$P_i = \frac{1}{C_i} (V_i - V_{un,i}) \quad (4.11)$$

Στην καταστατική εξίσωση υποθέτουμε ότι οι ιδιότητες του ελαστικού αγγείου είναι ανεξάρτητες από το επίπεδο πίεσης που επικρατεί σε αυτό. Επομένως, υιοθετούμε μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ της πίεσης και του όγκου. Η παράμετρος $V_{un,i}$ είναι ο όγκος που καταλαμβάνει το αίμα στο αγγείο όταν αυτό βρίσκεται υπό μηδενική πίεση. Τα ελαστικά αγγεία παρουσιάζουν έντονες μη γραμμικές ιδιότητες, όταν ο όγκος γίνει μικρότερος από αυτήν την τιμή.

Πίνακας 4-7. Οι παράμετροι της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Παράμετρος	Τιμή	Μονάδες
R_{0p}	0.0251	$mmHg \cdot s/ml$
R_{p1}	0.0227	$mmHg \cdot s/ml$
R_{p2}	0.0530	$mmHg \cdot s/ml$
R_{p3}	0.0379	$mmHg \cdot s/ml$
R_{l1}	0.0253	$mmHg \cdot s/ml$
R_{l2}	0.0126	$mmHg \cdot s/ml$
C_{p1}	2.222	$ml/mmHg$
C_{p2}	1.481	$ml/mmHg$
C_{p3}	1.778	$ml/mmHg$
C_{l1}	6.666	$ml/mmHg$
C_{l2}	5	$ml/mmHg$
L_{p1}	0.00005	$mmHg \cdot s^2/ml$
L_{p2}	0.00005	$mmHg \cdot s^2/ml$
$V_{un,p1}$	50	ml
$V_{un,p2}$	30	ml
$V_{un,p3}$	53	ml
$V_{un,l1}$	75	ml
$V_{un,l2}$	75	ml

4.3. Αποτελέσματα

Το σύστημα των πρωτοβάθμιων διαφορικών εξισώσεων που περιγράφουν το πλήρες καρδιαγγειακό μοντέλο επιλύεται αριθμητικά με τη μέθοδο Runge-Kutta 4^{ης} τάξης.

4.3.1. Μόνιμη Ροή

Αρχικά, έγινε υπολογισμός της μέσης παροχής στην είσοδο κάθε αγγείου, προκειμένου να βρούμε την κατανομή της παροχής κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου. Συγκεκριμένα, επιβάλαμε μια σταθερή κοιλιακή πίεση στην είσοδο του συστήματος, $P_{lv} = 100 \text{ mmHg}$, και τρέξαμε το πρόβλημα για αρκετές περιόδους, έως ότου το σύστημα φτάσει στη μόνιμη κατάσταση.

Πίνακας 4-8. Μέση παροχή κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου.

A/A Αγγείου	Όνομα	Μέση Παροχή Q_{av} (ml/s)	Ποσοστιαία Παροχή $\frac{Q_i}{Q_1}$ 100 (%)	Φυσιολογικές Τιμές $\frac{Q_i}{Q_1}$ 100 (%)
1	Ascending Aorta	93.40	100.00%	100.0%
2	Aortic Arch A	81.91	87.71%	88.0%
3	Innominate	11.60	12.42%	12.0%
4	R. Subclavian A	6.75	7.23%	5.0%
5	R. Carotid	4.78	5.12%	7.0%
6	R. Vertebral	2.07	2.22%	2.0%
7	R. Subclavian B	4.67	5.00%	-
8	R. Radial	2.28	2.44%	-
9	R. Ulnar A	2.39	2.56%	-
10	R. Interosseous	0.15	0.16%	-
11	R. Ulnar B	2.24	2.40%	-
12	R. Internal Carotid	3.00	3.21%	-
13	R. External Carotid	1.78	1.90%	-
14	Aortic Arch B	77.22	82.68%	81.0%
15	L. Carotid	4.75	5.08%	7.0%
16	L. Internal Carotid	2.96	3.17%	-
17	L. External Carotid	1.78	1.90%	-
18	Thoracic Aorta A	70.45	75.43%	76.0%

19	L. Subclavian A	6.71	7.19%	5.0%
20	Vertebral	2.04	2.19%	-
21	L. Subclavian B	4.73	5.06%	-
22	L. Radial	2.25	2.41%	-
23	L. Ulnar A	2.48	2.66%	-
24	L. Interosseous	0.15	0.16%	-
25	L. Ulnar B	2.33	2.49%	-
26	Intercostals	1.76	1.89%	1.0%
27	Thoracic Aorta B	68.62	73.47%	75.0%
28	Abdominal Aorta A	54.65	58.51%	58.0%
29	Celiac A	13.97	14.96%	17.0%
30	Celiac B	9.09	9.73%	-
31	Hepatic	4.88	5.23%	-
32	Gastric	2.59	2.77%	-
33	Splenic	6.50	6.96%	-
34	Superior Mesenteric	13.50	14.45%	14.0%
35	Abdominal Aorta B	41.17	44.08%	44.0%
36	L. Renal	8.80	9.42%	10.0%
37	Abdominal Aorta C	32.38	34.67%	34.0%
38	R. Renal	10.98	11.76%	10.0%
39	Abdominal Aorta D	21.41	22.92%	24.0%
40	Inferior Mesenteric	4.36	4.67%	5.0%
41	Abdominal Aorta E	17.03	18.23%	19.0%
42	R. Common Iliac	8.47	9.07%	9.5%
43	L. Common Iliac	8.57	9.17%	9.5%
44	L. External Iliac	6.82	7.30%	-
45	L. Internal Iliac	1.75	1.88%	-
46	L. Femoral	4.12	4.41%	-
47	L. Deep Femoral	2.70	2.89%	-
48	L. Posterior Tibial	2.32	2.48%	-
49	L. Anterior Tibial	1.79	1.92%	-
50	R. External Iliac	6.82	7.30%	-
51	R. Internal Iliac	1.66	1.77%	-
52	R. Femoral	4.12	4.41%	-
53	R. Deep Femoral	2.70	2.89%	-

54	R. Posterior Tibial	2.32	2.48%	-
55	R. Anterior Tibial	1.79	1.92%	-

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν σε μεγάλο βαθμό με τα αντίστοιχα της βιβλιογραφίας [Sud and Sekhon, 1990], [Sud et al., 1993]. Τυχόν διαφορές οφείλονται κυρίως στα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των αγγείων, καθώς και στις τιμές της τερματικής αντίστασης.

4.3.2. Παλλόμενη είσοδος

Στη συνέχεια, τρέχουμε τον κώδικα χρησιμοποιώντας ως είσοδο τον παλμό της ελαστότητας, όπως φαίνεται στο Σχήμα 4-1. Ορίσαμε δύο κριτήρια περιοδικότητας. Το πρώτο απαιτούσε κάθε χρονική στιγμή η απόλυτη διαφορά των πιέσεων στην ανιούσα αορτή ανάμεσα σε δύο διαδοχικές χρονικές περιόδους να είναι μικρότερη από ένα σφάλμα 10^{-7} . Δηλαδή:

$$|P_{t,k} - P_{t,k+1}| \leq 10^{-7} \quad (4.12)$$

όπου $P_{t,k}$ είναι η πίεση σε μια δεδομένη χρονική στιγμή του καρδιακού κύκλου, t , μετά από k περιόδους και $P_{t,k+1}$ είναι η πίεση την αμέσως επόμενη χρονική περίοδο, $k + 1$, την ίδια χρονική στιγμή του καρδιακού κύκλου, t .

Το δεύτερο κριτήριο περιοδικότητας είναι ανάλογο με το πρώτο και αφορά την παροχή στην ανιούσα αορτή.

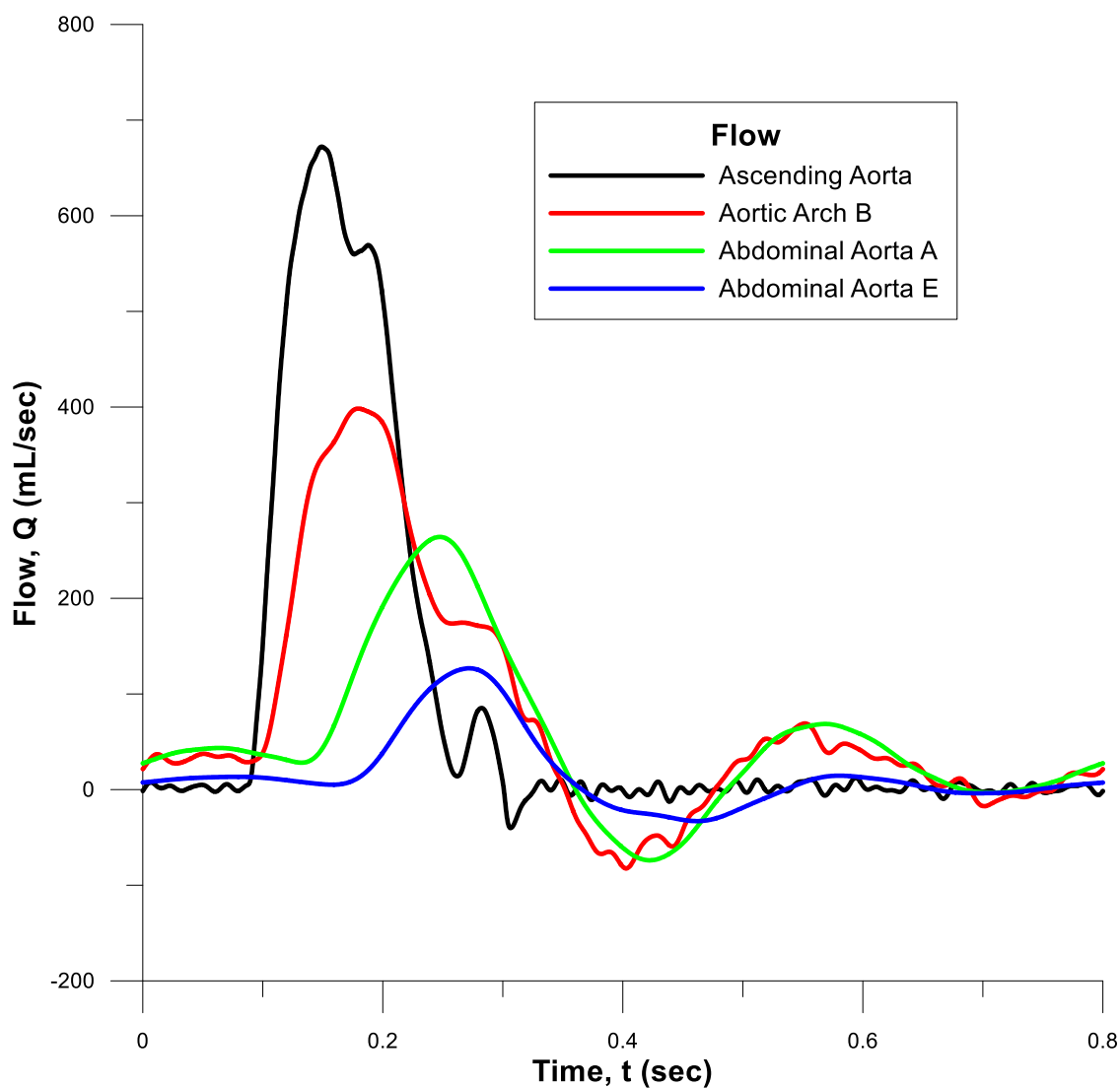
$$|Q_{t,k} - Q_{t,k+1}| \leq 10^{-7} \quad (4.13)$$

όπου $Q_{t,k}$ είναι η παροχή σε μια δεδομένη χρονική στιγμή του καρδιακού κύκλου, t , μετά από k περιόδους και $Q_{t,k+1}$ είναι η παροχή την αμέσως επόμενη χρονική περίοδο, $k + 1$, την ίδια χρονική στιγμή του καρδιακού κύκλου, t .

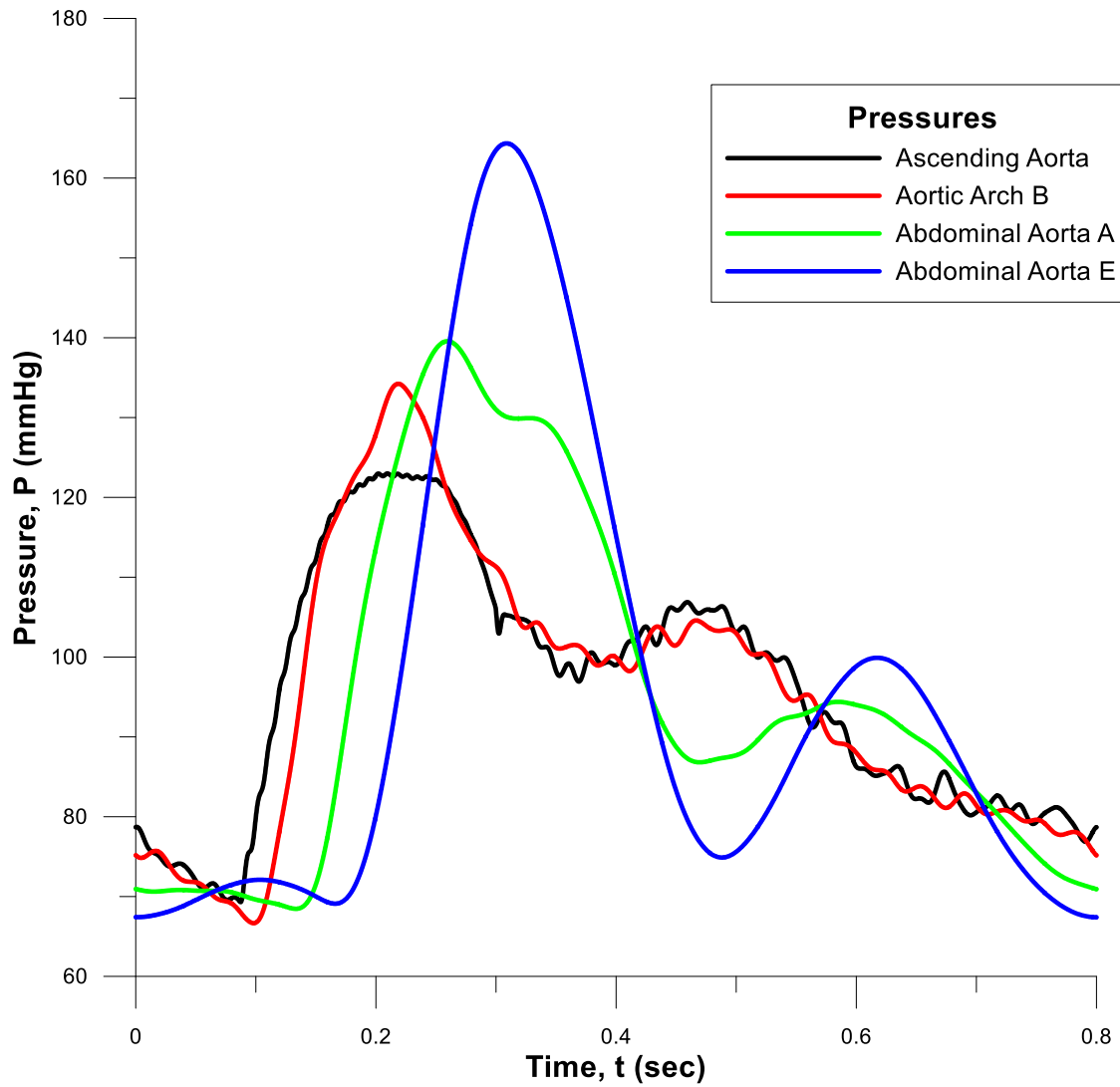
Παρατηρείται ότι μετά από $k = 93$ χρονικές περιόδους το σύστημα συγκλίνει.

Ακολουθούν τα διαγράμματα παροχής και πίεσης συναρτήσει του χρόνου σε διάφορα σημεία κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου στην περίπτωση ενός υγιούς ενήλικα.

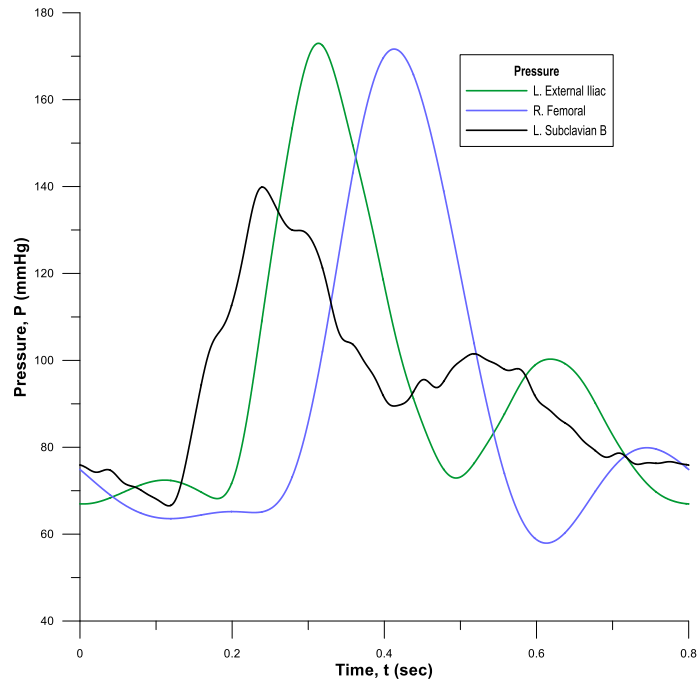
Αποτελέσματα κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου



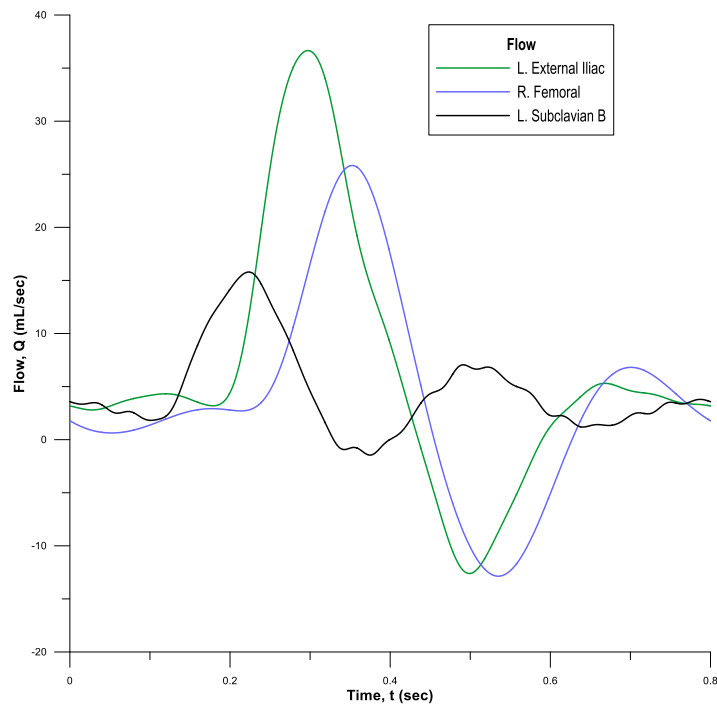
Σχήμα 4-8. Παροχή συναρτήσει του χρόνου στο εγγύς άκρο της ανιούσας αορτής, του θωρακικού τόξου B, της κοιλιακής αορτής A και της κοιλιακής αορτής E για την περίπτωση υγιούς ενήλικα.



Σχήμα 4-9. Πίεση συναρτήσει του χρόνου στο εγγύς άκρο της ανιούσας αορτής, του θωρακικού τόξου B, της κοιλιακής αορτής A και της κοιλιακής αορτής E για την περίπτωση υγιούς ενήλικα.



Σχήμα 4-10. Πιέσεις συναρτήσει του χρόνου στα Α) Right Femoral (γαλάζια), Β) Left External Iliac (πράσινη) και Γ) L. Subclavian B (μαύρη).



Σχήμα 4-11. Παροχές συναρτήσει του χρόνου στα Α) Right Femoral (γαλάζια), Β) Left External Iliac (πράσινη) και Γ) L. Subclavian B (μαύρη).

Πίνακας 4-9. Μέση και μέγιστη παροχή και πίεση κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου.

A/A Αγγείου	Αγγείο	Μέγιστη Πίεση P_{max} (mmHg)	Μέση Πίεση P_{av} (mmHg)	Ελάχιστη Πίεση P_{min} (mmHg)	Μέγιστη Παροχή Q_{max} (ml/s)	Μέση Παροχή Q_{av} (ml/s)
1	Ascending Aorta	123.0	95.9	69.3	658.8	88.9
14	Aortic Arch B	136.2	95.8	66.0	390.6	74.5
21	L. Subclavian B	143.7	94.5	66.7	16.0	4.5
28	Abdominal Aorta A	141.0	95.5	69.3	264.8	52.2
41	Abdominal Aorta E	164.1	95.2	68.2	108.5	16.3
44	L. External Iliac	173.3	95.0	67.8	32.9	6.5
52	R. Femoral	171.3	89.8	59.1	25.3	3.9

Με βάση τα αποτελέσματα του Πίνακα 4-9, παρατηρούμε ότι η πίεση στην αορτή κυμαίνεται σε φυσιολογικά επίπεδα με $DBP = 69.3$ mmHg και $SBP = 123.0$ mmHg. Όσον αφορά τις τιμές που λαμβάνει η πίεση στην περιφέρεια, αυτές συγκρίνονται με τις φυσιολογικές τιμές που έχουν προκύψει για ενήλικα σύμφωνα με τους [Sareen et al., 2012].

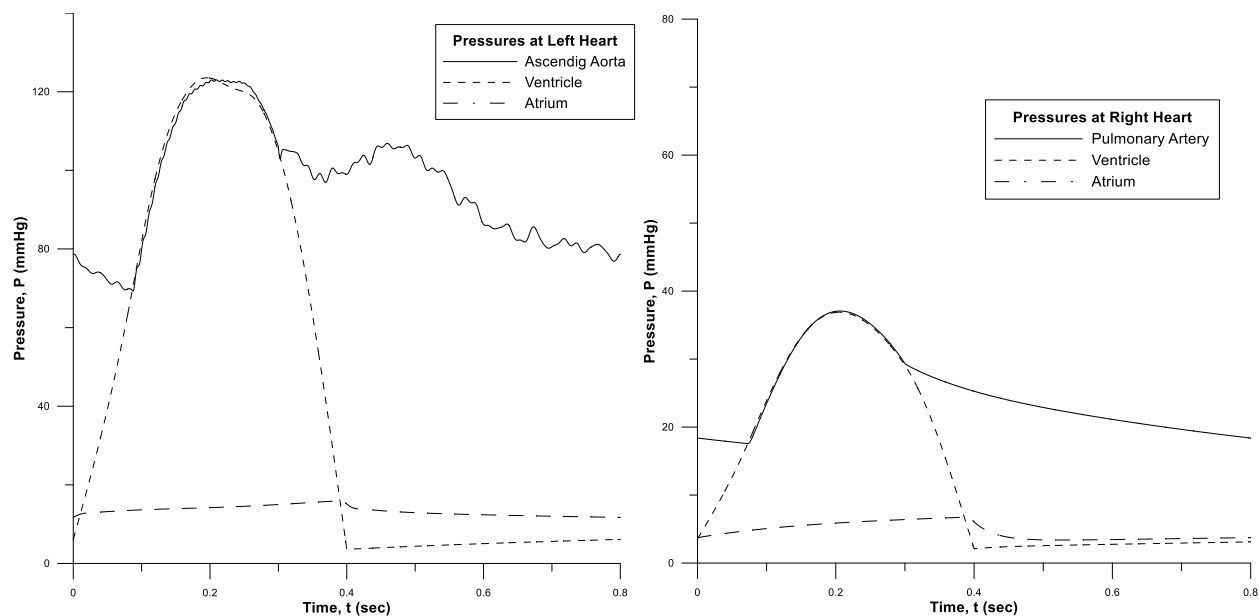
Πίνακας 4-10. Συστολική και διαστολική πίεση σε mmHg στο χέρι και το πόδι σύμφωνα με τα αποτελέσματα των [Sareen et al., 2012].

	Χέρι		Πόδι	
	SBP	DBP	SBP	DBP
Μέση Τιμή	127.72	80.67	142.97	75.66
Τυπική Απόκλιση	15.65	11.12	22.18	11.89

Δεδομένου ότι η συστολική και η διαστολική πίεση ακολουθούν κανονική κατανομή, η $SBP = 143.7$ mmHg, που έχουμε υπολογίσει για την αριστερή υποκλείδιο B, κυμαίνεται στα φυσιολογικά πλαίσια (απέχει μια τυπική απόκλιση από τη μέση τιμή). Η $DBP = 66.7$ mmHg είναι λίγο χαμηλή. Αντίστοιχα, για το πόδι οι τιμές κρίνονται φυσιολογικές.

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 4-9, η κυματομορφή της αορτικής πίεσης εμφανίζει ταλαντώσεις μικρού πλάτους. Αντίθετα, κινούμενοι προς την περιφέρεια παρατηρούμε ότι οι ταλαντώσεις μειώνονται ή/και εξαφανίζονται. Οι ταλαντώσεις αυτές θεωρούμε ότι σχετίζονται με το φαινόμενο που αναφέρθηκε στην Παράγραφο 2.4. Δηλαδή, θεωρούμε ότι οι τιμές των RLC είναι τέτοιες ώστε σε κάποιους κλάδους να βρισκόμαστε στην περίπτωση της «υπεραπόσβεσης», π.χ. στην αορτή, ενώ σε άλλους στην περίπτωση της «υποαπόσβεσης», π.χ. στην περιφέρεια.

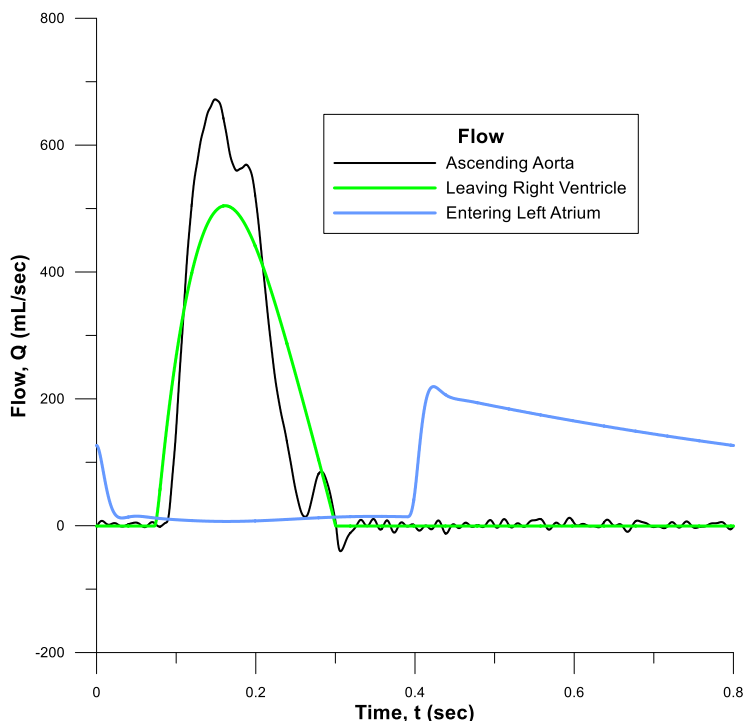
Αποτελέσματα στην Καρδιά



Σχήμα 4-12. Στα αριστερά, φαίνονται οι πιέσεις στην αριστερή κοιλία, τον αριστερό κόλπο και την ανιούσα αορτή, ενώ στα δεξιά, οι πιέσεις στη δεξιά κοιλία, το δεξιό κόλπο και την πνευμονική αρτηρία.

Είναι προφανές ότι η δεξιά και η αριστερή καρδιά οφείλουν να δουλεύουν σε συνεργασία, προκειμένου να αποφεύγεται η συγκέντρωση του αίματος σε κάποια από τις τέσσερις κοιλότητες. Επομένως, σε γενικές γραμμές, θα πρέπει η συστηματική και η πνευμονική κυκλοφορία να μεταφέρουν την ίδια ποσότητα αίματος ανά καρδιακό παλμό. Για να ελέγξουμε τα αποτελέσματα υπολογίζουμε τον όγκο αίματος που διακινείται στις διάφορες κοιλότητες της καρδιάς.

Στο Σχήμα 4-13 φαίνονται οι παροχές αίματος σε τρεις χαρακτηριστικές θέσεις της καρδιάς: στην έξοδο από τη δεξιά κοιλία, στην είσοδο του αριστερού κόλπου και στην ανιούσα αορτή. Υπολογίζουμε το εμβαδό που περικλείει κάθε καμπύλη του Σχήματος 4-13 (με αριθμητική ολοκλήρωση με Simpson 1/3), το οποίο ισούται με τον όγκο αίματος που διακινείται σε κάθε καρδιακό παλμό σε αυτές τις θέσεις της καρδιάς.



Σχήμα 4-13. Οι παροχές σε τρεις χαρακτηριστικές θέσεις: στην έξοδο από τη δεξιά κοιλία (πράσινη), στην είσοδο του αριστερού κόλπου (γαλάζια) και στην ανιούσα αορτή (μαύρη).

Πίνακας 4-10. Ο όγκος αίματος σε τρεις χαρακτηριστικές θέσεις της καρδιάς, όπως υπολογίστηκε με αριθμητική ολοκλήρωση των καμπυλών παροχής του Σχήματος 4-13.

Θέση	Έξοδος από την Δεξιά Κοιλία	Είσοδος στον Αριστερό Κόλπο	Ανιούσα Αορτή
Όγκος αίματος (ml)	71.44	71.70	71.16

Πράγματι, η ποσότητα αίματος είναι περίπου ίδια στις διάφορες θέσεις, όπως φαίνεται στον Πίνακα 4-10. Η ποσότητα του αίματος που εγχύεται από την αριστερή κοιλία προς την ανιούσα αορτή ισούται με $SV = 71 \text{ ml}$.

4.4. Επεξεργασία Αποτελεσμάτων

Όπως αναφέραμε προηγουμένως, οι ταλαντώσεις που δημιουργούνται στις κυματομορφές πίεσης και παροχής ορισμένων αγγείων σχετίζεται, πιθανόν, με τα εγγενή χαρακτηριστικά του RLC κυκλώματος. Προκειμένου να απαλλαγούμε από αυτό το θόρυβο, μπορούμε να εφαρμόσουμε την τεχνική Variable Artificial Damping [Tam and Shen, 1993], [Tam, 1995].

Η τεχνική του Variable Artificial Damping χρησιμοποιείται κατά κόρον στην αεροακουστική σε πρωτοβάθμιες διαφορικές εξισώσεις, όπως η convective wave equation:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial x} = 0 \quad (4.14)$$

Στην εξίσωση αυτή εισάγεται ένας τεχνητός όρος D:

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial x} = D \quad (4.15)$$

τέτοιος ώστε:

$$D = -\frac{v_o}{(\Delta x)^2} \sum_{j=-1}^{j=1} d_j u_{l+j} \quad (4.16)$$

Ο όρος $\frac{v_o}{(\Delta x)^2}$ είναι ο συντελεστής damping, v_o η τεχνητή κινηματική συνεκτικότητα και Δx το βήμα διακριτοποίησης του πλέγματος.

Ορίζουμε τον αριθμό Reynolds του stencil:

$$R_{stencil} = \frac{\Delta x u_{stencil}}{v_o} \quad (4.17)$$

Οπότε,

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial x} = -\frac{u_{stencil}}{\Delta x R_{stencil}} \sum_{j=-1}^{j=1} d_j u_{l+j} \quad (4.18)$$

με $u_{stencil} = |u_{max} - u_{min}|$

Στη δική μας περίπτωση, έπρεπε να προσαρμόσουμε το variable artificial damping στις εξισώσεις του μοντέλου συγκεντρωμένων παραμέτρων.

Αρχικά, οι διαφορικές εξισώσεις των παροχών έχουν τη μορφή (4.8). Δεδομένου ότι ισχύει ότι $Q = u \cdot A$, μπορούμε να γράψουμε:

$$A_i \frac{du_i}{dt} = \frac{(P_i - R_i A_i u_i - P_{i+1})}{L_i} \quad (4.19)$$

Επομένως, εισάγοντας τον τεχνητό όρο D προκύπτει:

$$\frac{du_i}{dt} - \frac{(P_i - R_i A_i u_i - P_{i+1})}{A_i L_i} = - \frac{u_{stencil}}{\Delta x R_{stencil}} \sum_{j=-1}^{j=1} d_j u_{l+j} \quad (4.20)$$

Αντικαθιστώντας τις παροχές και θέτοντας $\Delta x = l_i$, προκύπτει :

$$\frac{dQ_i}{dt} - \frac{(P_i - R_i Q_i - P_{i+1})}{L_i} = - \frac{Q_{stencil}}{A_i l_i R_{stencil}} \sum_{j=-1}^{j=1} d_j Q_{l+j} \quad (4.21)$$

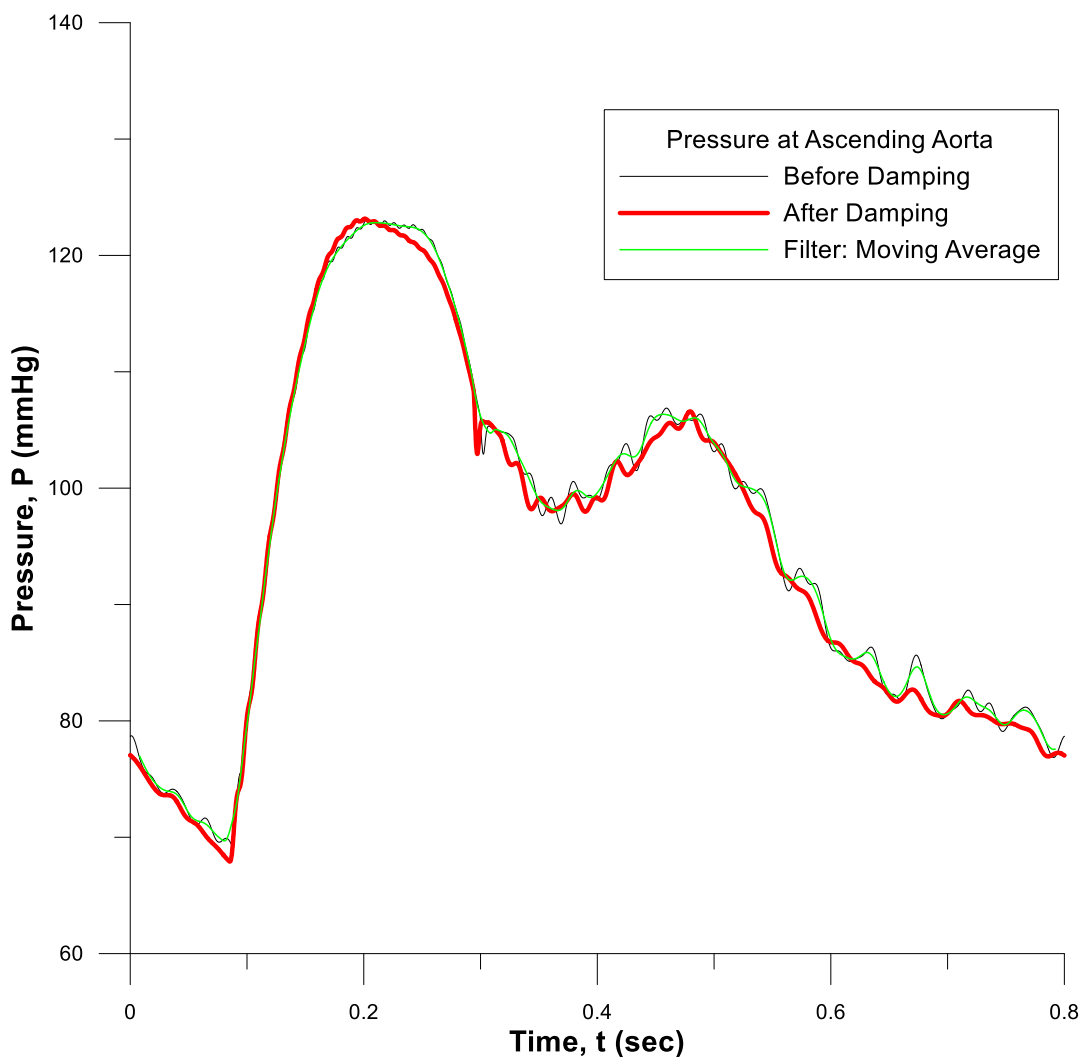
Τελικά, για κάθε αγγείο i , προσθέτουμε στο δεξιό μέλος της διαφορικής εξίσωσης της παροχής τον τεχνητό όρο $-\frac{Q_{stencil}}{A_i l_i R_{stencil}} \sum_{j=-1}^{j=1} d_j Q_{l+j}$ όπου:

- $j = -1$ αναφέρεται στην αρχή και $j = 1$ στο τέλος του αγγείου.
- A_i, l_i η διατομή και το μήκος του αγγείου.
- $R_{stencil}$ ο αριθμός Reynolds του stencil.
- $Q_{stencil} = |Q_{max} - Q_{min}|$.

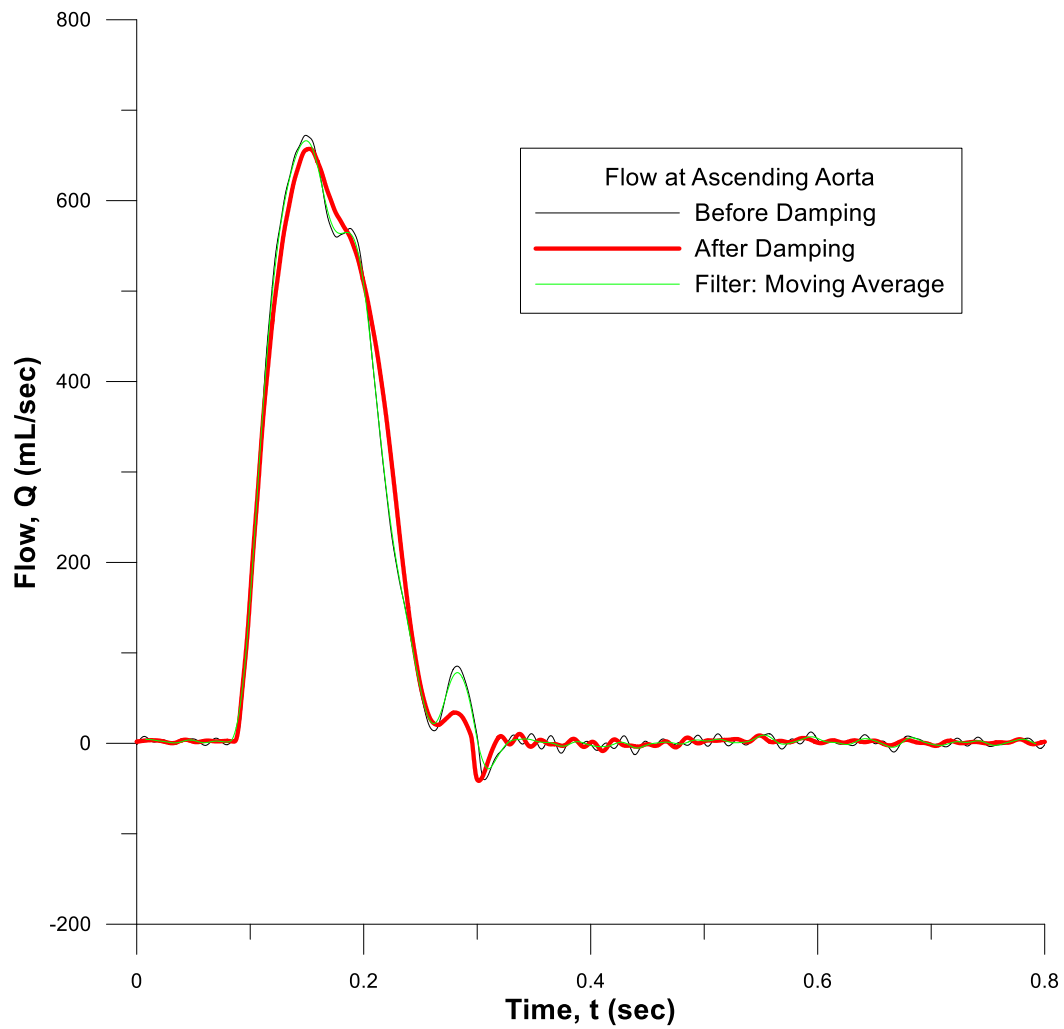
Πίνακας 4-11. Οι παράμετροι του Variable Artificial Damping

Παράμετρος	Τιμή
$R_{stencil}$	0.01
d_{-1}	0.6
d_1	-0.6

Ακολουθούν οι καμπύλες πίεσης και παροχής στην ανιούσα αορτή πριν και μετά το damping, καθώς και οι καμπύλες που έχουν προκύψει με φιλτράρισμα των αρχικών (τεχνική moving average).



Σχήμα 4-14. Η καμπύλη πίεσης στην ανιούσα αορτή πριν το damping (μαύρη), η μέση καμπύλη που προκύπτει με φιλτράρισμα της αρχικής με τεχνική moving average (πράσινη) και η καμπύλη μετά το variable artificial damping (κόκκινη).



Σχήμα 4-15. Η καμπύλη παροχής στην ανιούσα αορτή πριν το damping (μαύρη), η μέση καμπύλη που προκύπτει με φιλτράρισμα της αρχικής με τεχνική moving average (πράσινη) και η καμπύλη μετά το variable artificial damping (κόκκινη).

ΜΕΡΟΣ ΙΙ

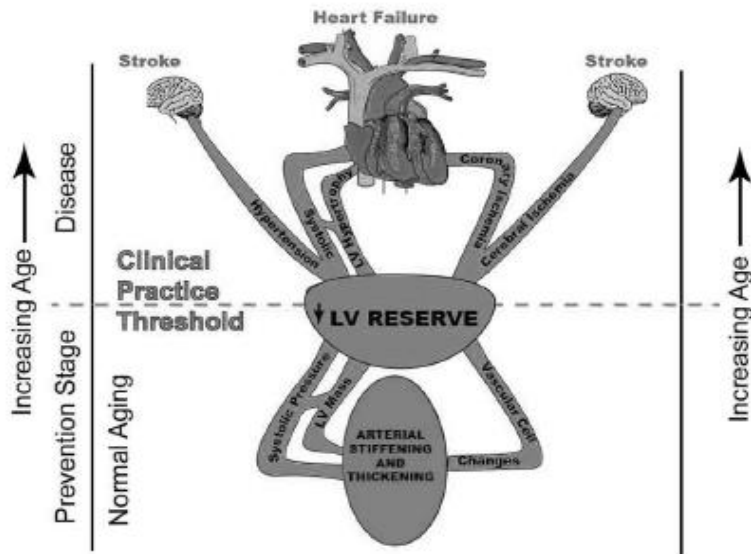
Φυσιολογική Γήρανση

5^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Δομικές και Λειτουργικές Αλλαγές στο Καρδιαγγειακό Σύστημα κατά τη Φυσιολογική Γήρανση

5.1. Εισαγωγή

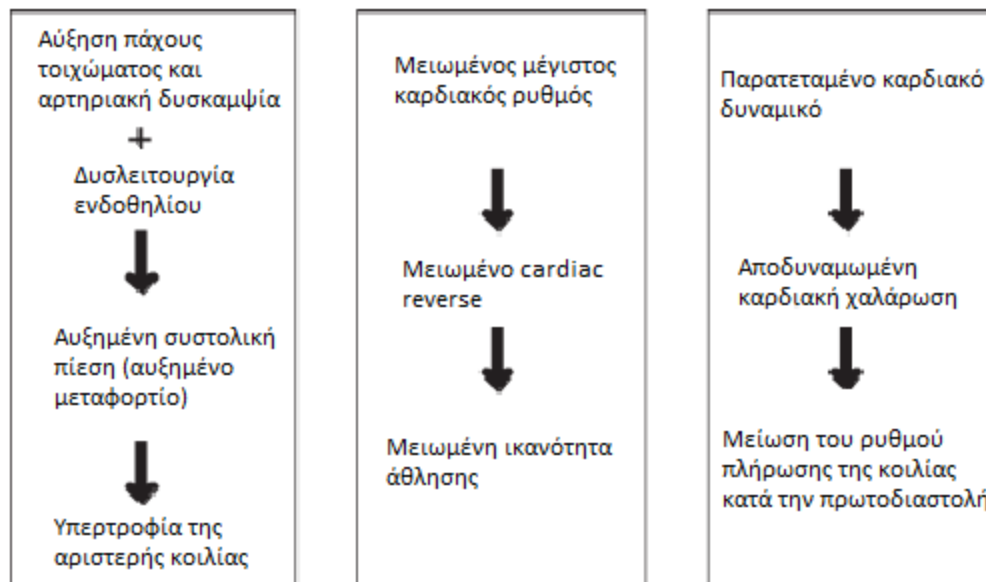
Σε αυτήν την ενότητα αναφέρονται διάφορες δομικές και λειτουργικές αλλαγές που συμβαίνουν στο καρδιαγγειακό σύστημα κατά τη φυσιολογική γήρανση. Ο σκοπός είναι να κατανοήσουμε τα αίτια και τις επιπτώσεις αυτών των αλλαγών, προκειμένου να μπορέσουμε να τις μοντελοποιήσουμε κατάλληλα στο επόμενο κεφάλαιο. Προφανώς, είναι αρκετά δύσκολο να διαχωρίσουμε τις μεταβολές που συμβαίνουν λόγω φυσιολογικής γήρανσης από αυτές που οφείλονται σε παθολογικές καταστάσεις. Οι αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος κατά τη γήρανση είναι η πλατφόρμα πάνω στην οποία στηρίζεται η ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (cardiovascular diseases –CVD).



Σχήμα 5-1. Οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στο καρδιαγγειακό σύστημα κατά τη γήρανση και οι παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε καρδιακή ανεπάρκεια. Πηγή: [Strait et al., 2012]

Η μηχανική εξήγηση της γήρανσης του καρδιαγγειακού συστήματος είναι ένας τομέας που ερευνάται έντονα. Οι περισσότεροι ερευνητές πιστεύουν ότι η γήρανση είναι το αποτέλεσμα συσσωρευμένης καταπόνησης. Επιπλέον, η οξειδωτική τάση και οι αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι αλλαγές μπορούν να συνοψιστούν στις εξής:

- 1. Δομικές Αλλαγές:** Ανάμεσα στις δοκιμές αλλαγές που συμβαίνουν στην καρδιά και στο αγγειακό σύστημα είναι η αύξηση της αγγειακής δυσκαμψίας, η αύξηση του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (σε φυσιολογικά πλαίσια) και η ίνωση, οι οποίες οδηγούν σε δυσλειτουργία της καρδιάς κατά τη διαστολή, σε αυξημένο μεταφορτίο και σε καρδιακή ανεπάρκεια.
- 2. Λειτουργικές Αλλαγές:** Υπάρχουν πολυάριθμες αλλαγές στη λειτουργία και στους μηχανισμούς προσαρμογής της γηρασμένης καρδιάς, οι οποίες ελαττώνουν την ικανότητά της να ανταποκρίνεται σε αυξημένο φορτίο. Ορισμένες τέτοιες αλλαγές σχετίζονται με τον καρδιακό ρυθμό, τον τελικό όγκο συστολής (ESV) και διαστολής (EDV), τη συσταλτικότητα (παρατεταμένη διαστολική χαλάρωση και συστολική σύσπαση).
- 3. Αλλαγές στους Μηχανισμούς Καρδιοπροστασίας και Αποκατάστασης:** Οι μηχανισμοί για την προστασία από ατυχήματα και την αποκατάσταση εξασθενούν με την πάροδο του χρόνου, με αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωση και τη δυσλειτουργία της καρδιάς.
- 4. Ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων CVD:** Με την αύξηση της ηλικίας αυξάνονται και οι πιθανότητες εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων - όπως οι παθήσεις στα στεφανιαία αγγεία (coronary artery disease - CAD), η υπέρταση και ο διαβήτης, οι οποίες οδηγούν στην ανάπτυξη ισχαιμικής, υπέρτασικής ή διαβητικής καρδιοπάθειας.
- 5. Ανάπτυξη συστηματικών παθήσεων:** Αλλαγές σε άλλα όργανα/συστήματα μπορεί να επιδράσουν στη λειτουργία και τη δομή της καρδιάς και, επομένως, να οδηγήσουν στην καρδιακή ανεπάρκεια.



Σχήμα 5-2. Αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες παρατηρούνται κατά τη γήρανση. Οι βασικές μεταβολές είναι η αρτηριακή δυσκαμψία, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η αυξημένη συστολική πίεση και πίεση παλμού, η αύξηση του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, η μειωμένη πλήρωση της κοιλίας κατά την πρωτοδιαστολή, το μειωμένο cardiac reverse, οι μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό, το παρατεταμένο καρδιακό δυναμικό και η προβληματική λειτουργία των νεφρών που επιφέρει τη μη φυσιολογική διατήρηση του όγκου και της σύστασης του εξωκυττάριου υγρού. Αυτές οι αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα συντελούν στα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας που οφείλονται σε παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος (π.χ. υπέρταση, αθηροσκλήρωση, καρδιακή ανεπάρκεια, κλπ.). Πηγή: [Webb et al., 2005]

5.2. Αλλαγές στην Αγγειακή Δομή και Λειτουργία κατά τη Γήρανση

Η μελέτη της επίδρασης της γήρανσης στο αγγειακό σύστημα είναι η πιο σημαντική παράμετρος για την κατανόηση της ανάπτυξης των καρδιαγγειακών παθήσεων και γι' αυτό έχει -ερευνηθεί αρκετά. Τα αιμοφόρα αγγεία είναι δυναμικές δομές που προσαρμόζονται και αναδιαμορφώνονται ανταποκρινόμενα στο φορτίο, την τάση και την ηλικία.

Η γήρανση συνδέεται με ένα πλήθος δομικών και λειτουργικών αλλαγών στο αρτηριακό τοίχωμα (υπερτροφία, συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας, αποθήκευση ασβεστίου) και στο αγγειακό ενδοθήλιο οι οποίες συσχετίζονται με την αύξηση της αγγειακής δυσκαμψίας [Zieman et al., 2005].

Δυσλειτουργία του Ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο είναι ένας τύπος επιθηλίου που αγκαλιάζει την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων και λειτουργεί ως διαχωριστική επιφάνεια μεταξύ του τοιχώματος και της κυκλοφορίας του αίματος. Μέσω της έκκρισης νιτρικού οξέος και ενός ενζύμου, της ενδοθηλίνης, το ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κυκλοφορίας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει αναγνωριστεί σε ένα πλήθος καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, της υπερχοληστερολαιμίας και της στεφανιαίας και περιφερειακής αθηροσκλήρωσης [Csisza et al., 2008]. Μια σειρά μελετών έχει δείξει ότι η παραγωγή NO και τα επίπεδα NO μειώνονται με την ηλικία, πιθανότατα λόγω της μείωσης των επιπέδων των ενζύμων endothelial nitric oxide synthase (eNOS) [Tschudi et al., 1996].

Αύξηση πάχους τοιχώματος και Μεταβολή Διαμέτρου αγγείων

Οι σημαντικότερες δομικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στα μεγάλα ελαστικά αγγεία κατά τη γήρανση είναι η αύξηση του πάχους των τοιχωμάτων τους και η μεταβολή της διαμέτρου τους. Έχει δειχθεί ότι η διάμετρος της ρίζας της αορτής μεταβάλλεται συντηρητικά, περίπου κατά 6% ανάμεσα στην 4^η και 8^η δεκαετία. Ενώ κάποιες έρευνες δείχνουν αύξηση της διαμέτρου του αορτικού κόμβου από τα 3.4 στα 3.8 cm, η γενική θεώρηση είναι ότι η ενεργός διατομή μειώνεται. Αυτή η αλλαγή της διατομής προωθεί την ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, καθώς η καρδιά καλείται να αντλήσει μεγαλύτερο όγκο αίματος και, επομένως, να υπερνικήσει μεγαλύτερο αδρανειακό φορτίο.

Η αύξηση του πάχους του τοιχώματος των αρτηριών αναφέρεται τόσο στον εσωτερικό χιτώνα (tunica intima) όσο και στον ενδιάμεσο (tunica media). Έρευνες που χρησιμοποίησαν ultrasound imaging έχουν δείξει ότι ο εσωτερικός και μέσος χιτώνας σχεδόν τριπλασιάζεται μεταξύ των ηλικιών 20 και 90 ετών σε ένα δείγμα υγιών ατόμων [Nagai et al., 1998].

Ωστόσο, αυτές οι αλλαγές δεν πρέπει να θεωρούνται «αθηροσκληρωτικές», παρόλο που είναι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη της εν λόγω ασθένειας. Η αύξηση του πάχους του αγγειακού τοιχώματος λόγω ηλικίας συμβαίνει και σε περιπτώσεις που δεν έχει εμφανιστεί αθηροσκλήρυνση. Επομένως, η γήρανση των αρτηριών είναι, πιθανόν, ένας μηχανισμός πορσαρμογής προκειμένου να διατηρούνται οι συνθήκες κυκλοφορίας του αίματος και οι τάσεις του τοιχώματος σταθερές.

Οι λόγοι που συμβάλλουν στην αύξηση του πάχους του αγγειακού τοιχώματος περιλαμβάνουν την αύξηση των επιπέδων κολλαγόνου, την μείωση της ελαστικής και την ασβεστοποίηση. Το κολλαγόνο και η ελαστίνη προσφέρουν αντοχή και ελαστικότητα, αντίστοιχα, στο αρτηριακό τοίχωμα και ρυθμίζονται φυσιολογικά από το ενζυματικό δίκτυο. Με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται στον μέσο χιτώνα του τοιχώματος αύξηση των ινών κολλαγόνου και ξέφτισμα των ινιδίων ελαστικής [Lakatta et al., 2003], γεγονότα που μειώνουν την αρτηριακή ενδοτικότητα και αυξάνουν την δυσκαμψία.

Αρτηριακή Δυσκαμψία

Η αύξηση της κεντρικής αρτηριακής δυσκαμψίας συμβαίνει κατά τη γήρανση ακόμα και σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει υπέρταση, όπως δείχνουν τα κλινικά δεδομένα. Έχει αποδειχθεί in vivo ότι η αορτική δυσκαμψία μειώνεται ραγδαία με την ηλικία την πρώτη δεκαετία της ζωής, φτάνοντας το ελάχιστο στην ηλικία των 10 ετών, και από εκεί και ύστερα αυξάνεται και για τα δυο φύλα σταδιακά και συνεχόμενα. Αυτή η αύξηση με την πάροδο του χρόνου είναι ανεξάρτητη από τη μέση πίεση και την ύπαρξη άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων. Διατμηματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η δυσκαμψία στην αορτή και την καρωτίδα αυξάνουν με την ηλικία κατά περίπου 10% με 15% στην περίοδο μιας δεκαετίας. Οι γυναίκες έχουν 5% με 10% χαμηλότερη δυσκαμψία από τους άντρες της ίδιας ηλικίας.

Η επίδραση της γήρανσης στην αγγειακή δυσκαμψία είναι διαφορετική στα εγγύς αγγεία, δηλαδή στις ελαστικές αρτηρίες, σε σύγκριση με τα άπω αγγεία, δηλαδή τις αρτηρίες της περιφέρειας. Οι κεντρικές αρτηρίες γίνονται πιο δύσκαμπτες με την αύξηση της ηλικίας, ενώ η δυσκαμψία των αρτηριών της περιφέρειας δε μεταβάλλεται ουσιαστικά.

Μέτρηση της αρτηριακής δυσκαμψίας: η ταχύτητα παλμού πίεσης και οι ανακλάσεις του κυμάτος πίεσης

Η αξιολόγηση της αρτηριακής δυσκαμψίας πραγματοποιείται μέσω της μέτρησης της ταχύτητας παλμού πίεσης (Pulse Wave Velocity - PWV).

Η ταχύτητα παλμού πίεσης υπολογίζεται προσεγγιστικά με τη μέτρηση της ταχύτητας με την οποία το κύμα ταξιδεύει στο αρτηριακό δένδρο, συνήθως από την καρωτίδα στη μηριαία αρτηρία. Η αύξηση που παρατηρείται στην ταχύτητα της πίεσης παλμού αντικατοπτρίζει την αγγειακή δυσκαμψία, καθώς καθορίζεται από τη σχέση τάσης παραμόρφωσης του αγγειακού τοιχώματος και από τη μέση αρτηριακή πίεση. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η PWV περίπου τριπλασιάζεται κατά τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Επιπλέον, η PWV έχει αποδειχθεί κλινικά ότι είναι ένας δείκτης πρόβλεψης των καρδιαγγειακών επεισοδίων ανεξάρτητος από την πίεση του αίματος [Najjar et al., 2008].

Το Augmentation Index (AI) αποτυπώνει μια επίσης σημαντική πλευρά της αλληλεπίδρασης της καρδιάς με το αγγειακό σύστημα. Όταν το εμπρός οδεύον κύμα φτάσει σε μια περιοχή όπου συναντά εμπόδιο (συνήθως διακλάδωση ή θέση με μεγαλύτερη αγγειακή αντίσταση), τότε δημιουργείται ένα ανακλώμενο κύμα που οδεύει πίσω προς την αορτή. Το Augmentation Index (AI) αναφέρεται στην αύξηση της πίεσης λόγω της συμβολής του εμπρός και πίσω οδεύοντος κύματος και έχει βρεθεί ότι αυξάνεται περίπου μέχρι την ηλικία των 50 ακόμα και σε υγιή άτομα [Mitchell et al., 2004]. Η κλινική σημασία αυτής της αλλαγής είναι ότι σε νεαρά άτομα το ανακλώμενο κύμα φτάνει κανονικά πίσω στο εγγύς άκρο της αορτής κατά τη διαστολή και έτσι υποβοηθά την άρδευση των στεφανιαίων αρτηριών. Ωστόσο, σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, το ανακλώμενο κύμα ταξιδεύει γρηγορότερα και, επομένως, φτάνει στο εγγύς άκρο της αορτής κατά το τέλος της συστολής, με αποτέλεσμα να δημιουργεί ένα αυξημένο φορτίο για την αριστερή κοιλία, να παρεμποδίζει τη στεφανιαία κυκλοφορία και να οδηγεί σε αύξηση της διαστολικής πίεσης.

Αλλαγές στα επίπεδα πίεσης στο κεντρικό αρτηριακό σύστημα

Η συστολική πίεση (SBP), η οποία επηρεάζεται από την αρτηριακή δυσκαμψία, την περιφερειακή αντίσταση (Peripheral Vascular Resistance – PVR) και την καρδιακή λειτουργία, αυξάνεται με την ηλικία ακόμα και σε άτομα που έχουν φυσιολογική πίεση. Αντιθέτως, η διαστολική πίεση (DBP) αυξάνεται, καθώς αυξάνεται και η PVR, αλλά μειώνεται με την αρτηριακή δυσκαμψία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η DBP να αυξάνεται μέχρι την ηλικία περίπου των 50 ετών, να μένει σταθερή στο διάστημα από 50 έως 60 ετών και έπειτα να μειώνεται. Επομένως, η υπέρταση στους ηλικιωμένους, συνήθως, χαρακτηρίζεται από απομονωμένη συστολική υπέρταση (isolated systolic hypertension).

Επομένως, η πίεση παλμού (Pulse Pressure – PP) τυπικά αυξάνεται με την ηλικία. Η πίεση παλμού είναι ένας χρήσιμος κλινικός δείκτης της αρτηριακής δυσκαμψίας και του παλλόμενου φορτίου στο αρτηριακό δένδρο. Μάλιστα, κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι είναι πιο σημαντικός δείκτης για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών επεισοδίων απ' ό,τι η συστολική και διαστολική πίεση σε άτομα μεγάλης ηλικίας [Strait et al., 2012].

Παλαιότερα, η αγγειακή δυσκαμψία και η αύξηση της συστολικής πίεσης και του παλμού πίεσης θεωρούνταν μια φυσιολογική συνέπεια της γήρανσης. Ωστόσο, παρόλο που η αρτηριακή δυσκαμψία είναι μια φυσιολογική κατάσταση, έχει αποδειχθεί ότι άτομα με υψηλή αρτηριακή δυσκαμψία και υψηλή πίεση παλμού έχουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας. Επομένως, η αρτηριακή δυσκαμψία των μεγάλων αρτηριών μπορεί να θεωρείται ως ένας δείκτης της αρτηριακής ηλικίας και ως ένας σημαντικός παράγοντας επικινδυνότητας για καρδιαγγειακά επεισόδια [Benetos et al., 2002].

5.3. Αλλαγές στην Καρδιακή Δομή και Λειτουργία κατά τη Γήρανση

Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 5-3, υπάρχει ένα πλήθος δομικών και λειτουργικών αλλαγών, που συμβαίνουν στο επίπεδο της καρδιάς με την πάροδο του χρόνου και οι οποίες έχουν σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών ασθενειών. Όσον αφορά τη δομή, συντελείται αύξηση του πάχους του μυοκαρδίου, ως αποτέλεσμα της αναδιαμόρφωσης της καρδιάς [Olivetti et al., 1991]. Η καρδιά αλλάζει το σχήμα της από ελλειπτικό σε σφαιροειδές με ασύμμετρη αύξηση του πάχους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Αυτές οι αλλαγές στο πάχος επιδρούν στο προφίλ των τάσεων που αναπτύσσονται στα τοιχώματά της και στη συνολική επίδοσή της.

Δομικές Αλλαγές

Το τοίχωμα της αριστερής κοιλίας

Η σκλήρυνση των αρτηριών κατά τη γήρανση επηρεάζει την καρδιακή δομή και λειτουργία. Όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, η συστολική πίεση αυξάνεται με την ηλικία. Αυτή η αύξηση του μεταφορτίου συμβάλλει στην ανάπτυξη υπερτροφίας του μυοκαρδίου, η οποία θεωρείται ως μια προσαρμογή, προκειμένου να διατηρείται σταθερός ο καρδιακός όγκος και η αντλητική λειτουργία υπό υψηλές πιέσεις.

Αρχικά, οι έρευνες υποδείκνυαν ότι η καρδιακή μάζα αυξάνεται με την ηλικία. Ωστόσο, μετρήσεις σε άτομα που δεν είχαν υπέρταση ή στεφανιαία νοσήματα, δείχνουν ότι δεν υπάρχει μεταβολή της μάζας της αριστερής κοιλίας για τις γυναίκες, ενώ, στην πραγματικότητα, υπάρχει

ανεπαίσθητη μείωση για τους άντρες [Khoury et al., 2005]. Η αλλαγή, επομένως, δεν αφορά τη μάζα αλλά τη μορφή του μυοκαρδίου.

Παράλληλα με την αλλαγή στη γεωμετρία του τοιχώματος, συντελούνται αλλαγές και στις φυσικές ιδιότητες του κολλαγόνου του μυοκαρδίου, οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργία της καρδιάς. Ο λόγος της μάζας του καρδιακού μυός προς τη συγκέντρωση κολλαγόνου έχει αποδειχθεί ότι παραμένει περίπου σταθερός ή ότι αυξάνεται λίγο κατά τη γήρανση. Επιπλέον, ο καρδιακός μυς χάνει την ικανότητά του να διογκώνεται με την ηλικία, δηλαδή το μυοκάρδιο γίνεται πιο δύσκαμπτο. Αυτή η δυσκαμψία οφείλεται στην αλλαγή της δομής των ενδοκυττάρων ιών κολλαγόνου του συνδετικού ιστού [Lakatta et al., 1987].

Λειτουργικές Αλλαγές

Καρδιακή συστολή

Παρόλο που οι αλλαγές που σημειώνονται προωθούν τη σκλήρυνση των αγγείων και την αύξηση του μεταφορτίου, η συστολική λειτουργία του καρδιακού μυός μπορούμε να πούμε ότι συνολικά δεν αλλάζει με τη φυσιολογική γήρανση. Το κλάσμα εξώθησης της καρδιάς (ejection fraction - EF) παραμένει σταθερό, με τιμές μεγαλύτερες του 65%. Στην πραγματικότητα, ενώ υπάρχουν μεταβολές στη μέση ταχύτητα και την αλληλεπίδραση της καρδιάς με το αγγειακό σύστημα, φαίνεται ότι αυτές οι αλλαγές εξισορροπούνται, με αποτέλεσμα η συστολική λειτουργία να παραμένει σταθερή.

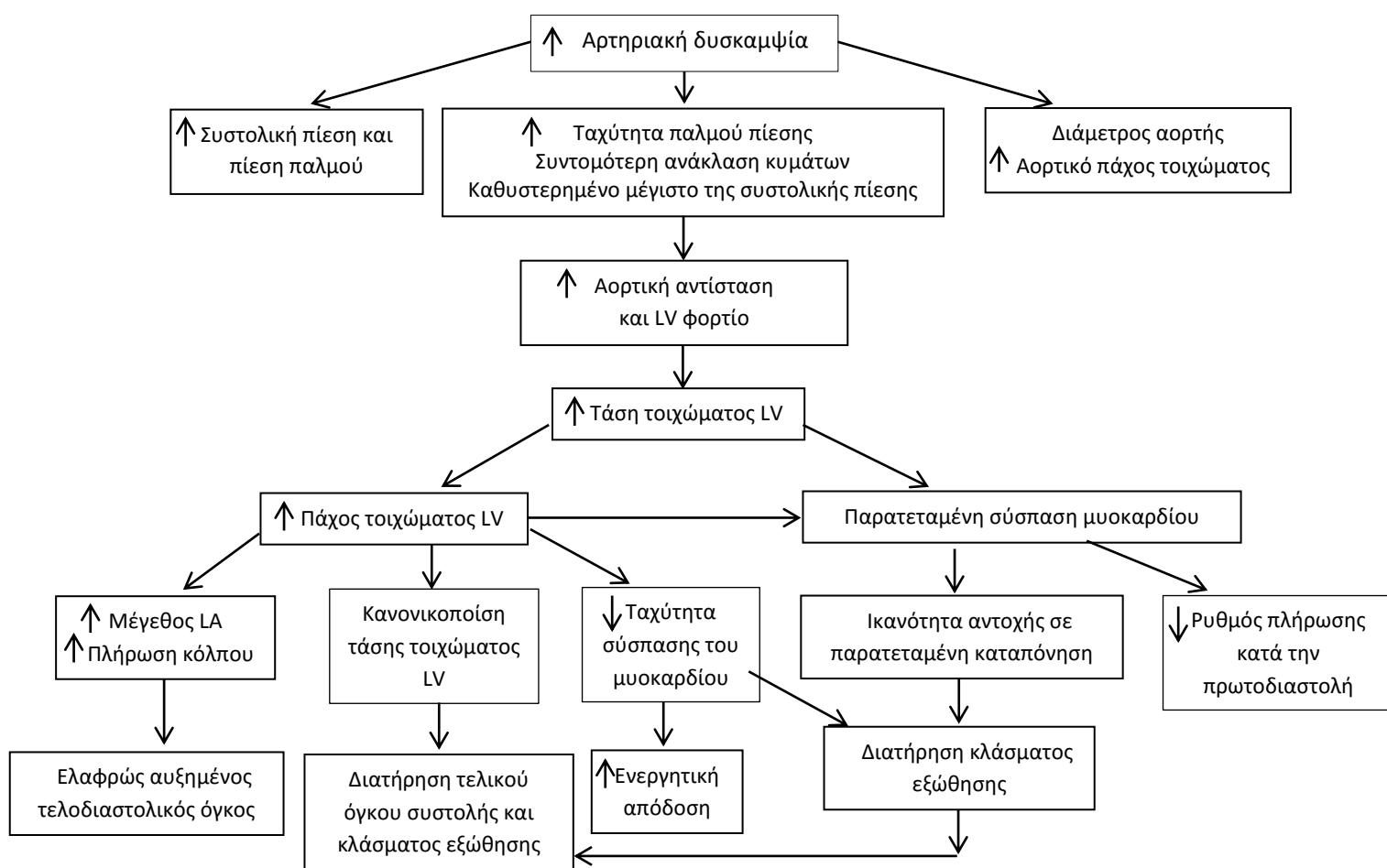
Καρδιακή διαστολή

Αντίθετα, η διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου αλλάζει σημαντικά. Με την πάροδο του χρόνου, η συσσώρευση ιών στην αριστερή κοιλία και η καθυστερημένη ενεργοποίηση του Ca^{2+} από τη συστολή οδηγούν σε μείωση του ρυθμού με τον οποίο πληρούται η κοιλία της καρδιάς.

Η πλήρωση της αριστερής κοιλίας κατά την αρχή της διαστολής επιβραδύνεται μετά την ηλικία των 20 ετών και μέχρι την ηλικία των 80 ετών ο ρυθμός έχει μειωθεί στο 50% [Thomas et al., 2007]. Αποτέλεσμα αυτού είναι η ισομετρική χαλάρωση να διαρκεί περισσότερο και το κομμάτι της πλήρωσης που συμβαίνει κατά την πρωτοδιαστολή να ελαττώνεται. Ο μεγάλος όγκος του αίματος εισέρχεται στην κοιλία, λοιπόν, κατά το τέλος της διαστολής, γεγονός που οδηγεί σε διόγκωση του κόλπου κατά τη γήρανση. Επομένως, ο κόλπος συμβάλλει περισσότερο στη διαμόρφωση του τελοδιαστολικού όγκου (EDV). Οι μεταβολές στις φυσικές ιδιότητες της καρδιάς και η επιμήκυνση της περιόδου της ισομετρικής χαλάρωσης οδηγούν σε ατελή χαλάρωση κατά τη διαστολική πλήρωση και μείωση της διαστολικής ενδοτικότητας της αριστερής κοιλίας [Schulman et al., 1992].

Καρδιακός ρυθμός και Cardiac Output

Ο καρδιακός ρυθμός δεν αλλάζει δραματικά με την ηλικία [Thomas et al., 2007]. Κατά την άθληση, βέβαια, ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός που μπορεί να επιτευχθεί είναι μικρότερος για ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας. Αυτή η αδυναμία να αυξηθεί ο καρδιακός ρυθμός σε υψηλά επίπεδα κατά την άθληση φαίνεται στις μειωμένες εφεδρίες καρδιακού όγκου παλμού (cardiac output reserve) σε μεγαλύτερα άτομα. Ο καρδιακός όγκος παλμού είτε μειώνεται είτε παραμένει αμετάβλητος με την ηλικία [Rakusan et al., 1974].



Σχήμα 5-3. Περίληψη των αρτηριακών και καρδιακών αλλαγών που συμβαίνουν κατά τη γήρανση υγιών ανθρώπων. Προσαρμογή από [Strait et al., 2012]

6^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Εφαρμογή της Γήρανσης στα Μοντέλα Συγκεντρωμένων Παραμέτρων

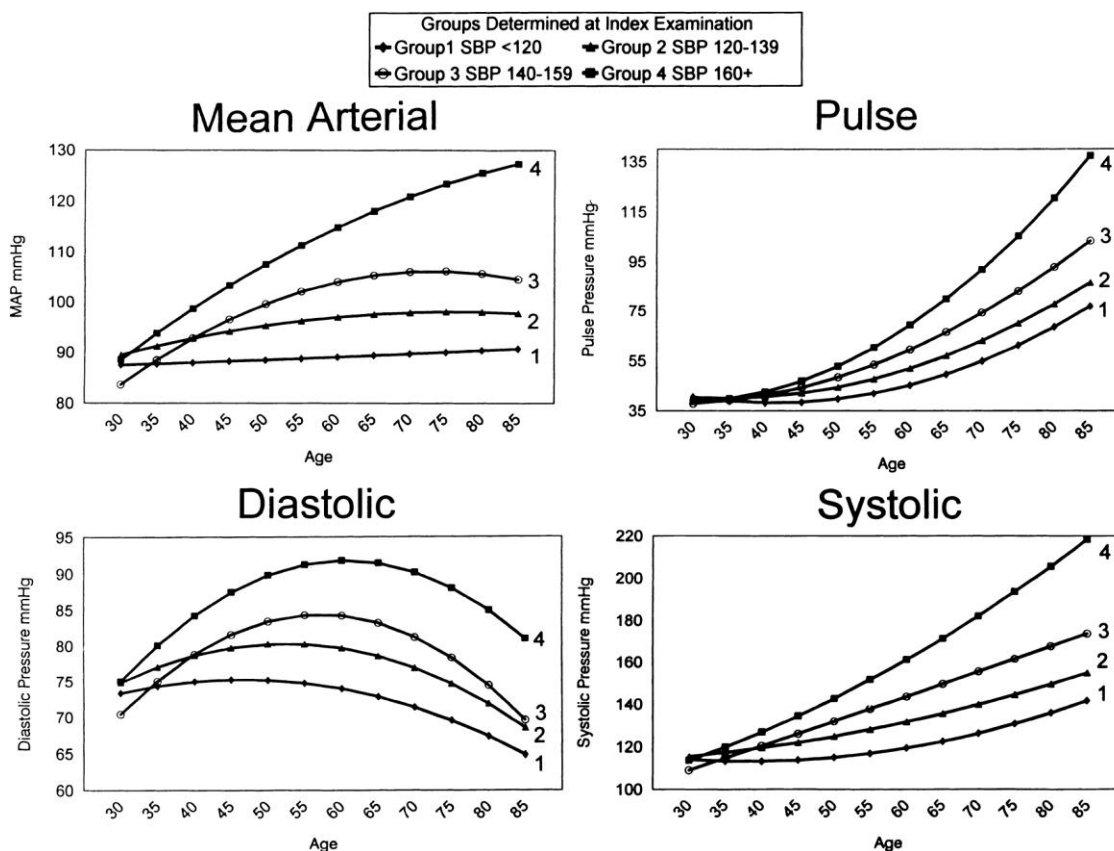
6.1. Εισαγωγή

Σκοπός αυτού του κεφαλαίου είναι να εξετάσει πώς οι αλλαγές τόσο στο αρτηριακό όσο και στο καρδιακό σύστημα μπορούν να αιτιολογήσουν τις μεταβολές στην πίεση που παρατηρούνται κατά τη φυσιολογική γήρανση. Με βάση τα δεδομένα της Framingham Heart Study, η συστολική πίεση (SBP) αυξάνεται με το πέρασμα του χρόνου, ενώ η διαστολική (DBP) στην αρχή αυξάνεται και μετά τη μέση ηλικία μειώνεται [Franklin et al., 1997]. Αυτές οι μεταβολές στην πίεση, συνήθως, σχετίζονται με την αύξηση της ακαμψίας των μεγάλων αρτηριών [Hickson et al., 2010], η οποία είναι ένας παράγοντας επικινδυνότητας για καρδιαγγειακές παθήσεις και την αύξηση της περιφερειακής αντίστασης. Ωστόσο, οι αλλαγές των αρτηριακών ιδιοτήτων προκαλούν κοιλιακή αναδιάταξη – συνήθως, με τη μορφή της υπερτροφίας – και, επομένως, επηρεάζουν την καρδιακή δομή και λειτουργία [Ganau et al., 1995], [Segers et al., 2000].

6.2. Κλινικά Δεδομένα: Η Framingham Heart Study

Η Framingham Heart Study είναι μια μελέτη σε διεθνές επίπεδο, που ξεκίνησε το 1948 και έχει σκοπό να αναγνωρίσει τα κοινά χαρακτηριστικά ή τους κοινούς παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων (Cardiovascular Disease - CVD). Στην έρευνα των [Franklin et al., 1997] πραγματοποιήθηκε μέτρηση της συστολικής πίεσης στο χέρι ενός δείγματος 2036 συμμετεχόντων ηλικίας από 28 έως 84 ετών. Με βάση την τιμή της συστολικής πίεσης οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τέσσερις κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία συμπεριλήφθηκαν οι υποτασικοί εθελοντές με συστολική πίεση $SBP < 120$ mmHg, στη δεύτερη οι φυσιολογικοί με $120 < SBP < 139$ mmHg, στην τρίτη οι ελαφρώς υπερτασικοί με $140 < SBP < 159$ mmHg και στην τελευταία οι υπερτασικοί με $SBP > 160$ mmHg.

Στο παρακάτω σχήμα φαίνονται τα αποτελέσματα της διετούς έρευνας, όσον αφορά τη μέση συστολική και τη μέση διαστολική πίεση των συμμετεχόντων ανάλογα με την ηλικία τους και με την ομάδα στην οποία ανήκαν.



Σχήμα 6-1. Οι μεταβολές στη συστολική και τη διαστολική πίεση για το ηλικιακό εύρος από 30 έως 85 ετών, με βάση τα δεδομένα της Framingham Heart Study.

Στην παρούσα μελέτη ασχολούμαστε μόνο με την περίπτωση της φυσιολογικής γήρανσης και, επομένως, απορρίπτουμε την περίπτωση της παθολογικής υπέρτασης. Αυτό σημαίνει ότι θα χρησιμοποιήσουμε τα δεδομένα για εθελοντές φυσιολογικής πίεσης, που ορίζεται ως η μέση τιμή των πιέσεων των ομάδων 1 και 2.

6.3. Εφαρμογή της Γήρανσης στο Απλό Μοντέλο Συγκεντρωμένων Παραμέτρων

Αρχικά μελετάμε τη γήρανση χρησιμοποιώντας το απλό μοντέλο συγκεντρωμένων παραμέτρων του Σχήματος 3-3, με βάση την ανάλυση που προηγήθηκε στην Παράγραφο 3.3. Συγκεκριμένα, μελετάμε την επίδραση της γήρανσης σε ένα εύρος ηλικιών από 20 έως 80 ετών και σε δυο άξονες: στο αρτηριακό σύστημα και στην καρδιά.

6.3.1. Μοντελοποίηση της Γήρανσης

Θεωρείται ότι η αύξηση στη μέση πίεση με την πάροδο του χρόνου προέρχεται από την αύξηση της περιφερειακής αντίστασης και η αύξηση της πίεσης παλμού από την ελαττωμένη ενδοτικότητα των μεγάλων αγγείων. Με άλλα λόγια, οι μεταβολές που συμβαίνουν στο αρτηριακό δένδρο και μόνον θεωρούνταν ικανές για να αιτιολογήσουν την αλλαγή του παλμού πίεσης κατά τη γήρανση. Η υπόθεση εδώ είναι ότι η καρδιά παίζει και αυτή ένα σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης. Με το πέρασμα των χρόνων αναπτύσσεται υπερτροφία στην αριστερή κοιλία, οπότε η καρδιά χρειάζεται περισσότερη ισχύ για να αντλήσει το αίμα, γεγονός που οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της συστολικής και της διαστολικής πίεσης.

Αρτηριακή Γήρανση

Η γήρανση του αρτηριακού συστήματος μπορεί να μοντελοποιηθεί μαθηματικά μεταβάλλοντας τις παραμέτρους του κυκλώματος του Σχήματος 3-5 ως εξής:

Συνολική Αρτηριακή Ενδοτικότητα C_T

Ανάμεσα στους παράγοντες που επηρεάζουν την εμφάνιση αρτηριακών παθήσεων, η αρτηριακή δυσκαμψία έχει αποδειχτεί ότι είναι η σημαντικότερη παράμετρος για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού (CV) ρίσκου. Κατά τη γήρανση, η αρτηριακή ακαμψία αυξάνεται κυρίως λόγω αλλαγών στη δομή των αρτηριακών τοιχωμάτων. Ανάμεσα στις διάφορες μεθόδους για την ποσοτικοποίηση της αρτηριακής δυσκαμψίας, η μέτρηση της ταχύτητας του κύματος παλμού PWV έχει επικρατήσει.

Η ολική αρτηριακή ενδοτικότητα C_T είναι, στα πλαίσια της φυσιολογίας, πιο σημαντική από την τοπική αορτική δυσκαμψία και θεωρείται ενδεικτική του καρδιακού μεταφορτίου, της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της αλληλεπίδρασης κοιλίας - αρτηριών. Με βάση τη θεωρία των Bramwell-Hill και τους [Vardoulis et al., 2012], το C_T μπορεί να υπολογιστεί:

$$C_T = 36.7 \frac{1}{aPWV^2} \quad (6.1)$$

όπου $aPWV$ είναι η ταχύτητα του κύματος παλμού στην αορτή (m/s), η οποία μπορεί να μετρηθεί με μη παρεμβατικές μεθόδους.

Για το ηλικιακό εύρος που μελετάμε, παρατηρούμε ότι η $aPWV$ περίπου υπερδιπλασιάζεται [Boutouyrie et al., 2010]. Επομένως, η ενδοτικότητα θα πρέπει να υποτετραπλασιάζεται. Δηλαδή, υποθέτουμε μια γραμμική μείωση της C_T από την τιμή 2.8 mL/mmHg για έναν υγιή 20χρονο έως 0.70 mL/mmHg για έναν φυσιολογικό 80χρονο.

Αορτική Χαρακτηριστική Αντίσταση Z_c . Θεωρείται ότι υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ της $aPWV$ και της Z_c . Επομένως, η Z_c αυξάνεται από τα $0.020 \text{ mmHg} \cdot \text{s/mL}$ στα $0.040 \text{ mmHg} \cdot \text{s/mL}$ σε αυτό το ηλικιακό εύρος.

Ολική Περιφερειακή Αντίσταση R . Η περιφερειακή αντίσταση επιλέγεται να αυξάνεται κάθε δεκαετία κατά 5%, [Segers et al., 2007].

Ολική Επαγωγή L . Θεωρούμε ότι η ολική επαγωγή παραμένει σταθερή καθ'όλες τις δεκαετίες.

Καρδιακή Γήρανση

Η αυξημένη συστολική πίεση σχετίζεται με την ανάπτυξη υπερτροφίας στην αριστερή κοιλία. Οι καρδιακές παράμετροι θεωρούμε ότι αλλάζουν σύμφωνα με δύο κανόνες. Ο πρώτος κανόνας ορίζει ότι η τάση στο τοίχωμα της κοιλίας πρέπει να είναι κανονικοποιημένη, που σημαίνει ότι το πάχος του τοιχώματος της κοιλίας πρέπει να αυξάνεται γραμμικά με τη συστολική πίεση, σύμφωνα με τον νόμο του Laplace:

$$T \propto \frac{P \cdot r}{h} \quad (6.2)$$

Με βάση τα αποτελέσματα της Framingham Heart Study γνωρίζουμε την εξέλιξη της συστολικής πίεσης ανά τις δεκαετίες, οπότε είναι εύκολο να ποσοτικοποιήσουμε την αύξηση του πάχους του τοιχώματος. Επιπλέον, υποθέτοντας ότι η εσωτερική ακτίνα παραμένει η ίδια, μπορούμε να υπολογίσουμε τις τιμές της συστολικής και διαστολικής ελαστότητας, E_{max} και E_{min} , αντίστοιχα, δεδομένου ότι θα αυξάνονται αναλογικά με το πάχος τοιχώματος [Grossman et al., 1975], [Segers et al., 2000].

Σύμφωνα με το δεύτερο κανόνα, η πίεση στο τέλος της διαστολής επιλέγεται να είναι τέτοια, ώστε ο τελικός όγκος διαστολής να παραμένει ίδιος, σύμφωνα με τη σχέση:

$$P_{ed} = E_{min}(V_{ed} - V_d) \quad (6.3)$$

Οι αρχικές εκτιμήσεις των τιμών για τη διαστολική ελαστότητα και την πίεση στο τέλος της διαστολής μπορούν να τροποποιούνται, μέχρις ότου ικανοποιηθούν και οι δύο κανόνες και το σύστημα έλθει σε ισορροπία.

Θεωρήσαμε ότι η περίοδος του καρδιακού παλμού παραμένει αμετάβλητη για όλες τις δεκαετίες και ίση με 67 παλμούς το λεπτό (που ισοδυναμεί με μια χρονική περίοδο ίση με 0.89 sec).

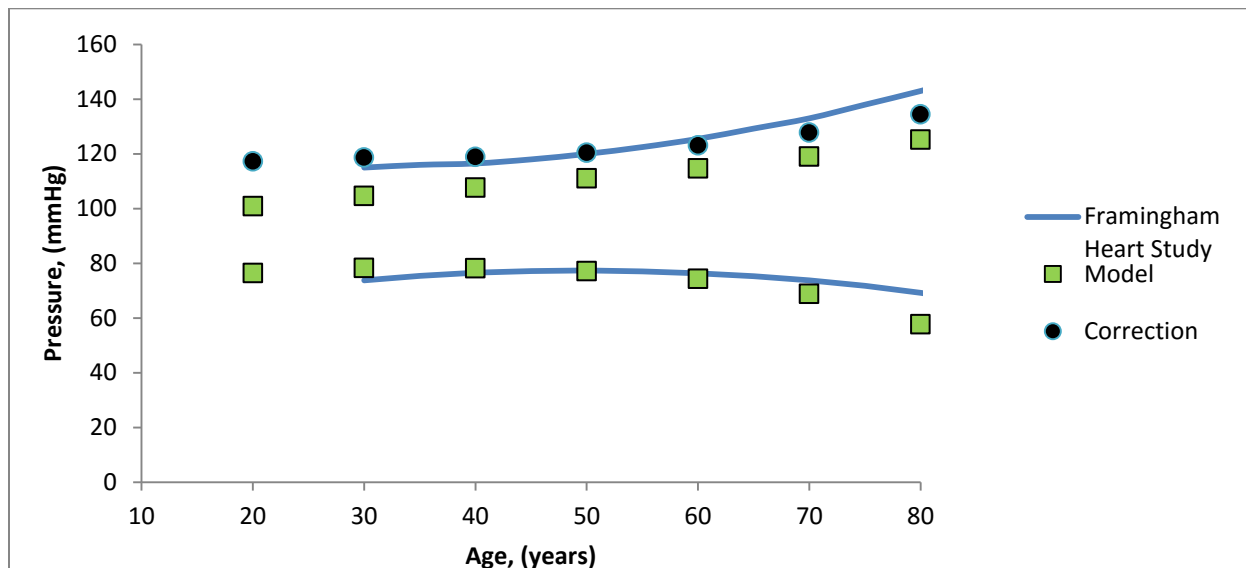
Πίνακας 6-1. Οι μεταβολές των αρτηριακών και καρδιακών παραμέτρων για διάφορες ηλικίες.

Ηλικία (έτη)	Καρδιακές Παράμετροι			Αρτηριακές Παράμετροι		
	E_{max} (mmHg /mL)	E_{min} (mmHg /mL)	P_{ed} (mmHg)	C (mL /mmHg)	R (mmHg · s/mL)	Z_c (mmHg · s/mL)
20	1.00	0.02500	5.00	2.80	0.80	0.020
30	1.03	0.02575	5.15	2.45	0.84	0.021
40	1.09	0.02725	5.45	2.10	0.88	0.023
50	1.16	0.02850	5.70	1.75	0.92	0.025
60	1.24	0.03100	6.10	1.40	0.96	0.028
70	1.35	0.03375	6.65	1.05	1.00	0.033
80	1.51	0.03775	7.40	0.70	1.04	0.040

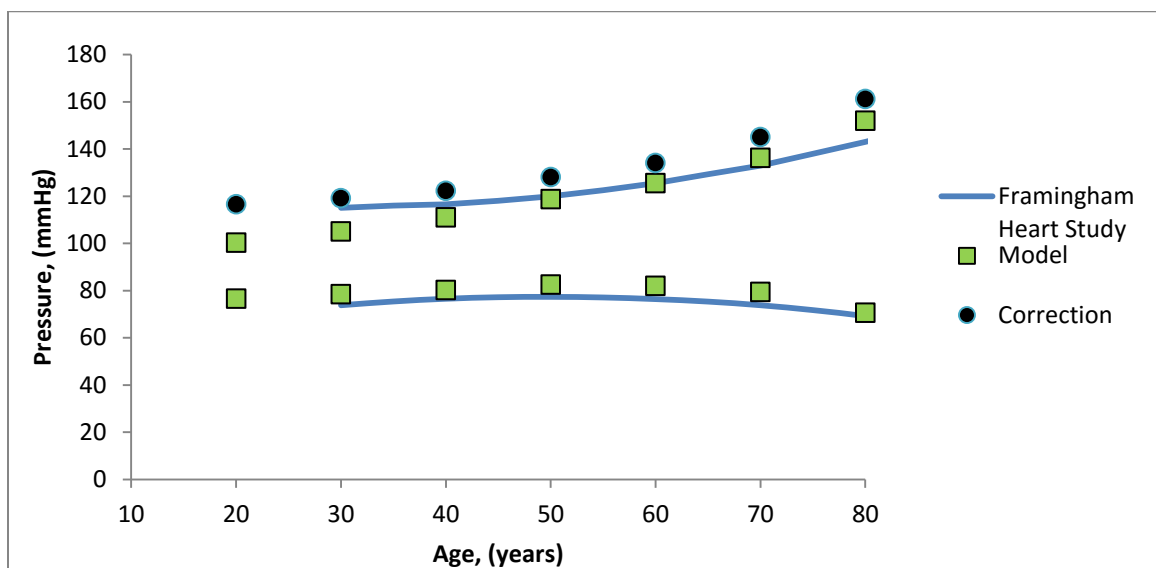
Τα αποτελέσματα που θα λάβουμε από το μοντέλο αφορούν τις καμπύλες πίεσης στην αορτή για διάφορες ηλικίες. Για να έχει, ωστόσο, νόημα η σύγκριση των αποτελεσμάτων που δίνει το μοντέλο με τα δεδομένα της Framingham Heart Study, θα πρέπει να γίνει αναγωγή στο σημείο που πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις της έρευνας, δηλαδή στη βραχιόνιο αρτηρία. Προκειμένου να λάβουμε υπόψιν την αύξηση της συστολικής πίεσης στις αρτηρίες της περιφέρειας, πρέπει να προσθέσουμε στις υπολογισθείσες συστολικές πιέσεις τη μέση διαφορά συστολικής πίεσης μεταξύ της κεντρικής αορτής και της βραχιονίου αρτηρίας για κάθε δεκαετία [Avolio et al., 2009].

Οι καμπύλες πίεσης που προκύπτουν από το μοντέλο συγκρίνονται με τα κλινικά δεδομένα της έρευνας για την καρδιά Framingham Heart Study για εθελοντές φυσιολογικής πίεσης (μέση πίεση των ομάδων 1 και 2).

6.3.2. Αποτελέσματα Απλού Μοντέλου και Σύγκριση με τα Κλινικά Δεδομένα

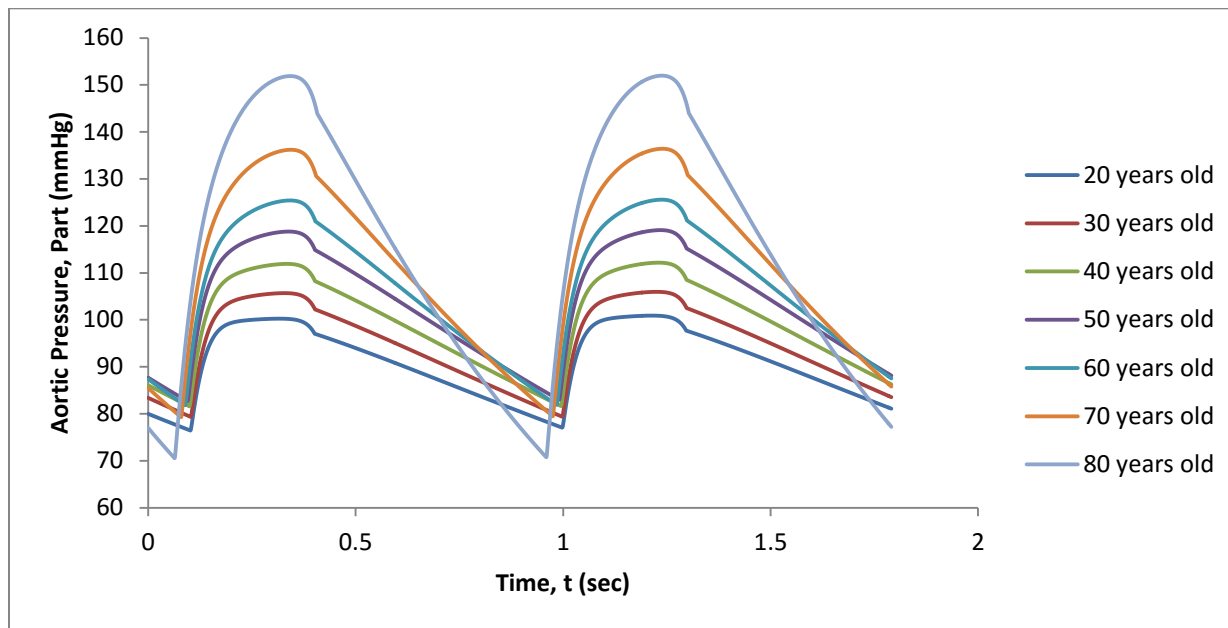


Σχήμα 6-2. Σύγκριση μεταξύ της υπολογισθείσας διαστολικής πίεσης (τετράγωνα) και της διορθωμένης συστολικής πίεσης (κύκλοι) με τα δεδομένα των [Franklin et al., 1997] (συνεχής γραμμή), όταν λαμβάνουμε υπόψιν μόνο τις αλλαγές στο αρτηριακό σύστημα.

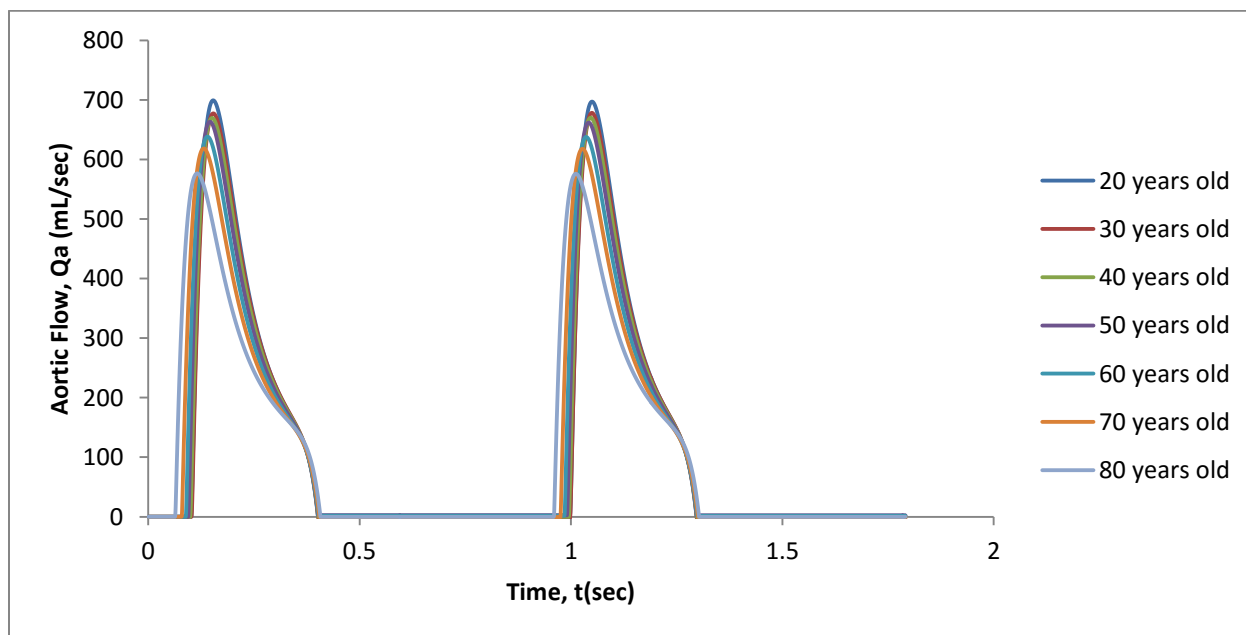


Σχήμα 6-3. Σύγκριση μεταξύ της υπολογισθείσας διαστολικής πίεσης (τετράγωνα) και της διορθωμένης συστολικής πίεσης (κύκλοι) με τα δεδομένα των [Franklin et al., 1997] (συνεχής γραμμή), όταν λαμβάνουμε υπόψιν τις αλλαγές σε ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα.

Όταν, λοιπόν, λάβουμε υπόψιν τις αλλαγές τόσο στο αρτηριακό όσο και στο καρδιακό σύστημα, παίρνουμε τα ακόλουθα σχήματα:



Σχήμα 6-4. Η αορτική πίεση υπολογισμένη σε δύο χρονικές περιόδους για διάφορες ηλικίες.



Σχήμα 6-5. Η αορτική παροχή υπολογισμένη σε δύο χρονικές περιόδους για διάφορες ηλικίες.

6.3.3. Σχολιασμός Αποτελεσμάτων και Συμπεράσματα

Στο Σχήμα 6-2 φαίνεται η χρονική εξέλιξη της συστολικής και διαστολικής πίεσης, όπως υπολογίζονται εφαρμόζοντας μεταβολές μόνο στο αρτηριακό σύστημα, ενώ στο Σχήμα 6-3 έχει ληφθεί υπόψιν και η επίδραση της καρδιακής γήρανσης. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι - δεδομένης της απλότητας του μοντέλου - και οι δυο περιπτώσεις δίνουν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Στην περίπτωση των αρτηριακών μεταβολών μόνο, τα αποτελέσματα για τη συστολική πίεση φαίνονται να προσεγγίζουν καλύτερα τα δεδομένα της Framingham Heart Study. Αντίθετα, στην περίπτωση των αλλαγών σε ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα, τα αποτελέσματα για τη συστολική πίεση αποκλίνουν περισσότερο από τα κλινικά δεδομένα, ενώ η εξέλιξη της διαστολικής πίεσης είναι σαφώς ακριβέστερη.

Παρόλο που οι διαφορές είναι λεπτές, συμπεραίνουμε ότι το μοντέλο της γήρανσης που λαμβάνει υπόψιν τις αλλαγές τόσο στις αρτηρίες όσο και στην καρδιά είναι πληρέστερο και αντανακλά καλύτερα την πραγματικότητα. Επομένως, θα κρατήσουμε αυτή τη μεθοδολογία για τη μελέτη της γήρανσης στο πλήρες μοντέλο.

Η απόκλιση των αποτελεσμάτων από την πραγματικότητα οφείλεται σε αρκετές παραμέτρους. Η σημαντικότερη από αυτές είναι η απλότητα του ίδιου του μοντέλου. Σε κάθε περίπτωση ένα μοντέλο μηδενικής τάξης δεν μπορεί να δώσει αποτελέσματα μεγάλης ακρίβειας σε σύγκριση με ένα μονοδιάστατο ή τρισδιάστατο μοντέλο. Δευτερευόντως, η απόκλιση έχει να κάνει με τη μεθοδολογία που ακολουθήσαμε για την προσομοίωση της γήρανσης. Βασίζόμενοι στην εξέλιξη της ταχύτητας κύματος παλμού ανά τις δεκαετίες κάναμε την απλή υπόθεση ότι η ολική χωρητικότητα πρέπει να υποτετραπλασιάζεται στο δεδομένο διάστημα και, μάλιστα, με τρόπο αναλογικό. Επιπλέον, οι υποθέσεις και για τις υπόλοιπες αρτηριακές παραμέτρους ήταν σε ορισμένο βαθμό χονδροειδείς. Ωστόσο, πρέπει να τονίσουμε ότι η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε για τη γήρανση βασίστηκε σε γενίκευσεις που κυμαίνονταν σε φυσιολογικά πλαίσια και όχι σε αυθαιρεσίες. Η λογική ήταν να δημιουργήσουμε ένα απλό μοντέλο για τη γήρανση το οποίο να προσομοιώνει ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά της και το οποίο να σέβεται την θεωρία, όπως αυτή αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.

6.4. Εφαρμογή της Γήρανσης στο Πλήρες Μοντέλο Συγκεντρωμένων Παραμέτρων

Σε επόμενη φάση, μελετήσαμε τη γήρανση χρησιμοποιώντας το πλήρες μοντέλο συγκεντρωμένων παραμέτρων που αναπτύξαμε στο Κεφάλαιο 4. Πάλι, η μελέτη αναφέρεται στο ηλικιακό εύρος 20 έως 80 ετών και αφορά τόσο την αρτηριακή όσο και την καρδιακή γήρανση.

6.4.1. Μοντελοποίηση της Γήρανσης

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει αναλυτική περιγραφή του τρόπου με τον οποίο αλλάζουν τα γεωμετρικά και ελαστικά χαρακτηριστικά για κάθε αγγείο του αρτηριακού δένδρου. Η ανάλυση που θα ακολουθήσουμε στηρίζεται στην παραδοχή ότι μεταβάλλονται οι ιδιότητες ομάδων αγγείων με έναν καθορισμένο τρόπο και όχι για κάθε αγγείο ξεχωριστά.

Αρτηριακή Γήρανση

Όπως και προηγουμένως, η γήρανση του αρτηριακού συστήματος μοντελοποιείται μαθηματικά μέσω της μεταβολής των παραμέτρων του κυκλώματος που παρατίθεται στο Παράρτημα, Σχήματα Π-1 έως Π-4.

Αρτηριακή Ενδοτικότητα C

Με βάση τη σχέση 2.21, η αρτηριακή ενδοτικότητα εξαρτάται από τις ιδιότητες του αίματος, το πάχος και την ελαστικότητα του τοιχώματος. Οι ιδιότητες του αίματος δεν αλλάζουν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Όσον αφορά τις μεταβολές στις γεωμετρικές και ελαστικές ιδιότητες κάθε αγγείου, δε γνωρίζουμε το πώς αυτές εξελίσσονται ακριβώς κατά τη γήρανση. Γι' αυτό ακολουθούμε παρόμοια μεθοδολογία με προηγουμένως.

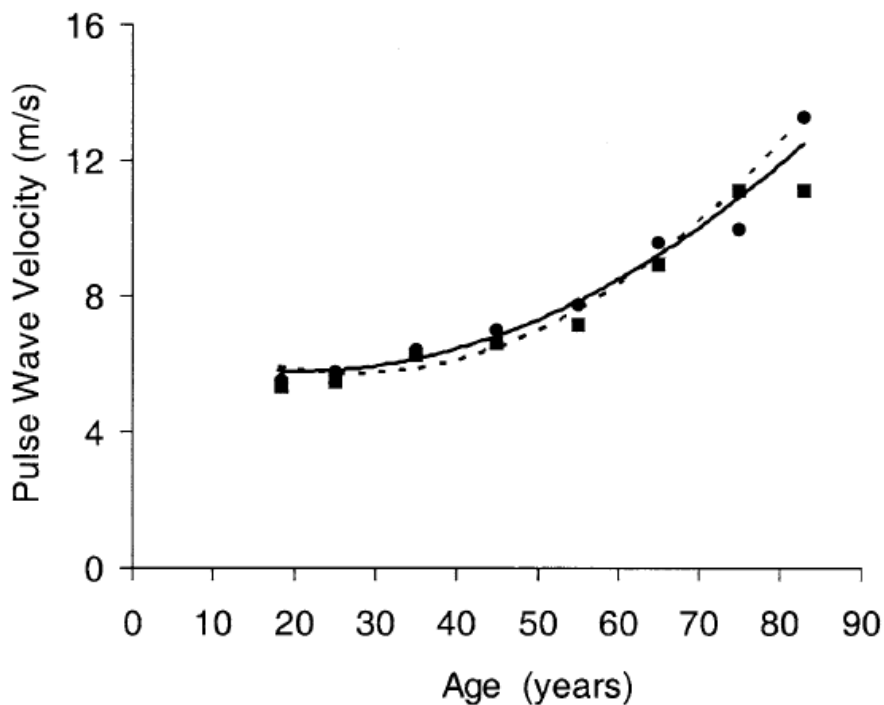
Η ολική αρτηριακή ενδοτικότητα C_T είναι το άθροισμα των επιμέρους χωρητικοτήτων των αγγείων. Δεδομένου ότι οι χωρητικότητες βρίσκονται εν παραλλήλω μπορούμε να πούμε ότι προσεγγιστικά η ολική χωρητικότητα θα ισούται με το αλγεβρικό άθροισμα των επιμέρους C των Πινάκων 4-4 και 4-5.

Προκύπτει, λοιπόν, ότι $C_T = 1.12 \text{ ml/mmHg}$

Βέβαια, ο υπολογισμός αυτός δεν είναι ακριβής, καθώς το κύκλωμα δεν περιλαμβάνει μόνο τα C αλλά και στοιχεία RL. Ωστόσο, θεωρούμε ότι δίνει μια καλή προσέγγιση της πραγματικότητας.

Με βάση την ανάλυση που χρησιμοποιήθηκε στο απλό μοντέλο στην Ενότητα 6.2, αυτή η τιμή του C_T αντιστοιχεί σε ένα μέσο άνθρωπο ηλικίας 60 ετών. Θα θεωρήσουμε, λοιπόν, ότι οι τιμές του Πίνακα 4-4 και 4-5 αναφέρονται στην ηλικία αυτή.

Η σχέση 6.1 υποδεικνύει ότι το C_T είναι αντιστρόφως ανάλογο του $aPWV^2$. Η εξέλιξη της ταχύτητας κύματος παλμού ανά τις δεκαετίες φαίνεται στο Σχήμα 6-6 και τον Πίνακα 6-2, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των [McEniery et al., 2005].



Σχήμα 6-6. Η εξέλιξη της αορτικής ταχύτητας κύματος παλμού PWV (m/s) ανά τις δεκαετίες για άντρες (κύκλοι, συνεχής γραμμή) και για γυναίκες (τετράγωνο, διακεκομμένη γραμμή). Πηγή: [McEniery et al., 2005]

Πίνακας 6-2. Η κατανομή της ταχύτητας κύματος παλμού aPWV (m/s), σύμφωνα με την ηλικιακή κατηγορία ενός φυσιολογικού πληθυσμού 1455 εθελοντών. Πηγή: [McEneaney et al., 2005]

Ηλικία (έτη)	aPWV στους Άντρες (m/s)	aPWV στις Γυναίκες (m/s)	Μέση aPWV (m/s)	Συντελεστής αναλογίας, $\alpha = 1/aPWV^2$	Ανηγμένος συντελεστής, α_i/α_{60}
20	5.6	5.4	5.5	0.033	2.25
30	5.9	5.6	5.7	0.032	2.07
40	6.4	6.1	6.3	0.025	1.73
50	7.1	7.1	7.1	0.019	1.35
60	8.1	8.4	8.2	0.015	1.00
70	9.2	10.1	9.7	0.011	0.73
80	10.5	12.3	11.4	0.008	0.52

Από την ολική αρτηριακή ενδοτικότητα C_T κάνουμε αναγωγή στο κάθε αγγείο ξεχωριστά ως εξής:

Η επίδραση της γήρανσης στην ελαστικότητα αφορά, κυρίως, τις κεντρικές αρτηρίες του αγγειακού συστήματος, ενώ η περιφέρεια επηρεάζεται λίγο, σύμφωνα με την Ενότητα.

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, η ολική χωρητικότητα περίπου υποτετραπλασιάζεται στο διάστημα από 20 έως 80 ετών. Αυτό αντιστοιχεί σε μια ποσοστιαία μείωση ανά δεκαετία περίπου 20%.

Για να βρούμε την ενδοτικότητα των ελαστικών αγγείων, θα πολλαπλασιάσουμε τις τιμές του πίνακα 4-4 με τον ανηγμένο συντελεστή για κάθε ηλικία της τελευταίας στήλης του πίνακα 6-2. Για την περιφέρεια θα θεωρήσουμε ότι η μείωση της ενδοτικότητας κυμαίνεται στο 5% ανά δεκαετία.

Αντίσταση και Επαγωγή

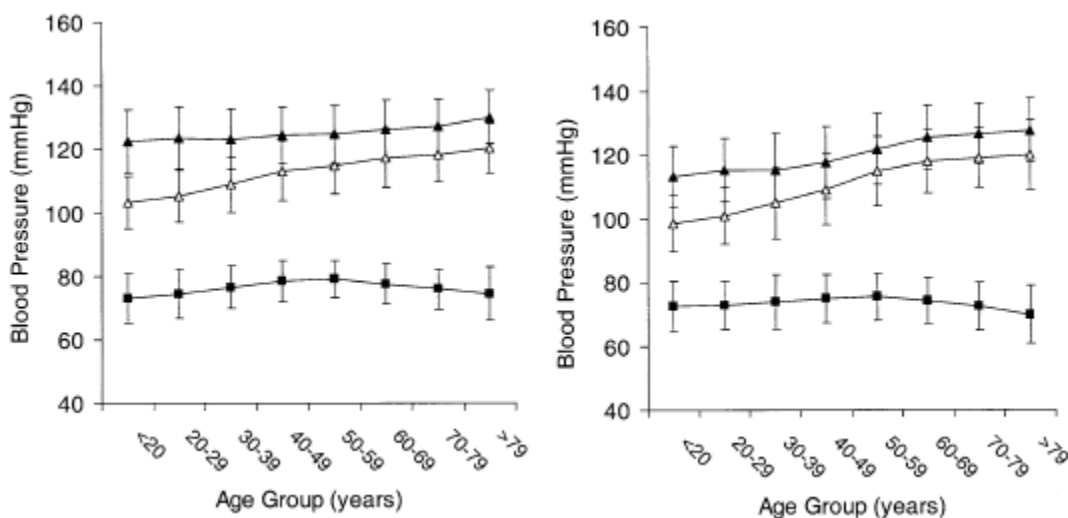
Η αντίσταση R κάθε αγγείου υπολογίζεται με βάση τη σχέση και εξαρτάται από τις ιδιότητες του αίματος, το μήκος και την ακτίνα του αγγείου. Το μήκος δε μεταβάλλεται, ενώ η ακτίνα των αγγείων αυξάνεται κατά τη γήρανση. Ωστόσο, δε γνωρίζουμε τη μεταβολή της ακτίνας για κάθε αγγείο ξεχωριστά.

Όπως και πριν, θεωρούμε ότι η ολική περιφερειακή αντίσταση αυξάνεται κάθε δεκαετία κατά 5% [Segers et al., 2007]. Δεδομένου ότι οι αντιστάσεις των αγγείων βρίσκονται εν σειρά, η μεταβολή αυτή ισοδυναμεί σε αύξηση όλων των αντιστάσεων κατά 5% ανά δεκαετία.

Χρησιμοποιώντας τη σχέση 2.8, υπολογίζουμε ότι με αύξηση 5% της αντίστασης κάθε αγγείου, η ενεργή ακτίνα θα πρέπει να μειώνεται κατά 1.21%. Αντίστοιχα, λοιπόν, για αυτή τη μείωση της ακτίνας η επαγωγή θα πρέπει να αυξάνεται κατά περίπου 2.5%.

Καρδιακή Γήρανση

Η καρδιακή γήρανση ακολουθεί το ίδιο σκεπτικό με προηγουμένως. Σε αυτήν την περίπτωση επιλέγουμε να χρησιμοποιήσουμε τα κλινικά δεδομένα της έρευνας [McEniery et al., 2005], τα οποία έχουν μετρήσεις όχι μόνο για το περιφερειακό αλλά και για το κεντρικό σύστημα. Η αναμενόμενη εξέλιξη της συστολικής και διαστολικής πίεσης στις κεντρικές και περιφερειακές αρτηρίες δίδεται από το Σχήμα 6-7.



Σχήμα 6-7. Η μέση τιμή της πίεσης του αίματος για τις ηλικίες από 20 έως 80 ετών για άντρες (αριστερά) και γυναίκες (δεξιά). Τα μαυρισμένα τρίγωνα αντιπροσωπεύουν την περιφερειακή συστολική πίεση, τα λευκά τρίγωνα την κεντρική συστολική και τα μαυρισμένα τετράγωνα τη διαστολική πίεση.

Μεταβάλλουμε πάλι τις παραμέτρους για τη συστολική και διαστολική ελαστικότητα της καρδιάς με βάση δύο κανόνες.

Ο πρώτος κανόνας βασίζεται στη σχέση του Laplace. Δεδομένου ότι η ελαστικότητα αυξάνεται αναλογικά με το πάχος και το πάχος αναλογικά με την πίεση, μπορούμε να υπολογίσουμε τα E_{max} και E_{min} με βάση τις γνωστές πιέσεις από το Σχήμα 6-7.

Ο δεύτερος κανόνας ορίζει ότι η πίεση στο τέλος της διαστολής επιλέγεται να είναι τέτοια ώστε ο τελικός όγκος διαστολής να παραμένει ίδιος.

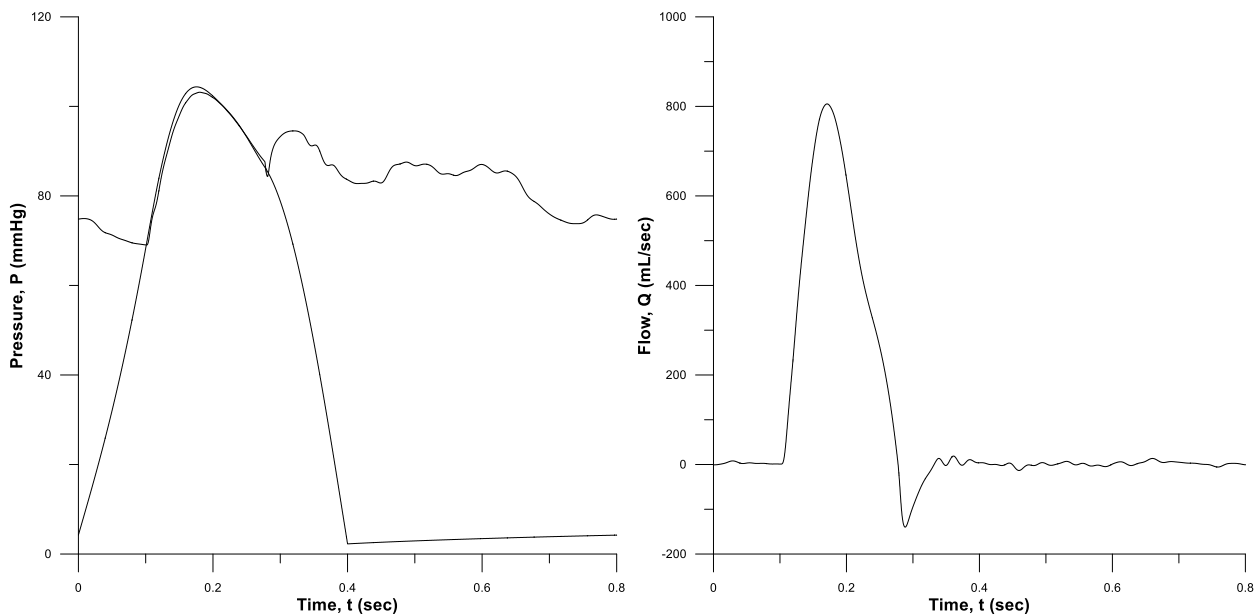
Πίνακας 6-3. Οι μεταβολές των καρδιακών παραμέτρων για διάφορες ηλικίες.

Ηλικία (έτη)	Καρδιακές Παράμετροι	
	E_{max} (mmHg/mL)	E_{min} (mmHg/mL)
20	1	0.02500
30	1.03	0.02575
40	1.06	0.02725
50	1.10	0.02850
60	1.14	0.03100
70	1.17	0.03375
80	1.18	0.03775

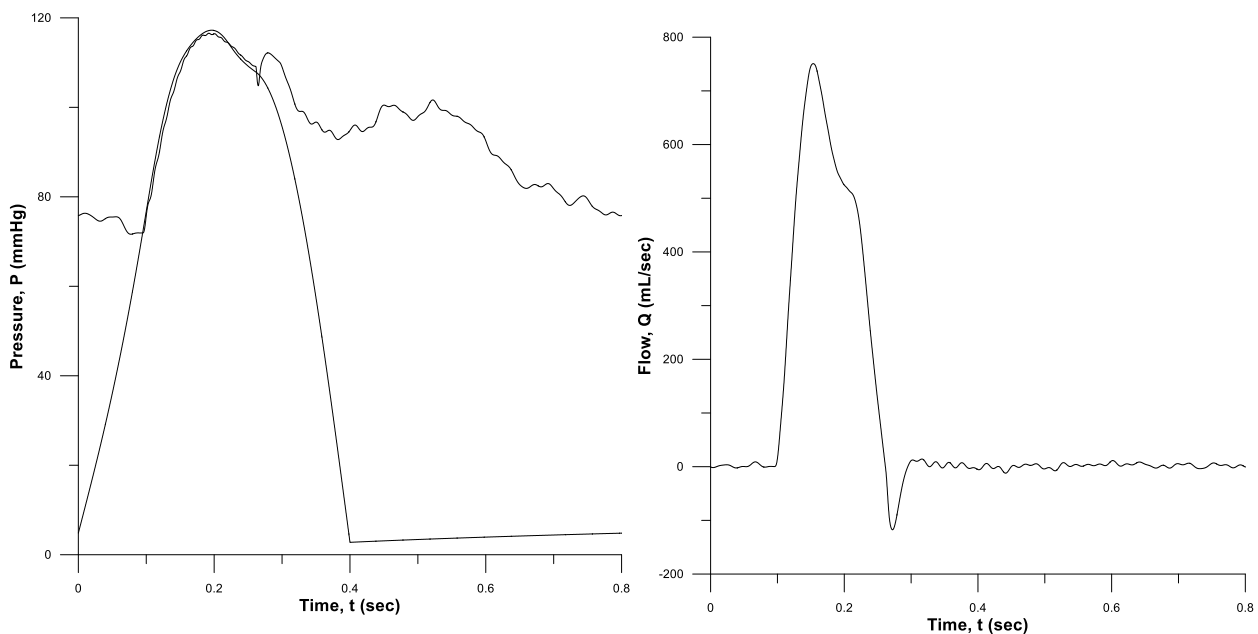
Θεωρήσαμε ότι η περίοδος του καρδιακού παλμού παραμένει αμετάβλητη για όλες τις δεκαετίες και ίση με 75 παλμούς το λεπτό (που ισοδυναμεί με μια χρονική περίοδο ίση με 0.8 sec).

Οι καμπύλες πίεσης που προκύπτουν από το μοντέλο συγκρίνονται με τα κλινικά δεδομένα των [McEneaney et al., 2005], η οποία εξέτασε τις μεταβολές τόσο της συστολικής (SBP) όσο και της διαστολικής πίεσης (DBP) που οφείλονται στη γήρανση σε εθελοντές με φυσιολογική πίεση.

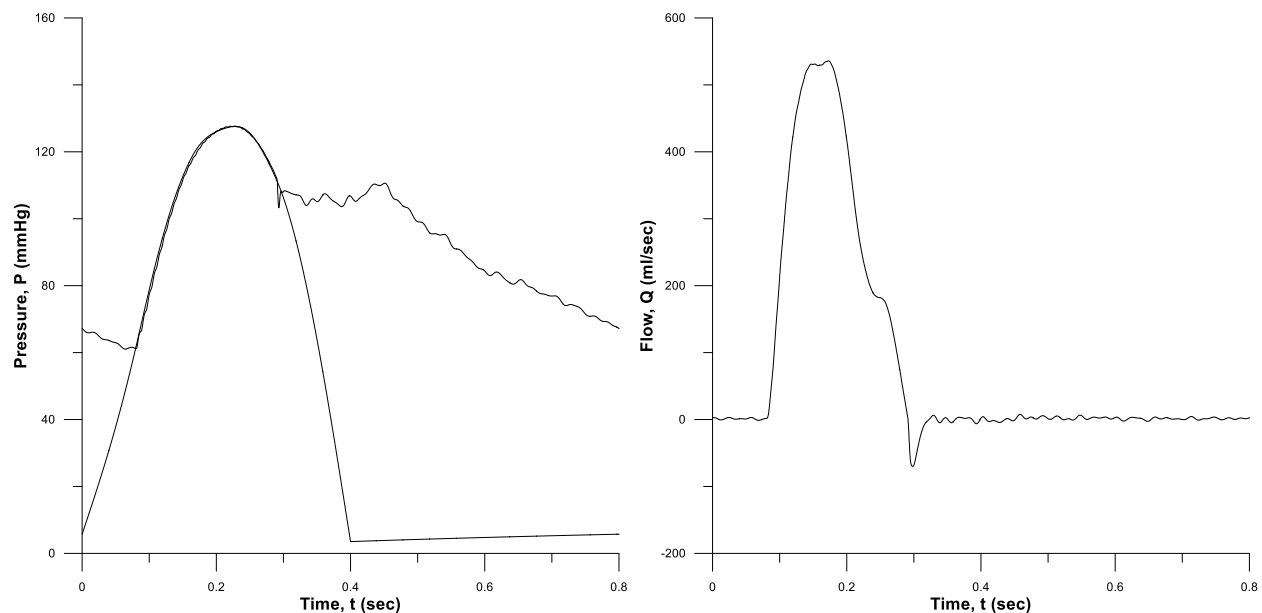
6.4.2. Αποτελέσματα Πλήρους Μοντέλου και Σύγκριση με τα Κλινικά Δεδομένα



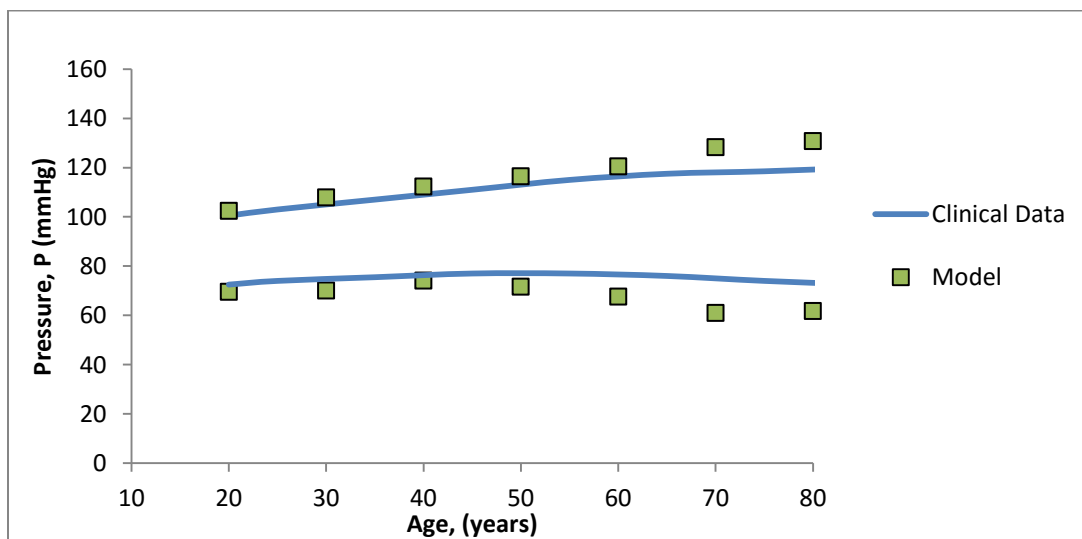
Σχήμα 6-8. Οι καμπύλες που υπολογίζουμε για έναν ενήλικα 20 ετών: πίεση στην αριστερή κοιλία, πίεση και παροχή στην ανιούσα αορτή.



Σχήμα 6-9. Οι καμπύλες που υπολογίζουμε για έναν ενήλικα 50 ετών: πίεση στην αριστερή κοιλία, πίεση και παροχή στην ανιούσα αορτή.



Σχήμα 6-10. Οι καμπύλες που υπολογίζουμε για έναν ενήλικα 70 ετών: πίεση στην αριστερή κοιλία, πίεση και παροχή στην ανιούσα αορτή.



Σχήμα 6-11. Σύγκριση μεταξύ των υπολογισθέντων συστολικών και διαστολικών πιέσεων (τετράγωνα) με τα κλινικά δεδομένα των [McEniery et al., 2005] (συνεχής γραμμή), όταν λαμβάνουμε υπόψιν τις αλλαγές σε ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα.

6.4.3. Σχολιασμός Αποτελεσμάτων και Συμπεράσματα

Το πλήρες μοντέλο έδωσε αποτελέσματα που ανταποκρίνονται στην πραγματικότητα. Παρατηρούμε ότι για το διάστημα 20 έως 50 ετών το μοντέλο έχει πιάσει τις αναμενόμενες τιμές με πολύ καλή ακρίβεια. Στο διάστημα 60 έως 80 ετών τα αποτελέσματα αποκλίνουν ελαφρώς από τα φυσιολογικά. Αυτή η απόκλιση είναι εν μέρει λογική, δεδομένης της απλότητας του μοντέλου και της ανακρίβειας των υποθέσεων μας για τη γήρανση.

Γενικά, περιμέναμε το πλήρες μοντέλο να μας δώσει καλύτερα αποτελέσματα από το απλό. Συγκρίνοντας το Σχήμα 6-11, που αφορά το πλήρες μοντέλο, με το Σχήμα 6-3, που αφορά το απλό μοντέλο, βλέπουμε ξεκάθαρα ότι αυτό επαληθεύεται. Βέβαια, τα δυο μοντέλα είχαν διαφορετικά μέτρα σύγκρισης: το πρώτο συγκρίθηκε με τα κλινικά δεδομένα της πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία, ενώ στο πλήρες κρίναμε πιο ορθή τη σύγκριση με τα δεδομένα για τις κεντρικές αρτηρίες της έρευνας των [McEniery et al., 2005]. Σε κάθε περίπτωση, το πλήρες μοντέλο προσέγγισε καλύτερα τα κλινικά δεδομένα απ' ό,τι το απλό.

Τυχόν αποκλίσεις σχετίζονται σίγουρα με το γεγονός ότι το μοντέλο είναι πάλι μηδενικής τάξης. Δευτερευόντως, ακόμα και αν βελτιώσαμε τη μεθοδολογία που ακολουθείται για την προσομοίωση της γήρανσης, πάλι υπάρχουν σημεία γενίκευσης και ανακρίβειας. Η αναγωγή από την ολική χωρητικότητα στην επιμέρους χωρητικότητα κάθε αγγείου φέρει βέβαιο σφάλμα, καθώς δε μιλάμε για χωρητικότητες που βρίσκονται παράλληλα, αλλά και για ενδιάμεσα στοιχεία αντίστασης και επαγωγής. Οπότε η επιλογή να αθροίσουμε αριθμητικά τις επιμέρους ενδοτικότητες είχε περισσότερο ως σκοπό να μας δώσει μια τάξη μεγέθους της ολικής τιμής παρά της ακριβούς.

Συγκριτικά με το απλό μοντέλο, σε αυτό το μοντέλο της γήρανσης αποφασίσαμε να μεταβάλουμε τη χωρητικότητα ακολουθώντας πιστά την εξέλιξη της ταχύτητας παλμού πίεσης. Βέβαια, πρέπει να σκεφτούμε ότι η ίδια η μέθοδος για τη μέτρηση της ταχύτητας παλμού πίεσης έχει σφάλματα.

Για τον υπολογισμό της συστολικής ελαστότητας της καρδιάς, θεωρήσαμε ότι η E_{max} είναι ανάλογη της τάσης του τοιχώματος της κοιλίας, η οποία είναι ανάλογη της ενδοκοιλιακής πίεσης. Στο απλό μοντέλο χρησιμοποιούσαμε σαν πρόβλεψη της πίεσης τα δεδομένα των [Franklin et al., 1997], τα οποία, όμως, αφορούν το περιφερειακό αρτηριακό σύστημα και όχι την καρδιά. Γι αυτό, στο σύνθετο μοντέλο χρησιμοποιήσαμε ως πρόβλεψη της πίεσης τα δεδομένα των [McEniery et al., 2005], που αφορούν την καρδιά.

Οι υπόλοιπες παραδοχές κινήθηκαν στα ίδια πλαίσια με την περίπτωση του απλού μοντέλου. Πάλι, η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε για τη γήρανση βασίστηκε σε γενίκευσεις που κυμαίνονταν σε φυσιολογικά πλαίσια και οι οποίες ανταποκρίνονταν στη θεωρία, όπως αυτή αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Η εφαρμογή της γήρανσης στο πλήρες μοντέλο θα μπορούσε να δώσει καλύτερα αποτελέσματα, αν ήταν ήδη γνωστές οι ακριβείς μεταβολές που συντελούνται κατά τη γήρανση σε επίπεδο γεωμετρίας και ιδιοτήτων των αγγείων. Στο επίπεδο της καρδιάς, ένα πληρέστερο τρισδιάστατο μοντέλο γήρανσης θα μπορούσε να εξετάζει λεπτομερώς την επίδραση της καρδιακής αναδιαμόρφωσης και της υπερτροφίας που δημιουργείται, πράγμα που είναι αδύνατο να πραγματοποιηθεί σε ένα ηλεκτρικό μοντέλο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abutaleb A.S., an Melbin J. and Noordergraaf A. (1986). Identification of timevarying ventricular parameters during the ejection phase. *IEEE transactions on bio-medical engineering* **33**: 370-378.

Avolio A.P., Van Bortel L.M., Boutouyrie P., Cockcroft J.R., McEniery C.M., Protogerou A.D. et al. (2009). Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: Experts' opinion and review of the data. *Hypertension* **54**:375–383.

Benetos A., Waeber B., Izzo J., Mitchell G., Resnick L., Asmar R., Safar M. (2002). Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens.* **15**: 1101–1108.

Betts, J. Gordon (2013). Anatomy & physiology. pp. 787–846. ISBN 1-938168-13-5. Retrieved 11 August 2014.

Boutouyrie P., Vermeersch S.J. (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: Establishing normal and reference values. *Eur Heart J* **31**:2338–2350.

Bronzino, J. D. (1995). The biomedical engineering handbook. Boca Raton, CRC Press : IEEE Press.

Catanho M., Sinha M. and Vijayan V. (2013). Model of Aortic Blood Flow Using the Windkessel Effect. Accessed April 13.

Cole R.T., Lucas C.L., Cascio W.E., Johnson T.A. (2005). A LabVIEW model incorporating an open-loop arterial impedance and a closed-loop circulatory system. *Ann Biomed Eng* **33**:1555–73.

Csiszar A., Wang M., Lakatta E.G., Ungvari Z. (2008). Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB. *J Appl Physiol.* **105**(4):1333–1341.

Danielsen M. (1998). Modeling of feedback mechanisms which control the heart function in a view to an implementation in cardiovascular models. Ph.D. thesis , *Roskilde Universitet* , Roskilde . Tekster fra IMFUFA , no. 358

De fares J., Hara H., Osbom J. and McLeod J. (1963). Theoretical analysis and computer simulation of the circulation with special referentoce the starling properties of the ventricle. *Circulatory Analog Computers* p. 91.

Ducas J., Schick U., Girling L. and Prewitt R. (1985). Effects of reduced resistive afterload on left ventricular pressure volume relationship. *American Journal Of Physiology* **248**: H163-H169.

Franklin S.S., Gustin W., Wong N.D., Larson M.G., Weber M.A., Kannel W.B., et al. (1997). Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure : The Framingham Heart Study. *Circulation* **96**: 308–315.

Ganau A., Saba P.S., Roman M.J., de Simone G., Realdi G., Devereux R.B. (1995). Ageing induces left ventricular concentric remodelling in normotensive subjects. *J Hypertens* **13**: 1818–22.

Grossman W., Jones D., McLaurin L.P. (1975). Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* **56**: 56–64.

Guyton A.C., Coleman T.G., et al. (1984). Some problems and solutions for modeling overall cardiovascular regulation. *Mathematical Biosciences* **72**(2): 141-155.

Hall J. (2011). Guyton and Hall textbook of medical physiology (12th ed.). *Philadelphia, Pa.:* Saunders/Elsevier. ISBN 978-1-4160-4574-8.

Hickson S.S., Butlin M., Graves M., Taviani V., Avolio A.P., McEniery C.M., et al. (2010). The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging* **3**: 1247–1255.

Hlavac M. (2004). Windkessel Model Analysis in MATLAB. Doctorate, *Brno University of Technology*, Prague, Czech Republic.

Hunter W. (1989). End-systolic pressure as a balance between opposing effects of ejection. *Circulation Research* **64**: 265-275.

Hunter W., Janicki J., Weber K. and Noordergraaf A. (1983). Systolic mechanical properties of the left ventricle. *Circulation Research* **52**: 319-327.

John L.R. (2004). Forward electrical transmission line model of the human arterial system. *Med Biol Eng Comput.* **42** (3) :312-21.

Khouri M.G., Maurer M.S., El-Khoury Rumbarger L (2005). Assessment of age-related changes in left ventricular structure and function by freehand three-dimensional echocardiography. *Am J Geriatr Cardiol.* **14**(3):118–125.

Lakatta E., Mitchell J., Pomerance A. (1987). Human aging changes in structure and function. *JAm Coll Cardiol.* **10**:42A-47A.

Lakatta E.G., Levy D. (2003). Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation.* **107**(1):139–146. [PubMed: 12515756]

Lambermont B., et.al. (1997). Comparison between Three- and Four-Element Windkessel Models to Characterize Vascular Properties of Pulmonary Circulation. *Arch. Physiol. and Biochem* **105** 625-632.

Maksuti E., Westerhof N., Westerhof B., Broome M., Stergiopoulos N. (2015). Cardiac and arterial contribution to blood pressure changes with age. *Artery Research*, Volume **12**, 22.

McEniery C.M., Yasmin, Hall IR, Qasem A., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R. (2005). Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* **46**:1753-1760.

Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J., et al. (2004). Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* **43**(6):1239–1245.

Mulier J.P. (1994). Ventricular pressure as a function of volume and flow, PhD thesis, *University of Leuven*.

Mynard J.P., Davidson M.R., Penny D.J., Smolich J.J. (2012). A simple, versatile valve model for use in lumped parameter and one-dimensional cardiovascular models. *Int j numer method biomed eng* **28**: 626–641.

Nagai Y., Metter E., Earley C., Kemper M. (1998). Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.*

Najjar S., Scuteri A., Shetty V., et al. (2008). Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol.* **51**(14):1377.

Olivetti G., Melissari M., Capasso J.M., Anversa P. (1991). Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res.* **68**(6):1560–1568.

Ottesen J. (1997a). Modelling the baroreflex-feedback mechanism with timedelay, *Journal of Mathematical Biology* **36**: 41-63.

Otto F. (1899). Die Grundform des arteriellen Pulses. *Zeitung für Biologie* 37: 483-586.

Palladino J., Mulier J. and Noordergraaf A. (1998). The changing views of the heart through the centuries. in M. Danielsen and J. Ottesen (eds), *Mathematical Modeling in Medicine*, Roskilde University Press, in press.

Phillips C. (2011). A simple lumped parameter model of the cardiovascular system. PhD thesis, Colorado State University Fort Collins, Colorado.

Porter P., Ryan W., Melbin J. and Noordergraaf A. (1982). Features of compliance pumping, *IEEE Frontiers of Engineering in Health Care* 176-180.

Rakusan K., Blahitka J. (1974). Cardiac output distribution in rats measured by injection of radioactive microspheres via cardiac puncture. *Can J Physiol Pharmacol.* **52**(2):230–235.

Rideout V. (1991). Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems. *Medical Physics Publishing*.

Reymond P, Merenda F, Perren F, Rüfenacht D., Stergiopoulos N. (2009). Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* **297**(1): H208-22.

Rhoades R.A., Rhoades R., Bell D.R. (2013). Medical Physiology, Principles for Clinical Medicine. 4th edition. Philadelphia, Pa, USA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Sareen P., Saxena K., Sareen B., & Taneja B. (2012). Comparison of arm and calf blood pressure. *Indian Journal of Anaesthesia* **56**(1), 83–85. <http://doi.org/10.4103/0019-5049.93354>

Schulman S.P., Lakatta E.G., Fleg J.L., et al. (1992). Age-related decline in left ventricular filling at rest and exercise. *Am J Physiol.* **263**(6 Pt 2):H1932–8.

Schwarz M., Nguyen M.P., Kiencke U., Heilmann C., Klemm R., Busch H. (2008). Integration of the circle of Willis into Avolio's model of the arterial haemodynamics. *BioMED '08 Proceedings of the Sixth IASTED International Conference on Biomedical Engineering* Pages 193-198.

Segers P., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., Vermeersch S.J., De Bacquer D., Van Bortel L.M., et al. (2007). Noninvasive (input) impedance, pulse wave velocity, and wave reflection in healthy middle-aged men and women. *Hypertension* **49**: 1248–55.

- Segers P., Stergiopoulos N., Schreuder J.J., Westerhof B.E., Westerhof N. (2000).** Left ventricular wall stress normalization in chronic pressure-overloaded heart: a mathematical model study. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* **279**: H1120–1127.
- Segers P., Stergiopoulos N., Westerhof N. (2000).** Quantification of the contribution of cardiac and arterial remodelling to hypertension. *Hypertension* **36**: 760–5.
- Snyder M. and Rideout V. (1969).** Computer simulation studies of the venous circulation. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* **16**: 325-334.
- Stergiopoulos N., Young D.F., Rogge T.R., (1992).** Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenosis. *J. Biomechanics* **25**, pp. 1477 – 1488.
- Stergiopoulos N., Meister J.J., Westerhof N. (1994).** Simple and accurate way for estimating total and segmental arterial compliance: the pulse pressure method. *Ann Biomed Eng.* **22**(4): 392-7.
- Stergiopoulos N., Meister J.J., Westerhof N. (1996).** Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. *Am J Physiol* **270**: H2050–9
- Stergiopoulos N., Westerhof B.E., Westerhof N. (1999).** Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *Am J Physiol* **276**: H81–88
- Strait J.B., Lakatta E.G. (2012).** Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin* **8**:143-164.
- Sud V.K. and Sekhon g. S. (1990).** Steady flow of a viscous fluid through a network of tubes with applications to the human arterial system. *Journal of Biomechanics* **23**(6): 513-27
- Sud V.K., Srinivasan R., Charles J.B., Bungo M.W. (1993).** Effects of lower-body negative pressure on blood flow with applications to the human cardiovascular system. *Med Biol Eng Comput.* **31**(6): 569-75.
- Suga H. (1969).** Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various end-diastolic volume, *Japan Heart Journal* **10**: 509-515.
- Suga H. (1970).** Time course of left ventricular pressure-volume relationship under various extents of aortic occlusion, *Japan Heart Journal* **11**: 373-378.
- Suga H. and Sagawa K. (1972).** Mathematical interrelationship between instantaneous ventricular pressure-volume ratio and myocardial force-velocity relation. *Annals of Biomedical Engineering* **1**: 160-181.
- Suga H., Sagawa H. and Shoukas A. (1973).** Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circulation Research* **32**: 314-322.

Tam C.K.W. (1995). Computational aeroacoustics-Issues and methods. *AIAA JOURNAL* **33**, No. 10, October 1995

Tam C.K.W. and Hao Shen (1993). Direct Computation of Nonlinear Acoustic Pulses Using High-Order Finite Difference Schemes. *AIAA JOURNAL* **33**, No. 10, October 1993

Thomas S., Rich M. (2007). Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in the Elderly. *Heart Failure Clinics*. **3**(4):381–387. [PubMed: 17905375]

Toy S.M., Melbin J. and Noordergraaf A. (1985). Reduced models of arterial system, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Communication* **32**: 174-177.

Tschudi MR, Barton M, Bersinger NA, et al. (1996). Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery. *J Clin Invest*. **98**(4):899–905.

Ursino M. (1998). Modelling the interaction among several mechanism in the short-term arterial pressure control. in M. Danielsen and J. Ottesen (eds), *Mathematical Modelling in Medicine, Roskilde University Press, Denmark*

Vaartjes S. and Herman B. (1987). Left ventricular internal resistance and unloaded ejection flow assessed from pressure-flow relations: A flow-clamp study on isolated rabbit hearts, *Circulation Research* **60**: 727-737.

Vander A.J., Sherman J.H., et al. (2001). Human physiology : the mechanisms of body function. *Boston, McGraw-Hill*.

Vardoulis O., Papaioannou T.G., Stergiopoulos N. (2012). On the estimation of total arterial compliance from aortic pulse wave velocity. *Ann Biomed Eng* **40**: 2619–26.

Warner H. (1959). The use of an analog computer for analysis of control mechanisms in the circulation. *Proceeding IRE47*: 1913-1916.

Webb R.C., Inscho E.W. (2005). Age-related changes in the cardiovascular system, in: *Clinical Hypertension and Vascular Diseases: Hypertension in the Elderly. Humana Press Inc., Toyowa, NJ, USA*, pp. 11–21.

Westerhof N., Elzinga G., Sipkema P. (1971). An artificial arterial system for pumping hearts. *J Appl Physiol* **31**: 776–781

Westerhof N., Lankhaar J.W., Westerhof B.E. (2009). The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput* **47**: 131-141

Westerhof N. and Stergiopoulos N. (1998). Models of the arterial tree, in M. Danielsen and J. Ottesen (eds), *Mathematical Modeling in Medicine. Roskilde University Press, in press*.

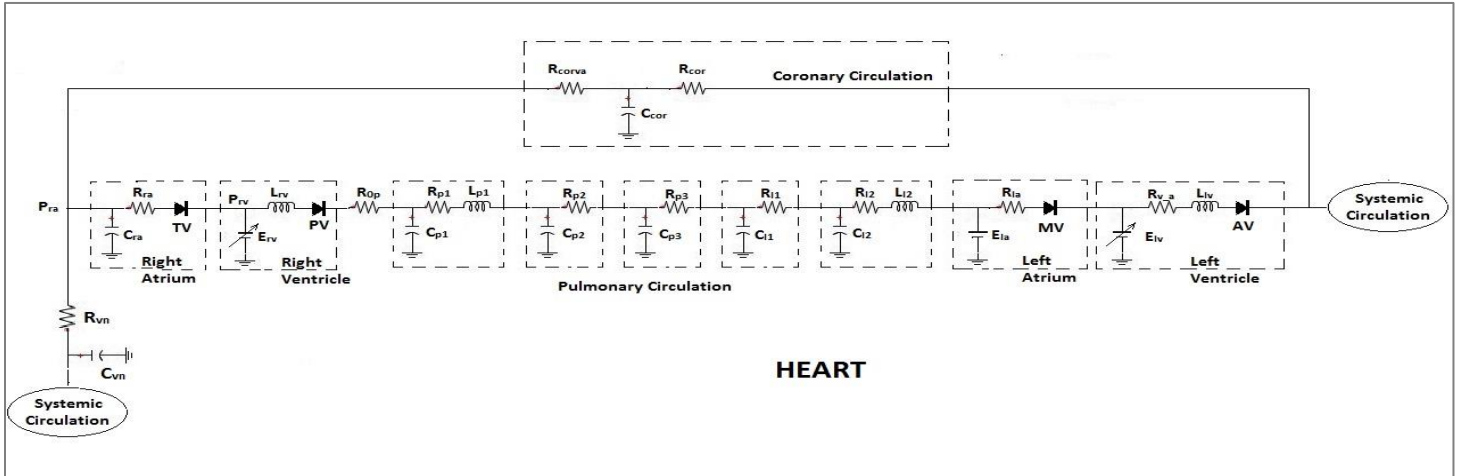
Zamir M. (2005). The physics of Coronary Blood Flow. *Springer Publishing*.

Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. (2005). Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **25**(5):932–943. [PubMed: 15731494]

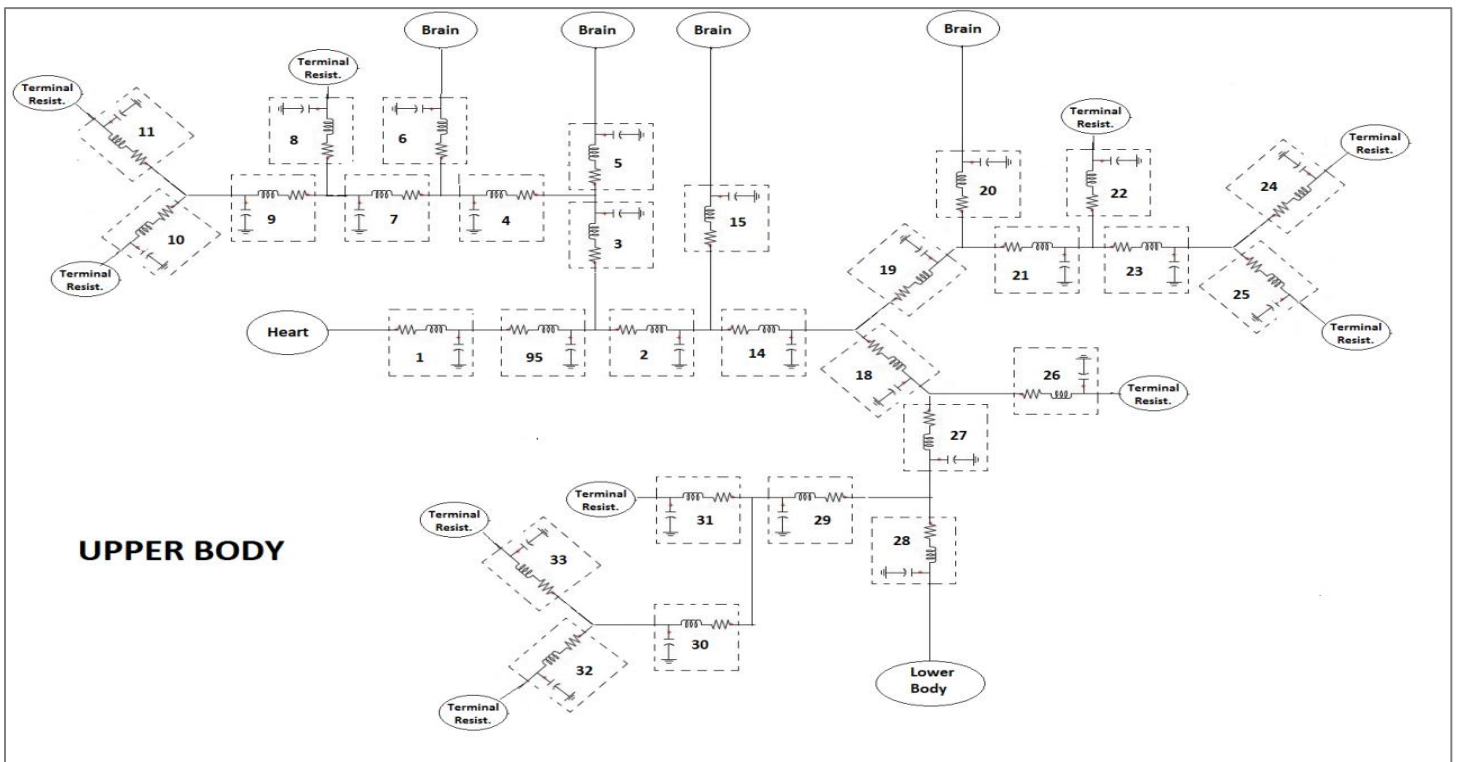
Τσαγγάρης Σ. (2004). Βιορευστομηχανική και Βιοϊατρική Τεχνολογία, *Πανεπιστημιακές Παραδόσεις, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, σελ. 22-25*

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

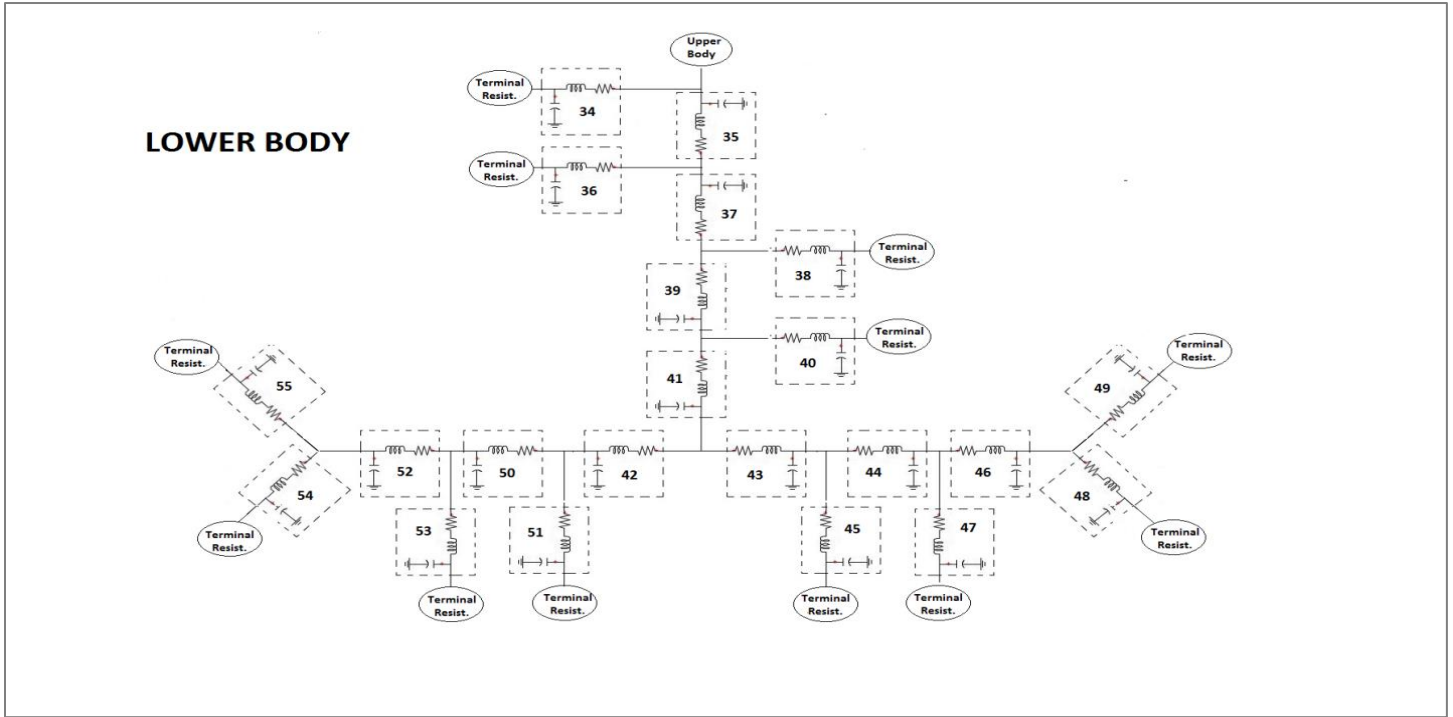
Γραφική Απεικόνιση του Πλήρους Μοντέλου Μηδενικής Τάξης



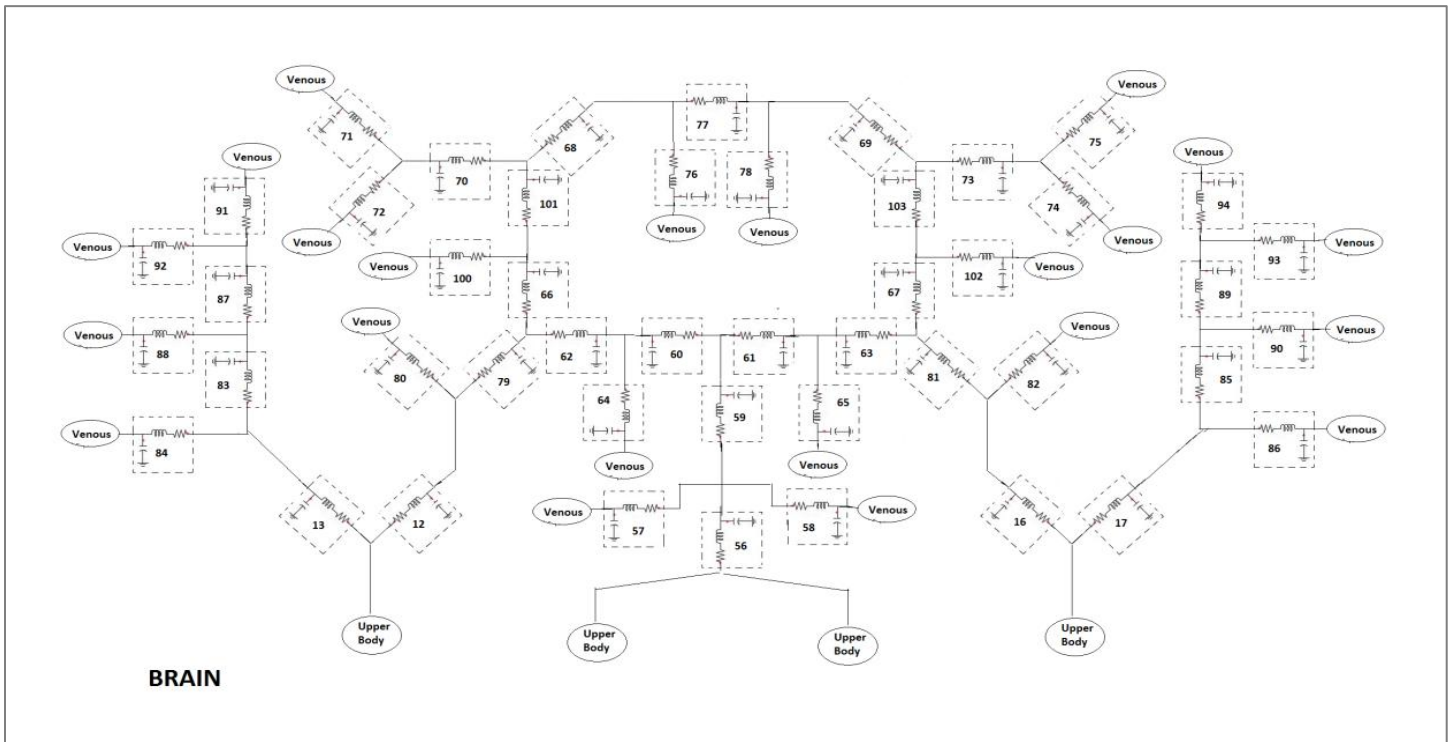
Σχήμα Π-1. Το Ηλεκτρικό Μοντέλο της Καρδιάς.



Σχήμα Π-2. Το Ηλεκτρικό Μοντέλο του άνω σώματος.



Σχήμα Π-3. Το ηλεκτρικό μοντέλο του κάτω σώματος.



Σχήμα Π-4. Το ηλεκτρικό μοντέλο του εγκεφάλου.