

Modellering
af
Det Cardiovaskulære System
med
Neural Puls kontrol

Projektrapport udarbejdet af:

Stefan Frello

Runa Ulsøe Johansen

Michael Poul Curt Hansen

Klaus Dahl Jensen

Vejleder:

Viggo Andreasen

TEKSTER fra

1/2 m. 1/2

IMFUFA

ROSKILDE UNIVERSITETSCENTER
INSTITUT FOR STUDIET AF MATEMATIK OG FYSIK SAMT DERES
FUNKTIONER I UNDERVISNING, FORSKNING OG ANVENDELSER

IMFUFA, Roskilde Universitetscenter, Postbox 260, 4000 Roskilde

Modellering af Det Cardiovasculære System med Neural Puls kontrol

Af: Klaus Dahl Jensen, Michael Curt Hansen, Runa Ulsøe Johansen og Stefan Frello. Vejleder: Viggo Andreasen.

IMFUFA tekst nr. 281/94, RUC. 72 sider. ISSN 0106-6242

Abstract

Der opstilles en global, ikke-pulsativ, dynamisk model af menneskets cardiovaskulære system (Hjerte-kar kredsløb), med udgangspunkt i en nypubliceret model af Kappel og Peer.

Såvel dynamikken i systemet som den neurale styring af pulsen modelleres med et sæt sædvanlige, 1'ste ordens differentiaalligninger. For den del af det cardiovaskulære system der ikke antages at være neuralt reguleret, opstilles ligningerne ud fra simple fysiske lovmæssigheder samt fysiologisk empiri.

Som udgangspunkt for modelleringen af pulsstyringen antages en direkte kobling mellem nervesystemets respons på en øget arbejdsbelastning af organismen og ændringer i pulsen, hvorfor ligningen for pulsstyringen opstilles på baggrund af en modellering af det sympatiske og parasympatiske nervesystems aktivitetsniveau (toning).

Ud fra modellen foretages en computersimulering af et forsøg, hvor en person fra en stabil hviletilstand påbegynder arbejde med en effekt på 50 W, og fortsætter arbejdet til et stykke tid efter, at en ny stabil tilstand har indstillet sig. Modellens evne til at beskrive ændringer i puls og blodtryk vurderes ud fra sammenligning af simuleringresultaterne med forsøgsresultater samt med Kappel og Peers model.

Vi finder på baggrund heraf at modellen giver en rimeligt fornuftig beskrivelse af det cardiovaskulære systems respons på overgang fra hvile til en begrænset arbejdsbelastning.

Indhold

1	Indledning	5
2	Det cardiovaskulære systems opbygning og funktion	8
2.1	Systemets opbygning	8
2.2	Hjertets pumpefunktion	9
2.3	Blodkarrene	11
2.4	Reguleringen af det cardiovaskulære system	13
2.4.1	Den automatiske regulering	14
2.4.2	Den neurale kontrol	15
3	Cardiovaskulære modeller	18
3.1	Indledende overvejelser	18
3.2	Modellernes ligninger	19
3.3	Opstilling af model	20
3.3.1	Simpel global model	21
3.3.2	Model udvidet med kontrolfunktioner	24
3.4	Kritik af de hidtil opstillede ligninger	29

4	Modellering af pulsstyringen	32
4.1	Udgangspunkt for modelleringen	32
4.1.1	Nervesystemets styring af pulsen	33
4.1.2	Principper for modellering af pulsstyringen	33
4.2	Modellering af neural aktivitet	34
4.3	Modellering af pulsen på basis af det neurale aktivitetsniveau	37
4.4	Vurdering af modelleringen	40
4.4.1	Overordnede egenskaber ved den afledede af pulsen . .	40
4.4.2	Stabilitet af systemets ligevægtpunkter efter indførelse af pulsstyring	41
4.5	Kappel og Peers indirekte modellering af pulsstyringen	42
5	Parameterfastlæggelse og modelsimulering	44
5.1	Samlet oversigt over modellen	44
5.2	Løsning af ligningssystemet	46
5.2.1	Newton-Raphson iteration	47
5.2.2	Runge-Kutta algoritmen	49
5.2.3	Algoritme til parameterestimering	50
5.2.4	Resumé	52
5.3	Simulering	52
5.3.1	Kappel og Peers simulering	53
5.3.2	Simulering med vor model	55

6	Diskussion og konklusion	60
6.1	Behovet for empiriske data	60
6.2	Modelvurdering udfra simuleringerne	62
6.2.1	Anvendeligheden af modellen	65
6.3	Afsluttende konklusion	65
6.4	Afsluttende konklusion	66
7	APPENDIX	66
7.1	Teori om stabilitet.	66
7.2	Videre modelovervejelser omkring indførelse af pulsstyring.	67

Vi takker følgende personer for hjælp til projektets gennemførelse:

Viggo Andreasen for engageret vejledning.

Per Føge Jensen for mange gode forklaringer og inspirerende kommentarer.

Martin Skielbo for inspirerende kommentarer og levering af operationsdata.

F. Kappel og R.O. Peer for levering af simuleringsdata.

1 Indledning

Nærværende projektrapport er udarbejdet af fire matematikstuderende på RUC, Stefan Frello, Michael P.C Hansen, Runa Ulsøe Johansen og Klaus D. Jensen, under vejledning af Viggo Andreassen, i forbindelse med gennemførelsen af matematikuddannelsens "praksisprojekt". Projektets formål er opstilling af en matematisk model af det menneskelige *cardiovaskulære system*, (CVS), (i almindelighed benævnt hjerte-kar kredsløbet).

Baggrunden for projektet er følgende: På Herlev sygehus har der igennem nogen tid været anvendt en anæstesisimulator til praksisundervisning af anæstesilæger og -sygeplejersker. Undervisningen foregår på en normalt udstyret operationsstue, hvor "patientens" reaktioner på forskellige indgreb simuleres af en computer udstyret med en matematisk model samt en databank; reaktionerne optræder naturtro på operationsstuens overvågningsudstyr i form af grafiske udlæsninger af puls, blodtryk mv.

En af personerne bag denne simulator er Per Føge Jensen, som er anæstesilæge på Herlev Sygehus og desuden leder af undervisningen. Han samarbejder i øjeblikket med IMFUFA, RUC (bl.a. Stig Andur Pedersen, der har været med til at udvikle den pt. brugte model, Viggo Andreassen m.fl.).

Som en af sine centrale komponenter inkluderer den omtalte simulator en matematisk model af det *cardiovaskulære system*, hvori reguleringen af hjerterytmen (puls) imidlertid foregår på en måde som, ifølge Viggo Andreassen og Per Føge, ikke er klart fysiologisk begrundet, og som sådan kunne trænge til en forbedring. En anden tilsyneladende mangel ved modellen er, at den kun inkluderer den *systemiske* del af det *cardiovaskulære system* (det vil sige den del af kredsløbet som fører blod, og dermed ilt, ud til kroppens forskellige vævsafsnit) mens den *pulmonære* del, (den del af kredsløbet som pumper blodet ud til lungerne for iltning, og derefter tilbage til hjertet) er udeladt. Vort projekt centrerer sig hovedsagelig omkring det første — og efter vores mening væsentligste — af disse to kritikpunkter, nemlig modelleringen af pulsen.

Vi har i den forbindelse studeret forskellige modeller af det *cardiovaskulære system*, og blev ret hurtigt i forløbet opmærksomme på en model, som fornylig (sommeren 1993) blev publiceret af østrigerne F. Kappel og R. Peer (fremover benævnt KP-modellen), som giver en ret detaljeret beskrivelse af det *cardiovaskulære systems* fysiske dynamik, og desuden inkluderer både den *systemiske* og den *pulmonære* del. Selve styringen af pulsen er imidlertid indirekte beskrevet ved hjælp af et kontroloptimeringskriterium. KP-modellen er tilsyneladende, jvf Kappel og Peers artikel, i stand til at levere en naturtro simulering af det *cardiovaskulære systems* respons på en

begrænset arbejdsbelastning (i artiklen er redegjort for en simulering med en arbejdsbelastning på 50 Watt) med hensyn til de dermed følgende ændringer, både af pulsen og af blodtrykket i det kardiovaskulære systems forskellige afsnit.

For at få et indtryk af hvilke muligheder der kunne være for at arbejde videre på at kombinere ideerne i KP-modellen med en dynamisk modellering af organismens regulering af pulsen fremlagde vi i semestrets begyndelse modellen for en kreds af læger, ingeniører og matematikere med tilknytning til Herlev Sygehus samt lærere og studerende på RUC. Reaktionen ved denne lejlighed var positiv — blandt andet fremgik det, for os noget overraskende, at organismens respons på arbejdsbelastninger minder ganske meget om de reaktioner som følger et kirurgisk indgreb: øget puls og deraf følgende øget arterielt blodtryk.

På baggrund heraf, foruden senere diskussioner med Per Føge Jensen og andre samt litteraturstudier, har vi valgt at modellere styringen af pulsen på basis af det autonome nervesystems respons på signaler fra de receptorer (baroreceptorer) som registrerer trykket i de systemiske arterier.

Ud fra det ovenstående opstiller vi denne problemformulering for projektet:

Er det muligt, med udgangspunkt i en realistisk opbygget fysisk, dynamisk model af det kardiovaskulære system, at beskrive nervesystemets kontrol af pulsen med et sæt sædvanlige differentiaalligninger (SDL), på en sådan måde, at de enkelte ligninger afspejler den fysiologiske viden man har, samtidig med at en computersimulering ud fra modellen giver en realistisk beskrivelse af det kardiovaskulære system?

Ved et nærmere studium viser det sig at neurale kontrolmekanismer generelt er overordentlig komplicerede grundet mange, samtidigt virkende faktorer. Kvantitative lovmæssigheder, for eksempel med hensyn til vævenes respons på nerveimpulser, er derfor så godt som umulige at fastlægge på et rent teoretisk grundlag. Endvidere er eksperimenter som alternativt kunne være egnede til at fremskaffe en empirisk viden desangående vanskelige at udføre uden risiko for forsøgspersonen; blot nogenlunde exakte kvantitative formuleringer af sådanne lovmæssigheder er følgelig vanskelige at opspore i den tilgængelige faglitteratur. Vi er derfor henvist til at anvende den, omend begrænsede, kvalitative empiriske viden om disse reaktioner, som man har opnået ved hjælp af dyreforsøg, og så vidt muligt konstruere vores model på det således givne grundlag.

En del af udbyttet af dette projektarbejde kan således, ud over en model som

giver en rimelig beskrivelse af virkeligheden også være at klarlægge behovet for kvantitative, eksperimentelle data med henblik på en eventuel, fremtidig videreudvikling af modellen.

Rapporten er opbygget således:

I kapitel 2 gennemgås den fysiologiske baggrundsteori om det cardiovaskulære system som vi finder nødvendig for modelopstillingen, herunder kredsløbets opbygning og dets neurale styring. I kapitel 3 gennemgås den del af kredsløbsmodellen som ikke indbefatter nervesystemets respons og puls-kontrollen; disse behandles for sig i kapitel 4. Diskussion og konklusion forefindes i kapitel 5.

2 Det cardiovaskulære systems opbygning og funktion

I dette kapitel gennemgås hovedtræk af den fysiologiske teori som ligger til grund for modelopstillingen i de følgende kapitler. Dette indbefatter kredsløbets opbygning og funktion, den neurale (det vil sige nervestyrede) regulering samt andre relevante kontrolmekanismer. Nedenfor følger først et kortfattet overblik over systemet som helhed. I de følgende afsnit gennemgås mere detaljeret hjertets funktion, de forskellige typer af blodkar samt systemets kontrolmekanismer. Hvor intet andet er nævnt er kilden til oplysningerne: Berne og Levy (1993).

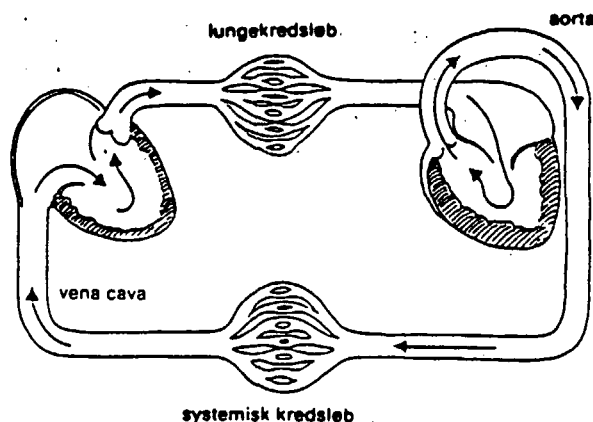
2.1 Systemets opbygning

CVS har hovedsagelig til formål at varetage transporten af ilt og næringsstoffer, fra henholdsvis lungerne og fordøjelsessystemet, ud til organismens forskellige dele, samt at bringe de ved forbrænding dannede affaldsstoffer til de dertil indrettede organer: kultveiltten ud til lungerne, de fleste andre affaldsstoffer til nyrerne, hvorfra de kan udskilles fra kroppen. Herudover bringes også forskellige hormoner rundt i kroppen af CVS. Som det sikkert vil være læseren bekendt transporteres alle disse stoffer via blodet.

Her følger først en kortfattet oversigt over CVS, følg evt med på figur 1: For det første har vi hjertet der er systemets pumpe; hjertet har to *ventrikler* (hertekamre) der i princippet fungerer som to separate men synkroniserede pumper der forsyner hver sin del af kredsløbet, som det fremgår af figuren. Fra venstre ventrikel pumpes under *systolen* (ventriklernes synkroniserede kontraktion) iltholdigt blod ud i det *systemiske kredsløb* (kropskredsløbet); blodet pumpes ud i *aorta* (hovedpulsåren) som forgrener sig ud i stadig tyndere blodkar: først til de systemiske *arterier*, siden til *arteriolerne* og endelig til *kapillæerne* der er de fineste og talrigeste blodkar. Fra kapillæerne sker den osmotiske udveksling mellem blodet og vævets celler af de omtalte nærings- og affaldsstoffer samt ilt.

Kapillæerne løber sammen i *venolerne* der igen samler sig i *venerne* og endelig i *vena cava* (den store hulvene), hvorfra det nu afiltede blod under *diastolen* (hjertets afslapningsfase) løber ind i højre *atrium* (hjerterforkammer); herfra pumpes blodet ind i højre ventrikel og videre ud i det *pulmonære kredsløb* (lungekredsløbet), som strukturelt er opbygget på samme måde som det systemiske kredsløb. Fra de pulmonære arterier og arterioler

strømmer blodet gennem lungekapillærene hvor det udskiller den ophobede kuldioxid og optager ilt fra indåndingsluften. Herfra løber det, via det pulmonære venesystem ind i venstre atrium og derfra endelig tilbage til venstre ventrikel.



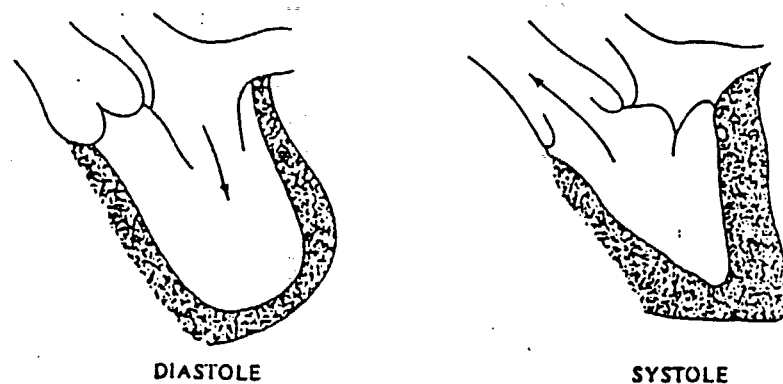
Figur 1: Den principielle opdeling i systemisk og pulmonært kredsløb. Kilde: Crone 1990

2.2 Hjertets pumpefunktion

En pumpe er pr. definition en indretning som er i stand til at transportere væske fra en region med lavt tryk til en anden region hvor trykket er højere; for blodkredsløbets vedkommende er de to venesystemer lavtryksregioner, mens det høje tryk forefindes i de arterielle systemer.

Som allerede nævnt består hjertet faktisk af to pumper, nemlig venstre og højre ventrikel som forsyner henholdsvis den systemiske og den pulmonære del af kredsløbet; omend der er store kvantitative forskelle mellem de to kredsløb med hensyn til sådanne størrelser som indeholdt blodvolumen, tryk etc., er dynamikken i de to dele af kredsløbet principelt set identisk. De vil derfor i denne generelle fremstilling blive behandlet under et.

Ventriklen er forsynet med en art "ventiler", de to hjerteklapper, som illustreret på figur 2. Under diastolen hvor ventriklen fyldes med venøst blod er aortaklappen lukket således at blodet ikke strømmer tilbage fra arteriesystemet hvor trykket er højt. Under den systoliske kontraktion som presser blodet ud i arteriesystemet lukkes veneklappen, og forhindrer derved at det løber tilbage til venerne. Diastole og systole følger hinanden med rytmiske



Figur 2: Skitse til illustration af hjerteklappernes funktion. Kilde: Crone 1990

intervaller hvis varighed bestemmer *pulsen*, det vil sige hjertets pumpefrekvens; i almindelighed regnes pulsen i enheder af hele hjertecykler pr minut. *Cardiac output* (hjertets pumpeeffekt), defineret som den blodmængde der pumpes gennem ventriklen pr tidsenhed (som enhed benyttes i almindelighed liter pr minut), er i høj grad bestemt af pulsen. Der er imidlertid ingen helt fast sammenhæng mellem disse to størrelser, idet *slagvolumenet* (den udpumpede blodmængde pr hjerteslag) er under indflydelse af flere forskellige forhold.

For det første afhænger slagvolumenet af ventriklens fyldningsgrad, som igen er en funktion af diastolens varighed; muskelfibrene i ventrikelvæggen er nemlig sådan indrettet at de udfører en kraftigere systolisk kontraktion jo mere de strækkes under diastolen, med andre ord: jo større slutdiastolisk volumen, des større slagvolumen. Denne sammenhæng er kendt som *Starlings hjertelov*.

For det andet er der et bidrag til styrken af den systoliske kontraktion, og dermed slagvolumenet, udover denne automatiske regulering, som kaldes ventriklens *kontraktilitet*. Kontraktiliteten er strengt taget en sammenfatning af to forskellige effekter: dels en art pulsinduceret regulering, blandt andet kendt fra dyreforsøg, hvor det for eksempel er påvist at en isoleret ventrikelmuskelfiber som kunstigt stimuleres til at kontrahere med rytmiske intervaller, øger kontraktionsstyrken med øget "puls"; dels er ventrikelkontraktionen underlagt direkte, delvis kontrol af det autonome nervesystem (dvs den del af nervesystemet som ikke er under viljens kontrol). Ventriklens kontraktilitet er således defineret som den indflydelse på styrken af den systoliske kontraktion, der ikke skyldes den automatiske regulering, beskrevet

vet ved Starlings lov.

Som karakteristiske talstørrelser for hjertets pumpeeffekt anføres i *Chr.Crone et.al 1990, s.252* for en person i hvile: puls 72 slag/min, slutdiastolisk volumen 145 ml og slutsystolisk volumen 75 ml resulterende i et slagvolumen på 70 ml fra hver ventrikel. Dette giver et cardiac output på ca 5 l/min. For en person under maksimalt arbejde er de tilsvarende tal: puls 180 slag/min, slutdiastolisk volumen 180 ml, slutsystolisk volumen 40 ml, alt i alt resulterende i slagvolumen og cardiac output på henholdsvis 140 ml og 25 l/min.

I dette eksempel fås altså en femdobling af cardiac output skønt pulsen kun øges med en faktor 2,5 fra hvile til arbejde. De benyttede tal skulle angiveligt være typiske for en veltrænet person.

2.3 Blodkarrene

Som fundamentale størrelser til at karakterisere de fysiske forhold i en given, afgrænset del af karsystemet (indenfor hvilken der er et tilnærmelsesvis homogent blodtryk) betragter vi dels det indeholdte blodvolumen, dels det herskende tryk i denne blodmængde. Som en bekvem approximation antager vi at der er en lineær sammenhæng mellem tryk og volumen:

$$cP = V - V_{død}$$

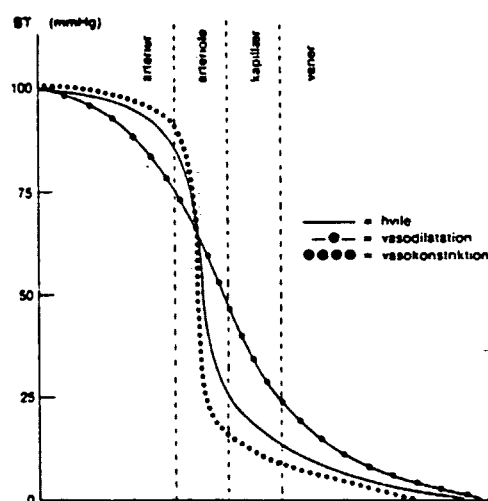
hvor $V_{død}$ angiver blodkarrenes "dødvolumen", dvs det indeholdte volumen når blodtrykket er lig med det atmosfæriske tryk, og hvor konstanten c bliver et mål for karvæggens såkaldte *compliance*. Ordret oversat betyder udtrykket 'eftergiveness', men man skal i denne sammenhæng være opmærksom på at c , som måles i liter/mm Hg, udover af karvæggens lokale elasticitet, også afhænger af størrelsen af det pågældende karafsnit. Også den modstand som modarbejder blodflowet forskellige steder i systemet er en fysisk størrelse af umiddelbar relevans for beskrivelsen af dynamikken i CVS.

Det forholder sig sådan at disse størrelser - tryk, volumen, compliance og modstand - er meget ujævnt fordelt på systemets forskellige afsnit, og de kan som sådan danne grundlag for en opdeling som er et anvendeligt udgangspunkt for modelleringen af systemet.

I de systemiske arterier forekommer de højeste blodtryk i systemet. Modstanden i arterierne er lille på grund af deres store indre diameter (ca 2 cm

for aorta, og gradvist aftagende ud i forgreningerne) og trykfaldet fra venstre ventrikel ud til arteriolerne som følge deraf forholdsvis ubetydeligt. En typisk størrelse af det systemiske arterielle blodtryk midlet over et pulsslag er ifølge Chr.Crone et.al 1990, s.224 (hvorfra også de følgende talstørrelser er hentet hvor intet andet er angivet) 100 mm Hg, hvor trykket som overalt fremover i denne tekst angives som differensen mellem absolut tryk og atmosfærisk tryk.

I arteriolerne og kapillærerne som tilsammen med venolerne benævnes den *perifere region* eller blot *periferien* sker det betydeligste trykfald i systemet, som det ses af figur 3. Deres indre diameter er ganske lille, typisk omkring



Figur 3: Diagram over trykfaldet over CVS' forskellige afsnit; i hviletilstand er trykfaldet over arterioleafsnittet ca. 55 mm Hg. Når arteriolevæggene indsnævres ("vasokonstriktion") øges modstanden, således at trykfaldet bliver større – den modsatte effekt opnås når de udvides ("vasodilation"). Kilde: Crone 1990

$10^{-1} mm$ for arterioler og $6 \times 10^{-3} mm$ for kapillærer. Arteriolerens diameter er dog underlagt en vis, begrænset kontrol på grund af den glatte muskulatur i karvæggene, hvilket muliggør en lokal regulering af blodflowet til de forskellige vævsgrupper. Det systemiske kapillærtryk ligger typisk på omkring 20 mm Hg.

Venolernes funktion er at samle blodet fra kapillærerne og føre det videre til venerne. Disse virker både som retur-blodkar til hjertet og som "blod-lager" idet venernes vægge har en, i forhold til resten af systemet, meget

stor compliance – ifølge *Hoppenstaedt & Peskin 1992* ligger den systemiske compliance for arterier og vener omkring henholdsvis 10 og 1750 cc/mm Hg, mens de tilsvarende tal for det pulmonære kredsløb er 6,7 og 400¹ – venerne kan derfor indeholde store mængder blod under lavt tryk.

Alt i alt er der omkring 10 gange så meget blod i det systemiske kredsløb som i det pulmonære, og af den systemiske blodmængde befinder den langt overvejende del sig i venerne. En typisk fordeling af blodvolumen og -tryk er (*Hoppenstaedt & Peskin 1992*):

Systemiske arterier:	$P = 100$	$V = 1,0$
Systemiske vener:	$P = 2$	$V = 3,5$
Pulmonære arterier:	$P = 15$	$V = 0,1$
Pulmonære vener:	$P = 5$	$V = 0,4$

hvor P som sædvanligt angives i mm Hg og V i liter.

Vi kan med udgangspunkt i de beskrevne forhold foretage denne systematiske opdeling af CVS, som er fundamental for modelopstillingen i det følgende kapitel:

1. Hjertet der er systemets pumpe, hvis effekt afhænger af slagdybden og pulsfrekvensen. Cardiac output er givet som produktet af disse to størrelser.
2. Systemiske repektive pulmonære arterier og vener, som ikke yder nogen betydelig modstand mod blodflowet. Disse er derfor med tilnærmelse karakteriserede alene ved deres tryk, volumen og compliance.
3. Periferien, hvis indeholdte blodvolumen er forholdsvis ubetydeligt. Her findes til gengæld den overvejende del af systemets samlede modstand.

2.4 Reguleringen af det cardiovaskulære system

CVS' primære opgave er at sikre en passende forsyning af ilt og næring til de forskellige vævsafsnit samt at skaffe diverse affaldsstoffer af vejen, alt sammen på en sådan måde at systemet ikke overbelastes feks ved et unødigt højt arterielt blodtryk eller en alt for høj puls.

Varetagelsen af disse opgaver nødvendiggør en stadig regulering af systemet, således at dets funktion hele tiden er tilpasset til at imødegå, ikke blot ydre

¹Tallene har vi selv beregnet på grundlag af angivne værdier af tryk og volumen.

omstændigheder, som f.eks. omskiftelige temperaturer og andre faktorer som direkte påvirker organismen, men også en mængde af "indre forhold" såsom skiftende belastninger af muskler, fordøjelsesorganer, lunger, CVS etc.

De kontrolmekanismer som varetager reguleringen kan, meget groft, inddeles i to grupper: den første af disse grupper omfatter *automatisk regulering*, det vil sige reflekser der udløses spontant som respons på en eller anden påvirkning; den anden gruppe er den *neurale regulering* som omfatter mekanismer hvis aktivering (eller deaktivering) er afhængig af impulser fra nervesystemet.

Det skal pointeres at den indførte skelnen refererer til *arten* af reguleringen, ikke til dens effekt; det er nemlig sådan at nogle af de regulerbare størrelser der har indflydelse på CVS, i forskellige situationer kan være underkastet såvel automatisk som neural kontrol. Det gælder f.eks. kontraktilitet og perifer modstand (det vil sige modstanden i arterierne).

2.4.1 Den automatiske regulering

Et par af de effekter som falder ind under gruppen af automatiske, regulerende reflekser har vi allerede omtalt i det foregående.

Den første af disse er Starlings hjertelov, altså den egenskab ved muskulaturen i ventrikelvæggene der øger den systoliske kontraktion, jo mere ventriklen fyldes under diastolen. Eftersom diastolens varighed, og dermed fyldningsgraden, mindskes stærkt med øget puls (se *Chr. Crone et al 1990, s.252*) medvirker dette forhold til at stabilisere hele systemet, idet en ændring af pulsen derved får en begrænset indvirkning på cardiac output. En stabiliserende effekt følger også af at slagvolumenet, grundet Starlings lov, øges med venetrykket, hvorved der flyttes mere blod over i arteriesystemet.

En anden automatisk refleks som vi har omtalt er pulsfrekvensens direkte indvirkning på kontraktiliteten. Denne effekt, der virker modsat Starlings lov, er hos *Kappel & Peer, 1993* omtalt som *Bowditch-effekten*.

Den sidste regulerende effekt der skal omtales her er den metabolske regulering af modstanden i arterierne. Som omtalt i afsnit 2.3 har disse blodkar muskuløse vægge, således at modstanden kan øges/mindskes ved kontraktion/afslapning af denne muskulatur som vist på figur 3. Det er ved forsøg påvist at modstanden falder med øget metabolisme i det pågældende væv. Mekanismen er ukendt, men det antages at reguleringen skyldes koncentrationen af et eller andet stof i vævet. Denne effekt vil fremover blive omtalt som *autoregulering*.

2.4.2 Den neurale kontrol

I modsætning til de automatiske reguleringsmekanismer som reagerer spontant på visse lokale stimuli, står den neurale kontrol der til en vis grad kan opfattes som systemets koordinerede respons på organismens tilstand, eftersom de centre i hjernen som via nerveimpulser regulerer forskellige dele af CVS, selv modtager signaler fra mange steder i organismen.

Som et eksempel på hensigtsmæssigheden af at have to slags kontrolsystemer kan nævnes kontrollen af pulsfrekvensen overfor autoreguleringen, omtalt i afsnit 2.4.1. Den omtalte autoregulering kontrollerer det lokale blodflow, således at lokale muskelgrupper eller organer kan få tilgodeset deres skiftende behov; efter indtagelse af et måltid er der f.eks. brug for et kraftigt flow til og fra fordøjelsesorganerne.

Mindre heldigt ville det imidlertid være hvis hjertets pumpe-refleks var reguleret lokalt, da hjertets opgave netop er at sikre en tilstrækkelig blodforsyning til hele organismen.

Den neurale kontrol af CVS foregår via det autonome nervesystem. Neuronerne (nervebanerne) i det autonome nervesystem deles i *parasympatiske* neuroner, hvis impulser har hæmmende/bremsende effekt, og *sympatiske* neuroner, hvis impulser har stimulerende/forstærkende effekt. Der findes flere centre i hjernen som medvirker til reguleringen af det kardiovaskulære system. Da det vil blive for omfattende og i denne modelsammenhæng desuden overflodigt at give en indgående beskrivelse af disse, vil vi behandle dem under et, og benævne dem: Det Kardiovaskulære Control Center (herefter: CCC).

Signalerne fra CCC går både gennem sympatiske og parasympatiske neuroner; systemet virker ved at nerveimpulser fra forskellige steder i kroppen sørger for at information om vigtige tilstandsparametre såsom blodtryk, koncentration af forskellige stoffer etc. registreres i CCC. Den koordinerede respons fra CCC består i impulser til de forskellige dele af det kardiovaskulære system, som reagerer herpå ved eksempelvis at ændre puls eller kontraktilitet.

De nerveimpulser som regulerer pulsslaget opfanges i *sinusknuden*; herfra udgår de signaler til resten af hjertet som aktiverer pumpe-refleksen. Sinusknudens egenfrekvens er ca. 100 slag/ minut, denne egenfrekvens er underkastet modifikation af impulser fra sympatiske og parasympatiske neuroner, afhængigt af organismens øjeblikkelige behov.

De receptorer der formidler oplysninger om tilstanden i organismens forskellige vævsafsnit til CCC, deles i to hovedgrupper nemlig *baroreceptorer* og *kemoreceptorer*; de sidstnævnte spiller egentlig ingen rolle ved vores modelopstilling, men nævnes blot for fuldstændigheds skyld.

De baroreceptorer som registrerer trykket i de systemiske arterier er lokaliseret i halsen (carotide sinus) og aortabuena; øget arterielt tryk får, via disse receptorer, CCC til at øge den parasympatiske aktivitet og dæmpe den sympatiske, hvilket normalt vil have en dæmpende virkning på puls og cardiac output.

Andre receptorer, lokaliserede i atrieerne, registrerer de systemiske og pulmonære venetryk. Der er herudover baroreceptorer der holder CCC underrettet om tilstanden mange andre steder i kroppen, men dem vil vi ikke komme nærmere ind på her.

Det er baroreceptorerne i halsen der har langt den største betydning for pulsreguleringen; Dette er ikke overraskende, da hjernens iltforsyning er den vigtigste enkeltfaktor for personens overlevelse.

Udover baroreceptorerne er der som sagt kemoreceptorer, der registrer koncentrationen af en lang række stoffer forskellige steder i organismen. Andre typer af kontrol eksisterer også, men vi vil ikke komme nærmere ind på det her. Tilsammen bliver hele kroppens almene tilstand registreret meget detaljeret.

De forskellige dele af det cardiovaskulære system reagerer ikke ens på nerveimpulserne fra CCC:

- | | |
|---------|--|
| Hjerte | Både sympatiske og parasympatiske impulser påvirker hjertet; både pulsen og kontraktiliteten påvirkes, men de to typer neuroner virker ikke symmetrisk. Pulsen påvirkes langt mere af parasympatisk aktivitet end af sympatisk, og for kontraktilitetens vedkommende er det omvendt. Øget kontraktilitet og puls følges af forkortet varighed af systolen. |
| Blodkar | Volumenet i både de systemiske og de pulmonære vener påvirkes af de sympatiske nerveimpulser fra CCC, således at øget aktivitet fører til mindsket volumen. Dette sker uden at compliance påvirkes direkte. Volumenet mindskes både i vener og venoler, men den sidste effekt er langt stærkere end den første. Den perifere modstand i både det pulmonære og det systemiske kredsløb vokser med øget sympatisk aktivitet fra CCC. |

Som nævnt ovenfor består CCC ikke af ét men flere centre; dette er ikke helt uden betydning, idet de enkelte centre ikke er tilknyttet de samme

receptorer.

De nærmere sammenhænge er komplicerede, men den samlede effekt kan beskrives ved at baroreceptorkredsløbet søger at regulere arterietrykket mod en bestemt værdi (set-point) bestemt af CCC ud fra den øvrige neurale aktivitet, hvilket vi siden skal vende tilbage til.

3 Cardiovaskulære modeller

Dette kapitel indledes med nogle generelle betragtninger over cardiovascular modeller: Hvilke overvejelser skal man gøre sig inden man starter opbygningen af en sådan model; Hvilke typer af ligninger skal indgå i modellen; Hvilke oplysninger skal man søge for at kunne udforme den.

Derefter går vi over til den konkrete model-opbygning.

3.1 Indledende overvejelser

Der er forskellige grundlæggende overvejelser man skal gøre sig, inden man tager stilling til hvilken type af model man vil opbygge. Udgangspunktet for disse overvejelser må naturligvis være hvad modellen skal anvendes til. De vigtigste af de spørgsmål man skal svare på inden man går igang med den konkrete modelbygning, er om modellen skal være:

- Pulsativ/ikke pulsativ.
Man skal tage stilling til om man vil inddrage variationen i trykket over et enkelt pulsslag i sin model, eller om det er tilstrækkeligt at arbejde med middeltryk. Hvis trykvariationen over det enkelte pulsslag skal inddrages må man tage stilling til, om man vil betragte pulsølgens udbredelse, eller antage at trykket overalt i arterierne er ens, og kun varierer i tid.
- Stationær/dynamisk.
Man skal tage stilling til, om modellen alene skal beskrive det cardiovascular system i en stabil tilstand, eller om man tillige vil kunne beskrive dets udvikling i tid. De to muligheder resulterer i almindelige algebraiske ligninger hhv. i differentiallyigninger.
- Global/lokal.
Med "global" menes i denne sammenhæng at modellen beskriver hele det cardiovascular system, dvs at samtlige blodkar og hele hjertet er inddraget. En "lokal" model beskriver kun en del af systemet, fx den systemiske del, eller måske blot aorta, og udelader resten.
Man skal tage stilling til om ens formål kræver at hele systemet inddrages, eller om det måske er tilstrækkeligt med en lokal model.

- Tidstro/ikke-tidstro

Til nogle formål er det afgørende at simulering ved hjælp af en model kan foregå i et tempo der (mindst) svarer til det, det beskrevne system faktisk udvikler sig i. Et sådant krav om en tidstro model kan afhængig af størrelsen af den datakraft, der er til rådighed, føre til en begrænsning i antal og kompleksitet af de ligninger, der indgår i modellen. Til andre formål er dette krav om tidstro simulering ikke nødvendigt.

Vi har under udarbejdelsen af dette projekt især beskæftiget os med to eksisterende modeller: Kappel og Peers (Kappel & Peer, 1993) er ikke-pulsativ, dynamisk og global, mens Peskins (Hoppensteadt & Peskin, 1992, kap. 5) er ikke-pulsativ, stationær og global. Den model der i øjeblikket er i brug på Herlev sygehus er i denne terminologi pulsativ, dynamisk og lokal, idet den er begrænset til at beskrive den systemiske del af kredsløbet, og "lader som om" blodet løber direkte fra de systemiske vener ind i venstre ventrikel (forkammer).

3.2 Modellernes ligninger

De ligninger modellen opbygges af deles i to hovedgrupper efter deres natur:

- Ligninger, der kan udledes fra simple antagelser om systemets opbygning og fundamentale fysiske lovmæssigheder. Dette betyder ikke, at der ikke indgår antagelser om det kardiovaskulære system i ligningerne, blot at disse antagelser er af en natur, der lige så godt kunne gælde et ikke-biologisk system. Det er altså ligninger, hvor det ikke er af betydning at vide, at det præcist er det kardiovaskulære system, der skal modelleres. Eksempler er:
 - Ligninger, der beskriver blodflowets afhængighed af tryk og modstand.
 - Ligninger der beskriver volumenets afhængighed af compliance og tryk.
- Ligninger der er blevet til på baggrund af empirisk viden om fysiologiske forhold. Disse ligninger kan ikke udledes på ovenstående vis, men afhænger af hvilke antagelser man gør sig om det kardiovaskulære systems kontrol-mekanismer. Eksempler er:

- Nerveimpulsernes intensitet.
- Forhold der er styret af nervesystemet.
- Forhold der er påvirket af hormoner, eller andre kemiske styringsmekanismer.
- Forhold der er delvist selvregulerende, eller påvirker hinanden direkte, uden medvirkning af nerveimpulser eller kemiske stoffer.

Størrelser der kun kan beskrives tilfredsstillende på denne måde er for eksempel kontraktiliteten, den perifere modstand og pulsen

3.3 Opstilling af model

I dette afsnit vil vi opstille en ikke-pulsativ global dynamisk model for det cardiovaskulære system. Da udgangspunktet for dette projekt er behovet for velfungerende modeller til brug ved simulering af det cardiovaskulære systems reaktion på kirurgiske indgreb, følger det naturligt, at vi ønsker at opbygge en dynamisk model. Vi har valgt, at gøre modellen global i den forstand at hele det cardiovaskulære system skal være modelleret, og at de vigtigste kontrolmekanismer, såvel nereregulerede som automatiske reguleringsmekanismer, skal tages med. Det er målet, at modelleringen af disse kontrolmekanismer skal være så præcis, at modellen på en realistisk måde kan beskrive overgange fra een tilstand til en anden. Da en af de væsentligste størrelser i reguleringen af systemet er pulsen, har vi valgt at gøre særligt meget ud af den. Som det vil fremgå af afsnit 4.2 er baroreceptorernes måling af arterietrykket udgangspunkt for vores modellering af pulsen. Da denne måling i praksis er at opfatte som en måling af middeltrykket, har vi ikke fundet det nødvendigt at modellere trykændringerne under det enkelte pulsslæg. Vores model er derfor ikke-pulsativ. Ikke desto mindre indgår pulsen naturligvis som en variabel i systemet, da den er afgørende for størrelsen af cardiac output, der igen er bestemmende for arterietrykket.

For ikke at starte helt på bar bund i vores modelopbygning, har vi taget udgangspunkt i en eksisterende model. Vi har valgt en model af Kappel og Peer (Kappel & Peer, 1993) herefter kaldet KP-modellen. Denne model udmærker sig ved at være global, dynamisk og ikke-pulsativ, og er således et godt udgangspunkt for vores modelopbygning. At vælge denne model som udgangspunkt har desuden den fordel, at vi er i stand til at foretage sammenligninger mellem resultaterne af de simuleringer Kappel og Peer har foretaget med deres model, og de resultater vi når frem til ved simulering med vores. Af hensyn til sådanne sammenligninger har vi, hvor det har været

muligt, lagt os tæt op ad KP-modellen. Det har dog voldt os problemer, da argumentationen for enkelte af ligningerne i KP-modellen er temmelig mangelfuld.

Vi vil ikke her komme ind på detaljerne i fysiologien, da de er grundigt beskrevet i kapitel 2

3.3.1 Simpel global model

Overblik

Vi starter med at opstille en simpel model af selve det cardiovaskulære system. Vi har, som det fremgår af kap. 2, valgt at bygge modellen op af adskilte afsnit:

- Hjertet
Dets funktion er naturligvis at pumpe blodet rundt; men det indeholder kun en ringe del af det samlede blodvolumen. I modellens beskrivelse indeholder hjertet derfor intet blod. Da modellen er ikke-pulsativ, er antagelsen, at blodstrømmen kan beskrives som jævn. Da detaljerne i hjertets funktion ikke er medtaget i denne simple model er hjertet fuldstændigt karakteriseret ved cardiac output.
- Arterier og vener
Det cardiovaskulære system er delt i det systemiske og det pulmonære delsystem. Begge disse er delt i arterier og vener, så der fremkommer i alt fire *compartments*, idet stort set hele blodmængden befinder sig her: Systemiske arterier, systemiske vener, pulmonære arterier og pulmonære vener. Disse *compartments* er fuldstændigt karakteriseret ved deres tryk, volumen og compliance.
- Periferien
Denne består af arterioler, kapillærer og venoler. I modellens beskrivelse af periferien er hele blodflowet og modstanden samlet her, hvorimod der ikke er noget blodvolumen. Da blodvolumenet i periferien, som i hjertet, er ringe, er dette en god tilnærmelse.

Selvom blodvolumenet i det pulmonære delsystem er af samme beskedne størrelsesorden som blodvolumenet i hjertet og i periferien, har vi valgt alligevel at tage den pulmonære del med, da en udeladelse ville forhindre, at modellen kunne beskrive den dynamik der ligger i, at slagvolumenet fra

de to halvdele af hjertet skal være afbalanceret for kun at tillade stærkt begrænsede forskydninger af blodvolumenet mellem de to delsystemer.

Figur 4 viser en principskitse over denne del af modellen. Da modellen er ikke-pulsativ, er alle størrelser midlede over et helt pulsslæg.

Opstilling af ligninger

Som beskrevet i kapitel 2 antager vi, at blodvolumen og tryk i hvert compartment (systemiske arterier, systemiske vener, pulmonære arterier og pulmonære vener) er lineært forbundne:

$$cP + V_{død} = V \quad (1)$$

hvor c antages konstant. For ændringer af tryk og volumen i hvert compartment har vi derfor en differentiaalligning af formen:

$$c\dot{P} = \dot{V} \quad (2)$$

hvor "." over de variable betegner de tidsafledte. Idet vi regner blodet for en usammentrykkelig væske, er en given blodmængde fuldstændig specificeret ved sit volumen. Den tidslige variation af blodvolumenet i et compartment er derfor lig med forskellen mellem ind- og udstrømning. Idet vi benytter symbolerne Q og F for cardiac output og flow (se figur 4) har vi derfor følgende ligningssystem:

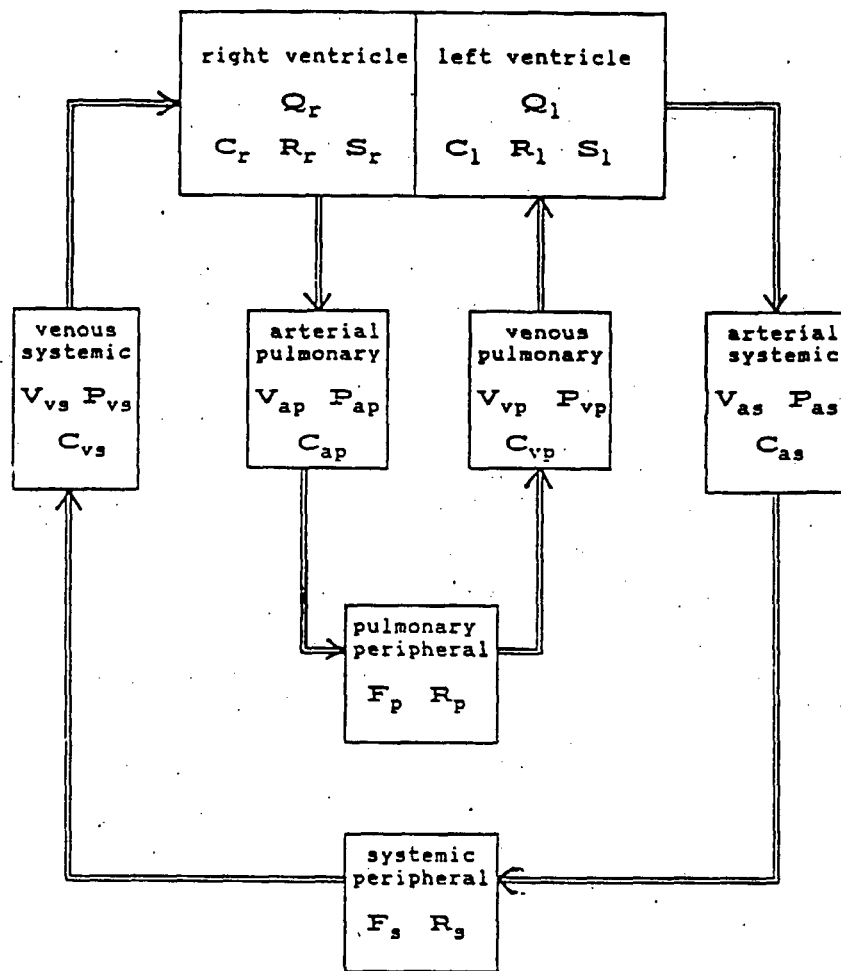
$$\begin{aligned} c_{as}\dot{P}_{as} &= \dot{V}_{as} = Q_{\ell} - F_s \\ c_{vs}\dot{P}_{vs} &= \dot{V}_{vs} = -Q_r + F_s \\ c_{ap}\dot{P}_{ap} &= \dot{V}_{ap} = Q_r - F_p \\ c_{vp}\dot{P}_{vp} &= \dot{V}_{vp} = -Q_{\ell} + F_p \end{aligned} \quad (3)$$

Blodstrømmen overalt i systemet antages at være laminær og følger derfor Poiseuille's lov, der siger at flowet er ligefrem proportionalt med trykfaldet og omvendt proportionalt med modstanden:

$$\begin{aligned} F_s &= \frac{1}{R_s}(P_{as} - P_{vs}) \\ F_p &= \frac{1}{R_p}(P_{ap} - P_{vp}) \end{aligned} \quad (4)$$

Modstanden over det pulmonære kredsløb, R_p , regnes for at være konstant, mens den systemiske modstand, R_s , afhænger af iltbehovet i de forskellige vævsafsnit.

Det er så omtrent så vidt man kan nå med teoretiske/fysiske argumenter alene; for at komme videre, må mere fysiologisk funderede argumenter drages ind.



Figur 4: Sempel model af det cardiovascular system. Symbolliste. c : Compliance. F : Blodflow. P : Tryk. Q : Cardiac output; dvs. Blodvolumen udpumpet pr. minut. R : Modstand. V : Volumen. Indices: l : venstre side af hjertet. r : Højre side af hjertet. a : Arterier. v : Vener.

3.3.2 Model udvidet med kontrolfunktioner

Overblik

Vi har nu en model, der beskriver selve det ikke-kontrollerede kredsløbs dynamik. Næste opgave er at beskrive hvordan kredsløbet er kontrolleret.

Af afgørende betydning for det kardiovaskulære systems kontrol er nervesystemets indflydelse på forskellige dele af systemet. Vi har altså i modellen behov for en modellering af det autonome nervesystems aktivitet. Hvordan man vil foretage denne modellering vil nok afhænge noget af, hvilke dele af systemet man ønsker skal modelleres som reguleret af nervesystemet. Vi vælger kun at modellere pulsen ud fra nerveaktiviteten, mens vi ved opstillingen af de øvrige ligninger nøjes med at nævne hvor en sådan modellering kunne indføjes.

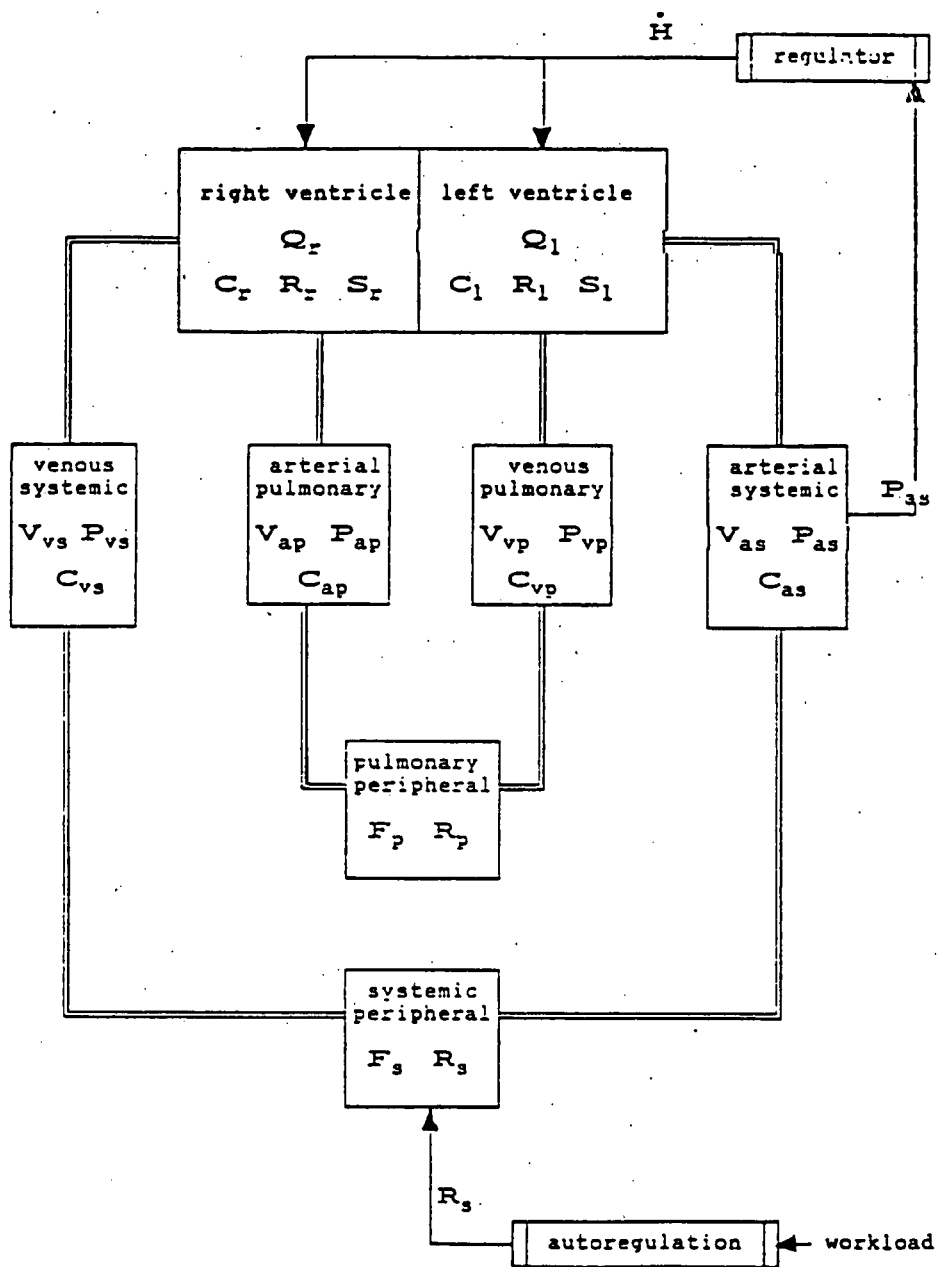
Nogle dele af systemet har tillige en vis selvregulerende, eller indbyrdes regulerende effekt, der ikke er formidlet af nervesystemet. Hvordan dette rent fysiologisk fungerer vil vi ikke nærmere komme ind på her, da det er beskrevet i kapitel 2, men blot opstille de relevante ligninger

Af de størrelser der indgår i ligningssystemerne (3) og (4) er Cardiac output (Q) og den perifere modstand (R_s) underlagt en eller anden form for regulering.

Cardiac output er afhængig af to faktorer:

- Pulsen, der ud fra sinusknudens egenfrekvens er reguleret af det autonome nervesystem.
- Slagvolumenet som igen afhænger af følgende:
 - Kontraktiliteten, der ideelt set skal modelleres som afhængig både af pulsen og af det autonome nervesystems aktivitet.
 - Styrken af hjertemuskulaturens systoliske kontraktion der, som beskrevet ved Starlings hjertelov, afhænger af den diastoliske fyldning.
 - Den diastoliske fyldning, der afhænger af diastolens varighed (og dermed af pulsen) og desuden af venetrykket.

Den perifere modstand, der regulerer fordelingen af blodet mellem de forskellige væv, og således står for den lokale kontrol, er dels under indflydelse af nervesystemet, dels selvregulerende.



Figur 5: Udbygget model af det cardiovaskulære system. Udover de symboler der er anvendt i foregående figur, er følgende anvendt: H : Puls. S : Kontraktilitet.

Udbygget med disse elementer kan den endelige model illustreres som på figur 5.

Modellering af slagvolumen

Da modellen er ikke-pulsativ kan Q som ovenfor nævnt udtrykkes ved produktet af slagvolumen (V_{str}) og puls (H):

$$Q = HV_{str} \quad (5)$$

Slagvolumenet gives ved følgende ligning, kendt som Starlings hjertelov:

$$V_{str} = S \frac{V_d}{P_a} \quad (6)$$

Heri betegner V_d det slut-diastoliske ventrikelvolumen, dvs det blodvolumen ventriklen indeholder umiddelbart før udpumpningen af blod, mens S er kontraktiliteten, jævnfør kapitel 2 side 10.

Modellering af den diastoliske fyldning: V_d

Den diastoliske fyldning af ventriklerne sker ligesom blodstrømningen i overensstemmelse med Poiseuille's lov, dvs:

$$\begin{aligned} \dot{V}(t) &= \frac{1}{R}(P_v - P(t)) = \frac{1}{R} \left(P_v - \frac{V(t)}{c} \right) \\ \Rightarrow V(t) &= (V(0) - cP_v)e^{-\frac{t}{cR}} + cP_v \end{aligned} \quad (7)$$

hvor $V(t)$ og $P(t)$ betegner blodvolumen og tryk i ventriklen under diastolen. c er den afslappede ventrikels compliance og R er den viskøse modstand som "modarbejder" fyldningen af ventriklen.

Desuden afhænger den diastoliske fyldning af ventriklen af nogle "sugende" bevægelser i atrieerne (hjerteforkamrene), som intensiveres når organismen arbejder, hvorved V_d øges. Disse bevægelser er styret af nervesystemet, men funktionen er dårligt kendt. Den således forbedrede ventrikelfyldning kan modelleres ved at lade R i ligning (7) være en aftagende funktion af organismens energiomsætning. Kappel og Peer udtrykker R (mm Hg · min/cc) som funktion af R_s , som også aftager med voksende energiomsætning.

$$\begin{aligned} R_l &= 1,0547R_s - 0,0008 \\ R_r &= 0,1563R_s + 0,0042 \end{aligned} \quad (8)$$

Ved kombination af ligningerne (5), (6) og (7) fås, ved at benytte $V_{\text{str}} = V_d - V_s$, hvor V_s er den i ventriklen indeholdte blodmængde ved systolens afslutning, dette udtryk for den ventrikel-genererede blodstrøm:

$$Q = HV_{\text{str}} = HS \frac{cP_v(1 - e^{-\frac{t_d}{cR}})}{P_a(1 - e^{-\frac{t_d}{cR}}) + Se^{-\frac{t_d}{cR}}} \quad (9)$$

hvor t_d er diastolens varighed.

Fra Kappel og Peers artikel har vi hentet følgende udtryk, der angiveligt beskriver hvordan diastolens varighed afhænger af pulsen. Vi må dog gøre opmærksom på, at der ikke argumenteres videre for at udtrykket skal se netop således ud.

$$t_d(H) = \frac{60}{H} - \kappa \left(\frac{60}{H} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (10)$$

Hvor $0.3 \leq \kappa \leq 0.5(s^{\frac{1}{2}})$.

Dette er altså en af de ligninger vi har overtaget af hensyn til sammenligningen mellem simuleringer foretaget udfra hver af de to modeller. Det er et af de punkter, hvor en mere velargumenteret modellering ville være ønskelig.

Modellering af Kontraktiliteten.

Som det fremgår af ligning (6) afhænger slagvolumenet, udover den diastoliske fyldning, af kontraktiliteten.

Kontraktiliteten kontrolleres af to forhold: pulsen og frekvensen af sympatiske og parasympatiske impulser fra centralnervesystemet. En korrekt modellering af kontraktiliteten ville derfor skulle involvere indflydelsen fra begge disse faktorer. Imidlertid har vi ikke følt at vi udover at modellere pulsen, også kunne overkomme en modellering af kontraktiliteten reguleret af det neurale aktivitetsniveau. Derfor og af hensyn til muligheden for sammenligning af simuleringresultater har vi overtaget Kappel og Peers forslag til en modellering af kontraktiliteten, selvom der ikke er argumenteret tilstrækkeligt for rimeligheden af denne beskrivelse. Den efterfølgende fremstilling er en kort redegørelse for hvordan ligningerne ser ud.

At pulsen har indflydelse på kontraktiliteten benævnes Bowditch-effekten, der modelleres med henvisning til en model af Koch-Weser som en 2.-ordens differentiaalligning:

$$\ddot{S} + \gamma \dot{S} + \alpha(S)S = \beta(S)H \quad (11)$$

Hvor γ er en positiv konstant, og α og β er positive funktioner af S . For den stationære situation fås heraf:

$$\bar{S} = \frac{\beta(\bar{S})}{\alpha(\bar{S})} \bar{H}$$

Hvor stregerne over S og H indikerer, at der er tale om stationære værdier og funktionerne $\alpha(S)$ og $\beta(S)$ er opgivet som:

$$\alpha(S) = \begin{cases} \alpha^0 & \text{for } S < \alpha^2 \\ \frac{\alpha^0}{1 + \alpha^1(S - \alpha^2)} & \text{for } S \geq \alpha^2 \end{cases}$$

$$\beta(S) = \begin{cases} \beta^0 & \text{for } S < \beta^2 \\ \frac{\beta^0}{1 + \beta^1(S - \beta^2)} & \text{for } S \geq \beta^2 \end{cases}$$

Hvor $\alpha^0, \beta^0, \alpha^1, \beta^1$ og $\alpha^2 = \beta^2$ er positive konstanter.

Den oprindelige anden ordens differentilligning kan nu omskrives til et system af første ordens ligninger, hvor der nu tillige skelnes mellem højre og venstre ventrikel:

$$\begin{aligned} \dot{S}_l &= \sigma_l \\ \dot{\sigma}_l &= -\gamma_l \sigma_l - \alpha_l(S_l)S_l + \beta_l(S_l)H \\ \dot{S}_r &= \sigma_r \\ \dot{\sigma}_r &= -\gamma_r \sigma_r - \alpha_r(S_r)S_r + \beta_r(S_r)H \end{aligned}$$

Modellering af den perifere modstand

De hidtidige ligninger beskriver det kardiovaskulære systems opbygning og kontrol under ikke nærmere specificerede omstændigheder. Imidlertid træder en helt anden form for kontrol i kraft når organismen udsættes for arbejde eller forskellige former for stress. Martin Skielbo (læge ved Herlev sygehus) har oplyst, at man udmærket kan sammenligne det kardiovaskulære systems reaktion på et kirurgisk indgreb med reaktionen på øget arbejdsbelastning. På denne baggrund har vi valgt at modellere den perifere modstand som funktion af arbejdsbelastning.

I simuleringssammenhæng må man så finde en metode at "oversætte" arbejdsbelastning til kirurgiske indgreb. Det er reguleringen af den perifere modstand, der sørger for, at fordelingen af blodgennemstrømningen i kroppen er hensigtsmæssig. Den perifere modstand er i vid udstrækning selvregulerende idet det er behovet for ilt og næringsstoffer, der bestemmer hvor stor blodtilstrømningen bliver. Dette udtrykkes ved følgende antagelse: Modstanden i periferien, R_s , er direkte proportional med den venøse iltkoncentration ($[O_2]_v$). Dette udtrykkes ved følgende ligning:

$$R_s = A[O_2]_v \quad (12)$$

hvor A er positiv. A afhænger af arbejdsbelastningen, men antages at være konstant under konstant belastning. Størrelsen af A afhænger af den sympatiske toning, (se afsnit 4.2) der igen afhænger af mange forskellige faktorer, blandt andet arbejdsbelastningen. Man kunne vælge at modellere A ved hjælp af det sympatiske nervesystem; men vi har valgt at følge Kappel og Peer i deres bestemmelse af A . Her betragtes A som en parameter, hvis størrelse afhænger af arbejdsbelastningen. For at bestemme den venøse iltkoncentration benytter vi følgende udtryk for metaboliseraten M (defineret som iltforbrug pr. tidsenhed):

$$M = ([O_2]_a - [O_2]_v)F_s$$

Under øgning af arbejdsbelastningen omsættes imidlertid også energi lagret i musklerne, hvorfor ligningen modificeres:

$$M = ([O_2]_a - [O_2]_v)F_s + M_{dep} \quad (13)$$

Forbruget af depotenergi under arbejde, er direkte proportionalt med den tidlige ændring i den venøse iltkoncentration (jvnf. Kappel & Peer):

$$M_{dep}(t) = -K \cdot [\dot{O}_2]_v(t) \quad (14)$$

hvor K er en positiv konstant.

Differentieres (12) og kombineres den med (4), (12), (13) og (14), fås følgende ligning der samlet beskriver autoreguleringen:

$$\dot{R}_s = \frac{1}{K} \left(P_{vs} - P_{as} + A \left([O_2]_a \frac{P_{as} - P_{vs}}{R_s} - M \right) \right)$$

3.4 Kritik af de hidtil opstillede ligninger

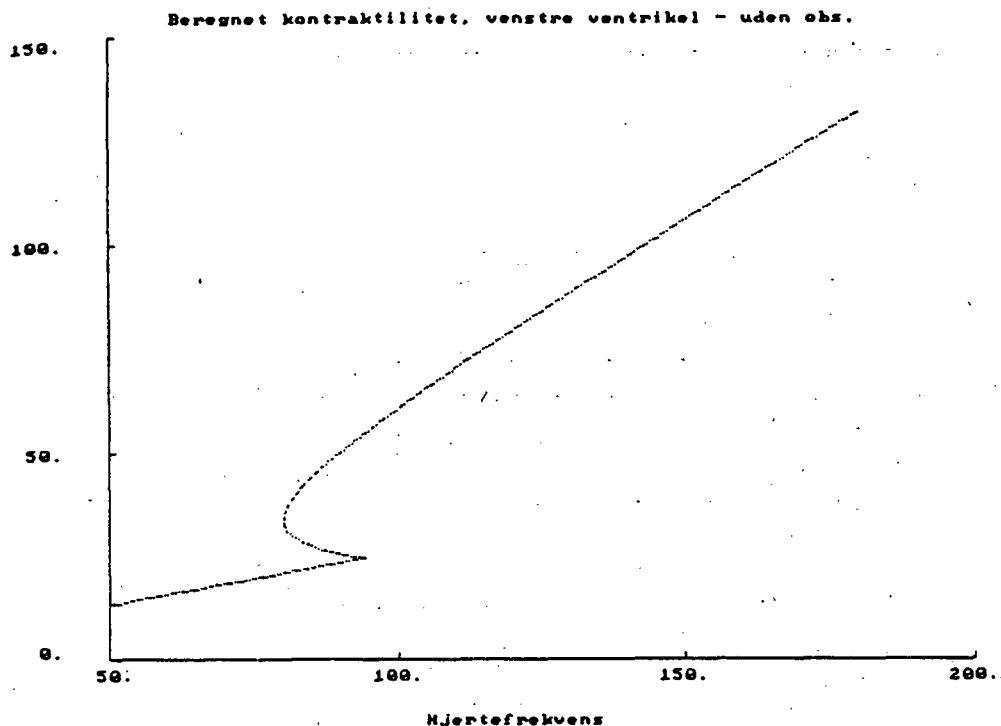
I det følgende er nævnt de punkter hvor der synes at være mangelfuld sammenhæng mellem ligningerne og den fysiologiske virkelighed.

- Ligningen (2), der beskriver sammenhængen mellem tryk, compliance og volumen i de enkelte compartments, udtrykker at systemet opfattes som et idealiseret elastisk rørsystem, dvs et rør der ikke yder nogen modstand mod blodflowet, så trykket overalt i det pågældende compartment er ens.

Som det fremgår af figur 3 (i kapitel 2) skrider grundlaget for denne

approximation, og dermed for selve compartmentopdelingen af kredsløbet, under kraftig vasodilation (dvs udvidelse af arteriolernes karvægge), som optræder når legemet udsættes for store arbejdsbelastninger

- Ligningssystemet (3), der beskriver den simple ikke-kontrollerede kardiovaskulære model, bygger på en antagelse om, at der ikke sker ændring i blodmængden. Dette er egentlig ikke korrekt, i hvert fald ikke under et kirurgisk indgreb, men det er dog næppe noget stort problem, da det vil være en simpel sag at ændre størrelsen af denne parameter under en simulering: enten ved at sætte den til en bestemt ny værdi på et givet tidspunkt, eller ved at indføre en passende funktion til at beskrive det at en person enten mister eller tilføres blod. Det er altså et forhold der må ses på, hvis modellen skal danne grundlag for simulering af kirurgiske indgreb.
- Det er en klar mangel ved modellen, at den ikke kan beskrive de trykændringer, der finder sted indenfor et enkelt pulsslag. Til brug ved simulering af operationer vil det være en fordel, om man kunne få skrevet en pulskurve ud. Dette problem kunne nok løses ved at koble et program til, der kan beregne systolisk og diastolisk tryk ud fra middeltrykket. Endvidere ville der kræves en database over pulskurver typiske for diverse hjertefejl.
- Der er faktisk overhovedet ikke noget fysiologisk grundlag for ligningerne (8) der beskriver modstanden mod fyldning af hjertet under diastolen. Ligningerne er blevet til ved lineær extrapolation ud fra to(!) målepunkter, hentet fra Grodins artikel, og det har resulteret i den angivne sammenhæng. Kappel og Peer indrømmer at disse ligninger anvendes i mangel af en bedre forståelse af den faktiske fysiologiske sammenhæng. Det er sandsynligt, at de sensorer, der registrerer iltforbruget i musklerne, via CCC påvirker musklerne i atrierne, (hjerterforkamrene), således at disse reagerer hensigtsmæssigt. Denne funktion er imidlertid langt mere kompliceret at modellere.
- Kontraktilitetens afhængighed af pulsen (Bowditch-effekten) modelleres som før nævnt som en 2.-ordens differentilligning: ligning (11). Da vi ikke har kunnet skaffe Koch-Wesers originale artikel kan vi ikke vide hvilken argumentation der bruges for at anvende denne forholdsvis komplicerede beskrivelse af sammenhængen. For at undersøge denne modellerings opførsel lidt nøjere i stationære tilstande, har vi i figur (6) tegnet sammenhængen mellem puls og kontraktilet for differentilligningens stationære tilstande. I området omkring 85 pulsslag/ minut



Figur 6: Kontraktilitet som funktion af pulsen, stationære punkter. Kurven er tegnet på grundlag af de parametre der er brugt i Kappel og Peers simulering

kanne der således se ud til at befinde sig ustabile ikke-stationære tilstande.

Der kunne altså være grund til at modellere kontraktiliteten på en anden og mere gennemskuelig måde. En naturtro modellering af kontraktiliteten ville indebære at to effekter skulle beskrives; kontraktilitetens afhængighed af pulsen og af nervesystemets kontrol.

- Den systemiske modstand i ligning (12) kunne beskrives mere anvendeligt, hvis konstanten, A , blev erstattet af en funktion, der afhængte af nerveaktiviteten, af iltforbruget eller af metaboliseraten.

4 Modellering af pulsstyringen

I dette kapitel vil vi færdiggøre vores model af det kardiovaskulære system, idet vi opstiller de ligninger, som er nødvendige til beskrivelse af pulsen, som funktion af det autonome nervesystems aktivitet.

Som det vil fremgå af fremstillingen, savner vi i høj grad kvantitative eksperimentelle data for reguleringsmekanismerne i det menneskelige kardiovaskulære system. Sådanne data ville ellers have lettet modelleringen betydeligt. Vi har i mangel af kvantitative eksperimentelle data taget udgangspunkt i kvalitative overvejelser på grundlag af dyreforsøg. Som en konsekvens heraf kan de parametre der indgår i modelleringen, ikke altid fastlægges ud fra fysiologiske overvejelser.

Med modelleringen ønsker vi at få afklaret dels om vores beskrivelse er holdbar, dvs om den giver et realistisk billede af pulsstyringen, dels at afdække hvilken type eksperimenter der mangler for at skaffe de ønskede kvantitative data.

I kapitlet gennemgår vi først grundlaget og principperne for modelleringen, hvorefter vi opstiller ligninger for det autonome nervesystems aktivitet og en ligning for pulsens afhængighed heraf. Dernæst vurderer vi om den anvendte funktion opfylder nogle fundamentale krav til styringen af pulsen samt undersøger stabiliteten af det opstillede system. Til sidst skitserer vi hvordan Kappel og Peer har løst det samme problem på en fundamentalt anderledes måde.

4.1 Udgangspunkt for modelleringen

I modelleringen af pulsstyringen vil vi tage udgangspunkt i det autonome nervesystems aktivitet, da pulsen i høj grad påvirkes af såvel det sympatiske som parasympatiske aktivitetsniveau. Inden opstillingen af modellen vil vi i afsnit 4.1.1 kort redegøre for, hvorfor pulsen og dens regulering er af afgørende betydning for kroppen, og dermed også en væsentlig størrelse i en kardiovaskulær model. I samme afsnit vil vi, for at skabe det nødvendige overblik, kort opsummere hvordan nervesystemets kontrol med pulsen foregår. Dette er grundigere behandlet i kapitel 2.

I afsnit 4.1.2 vil vi gøre hovedprincipperne for modelleringen af pulsreguleringen klart.

4.1.1 Nervesystemets styring af pulsen

Det er naturligvis af allerstørste vigtighed for en organismes overlevelse, at der sker en stadig tilførsel af ilt og næringsstoffer i passende mængder til alle dele af kroppen. For at sikre dette, er det nødvendigt med en tilstrækkelig blodtilførsel. Da de forskellige organers og musklers behov for næring og ilt er meget varierende i forskellige situationer, er det nødvendigt at kunne regulere blodstrømmen, således at disse behov imødekommes.

Den væsentligste funktion af den neurale kontrol med det cardiovaskulære system, og dermed også med pulsen, er netop at sikre at der opretholdes en passende blodforsyning til alle kroppens dele. Pulsens rolle er at være medvirkende til at opretholde det arterielle blodtryk på et niveau hvor blodforsyningen sikres. Hvor stort det arterielle blodtryk skal være, er afhængigt af kroppens tilstand, som derfor må registreres.

Registreringen af kroppens almene tilstand sker i forskellige typer af receptorer der sender signal herom til forskellige centre i hjernen. (Det vi under et betegner "Det Cardiovaskulære Control Center": CCC) Herfra sendes så signaler ud i kroppen via det parasympatiske og det sympatiske nervesystem. En del af disse signaler går til hjertet, hvor de blandt andet regulerer pulsen.

Receptorerne kan deles i to hovedgrupper: baroreceptorer og kemoreceptorer, der tilsammen registrerer en mængde detaljer i kroppens tilstand.

Signalet fra kemoreceptorerne er i stand til at hæmme eller forstærke det signal der når hjertet på en måde, der fører til at pulsen reguleres således at arterietrykket kan fastholdes på et niveau, der modsvarer kroppens behov. Resultatet er, at styrken af signalerne fra nervesystemet til hjertet bliver et udtryk for kroppens almene tilstand. Hjertets reaktion på disse signaler er, blandt andet, at øge eller sænke pulsen alt efter om arterietrykket er for højt eller for lavt i forhold til kroppens behov. Præcis hvor og hvordan nervesystemets påvirkning af pulsen reguleres således at denne funktion sikres, har vi ikke beskæftiget os med i detaljer, da det vigtige i denne sammenhæng er det overordnede princip.

4.1.2 Principper for modellering af pulsstyringen

Som nævnt tidligere tager vi ved modelleringen af pulsstyringen udgangspunkt i nervesystemets regulering. Som fundamentale størrelser, anvender vi de sympatiske og parasympatiske "toninger" (fra engelsk *tone*), som vi har valgt at betegne ved T_s og T_p , og som er mål for henholdsvis det sympatiske og det parasympatiske nervesystems aktivitetsniveau. På grundlag

af alment tilgængelig viden om den neurale styring af det cardiovaskulære system, opsummeret i afsnit 4.1.1, har vi valgt at foretage modelleringen ud fra følgende fortolkning af princippet for styringen af pulsen:

Det samlede signal fra de forskellige dele af CCC vil til en hver tid søge at styre systemet hen mod, hvad der kan beskrives ved et systemisk, arterielt "idealtryk". Dette ideelle tryk, herefter benævnt P_{as}^* , er ikke konstant; men afhænger af organismens almene tilstand. Reguleringen af pulsen vil til enhver tid ske på en sådan måde at det faktiske arteriestryk nærmer sig dette "idealtryk".

Ved at basere modelleringen på dette princip opnår vi, udover en virkelighedstro model, at vores aftagergruppe kan bruge modellen. Vi ved nemlig fra Per Føge Jensen, at arteriestrykket vil være et fornuftigt udgangspunkt i en undervisningssituation, forstået på den måde, at det er en parameter han ville finde det fornuftigt, at der var mulighed for at regulere udefra. Desuden er det en størrelse de fleste læger har et naturligt forhold til og en umiddelbar forståelse for betydningen af. Der er således god overensstemmelse mellem den mest meningsfulde og den mest anvendelige måde at modellere pulsreguleringen på.

Disse overvejelser har ført os til at modellere T_s og T_p på grundlag af forskellen mellem P_{as} og P_{as}^* . Pulsen vil vi så modellere ved

$$\dot{H} = f(T_s(P_{as} - P_{as}^*), T_p(P_{as} - P_{as}^*))$$

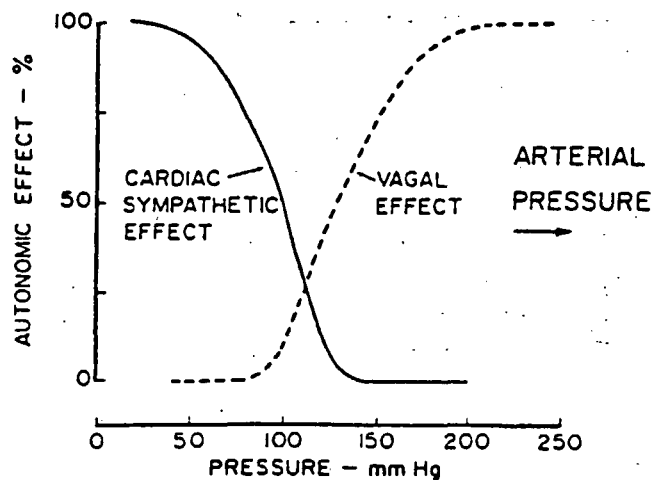
4.2 Modellering af neural aktivitet

Vores valg af hovedprincip for modelopbygningen resulterer i, at en konkret simulering som input kræver en startværdi af P_{as}^* .

De konkrete oplysninger vi har haft som grundlag for modelleringen af den neurale aktivitet, stammer fra dyreforsøg. Resultaterne af disse forsøg er samlet i figur 7.

Som det ses er kurverne karakteristiske ved at have et midterområde med relativt hurtig variation som imidlertid aftager mod intervalgrænserne, hvor niveauerne bliver næsten konstante. Jvf ovenstående betragtninger må vi formode at de data, som ligger til grund for kurverne, er målt for en konstant værdi af P_{as}^* . I disse kurver er angivet, at det laveste niveau for autonom effekt er 0.

For nu ud fra disse data at modellere nervesystemets aktivitet som funktion af



Figur 7: Sympatisk og parasympatisk aktivitet som funktion af arterietrykket.
Kilde: Korner 1971

arterietrykket, har vi valgt at antage, at relationen mellem $P_{a,s}$ og T_s, T_p for andre værdier af $P_{a,s}^*$ ville give anledning til kurver som *kvalitativt* set ligner ovenstående. Desuden antager vi at de tilsvarende relationer for mennesker, igen *kvalitativt*, har omtrent samme karakter. Endvidere, hvad der er nok så vigtigt, må vi antage, at intensiteten af de to "toninger" har en karakteristisk værdi når det faktiske arterielle tryk ligger på $P_{a,s}^*$. Værdien af T_p og T_s når $P_{a,s} = P_{a,s}^*$ kalder vi for T_p^* og T_s^* .

Af det autonome nervesystems aktivitet ved forskellige arterietryk fremgår det af figur 7 at:

$$\begin{array}{ll} T_s > 0 & T_s' < 0 \\ T_p > 0 & T_p' > 0 \end{array}$$

Hvor T_s' og T_p' betegner de afledte af T_s og T_p med hensyn til $P_{a,s}$.

For at opnå, at de funktioner vi vælger kan beskrive et kurveforløb af den rigtige type, skal vi bruge følgende parametre:

- En skalaparameter, der sætter os i stand til, at regulere "stejlheden" af kurven;
- En lokaliseringsparameter, der fastlægger hvor på kurveforløbet T^* ligger.

Endvidere har vi fundet det praktisk at normere ligningerne, således at maksimumværdierne af T_p og T_s begge bliver 1, uanset hvilke størrelser parametrene antager. Derved håber vi at lette arbejdet med at modellere pulsen. Det vil også være praktisk at størrelserne er normerede hvis nogen på et senere tidspunkt skulle ønske at tage udgangspunkt i vores arbejde til en modellering af kontraktiliteten, den systemiske modstand eller den diastoliske fyldning. Nervesystemet har jo også indflydelse på disse størrelser.

Opstilling af ligninger

Der er flere muligheder, når man skal beskrive en kurve med det generelle forløb der er vist i figur 7. Vi har fundet at de mest åbenlyse muligheder er tangens hyperbolsk, arcus tangens eller en brøk af formen $\frac{x^n}{\alpha+x^n}$. For at holde udregningerne simple, har vi valgt at anvende tangens hyperbolsk. De ovenstående argumenter fører os frem til ligninger af følgende udseende:

$$T_p(P_{as}) = 1 - \frac{1 - \tanh(\alpha_p(P_{as} - P_{as,p}^{\circ}))}{2}$$

$$T_s(P_{as}) = 1 - \frac{1 + \tanh(\alpha_s(P_{as} - P_{as,s}^{\circ}))}{2}$$

hvor:

$$P_{as,p}^{\circ} = P_{as}^* + \beta_p$$

$$P_{as,s}^{\circ} = P_{as}^* + \beta_s$$

$P_{as,p}^{\circ}$ og $P_{as,s}^{\circ}$ angiver den værdi af P_{as} hvor værdien af T_p 's og T_s 's er $1/2$, altså hvor funktionen \tanh har vendetangent. I disse ligninger er α_p og α_s skaleringsparametre og β_p og β_s er lokaliseringsparametre. Der gælder:

$$\lim_{P_{as} \rightarrow -\infty} T_p(P_{as}) = 0$$

$$\lim_{P_{as} \rightarrow \infty} T_s(P_{as}) = 0$$

Fortolkningen af parametrene β_p og β_s kan ses af følgende:

$$\beta_p = P_{as,p}^{\circ} - P_{as}^*$$

$$\beta_s = P_{as,s}^{\circ} - P_{as}^*$$

Dvs. β 'erne kan fysiologisk fortolkes som et udtryk for størrelsen af afstanden mellem det aktuelle tryk, og det tryk der ville være resultatet hvis hvert nervesystems aktivitet var det halve af det maximale

α_p kan udtrykkes ved den aktivitet det parasympatiske nervesystem vil have ved $P_{as} = P_{as}^* + \beta_p$, dvs for $P_{as} = P_{as,p}^0$

$$\begin{aligned} T_p(P_{as}) &= 1 - \frac{1 - \tanh(\alpha_p(P_{as} - P_{as}^* - \beta_p))}{2} \Rightarrow \\ T_p'(P_{as}) &= \frac{\alpha_p}{2}(\tanh^2(\alpha_p(P_{as} - P_{as}^* - \beta_p)) + 1) \Rightarrow \\ \alpha_p &= 2T_p'(P_{as}^0) \end{aligned}$$

Tilsvarende udregning for det sympatiske nervesystem giver at:

$$\alpha_s = -2T_s'(P_{as,s}^0)$$

Fortolkningen af α_s og α_p er, at de er proportionale med hældningen af kurverne for de to toninger. Dermed angiver α 'erne hvor hurtigt pulsen ændrer sig ved små perturbationer af P_{as} . Hermed har vi afsluttet modelleringen af selve nervesystemet. I næste afsnit vil disse ligninger indgå i modelleringen af pulsen.

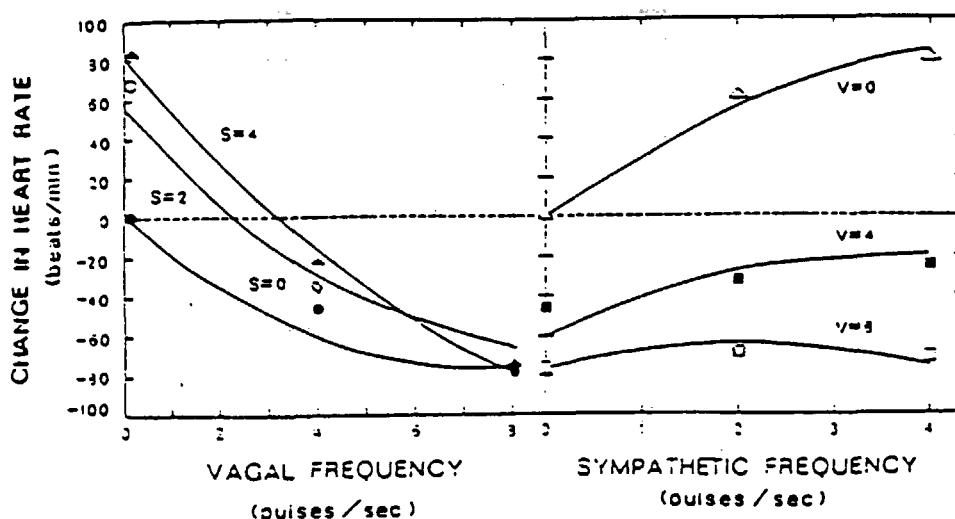
4.3 Modellering af pulsen på basis af det neurale aktivitetsniveau

Som nærmere omtalt i kapitel 2 er pulsen underlagt såvel sympatisk som parasympatisk neural styring. Vi ved fra dyreforsøg, at de sympatiske nerveimpulsers indflydelse på pulsen dæmpes kraftigt af parasympatisk aktivitet. Denne sammenhæng er vist på figur 8. Levy og Zieske beskriver denne sammenhæng ved følgende ligning:

$$\Delta H = c_1 T_s + c_2 T_p + c_3 T_s^2 + c_4 T_p^2 + c_5 T_s T_p$$

Hvor ΔH angiver pulsændringen opgjort i % af pulsen ved $T_p = 0$ og $T_s = 0$. Værdier af c_i estimeres ved hjælp af lineær regression ud fra de aktuelle data, hvilket giver: $c_3 < 0$ og $c_4 > 0$. Det vil sige at i visse tilfælde vil T_s virke hæmmende og T_p virke forstærkende, hvilket også fremgår af figur 8, hvor "Vagal" angiver "parasympatisk".

Betragtes udelukkende målepunkterne, er den mest umiddelbare konklusion, at des større parasympatisk aktivitet, des mindre effekt har øget sympatisk aktivitet (højre side af figuren), mens des større sympatisk aktivitet des større effekt har øget parasympatisk aktivitet (venstre side af figuren). Der er dog ikke belæg for, at en selv nok så stor parasympatisk aktivitet kan



Figur 8: Ændringen i resulterende puls for varierende parasymptatisk og symptatisk aktivitet. □, △, ■, ○ etc. repræsenterer de aktuelle målepunkter, mens kurverne er resultatet af en lineær regression. (Kilde: Levy og Zieske 1969)

medføre, at en hævnning af symptatisk aktivitet sænker pulsen, som er det kurven for $v = 8$ udtrykker. Ligeledes er der ikke belæg for, at ved fravær af symptatisk aktivitet vil parasymptatisk aktivitet over et vist niveau bevirke en hævnning af pulsen, som kurven for $s = 0$ udtrykker.

Da deres regression altså ikke giver en specielt troværdig beskrivelse af målepunkterne og desuden er i modstrid med det alm anerkendte; at en øget puls opnås ved sænkning af parasymptatisk og hævnning af symptatisk aktivitet, mens en hævnning opnås ved den modsatte mekanisme, (Berne og Levy s 417, 1993), har vi valgt en anden måde at beskrive sammenhængen på. For den ligning vi har valgt som udgangspunkt, skulle dette problem ikke kunne opstå.

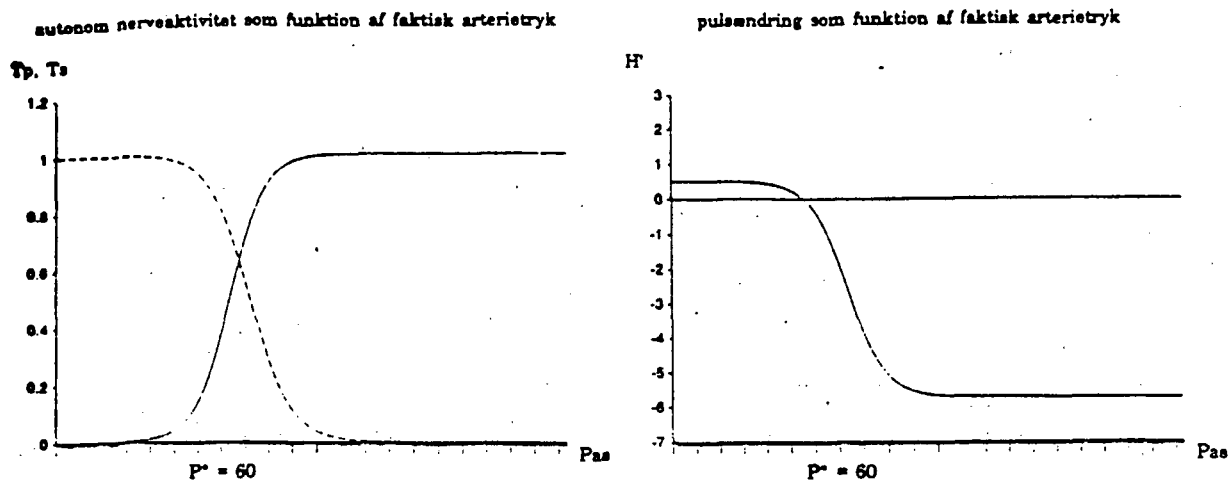
Da vi har normeret toningerne må vi indføre vægtningsparametre for T_p og T_s i f . Vi har valgt at udtrykke sammenhængen ved hjælp af relationen:

$$f = \eta_H \left(\frac{\epsilon_H T_s}{\zeta_H + \theta_H T_p} - \delta_H T_p \right)$$

Hvilket dog uden videre reducerer til:

$$f = \frac{\alpha_H T_s}{1 + \beta_H T_p} - \gamma_H T_p,$$

hvor α, β og γ er positive konstanter. Parametrene i denne ligning skal fortolkes som følger:



Figur 9: Det karakteristiske forløb af T_p og T_s , sammeholdt med forløbet af \dot{H}

- α er grænseværdi for funktionen for $P \rightarrow -\infty$, og angiver altså den teoretisk hurtigste stigning af pulsen der kan forekomme.
- β angiver den parasympatiske tonings dæmpning af den sympatiske tonings indflydelse på pulsen
- $-\gamma$ er grænseværdi for funktionen for $P \rightarrow \infty$ angiver altså det teoretisk hurtigste fald i pulsen der kan forekomme.

Da systemet er bundet af, at $P_{as} = P_{as}^* \Rightarrow \dot{H} = 0$ er alle tre parametre ikke fri. Vi har valgt at betragte β som den afhængige parameter hvis værdi kan udtrykkes ved

$$\beta = \frac{\alpha_H T_s^*}{\gamma_H T_p^{*2}} - \frac{1}{T_p^*}$$

I figur 9 har vi illustreret forløbet af \dot{H} , for et karakteristisk forløb af T_p og T_s

4.4 Vurdering af modelleringen

4.4.1 Overordnede egenskaber ved den afledede af pulsen

Det mest basale krav til modelleringen af pulsen er, jvnf princippet i afsnit 4.1.2, at hvis systemet afviger fra den ønskede stationære tilstand, skal styringen føre det tilbage mod den stationære tilstand igen. Det vil sige at $P_{a,s}$ skal stabiliseres på $P_{a,s}^*$. Dette krav er ækvivalent med, at funktionen f , der beskriver pulsændringens afhængighed af nervesystemets aktivitet og derfor afhængigheden af $P_{a,s}$, skal have følgende egenskaber:

$$\begin{aligned} f &> 0 && \text{for } P_{a,s} < P_{a,s}^* \\ f &= 0 && \text{for } P_{a,s} = P_{a,s}^* \\ f &< 0 && \text{for } P_{a,s} > P_{a,s}^* \end{aligned}$$

$f(P_{a,s})$ skal altså være aftagende i en omegn omkring $P_{a,s}^*$. At $f(P_{a,s})$ skal være en aftagende funktion af $P_{a,s}$ for en given værdi af $P_{a,s}^*$, svarer til at $f'_{P_{a,s}}$, dvs f differentieret med hensyn til $P_{a,s}$, er negativ. Dette er ækvivalent med:

$$T'_s(1 + \beta_H T_p) \alpha_H < T'_p(T_s \alpha_H \beta_H + \gamma_H(1 + \beta_H T_p)^2)$$

Da $T'_s < 0$ og $T'_p > 0$, og da størrelserne indenfor paranteserne altid er positive, da alle de indgående konstanter er positive, ses at $f' < 0$. Så indtil videre opfylder f de nødvendige krav for at kunne beskrive pulsens afhængighed af arterietrykket korrekt. At $f(P_{a,s})$ er skarpt aftagende i hele sit definitionsområde afspejler vores antagelse om, at pulsen reguleres hurtigere des større forskellen mellem $P_{a,s}$ og $P_{a,s}^*$ er.

Da vi endvidere ved, at det parasympatiske system er i stand til at regulere pulsen fra pulsslæg til pulsslæg, mens det sympatiske systems effekt er noget langsommere, ville det være ønskeligt om også denne effekt var kommet til udtryk i ligningerne. Det har desværre ikke været muligt at indarbejde denne effekt direkte i ligningerne, til dels fordi vi ikke har kunnet finde data der viste, om denne forskel gav sig reelle udslag ved pulsstyringen, eller måske blot var en ubetydelig detalje.

I næste afsnit har vi gennemført en lidt grundigere analyse af hvilke krav f skal opfylde.

4.4.2 Stabilitet af systemets ligevægtspunkter efter indførelse af pulsstyring

I dette afsnit vil vi undersøge om den indførte styring af pulsændringen ud fra arterietrykket ($\dot{H} = f(P_{as})$) kan give problemer med modellens stabilitet. Da det vil blive for omfattende at gennemføre en analyse af hele systemet, vil vi undersøge en model der, skønt den er langt simplere, indeholder det i denne sammenhæng væsentlige, nemlig en modellering af pulsstyringen på baggrund af arterietrykket.

Den simple model der i dette afsnit gennemføres en stabilitetsanalyse af, er en 2-kompartiment model, udelukkende bestående af det systemiske kredsløb og venstre hjertehalvdel. I appendix 2 er en tilsvarende analyse gennemført for et lidt mere kompliceret tilfælde.

I denne simple model er kun Puls: H , Tryk i vener: P_{vs} og tryk i arterier: P_{as} variable. Systemisk modstand: R_s , Slagvolumen: V_{str} , Compliance i vener: c_{vs} og compliance i arterier: c_{as} er altså faste parametre.

Vi har styringen: $\dot{H} = f(P_{as})$ samt det simple ligningssystem:

$$c_{as}\dot{P}_{as} = V_{str}H - \frac{1}{R_s}(P_{as} - P_{vs}) \quad (15)$$

$$c_{vs}\dot{P}_{vs} = -V_{str}H + \frac{1}{R_s}(P_{as} - P_{vs}) \quad (16)$$

da $c_{as}P_{as} + c_{vs}P_{vs} = V_0$, der er det samlede konstante blodvolumen, fås:

$$P_{vs} = \frac{(V_0 - c_{as}P_{as})}{c_{vs}}$$

der indsat i (15) giver:

$$c_{as}\dot{P}_{as} = V_{str}H - \frac{1}{R_s}\left(P_{as}\left(1 + \frac{c_{as}}{c_{vs}}\right) - \frac{V_0}{c_{vs}}\right)$$

hvilket implicerer at:

$$\dot{P}_{as} = aH - bP_{as} + c = g(H, P_{as})$$

hvor a, b og c alle er positive konstanter givet ved:

$$\begin{aligned} a &= \frac{V_{str}}{c_{as}} \\ b &= \frac{1}{c_{as}R_s}\left(1 + \frac{c_{as}}{c_{vs}}\right) \\ c &= \frac{V_0}{c_{as}c_{vs}R_s} \end{aligned}$$

En stationær situation er karakteriseret ved, at $P_{as} = P_{as}^*$. For denne situation gælder:

$$\begin{aligned}\dot{H} &= f(\bar{P}_{as}) = 0 \\ \dot{P}_{as} &= g(\bar{P}_{as}, \bar{H}) = 0\end{aligned}$$

I en omegn omkring dette punkt kan vi linearisere differentiaalligningerne, og udregne den matrix der er bestemmende for stabiliteten: (Se appendix for teoretisk grundlag)

$$\begin{pmatrix} 0 & f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \\ a & -b \end{pmatrix}$$

Egenverdier med negativ realdel vil give et stabilt system, hvorimod egenverdier med positiv realdel vil give et ustabilt system.

Egenverdierne findes :

$$\det \begin{pmatrix} 0 - \lambda & f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \\ a & -b - \lambda \end{pmatrix} = 0$$

⇔

$$\lambda^2 + b\lambda - af'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) = 0$$

⇔

$$\lambda = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 + 4af'_{P_{as}}(\bar{P}_{as})}}{2}$$

hvoraf det ses, at hvis begge egenverdier skal være negative eller have negativ realdel, må vi forlange at $f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) < 0$. Dvs, at $\dot{H} = f(P_{as})$ i en omegn om \bar{P}_{as} skal være skarpt aftagende.

Da det for modellens styring af \dot{H} netop gælder at $P_{as} > \bar{P}_{as}$ medfører faldende puls ($\dot{H} < 0$) og $P_{as} < \bar{P}_{as}$ medfører stigende puls ($\dot{H} > 0$) ses det, at modellen opfylder kravet om stabilitet.

4.5 Kappel og Peers indirekte modellering af pulsstyringen

I dette afsnit vil vi skitsere Kappel og Peers indirekte modellering af nervekontrollen af pulsen. Deres modelopstilling er som nævnt af en fundamentalt anderledes natur end vores egen. Årsagen til, at deres modellering er af interesse for os er, at de ved computersimulering ud fra modellen er nået frem til nogle ganske rimelige kurver for puls og arterielt middeltryk under ændring fra een stabil tilstand til en anden. Disse kurver vil være fornuftige at

sammenligne med, når vi skal vurdere om simulering udfra vores model også resulterer i nogle virkelighedstro kurver for bl.a. puls og arterielt blodtryk, som er nogle af betingelserne for, at vi kan vurdere at vores model generelt giver en rimeligt fornuftig beskrivelse af det cardiovaskulære system.

Den kontrol af systemet der er modelleret, er baroreceptorernes styring af ændringerne i systemisk arteriestryk og puls ved skift fra én stationær tilstand til en anden.

Grundantagelsen er den samme som i vores modelopstilling, nemlig at det er det gennemsnitlige arterielle blodtryk, der er bestemmende for styringen af pulsen, og at der kan defineres et ideelt blodtryk, som systemet søger at nå.

Det antages endvidere, at den optimale styring er den, der hurtigst bringer arteriestrykket op fra hvileværdien til arbejdsværdien, samtidig med at pulsen hurtigst muligt skal indstille sig på en fast værdi. Den opstillede optimeringsfunktionale indeholder kvadratet på forskellen mellem aktuelt arteriestryk og idealtryk, samt kvadratet på den løbende ændring i puls. Det er altså den vægtede sum af disse kvadrater der ønskes minimeret under den betingelse, at de opstillede ligninger, til beskrivelse af det samlede system, skal være opfyldt.

Optimeringsfunktionalen ser ud som følger:

$$J(u) = \frac{1}{2} \int_0^{\infty} (q_{as}^2 (P_{as}(\tau) - P_{as}^{exer})^2 + \mu(\tau)^2) d\tau$$

q_{as} : Vægtningfaktor

$\mu = \dot{H}$: Den aktuelle ændring i puls

$P_{as}(\tau)$: Det aktuelle middeltryk i de systemiske arterier

P_{as}^{exer} : Middeltryk i de systemiske arterier ved arbejdsbelastning.

En meget hurtig indstilling af pulsen vil føre til, at arteriestrykket kun langsomt når den ønskede værdi. Omvendt kan en meget hurtig indstilling af arteriestrykket kun opnås ved at pulsen først går op på en værdi der er for høj i forhold til den endelige stationære tilstand, og derefter svinger på plads. Da det således ikke er muligt for kroppen at nå en meget hurtig indstilling af puls og arteriestryk samtidigt, må kroppen så at sige "vælge" hvor store udsving i pulsen der kan accepteres for at få arteriestrykket på plads i en fart.

5 Parameterfastlæggelse og modelsimulering

Dette kapitel indledes med en kort oversigt over de ligninger, variable og parametre som indgår i modellen. Herefter følger en kortfattet redegørelse for de metoder vi har anvendt til løsning af ligningerne; herunder fitning af ukendte parametre ved hjælp af eksperimentelle måledata.

Kappel og Peer har været så venlige at at forsyne os med en serie eksperimentelle data i form af værdier af puls og arterielt middeltryk, målt på en testperson under overgang fra hvile til en konstant arbejdsbelastning på 50 watt. Vi har derfor foretaget en simulering af et tilsvarende forløb (inklusive parameterfitning), med henblik på at kunne sammenligne modellens forudsigelse med måledata. Også Kappel og Peers modelkørsel indrages i denne sammenligning.

5.1 Samlet oversigt over modellen

Den opstillede model består af 10 koblede, autonome SDL med de 10 tidsafhængige variable givet som koordinaterne i vektoren:

$$\mathbf{x} = (P_{as}, P_{ap}, P_{vs}, P_{vp}, R_s, S_\ell, \sigma_\ell, S_r, \sigma_r, H)^T$$

Desuden indgår 27 konstante parametre:

$$\mathbf{q}_1 = (c_{as}, c_{ap}, c_{vs}, c_{vp}, c_\ell, c_r, \alpha_\ell^0, \alpha_\ell^1, \alpha_\ell^2, \alpha_r^0, \alpha_r^1, \alpha_r^2, \beta_\ell^0, \beta_\ell^1, \beta_r^0, \beta_r^1, \gamma_\ell, \gamma_r, \alpha_p, \beta_p, \alpha_s, \beta_s, \alpha_H, \gamma_H, V_0, R_p, [O_2]_a)^T$$

(heri er ikke medtaget parameteren β_H , da den er bestemt ved $\dot{H}(T_p^*, T_s^*) = 0$) samt 3 størrelser som afhænger af den aktuelle arbejdsbelastning, nemlig A , M og P^* . Ved simulering af overgang fra hvile til en given effekt, altså mellem to forskellige tilstande, har vi således yderligere 6 parametre:

$$\mathbf{q}_2 = (A_1, A_2, M_1, M_2, P_1^*, P_2^*)^T$$

Betydningen af de forskellige variable og parametre vil vi ikke resumere her men blot henvise til gennemgangen i kapitlerne 3 og 4. For den totale parametervektor benytter vi notationen:

$$\mathbf{q} = (\mathbf{q}_1, \mathbf{q}_2)$$

Idet vi definerer:

$$k_\ell = e^{-\frac{t_d}{c_\ell R_\ell}}; \quad a_\ell = 1 - k_\ell$$

$$k_r = e^{-\frac{t_d}{c_r R_r}}; \quad a_r = 1 - k_r$$

hvor den diastoliske periode t_d beregnes som $t_d = 60/H - \kappa\sqrt{60/H}$, har vi følgende udtryk for Q og F , (henholdsvis cardiac output og perifert blodflow):

$$Q_\ell = H \frac{c_\ell S_\ell a_\ell P_v}{a_\ell P_a + k_\ell S_\ell}; \quad Q_r = H \frac{c_r S_r a_r P_v}{a_r P_a + k_r S_r}$$

$$F_s = \frac{1}{R_s}(P_{as} - P_{vs}); \quad F_p = \frac{1}{R_p}(P_{ap} - P_{vp})$$

Funktionerne $\alpha(S)$ og $\beta(S)$, som benyttes ved modelleringen af sammenhængen mellem kontraktilitet og hjertefrekvens er givet som:

$$\alpha(S) = \begin{cases} \alpha^0 & \text{for } S < \alpha^2 \\ \frac{\alpha^0}{1 + \alpha^1(S - \alpha^2)} & \text{for } S \geq \alpha^2 \end{cases}$$

$$\beta(S) = \begin{cases} \beta^0 & \text{for } S < \beta^2 \\ \frac{\beta^0}{1 + \beta^1(S - \beta^2)} & \text{for } S \geq \beta^2 \end{cases}$$

Det autonome nervesystems toninger, der indgår i udtrykket for \dot{H} , beskrives ved følgende ligninger:

$$T_p(P_{as}) = 1 - \frac{1 - \tanh(\alpha_p(P_{as} - P_{as,p}^o))}{2}$$

$$T_s(P_{as}) = 1 - \frac{1 + \tanh(\alpha_s(P_{as} - P_{as,s}^o))}{2}$$

hvor $P_{as}^o = P_{as}^* + \beta$.

Hermed kan de 10 tilstandsligninger opskrives således:

$$\begin{aligned} c_{as}\dot{P}_{as} &= -F_s + Q_\ell \\ c_{vs}\dot{P}_{vs} &= F_s - Q_r \\ c_{ap}\dot{P}_{ap} &= -F_p + Q_r \\ c_{vp}\dot{P}_{vp} &= F_p - Q_\ell \\ \dot{S}_\ell &= \sigma_\ell \\ \dot{\sigma}_\ell &= \beta_\ell H - \gamma_\ell \sigma_\ell - \alpha_\ell S_\ell \\ \dot{S}_r &= \sigma_r \\ \dot{\sigma}_r &= \beta_r H - \gamma_r \sigma_r - \alpha_r S_r \\ \dot{R}_s &= K^{-1} \{-R_s F_s + A([O_2]_a F_s - M)\} \\ \dot{H} &= \frac{\alpha_H T_s}{1 + \beta_H T_p} - \gamma_H T_p \end{aligned} \tag{17}$$

5.2 Løsning af ligningssystemet

Systemet (17) er af typen SDL, altså på den generelle form:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{F}(\mathbf{x}(t), \mathbf{q}) \quad (18)$$

og eftersom antallet af (ikke trivielle) ligninger svarer til antallet af tilstandsvariable i systemet har vi derfor uden videre at der gennem et givent punkt i variabelrummet \mathcal{R}^{10} går netop én vektorkurve $\mathbf{x}(t)$ som for alle t er løsning til (17).

Med andre ord er eksistensen af løsninger sikret på forhånd, men af hensyn til løsningskurvens entydighed skal man forudsætte at værdien af \mathbf{x} er kendt til et eller andet tidspunkt, her kaldet t_0 , altså:

$$\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$$

Det vil imidlertid ikke være rimeligt at forudsætte et sådant kendskab til samtlige variabelværdier, da mange af dem er vanskelige eller umulige at måle præcist; specielt er de to kontraktiliteter S_l og S_r og "hjælpstørrelserne" σ_l og σ_r problematiske i denne henseende. Der er folgelig behov for en procedure der kan bruges til at fastlægge en begyndelsestilstand ud fra selve ligningssystemet 18. Dette lader sig gøre i praksis såfremt denne tilstand er en *ligevægtstilstand* hvilket vi derfor forudsætter; i dette tilfælde bliver alle de afledte lig med nul, og opgaven består så i at finde rødderne i det "stationære" ligningssystem:

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}(t), \mathbf{q}) = \mathbf{0} \quad (19)$$

I det konkrete tilfælde indtræder en mindre komplikation idet en af ligningerne, den der beskriver pulsændringen \dot{H} , kun afhænger af differensen $P_{as}(t) - P_{as}^*$. I den stationære tilstand har vi at $P_{as} = P_{as}^*$, således at ligningen bliver triviel, hvorfor ligningerne (19) kun fastlægger begyndelsesbetingelser for 9 af de 10 tilstandsvariable. For en af de variable må begyndelsesværdien derfor fastlægges på forhånd; vi har fundet det mest nærliggende at lade pulsens begyndelsesværdi være fastlagt.

Da begge de to systemer (19) og (18) er alt for komplicerede til at kunne løses analytisk, må beregningerne udføres numerisk. Simulering af et hændelsesforløb med den opstillede model involverer tre trin, som med angivelse af de numeriske metoder vi har anvendt, er følgende:

1. Den stationære begyndelsesværdi for pulsen H_0 fastlægges "udefra".

2. Begyndelsesværdier for de øvrige indgående tilstandsvariable bestemmes som løsningerne til system (19) med restriktionen $H = H_0$. Hertil benytter vi *Newton-Raphson iteration*, en både enkel og meget ofte anvendt metode til at løse problemer af denne type; en kort redegørelse gives i afsnit 5.2.1.
3. Differentialligningssystemet (17) løses for de fundne begyndelsesbetingelser ved numerisk integration. Vi anvender hertil en *4.ordens Runge-Kutta algoritme* med konstant steplængde. Princippet i Runge-Kutta integration vil i afsnit 5.2.2 blive exemplarisk belyst ud fra den simple 2.ordens version af metoden.

Vi er hermed i stand til at løse det foreliggende ligningssystem for en fast parametervektor \mathbf{q} ; imidlertid er situationen den at det kun er muligt at fastlægge relativt få af de indgående parametre på empirisk grundlag. Bestemmelse af den resterende del af parametersættet forudsætter en eller flere sekvenser af eksperimentelle data, det vil sige kronologiske serier af sammenhørende målinger af en eller flere af de 10 tilstandsvariable, således at modellens forudsigelser kan fittes til et virkeligt hændelsesforløb ved variation af \mathbf{q} .

Vi har i den forbindelse brug for et veldefineret kriterium der kan benyttes som mål for kvaliteten af et parametersæt, altså en funktion $\mathcal{K}(\mathbf{q})$ som definerer "afstanden" mellem det målte og det beregnede forløb; denne kriteriefunktion opstilles ud fra *de mindste kvadraters princip*. Den algoritme vi har benyttet til parameterestimering gennemgås i afsnit 5.2.3.

5.2.1 Newton-Raphson iteration

Denne iterative metode benyttes til at løse ligningssystemer af form som (19). Udgangspunktet for metoden er et 'gæt' på ligningssystemets rod, nedenfor betegnet \mathbf{x}_0 . Ved brug af iterationsalgoritmen estimeres en korrektion som lægges til \mathbf{x}_0 ; den variabelvektor som herved fremkommer ligger, hvis alt går vel (hvad det *langtfra* altid gør), tættere på ligevægtpunktet end den foregående og benyttes som udgangspunkt for det næste iterationstrin etc. Iterationen standses når et sæt af nærmere specificerede konvergenskriterier er opfyldt.

Algoritmen konstrueres ud fra følgende principper. Først Taylorudvikler vi den funktionsvektor, hvis rødder vi ønsker at finde, i en omegn af \mathbf{x}_0 :

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}_0 + \delta\mathbf{x}, \mathbf{q}) = \mathbf{F}(\mathbf{x}_0, \mathbf{q}) + \mathbf{J}(\mathbf{x}_0)\delta\mathbf{x} + o(\delta\mathbf{x})$$

hvor $\mathbf{J}(\mathbf{x}_0)$ er systemets Jacobimatrix taget i punktet \mathbf{x}_0 . Idet vi ser bort fra led af orden større end 1 i δx bliver:

$$\delta \mathbf{x} = \mathbf{J}^{-1}(\mathbf{x}_0) [\mathbf{F}(\mathbf{x}_0 + \delta \mathbf{x}, \mathbf{q}) - \mathbf{F}(\mathbf{x}_0, \mathbf{q})]$$

under den forudsætning at Jacobimatrixen er regulær i det aktuelle punkt. Korrektionsleddet, som jo er den estimerede afstand mellem \mathbf{x}_0 og den faktiske rod, findes ved heri at sætte $\mathbf{F}(\mathbf{x}_0 + \delta \mathbf{x}, \mathbf{q}) = 0$.

Algoritmen skal altså grundlæggende kunne udføre følgende opgaver:

- Beregne Jacobimatrixen i et givent punkt. Hvis ligningerne ikke er for komplicerede kan man benytte analytiske udtryk for de partielle afledte. Er dette ikke overkommeligt — hvilket det ikke er i vores tilfælde — kan disse også beregnes numerisk; vi benytter den enkleste metode hertil, som blot består i at erstatte infinitesimalerne med små, men endelige størrelser (også kaldet "finite difference metoden"):

$$\frac{\partial F^i}{\partial x^j} \approx \frac{\Delta F^i}{\Delta x^j}$$

- Løse matrixligningen:

$$\delta \mathbf{x} = -\mathbf{J}^{-1}(\mathbf{x}_0) \mathbf{F}(\mathbf{x}_0, \mathbf{q})$$

hvilket naturligvis kræver procedurer til matrix-invertering. Detaljerne vil vi ikke komme ind på her, men blot anføre at vi hertil har benyttet de to procedurer "ludcp" og "lubksb" fra *Numerical Recipes*, henholdsvis til LU-dekomponering og invertering af \mathbf{J} .

Hvis \mathbf{x}_0 ligger indenfor en rimelig afstand af ligevægtspunktet vil metoden som regel konvergere; specielt inden for et område hvor funktionerne er strengt monotone skulle der faktisk ikke kunne opstå problemer. Kommer iterationen i nærheden af vandrette vendetangenter eller lokale extrema hvor de første afledte bliver forsvindende små, vil metoden ikke kunne anvendes, da iterationen ikke vil konvergere. I situationer hvor man ikke har en rimelig nøjagtig forestilling om ligevægtspunktets beliggenhed vil man derfor ofte være nødsaget til at forsøge sig med flere startpunkter for iterationen, indtil iterationen konvergerer.

Heri ligger et praktisk problem når man har at gøre med systemer i mange dimensioner; jo flere dimensioner, des flere muligheder er der i praksis for at noget går galt og des større er følgelig risikoen for at blive sendt ud på en endeløs jagt efter et egnet startpunkt. Man vil derfor ofte stå sig ved

at reducere sit stationære system så meget som muligt. Meget belejligt kan de første 9 ligninger i det foreliggende system, for ligevægtstilstande, reduceres til to ligninger i to ubekendte (P_{vs} og P_{vp} , se Kappel & Peer 1993), mens den sidste ligning (udtrykket for \dot{H}) bliver trivial. I dette tilfælde er udgangspunktet for iterationen derfor et gæt på P_{vs} og P_{vp} samt en fastlagt begyndelsesværdi af H_0 .

5.2.2 Runge-Kutta algoritmen

Runge-Kutta (RK) integration er en numerisk integrationsteknik som er generelt anvendelig til systemer af form som (18). Det nedenstående er ikke tænkt som en udtømmende redegørelse, men blot som en kort fremstilling af dens principielle grundlag. Vi holder os derfor til 2.ordens-versionen anvendt på een ligning i een variabel; af hensyn til overskueligheden udelades vektoren q af notationen i resten af dette afsnit.

Som udgangspunkt for konstruktion af en n 'te ordens RK-algoritme, Taylorudvikles $x(t)$ til n 'te orden — i dette eksempel er udviklingsordenen altså 2, og vi får:

$$x(t + \delta t) = x(t) + \dot{x}(t)\delta t + \frac{1}{2}\ddot{x}\delta t^2 + o(\delta t^2) \quad (20)$$

Vi indfører nu en diskret parametrisering i (20); i stedet for at betragte vilkårlige værdier af t i intervallet $t \in [t_{min}, t_{max}]$ indfører vi det diskrete parameterinterval $t \in \{t_0, \dots, t_n, \dots\}$ og en konstant tilskrivning $\delta t = h$, således at vi har $t_n = t_0 + nh$, hvor vi af hensyn til overskueligheden har sat $t_{min} = t_0$. Med notationen $x(t_n) = x_n$, kan den diskrete version af (20) herefter skrives:

$$x_{n+1} = x_n + h\dot{x}_n + \frac{h^2}{2}\ddot{x}_n + o(h^2)$$

Ved en enkelt RK-fremskrivning over et tidsinterval h benyttes generelt et vægtet gennemsnit af funktionsværdier, taget flere steder i intervallet. Til 2.ordens algoritmen bruger vi følgende:

$$\begin{aligned} k_1 &= hF_n = h\dot{x} \\ k_2 &= hF(x_n + k_1/2) \\ &= h(F_n + h\dot{F}_n/2 + o(h)) \\ &= h\dot{x}_n + \frac{h^2}{2}\ddot{x}_n + o(h^2) \end{aligned}$$

hvor $F_n = F(x_n)$. Idet k_2 indsættes i (20) bliver integrationssteppet givet ved rekursionen:

$$x_{n+1} = x_n + k_2 + o(h^2)$$

hvor den fejl der begås ved hvert trin vides at være af mindre størrelsesorden end h^2 (idet man jo stryger restleddet).

På ganske tilsvarende måde kan man udvikle den "klassiske" 4.ordens RK-metode, omend mellemregningerne bliver noget mere komplicerede. Udtrykt ved en rekursionsfølge som ovenfor fås:

$$\begin{aligned}k_1 &= hF_n \\k_2 &= hF(x_n + k_1/2) \\k_3 &= hF(x_n + k_2/2) \\k_4 &= hF(x_n + k_3)\end{aligned}$$

og endelig:

$$x_{n+1} = x_n + \frac{k_1}{6} + \frac{k_2}{3} + \frac{k_3}{3} + \frac{k_4}{6} + o(h^4)$$

Et givet punkt på løsningskurven beregnes altså rekursivt ud fra det foregående punkt, og brug af metoden forudsætter derfor kendskab til en begyndelsestilstand; som nævnt benytter vi Newton-Raphson iteration til at finde en sådan.

5.2.3 Algoritme til parameterestimering

Ved at kombinere de to omtalte metoder kan vi løse systemet (18), for givne, fastlagte værdier af parametervektorens koordinater q^i . Med hensyn til mange af disse parametre er situationen imidlertid den, at vi i bedste fald kun er i stand til at levere et kvalificeret gæt, mens vi for andres vedkommende nærmest står på bar bund. Det er derfor klart at vi, for at kunne teste modellen i praksis, er nødsaget til at forsøge os med varierende parameterværdier og derefter sammenholde de på basis heraf simulerede forløb, med experimentelle data. Heraf følger selvsagt også nødvendigheden af et veldefineret kriterium til at afgøre hvilket af flere simulerede forløb der svarer bedst til virkeligheden.

Arbejdshypotesen er at modellen faktisk giver en korrekt beskrivelse af virkeligheden; de afvigelser der er mellem målte og observerede værdier af systemets tilstandsvariable antages i overensstemmelse hermed at skyldes tilfældig fluktuation. Disse tilfældige afvigelser kan, for så vidt den sidste antagelse holder stik, betragtes som værende approximativt normalfordelte, og det optimale parameterestimat er derfor dét som minimerer størrelsen:

$$\int_0^\infty \sum_{i=1}^n a^i(t) (x_{\text{målt}}^i(\mathbf{q}, t) - x_{\text{beregnet}}^i(\mathbf{q}, t))^2 dt$$

Hvor $a_i(t)$ er vægtningsfunktioner. Da målinger af puls, blodtryk etc ikke foretages og registreres kontinuerligt, men med endelige tidsintervaller imellem, bliver vores kriteriefunktion imidlertid:

$$\mathcal{K}(\mathbf{q}) = \sum_{t=t^{\min}}^{t^{\max}} (a^i(t)(x_m^i(t) - x_b^i(\mathbf{q}, t))^2) \quad (21)$$

hvor m og b står for henholdsvis målt og beregnet.

I det konkrete tilfælde udelader man de led i kvadratsummen for hvilke der ikke foreligger måledata.

Opgaven er altså herefter at finde den parametervektor som minimerer (21). For at finde denne optimale parametervektor anvender vi en metode som i princippet forløber i tre trin:

1. Forst beregnes værdien af kriteriefunktionen for givne værdier af q^i , $i = 1, \dots, p$; den således bestemte parametervektor betegnes \mathbf{q}_n .
2. Derefter approximeres de partielle afledte af kriteriefunktionen med hensyn til q^i :

$$\frac{\partial \mathcal{K}}{\partial q^i}(\mathbf{q}_n) \approx \frac{\Delta \mathcal{K}}{\Delta q_n^i}(\mathbf{q}_n) = \frac{\mathcal{K}(q_n^1, \dots, q_n^i + \Delta q_n^i, \dots, q_n^p) - \mathcal{K}(\mathbf{q}_n)}{\Delta q_n^i}$$

hvor Δq_n^i 'erne vælges sådan at :

$$\frac{\Delta q_n^i}{q_n^i} \ll 1$$

3. De således approximerede afledte benyttes til at korrigere \mathbf{q}_n :

$$\mathbf{q}_{n+1}^i = \mathbf{q}_n^i - C \frac{\Delta \mathcal{K}(\mathbf{q})}{\Delta q_n^i} \quad (22)$$

hvor korrektionsleddet er multipliceret med en skaleringsfaktor som må fastlægges under hensyntagen til de nærmere omstændigheder.

Den skitserede procedure gentages (med den korrigerede værdi af \mathbf{q} , altså \mathbf{q}_{n+1} som udgangspunkt) indtil de partielt afledte bliver for små til at det kan betale sig at fortsætte, eller mere ideelt indtil $\mathcal{K}(\mathbf{q})$ har en størrelse der skønnes at svare til den statistiske fluktuation af måledata.

Ifald metoden i første omgang ikke giver et tilfredsstillende resultat, er det

oplagt en mulighed at forsøge med et antal forskellige initielle parametervektorer, da der må formodes at være en risiko for at en funden løsning med hensyn til \mathbf{q} svarer til et lokalt og ikke et globalt minimum for $\mathcal{K}(\mathbf{q})$. Hvor stor denne risiko faktisk er, har vi ingen reel mulighed for at vurdere på grund af ulineariteten og kompleksiteten af det foreliggende ligningssystem. Den hertil nødvendige numeriske analyse ville være alt for tidskrævende.

5.2.4 Resumé

Den kombinerede algoritme til parameterestimering kræver, udover et fastlagt H_0 , to 'gæt' som input, for det første et bud på ligevægtspunktet $\bar{\mathbf{x}}$ der skal bruges som startpunkt for Newton-Raphson iterationen og for det andet en initial værdi af parametervektoren \mathbf{q} .

Hvis det første gæt på \mathbf{x} ikke fører til at iterationen konvergerer, genererer programmet selv et nyt, for eksempel ved at forsøge med faste værdier inden for et givent interval — dette er ikke så omstændeligt som det lyder, da vores system som nævnt lader sig reducere til to dimensioner. Når ligevægtspunktet er fundet benyttes det som startværdi for R-K integrationsalgoritmen, som desuden indlæser de experimentelt målte værdier af puls og arterielt middelblodtryk, hvorefter værdien af kriteriefunktionen $\mathcal{K}(\mathbf{q})$ udregnes.

Efter tur lægges en lille talværdi Δq — vi benytter $\Delta q = 10^{-5}$ — til hver af q^i 'erne hvorefter alt det ovenstående gentages, dog med den forskel at vi denne gang har et godt udgangspunkt for Newton-Raphson iterationen idet det nye ligevægtspunkt med meget stor sandynlighed ligger tæt nok på det foregående, til at metoden vil konvergere når dette bruges som udgangspunkt. Med de således beregnede talværdier korrigeres \mathbf{q} som angivet i ligning (22), hvorefter hele proceduren gentages med den korrigerede \mathbf{q} og udfra det samme argument som ovenfor, det sidst beregnede \mathbf{x} som input.

5.3 Simulering

I dette afsnit præsenteres først Kappel og Peer's resultater fra deres simulering. Derefter vil vi præsentere resultatet af simulering af det samme forløb med vores model. I konklusionen vil vi foretage en grundigere vurdering af vores model udfra denne simulering. I dette afsnit vil vi nøjes med at kommentere hvad kurver og tabeller umiddelbart viser.

5.3.1 Kappel og Peers simulering

Kappel og Peer har foretaget simulering over et forsøg, hvor en person på en kondicykel udfører "submaksimalt" arbejde. Simuleringen beskriver overgangen mellem hvile og fast arbejdsbelastning. Det er en forudsætning for beregninger ved hjælp af modellen, at der er tale om små ændringer - dvs. små arbejdsbelastninger; dette krav skyldes måden ligningssystemet er løst på. Da løsning er foregået ved linearisering af et ikke-lineært system, har den begrænset gyldighed, da fejlene bliver for store ved større ændringer.

Som det fremgår af gennemgangen i ovenstående afsnit, skal de indgående parametre bestemmes. Nogle parametre kan udregnes direkte ud fra personens højde, vægt og andre karakteristika, eller de kendes fra litteraturen; andre må estimeres. Hvordan estimation er foregået er ikke forklaret i Kappel og Peers artikel, men vi formoder at de har brugt en metode i stil med den der er forklaret ovenfor i afsnit 5.2.3

Vurderingen af, om modellen lever op til forventningerne sker på to måder:

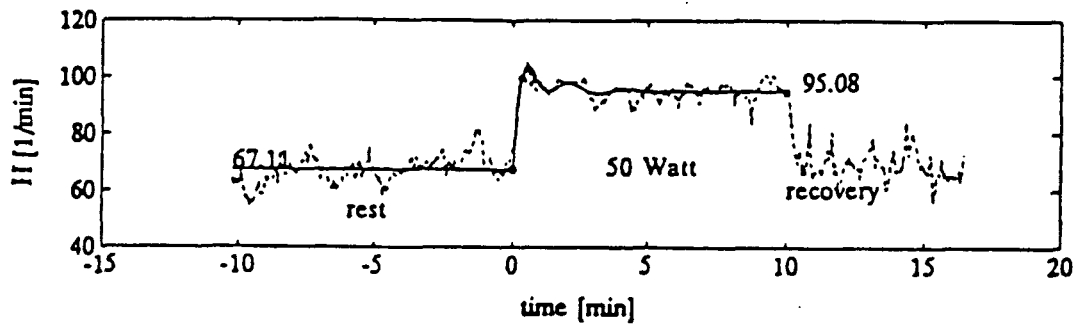
- Hvordan overgangen fra hvile til arbejde beskrives for puls og blodtryk.
- Hvilke stationære værdier de øvrige variable antager i de to stabile tilstande.

I store træk er modellens forudsigelser rimelige, hvad angår forholdet mellem de stationære værdier de forskellige variable antager i de to stabile tilstande, idet hovedtrækkene er:

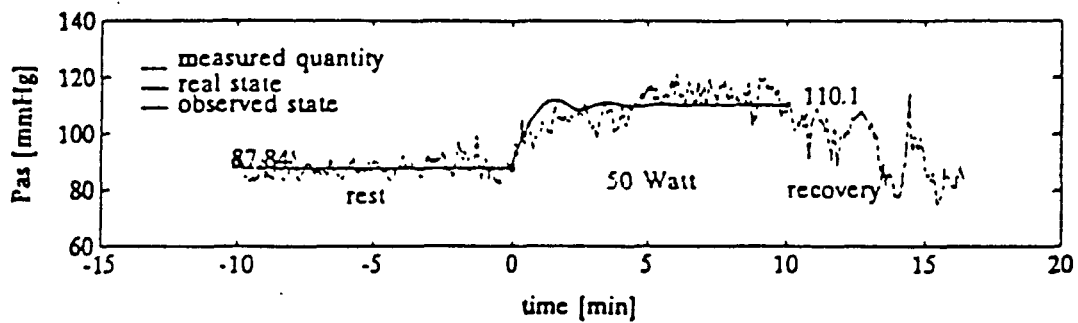
- Konstant venetryk P_{vs} , P_{vp}
- Næsten konstant arterietryk i lungekredsløbet P_{ap}
- Forøgelse i minutvolumenet Q på ca. 50%
- Forøgelse i slagvolumen V_{str} på ca. 8%
- Fald i den systemiske modstand R_s på ca. 16%
- Kontraktiliteten S_r og S_l stiger proportionalt med pulsen.

Modellens beregning af pulskurvens forløb forudsiger en vis "overshoot"-effekt. Dvs. at pulsen først går hurtigt i vejret til en værdi, der ligger over værdien ved konstant arbejde, for derefter at svinge på plads.

Kurven for arterietrykkets udvikling viser at stigningen her er knap så brat som for pulsens vedkommende. Kurverne falder til ro omtrent samtidig. På figur 10 og 11 ses resultatet af simuleringen udfra Kappel og Peers model. Som det fremgår er der en meget god overensstemmelse mellem modellens forudsigelser og de faktiske målinger, omend det er vanskeligt med sikkerhed



Figur 10: Sammenligning mellem målte og beregnede værdier af puls ved simulering med Kappel og Peers model



Figur 11: Sammenligning mellem målte og beregnede værdier af arterietryk ved simulering med Kappel og Peers model

at afgøre om overshoot-effekten er tilstede i de målte værdier. Vi ved ikke om der i almindelighed regnes med en sådan effekt.

Tillige ser det ud til, at slutværdien for det arterielle tryk er noget i underkanten af det målingerne viser. Nogle af de kvantitative størrelser der er taget udgangspunkt i, i Kappel og Peers simulering er desværre åbentlyst urimelige, hvilket fremgår af nedenstående tabel for hhv Kappel og Peers oplysninger om tryk og compliance i de forskellige afsnit, og de tilsvarende tal hentet fra Berne og Levy's "Physiology" (1988) og Hoppensteadt og Peskin (1991). Imellem disse to er der god overensstemmelse.

	K-P			Peskin			Physiology
	<i>P</i>	<i>c</i>	<i>V</i> (%)	<i>P</i>	<i>c</i>	<i>V</i> (%)	<i>V</i> %
<i>sa</i>	91,2	1	1,5	100	10	20	13
<i>sv</i>	7,87	500	64,5	2	1750	70	76
<i>pa</i>	25,9	3	1,3	15	6,7	2	3
<i>pv</i>	19,9	100	32,7	5	400	8	6

Hvor *sa* er de systemiske arterier *sv* er de systemiske vener *pa* er de pulmonære arterier *pv* er de pulmonære vener. *V* er Volumen.

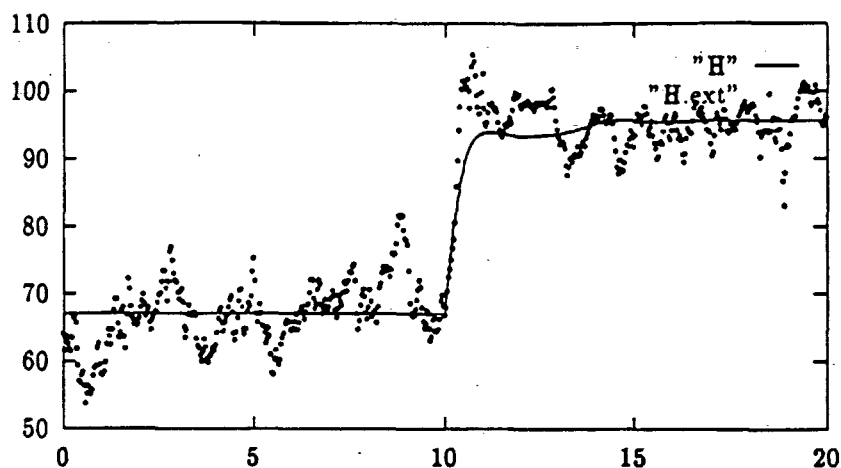
Af denne tabel ses at fordelingen af blodet i de enkelte compartments er meget urealistisk. Denne forkerte fordeling stammer fra at angivelserne af både compliance og tryk for de flestes vedkommende er urealistiske. Selvom man altså kan sige at nogle af modellens kvalitative forudsigelser er fornuftige, er disse forudsigelser sket på et kvantitativt forkert grundlag.

5.3.2 Simulering med vor model

For umiddelbart at kunne sammenligne KP-modellen og vores model, har vi foretaget simulering ud fra det samme sæt måledata som er anvendt af Kappel og Peer. Vi har af samme grund også brugt Grodins' compliance-værdier, selvom de som tidligere nævnt ikke er særligt realistiske, samt de samme værdier for metaboliseraterne.

Som udgangspunkt for parameterestimeringen for de øvrige parametre har vi brugt de parametre der er anvendt i den simulering, der er omtalt ovenfor. De parametre der indgår i ligningen for pulsen er alle af en sådan karakter, at det er meningsfuldt at foretage en vurdering af deres størrelsesorden ud fra fysiologiske overvejelser. Den egentlige estimering af parametrene er foretaget med den i afsnit 5.2.3 omtalte procedure.

De faktiske værdier i de to sæt måledata, puls og arterietryk, er af samme størrelsesorden, og variationen indenfor hvert af de to sæt målinger ser også



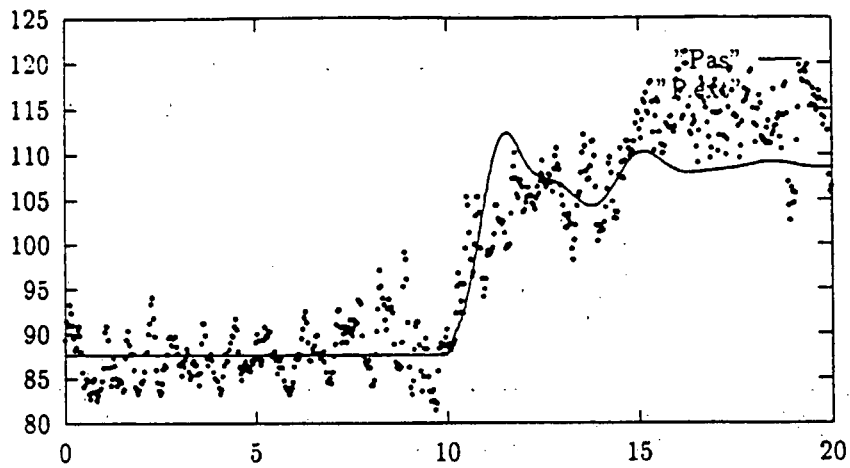
Figur 12: Kurveforløb for pulsen. Den fuldt optrukne linie er resultatet af vores simulering, prikkerne er de målepunkter parameterestimationen er foretaget ud fra.

ud til at være af samme størrelsesorden. Dette begrundes at vi har valgt at begge vægtningsfaktorerne a_1 og a_2 i kriteriefunktionen (21) sættes til 1. i figur 12 til 16 er resultaterne af denne simulering vist. Desuden har vi valgt at vise kurveforløbet for nogle af de andre variable. Sammenlignes figur 12 med figur 10, og figur 13 med figur 11 ses det at Kappel og Peers model tilsyneladende giver det bedste fit for pulskurvens vedkommende, mens vores model tilsyneladende giver et bedre fit til trykkurvens udseende i overgangen fra hvile til arbejde. Forskellene mellem kurveforløbene er dog ikke store.

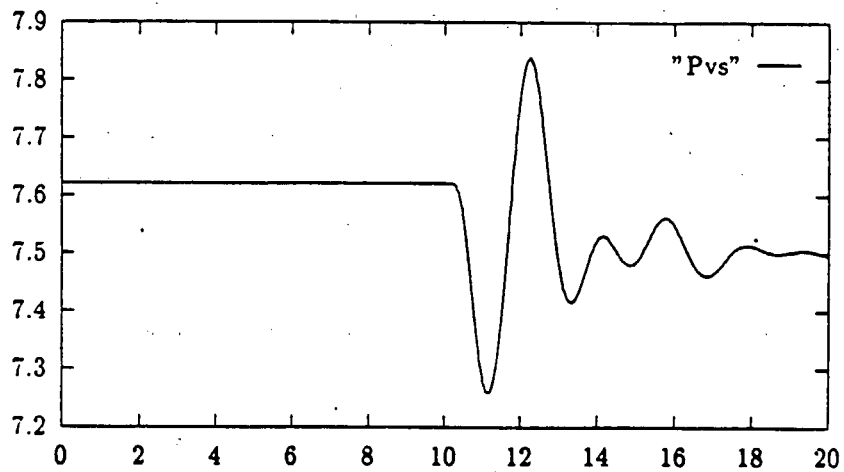
Start og slut-værdierne for de forskellige variable fremgår af nedenstående skema:

Forskellene mellem de to simuleringer, vores og Kappel-Peers, er beskedne.

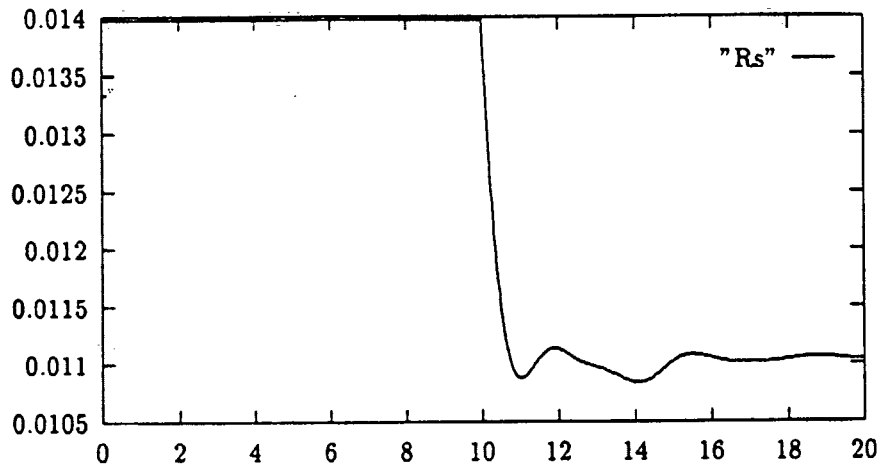
	Vores startværdier	Vores slutværdier	K-P's startværdier	K-P's slutværdier
H	67,11	95,6	67,11	95,08
P_{as}	87,65	108,6	87,84	110,1
P_{vs}	7,62	7,5	7,05	7,01
P_{ap}	26,94	30,68	27,19	32,64
P_{vp}	21,21	21,52	24,06	23,86
R_s	0,0134	0,0110	0,0141	0,0117
S_r	6,39	9,11	7,68	10,06
S_l	18,32	25,98	16,14	22,87



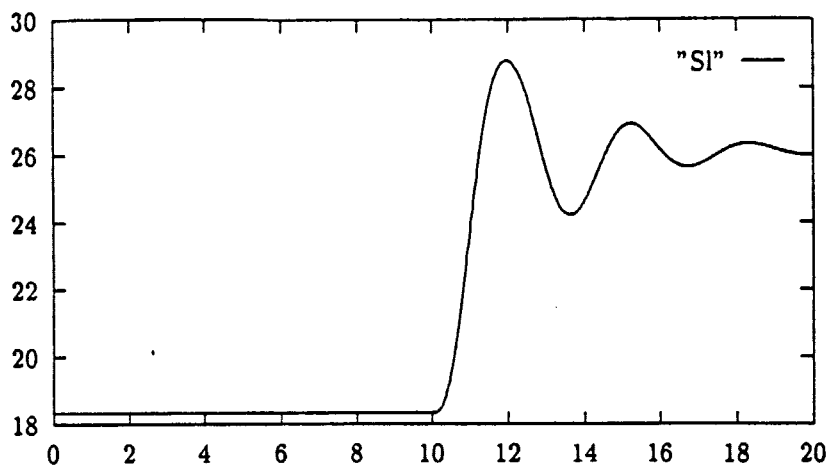
Figur 13: Kurveforløb for systemisk arterielt tryk. Figuren er opbygget som figuren for pulsen.



Figur 14: Kurveforløb for systemisk venøst tryk. Efter en kort periode med kraftige udsving stabiliseres venetrykket på en værdi en smule under det oprindelige.



Figur 15: Kurveforløb for den systemiske modstand. Som det kunne forventes falder den systemiske modstand kraftigt som reaktion på arbejdsbelastningen.



Figur 16: Kurveforløb for venstre ventrikels kontraktilitet.

Alt tyder altså på, at de to måder at simulere overgang fra hvile til let arbejde resulterer i tilnærmelsevis de samme stabile tilstande, ligesom der er god overensstemmelse mellem beskrivelsen af overgangen mellem to stabile tilstande.

6 Diskussion og konklusion

Jævnfør indledningen er første del af vores formål med dette projekt at undersøge,

"om det er muligt, med udgangspunkt i en realistisk opbygget fysisk, dynamisk model af det kardiovaskulære system, at beskrive nervesystemets kontrol af pulsen ved hjælp af et sæt sædvanlige differentiaalligninger (SDL), på en sådan måde, at de enkelte ligninger afspejler den fysiologiske viden man har, "

Vi vil i afsnit 6.1 koncentrere os om hvilke typer af oplysninger og forsøgsdata vi har savnet for at kunne foretage modelleringen på en sådan måde, at ligningerne på realistisk vis afspejlede hvad man ved om det kardiovaskulære system. I afsnit 6.2 forholder vi os til anden del af problemformuleringen, nemlig

"om man ved hjælp af computersimulering udfra modellen kan få en realistisk beskrivelse af det kardiovaskulære system",

dvs. vi vil give en vurdering af, hvorvidt det er lykkedes at konstruere en model der fungerer hensigtsmæssigt.

Til slut vil vi komme med forslag til hvilke forsøg man kunne lave for yderligere at undersøge modellens brugbarhed, samt hvordan en udbygning af modellen, så den blev anvendelig til simulering i undervisningsøjemed, i hovedtræk kunne foretages.

6.1 Behovet for empiriske data

Som nævnt tidligere, savnede vi ved opstillingen af ligningerne i væsentlig grad kvantitative data om de neurale kontrolmekanismer. I det store hele er modellen derfor opbygget ud fra viden om de kvalitative sammenhænge mellem tryk, puls og de andre variable i systemet. Dette har resulteret i, at et ret stort antal af vores parametre ikke kan fastlægges ud fra fysiologiske overvejelser. For nogle af disse parametre gælder det at en større viden om de kvantitative sammenhænge ville lette estimeringen væsentligt.

I det følgende vil vi konkretisere hvilke empiriske data vi har savnet i vores modelopbygning, da de dels ville have lettet modelleringen, dels givet en større sikkerhed for, at modellen vitterlig på en realistisk måde afspejler den viden man har om nervesystemets kontrolmekanismer: Vi vil koncentrere os om data der angår modelleringen af pulsen.

Det er et generelt problem, at der hovedsageligt er tale om dyreforsøg, hvor det kan være vanskeligt at vide i hvor høj grad resultaterne kan generaliseres

til også at gælde for mennesker. Det er nok ikke et problem der sådan er lige til at løse, men flere kvantitative oplysninger udfra dyreforsøg ville bestemt også give et bedre grundlag for modellering.

Vores modellering af pulsen støtter sig især på to sæt oplysninger:

- Sammenhængen mellem arterietryk og autonom toning: Figur 7.
- Sammenhængen mellem autonom toning og puls: Figur 8.

De følgende kommentarer knytter sig til disse to figurer:

Hvad angår sammenhængen mellem arterietryk og autonom nerveaktivitet har vi savnet oplysninger der kunne hjælpe os til at bestemme den parasymptatiske og sympatiske toning, før det kirurgiske indgreb. Dette ville have hjulpet os til at vurdere størrelsen af T_p^* og T_s^* , de værdier toningerne har når arterietrykket svarer til idealtrykket. Dette ville igen have hjulpet os i estimeringen af de parametre der indgår i modelleringen af de autonome toninger.

Med hensyn til sammenhængen mellem autonom toning og puls har det været et problem, at vi kun har en ret uklar fornemmelse af, hvor store de maximale værdier for T_s og T_p er. Hvis vi havde haft mere præcise angivelser ville vi lettere kunne have vurderet den parasymptatiske tonings dæmpning af den sympatiske tonings indflydelse på pulsen.

Vores modellering af pulsen på baggrund af de autonome toninger er baseret på målinger af stationære sammenhænge. Vi er ikke stødt på undersøgelser af de dynamiske sammenhænge. Som det er nu, har vi været henvist til at forsøge at aflæse de dynamiske sammenhænge ud fra de stationære målinger, og det er jo ikke givet, at dette giver et præcist billede af den faktiske sammenhæng.

En kort opsummering af hvilke data, der ville medvirke til et bedre udgangspunkt for modellering af pulsen, ser ud som følger:

- Mere præcise oplysninger om "idealtrykket" i arterierne for de kurver, (figur 7), der angiver sammenhæng mellem tryk og sympatisk hhv parasymptatisk aktivitet, samt angivelse af enheder for toning.
- Værdier for den maksimalt mulige sympatiske og parasymptatiske aktivitet, samt angivelse af indenfor hvilket interval deres normale niveau ligger.
- Den dynamiske sammenhæng mellem puls og det sympatiske og parasymptatiske aktivitetsniveau.

Også for den model vi anvendte som grundlag for vores modellering af nervesystemets kontrol af pulsen, fandt vi at der på nogle punkter syntes at være en mangelfuld dokumentation for sammenhængen mellem ligningerne og den fysiologiske virkelighed. Det skyldtes til dels manglende viden om den faktiske fysiologiske sammenhæng, hvorfor flere forsøgsdata også her ville give grundlag for en mere virkelighedstro modellering. Vi hæftede os specielt ved følgende:

- Ligningerne, der beskriver modstanden mod fyldning af hjertet under diastolen, savner fysiologisk grundlag, og er blevet til ved lineær ekstrapolation udfra blot to målepunkter. En større mængde målepunkter at ekstrapolere udfra, ville gøre ligningerne betydeligt mindre tvivlsomme. Alternativt vil en forståelse af hvad der bestemmer denne modstand kunne danne grundlag for endnu bedre ligninger.
- Modelleringen af kontraktilitetens afhængighed af pulsen, (Bowditch-effekten), som en 2.ordens differentilligning lykkedes det os ikke at finde overbevisende argumenter for det fornuftige i. Data for denne sammenhæng ville i høj grad have bidraget til afklaring af, om det ville være mere fornuftigt at modellere Bowditch-effekten på en anderledes måde.
- Hvis man kunne finde data for den systemiske modstands afhængighed af nerveaktiviteten, iltforbruget eller metaboliseraten, ville det være muligt at erstatte konstanten A med en funktion. Derved ville man undgå at skulle bestemme A for netop den arbejdsbelastning personen udsættes for, hvilket ville gøre modellen mere generelt anvendelig.

6.2 Modelvurdering udfra simuleringerne

De målte værdier af puls og arteriestryk i figur 10 og 11 illustrerer et generelt problem; nemlig at denne type målinger nødvendigvis må give et noget flimrende indtryk der kan gøre en vurdering af simuleringens resultater vanskelig. Det er svært for os at vide om der er noget at stille op med dette problem, da vi ikke kender meget til måleteknik; men det ville lette arbejdet hvis forandret måleteknik kunne give kurver der var lettere at fortolke.

I figur 13 synes de måleværdier, der ligger mellem 11. og 15. minut, at være tilfældige variationer over en bestemt værdi; men måleresultaterne fra det 15. minut synes at afspejle variation omkring en anden, højere værdi. Bortset fra at dette indtryk måske kan være falskt kunne en sådan pause i

stigningen i arterietryk, ud fra vores modelantagelser, tolkes som om $P_{a_s}^*$ ikke antager sin slutværdi med det samme, men ændres i to trin (muligvis med mere eller mindre glidende overgang). Dette er i overensstemmelse med at Korner (1971) betragter den neurale styring af CVS som en servo-styring, hvor det autonome nervesystem løbende ændrer set-point i overensstemmelse med organismens samlede tilstand. Et sådant to-trins forløb kunne fysiologisk forklares ved, at det arbejdende muskelvæv i begyndelsen delvis trækker på sine egne energidepoter - anaerob metabolisme - og når arbejdsbelastningen varer ved overgår til sædvanlig aerob metabolisme. Det ville være interessant at undersøge om modellen simulerer overgangen fra hvile til arbejde bedre hvis denne antagelse blev indbygget.

Af andre simuleringer, som det ville være relevante at udføre med modellen kan vi nævne:

- Simulering af en anden arbejdsbelastning, med udgangspunkt i det samme parametersæt som det vi har brugt. Dog skal de parametre, der er direkte relateret til arbejdsbelastningen, i så fald justeres. Et sådant forsøg ville kunne belyse hvorvidt de estimerede parametre er personspecifikke, eller blot situations-specifikke. Hvis det ikke kan lade sig gøre at udføre en troværdig simulering på denne måde, er det et alvorligt problem når modellen skal bruges i simulering af forløb, hvor der ikke på forhånd foreligger en serie måledata.
- Simulering af systemets opførsel under aftagende arbejdsbelastning. Korner (1971) taler om at 'setpoint' for arterietrykket, det vi benævner $P_{a_s}^*$, i denne situation ikke skifter brat, men langsomt aftager. Det ville være interessant at undersøge om modellen kan simulere en sådan situation troværdigt hvis $P_{a_s}^*$ sættes til at være aftagende over et vist tidsrum. En variant af et sådant forsøg kunne være overgang fra almindelig hvile til bedøvet tilstand. Et forsøg af denne art ville være overordentligt relevant for vurdering af modellens anvendelighed som udgangspunkt for en simulator til brug ved undervisning af anæstesi-læger.

Det overordnede indtryk af både vore og Kappel og Peers simuleringer er, at pulsen falder til ro på et niveau der svarer meget godt til målingerne; mens det kunne se ud til, at det systemiske arterietryk falder til ro på et niveau der er noget (ca 5 mmHg) for lavt.

Vi kan naturligvis ikke ud fra en enkelt simulering udtale os om hvorvidt

dette er et generelt problem, eller om det kun vil optræde i nogle simuleringer. Det er imidlertid ikke særligt overraskende at det sker, og vi vil angive nogle mulige forklaringer.

- Den mest umiddelbare mulighed er, at det skyldes at der er en reguleringsmekanisme der enten er dårligt modelleret, eller slet ikke er taget med. Ved at gennemlæse afsnittet om fysiologi, kapitel 2, der ovenikøbet kun medtager de vigtigste kontrolmekanismer, kan man overbevise sig om, at der er adskillige mekanismer der ikke er taget hensyn til i modellen.
- Da vi kun kan sikre at optimeringen af parametervektoren resulterer i et lokalt, og ikke nødvendigvis i et globalt, minimum for kriteriefunktionen, 21, er det muligt at modellen kan give kurveforløb der er bedre fittet til måleresultaterne end dem vi har vist. Blot vil det kunne tage meget lang tid at finde et bedre fittet kurveforløb.
- Trods meget omhyggelig gennemgang af programmet kan vi selvfølgelig ikke totalt udelukke at fænomenet skyldes en regulær programfejl.

Hvad angår parameter-estimeringen kan der faktisk også være en modsat rettet effekt af det store antal parametre; nemlig at det næsten altid vil være muligt at fitte de simulerede kurver til de målte, uanset om modelopbygningen er troværdig eller ej, bare der er parametre nok at skrue på. Imidlertid er det næppe sandsynligt at en model, der var åbentlyst urimelig, ville kunne give fornuftige kurveforløb og slutværdier for de variable, der ikke har indflydelse på parameter-estimeringen

Desværre er vi afskåret fra at komme med detaljerede kommentarer til kurveforløbene for de andre variable i systemet: systemiske venetryk, pulmonære arterie- og venetryk, kontraktilitet og systemisk modstand. Det eneste man kan sige er, at det virker rimeligt at der er en vis svingning i værdierne så længe puls og arterietryk ikke er faldet til ro, og at der derefter sker en stabilisering på nogenlunde fornuftige værdier. Start og slutværdierne er kommenteret i afsnit 5.3.

Hvis kurveforløbene for disse størrelser skulle vurderes mere konkret ville det kræve et kontrolleret forsøg i stil med det Kappel og Peer gennemfører, men hvor alle de relevante variable måles løbende.

6.2.1 Anvendeligheden af modellen

Det vil her være på sin plads at komme med et par bemærkninger om hvilke ændringer og/eller tilføjelser til modellen der vil være nødvendige for at opnå en model, anvendelig til simulering i undervisningssammenhæng. Udover de forhold der er nævnt i kommentarerne til modellens forudsætniger, afsnit 3.4, vil det være nødvendigt at modellere forskellige anæstesisoffers indflydelse. Umiddelbart forestiller vi os dette gjort ved at lade de parametre der indgår i modelleringen af den variable, der er under indflydelse af det pågældende stof, være en funktion af koncentrationen af stoffet.

En sådan modellering ville kræve en model hvor alle de stoffer der bruges i anæstesi er beskrevet ved deres indflydelse på de forskellige variable. Hvor meget mere kompliceret en sådan model vil blive kan vi ikke udtale os om; men der er "plads" til at gøre beregningerne en del mere komplicerede uden at komme i konflikt med kravet om at simuleringen skal være tidstro. De simuleringer vi har gennemført med modellen har taget i størrelsesordenen 2 minutter for at simulere et forløb på 20 minutter. (Simuleringen er udført på en 40 mhz, 486 computer, og programmet er skrevet i turbopascal. 5,5)

6.3 Afsluttende konklusion

Alt i alt vurderer vi, at i sammenhæng med en realistisk opbygget, dynamisk model af det kardiovaskulære system, er en modellering af den neurale pulsregulering, på baggrund af en modellering af det autonome nervesystems aktivitetsniveau, i stand til at levere en fornuftig beskrivelse af hele det kardiovaskulære systems respons på en submaximal arbejdsbelastning.

Endvidere har vi vist, at det, i den foreliggende sammenhæng, er muligt at erstatte en optimeringsfunktional med en sædvanlig 1'ste ordens differentiallyingning, uden at forringe modellens resultater. At modellere pulsen udfra nervestyring og ved anvendelse af differentiallyingninger, fremfor at anvende en optimeringsfunktional, har endvidere den fordel, at modellen er lettere at udbygge og gøre mere detaljeret, idet andre væsentlige dele af kontrollen af det kardiovaskulære system der også er nervestyrede, for eksempel kontraktiliteten, kan modelleres udfra de ligninger for sympatisk og parasympatisk toning, som også pulsligningerne bygger på.

6.4 Afsluttende konklusion

I sammenhæng med en realistisk opbygget, dynamisk model af det cardiovascular system, er en modellering af pulsændringen på baggrund af det autonome nervesystems aktivitetsniveau, i stand til at levere en fornuftig beskrivelse af hele det cardiovascular systems respons på en submaximal arbejdsbelastning.

At modellere pulsændringen ud fra nervestyring og ved anvendelse af differentialligninger, fremfor at anvende et kontroloptimeringskriterium (som i Kappel og Peers model), har den fordel, at modellen er lettere at udbygge og gøre mere detaljeret, idet andre væsentlige dele af kontrollen af det cardiovascular system der også er nervestyrede, for eksempel hjertets kontraktilitet (dvs. sammentrækningssevne), kan modelleres ud fra de ligninger for sympatisk og parasympatisk toning, som også pulsligningerne bygger på.

7 APPENDIX

7.1 Teori om stabilitet.

Et mindstekrav til et systems stabilitet må være, at systemet ved en lille forstyrrelse væk fra en ligevægtstilstand selv søger tilbage til ligevægtstilstanden igen.

For et lineært differentialligningssystem

$$\dot{x} = Ax$$

medfører dette, at matricen A 's egenverdier, λ , bestemt af ligningen

$$\det(A - \lambda I) = 0$$

skal være negative eller have negative realdele (? s. 427 ff).

I en omegn om et stationært punkt vil de ikke-lineære ligningssystemer i vores forenklede modelbetragtninger kunne betragtes som "næsten lineære". I denne situation (? s. 447 ff.) kan der sammenlignes med det lineære ligningssystem, der fremkommer ved en Taylorudvikling til 1. ordens led omkring det stationære punkt. Kravet til stabilitet medfører her, at egenverdierne for den tilhørende matrix enten skal være negative og forskellige

eller skal have negative realdele.

Stabilitets-overvejelserne for de forenkledede modeller foregår altså ved først at Taylorudvikle til 1. orden og dernæst for den tilhørende matrix bestemme fortegn for egenverdierne eller egenverdiernes realdele.

7.2 Videre modelovervejelser omkring indførelse af pulsstyring.

Den simple to-kompartiment model udvides nu til en simpel fire-kompartiment model for også at inddrage den pulmonære del af kredsløbet.

De variable er : Puls, H , tryk i vener, P_{vs} og P_{vp} , og i arterier, P_{as} og P_{ap} .

Faste parametre er : Systemisk og pulmonær modstand, R_s og R_p , slagvolumen (ens for begge kredsløbsdele), V_{str} , compliance i vener, c_{vs} og c_{vp} , og i arterier, c_{as} og c_{ap} , samt det samlede blodvolumen, V_0 .

Da slagvolumen er konstant og da minutvolumen kun afhænger af slagvolumen og puls må minutvolumen fra de to hjertehalvdele være ens. Deraf følger, at blodvolumen i de to kredsløbshalvdele må være konstant. Vi indfører derfor to nye konstanter :

V_{0s} : Systemisk blodvolumen.

V_{0p} : Pulmonært blodvolumen.

Således at $V_{0s} + V_{0p} = V_0$.

Vi har nu et sæt ligninger analogt til dem fra 2-kompartimentmodellen:

$$c_{as} \cdot \dot{P}_{as} = V_{str} \cdot H - \frac{1}{R_s} (P_{as} - P_{vs})$$

$$c_{vs} \cdot \dot{P}_{vs} = -V_{str} \cdot H + \frac{1}{R_s} (P_{as} - P_{vs})$$

$$c_{ap} \cdot \dot{P}_{ap} = V_{str} \cdot H - \frac{1}{R_p} (P_{ap} - P_{vp})$$

$$c_{vp} \cdot \dot{P}_{vp} = -V_{str} \cdot H + \frac{1}{R_p} (P_{ap} - P_{vp})$$

der kan reduceres til:

$$c_{as} \cdot \dot{P}_{as} = V_{str} \cdot H - \frac{1}{R_s} \left(P_{as} \left(1 + \frac{c_{as}}{c_{vs}} \right) - \frac{V_{0s}}{c_{vs}} \right)$$

$$c_{ap} \cdot \dot{P}_{ap} = V_{str} \cdot H - \frac{1}{R_p} \left(P_{ap} \left(1 + \frac{c_{ap}}{c_{vp}} \right) - \frac{V_{0p}}{c_{vp}} \right)$$

hvilket kan skrives som :

$$\begin{aligned} \dot{P}_{as} &= a_s \cdot H - b_s \cdot P_{as} + c_s = g(H, P_{as}) \\ \dot{P}_{ap} &= a_p \cdot H - b_p \cdot P_{ap} + c_p = h(H, P_{ap}) \end{aligned}$$

hvor

$$\begin{aligned} a_i &= \frac{V_{str}}{c_{ai}} \\ b_i &= \frac{1}{c_{ai} R_i} \left(1 + \frac{c_{ai}}{c_{vi}} \right) \\ c_i &= \frac{V_{0i}}{c_{ai} c_{vi} R_i} \end{aligned}$$

hvor $i = s, p$

alle positive konstanter.

En linearisering ved taylor-udvikling omkring et stationært punkt vil analogt til den simple to-kompartment model give :

$$\begin{aligned} \dot{h} &= f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \cdot p_s \\ \dot{p}_s &= a_s \cdot h - b_s \cdot p_s \\ \dot{p}_p &= a_p \cdot h - b_p \cdot p_p \end{aligned}$$

hvor

$$\begin{aligned} h &= H - \bar{H} \\ p_i &= P_{ai} - \bar{P}_{ai}; \quad i = s, p \end{aligned}$$

Den tilhørende matrix får da formen:

$$\begin{pmatrix} 0 & f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) & 0 \\ a_s & -b_s & 0 \\ a_p & 0 & -b_p \end{pmatrix}$$

Egenverdierne bestemmes :

$$\begin{vmatrix} -\lambda & f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) & 0 \\ a_s & -b_s - \lambda & 0 \\ a_p & 0 & -b_p - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

⇕

$$-(b_p + \lambda) \cdot \begin{vmatrix} -\lambda & f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \\ a_s & -b_s - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

⇕

$$-(b_p + \lambda) \cdot (\lambda^2 + b_s \lambda - a_s f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as})) = 0$$

⇕

$$\lambda = -b_p \vee \lambda = \frac{-b_s \pm \sqrt{b_s^2 + 4a_s f'_{P_{as}}}}{2}$$

Igen ses egenværdierne at få negativ realdel for $f'_{P_{as}} < 0$.

Da V_{str} som følge af Starlings hjertelov er ligefrem proportional med P_v og omvendt proportional med P_a vil vi nu undersøge den simple 4-kompartment model med $V_{strl} = k_s \cdot \frac{P_{vp}}{P_{as}} = V_{strr}$.

Idet de øvrige forudsætninger er som ovenfor, har vi nu :

$$V_{str} = k \cdot \frac{V_{0p} - c_{ap} P_{ap}}{c_{vp} P_{as}} = \frac{kV_{0p}}{c_{vp}} \cdot \frac{1}{P_{as}} - \frac{kc_{ap}}{c_{vp}} \cdot \frac{P_{ap}}{P_{as}}$$

som indsat i ligningerne for \dot{P}_{as} og \dot{P}_{ap} giver :

$$\dot{P}_{as} = \frac{kV_{0p}}{c_{vp}c_{as}} \cdot \frac{H}{P_{as}} - \frac{kc_{ap}}{c_{vp}c_{as}} \cdot \frac{P_{ap}H}{P_{as}} - \frac{1}{c_{as}R_s} \left(1 + \frac{c_{as}}{c_{vs}}\right) \cdot P_{as} + \frac{V_{0s}}{R_s c_{vs} c_{as}}$$

samt

$$\dot{P}_{ap} = \frac{kV_{0p}}{c_{vp}c_{ap}} \cdot \frac{H}{P_{as}} - \frac{kc_{ap}}{c_{vp}c_{ap}} \cdot \frac{P_{ap}H}{P_{as}} - \frac{1}{c_{ap}R_p} \left(1 + \frac{c_{ap}}{c_{vp}}\right) \cdot P_{ap} + \frac{V_{0p}}{R_p c_{vp} c_{ap}}$$

Taylor-udvikling til 1. ordens led giver nu :

$$\begin{aligned} \dot{h} &= + f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \cdot p_s \\ \dot{p}_s &= \frac{kP_{vp}}{c_{as}P_{as}} \cdot h - \left(\frac{kP_{vp}H}{c_{as}P_{as}^2} + \frac{c_{vs} + c_{as}}{R_s c_{as} c_{vs}} \right) \cdot p_s - \frac{kc_{ap}H}{c_{vp}c_{as}P_{as}} \cdot p_p \\ \dot{p}_p &= \frac{kP_{vp}}{c_{ap}P_{as}} \cdot h - \frac{kP_{vp}H}{c_{ap}P_{as}^2} \cdot p_s - \left(\frac{kc_{ap}H}{c_{vp}c_{ap}P_{as}} + \frac{c_{vp} + c_{ap}}{R_p c_{ap} c_{vp}} \right) \cdot p_p \end{aligned}$$

hvilket også kan skrives som :

$$\begin{aligned} \dot{h} &= + f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \cdot p_s \\ \dot{p}_s &= \frac{m}{c_{as}} \cdot h - \left(\frac{mn}{c_{as}} + q \right) \cdot p_s - \frac{rn}{c_{as}} \cdot p_p \\ \dot{p}_p &= \frac{m}{c_{ap}} \cdot h - \frac{mn}{c_{ap}} \cdot p_s - \left(\frac{rn}{c_{ap}} + u \right) \cdot p_p \end{aligned}$$

hvor

$$\begin{aligned} h &= H - \bar{H} \\ p_s &= P_{as} - \bar{P}_{as} \\ p_p &= P_{ap} - \bar{P}_{ap} \end{aligned}$$

og hvor m, n, q, r , og u alle er positive konstanter.

Den tilhørende matrix :

$$A = \begin{pmatrix} 0 & f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) & 0 \\ \frac{m}{c_{as}} & -\left(\frac{mn}{c_{as}} + q\right) & -\frac{rn}{c_{as}} \\ \frac{m}{c_{ap}} & -\frac{mn}{c_{ap}} & -\left(\frac{rn}{c_{ap}} + u\right) \end{pmatrix}$$

I dette tilfælde er det ikke muligt at bestemme egenværdierne explicit, men stabiliteten i en omegn om det stationære punkt kan bestemmes vha. Routh-Hurwitz kriteriet (?) :

- Er matrixens karakteristiske ligning :

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$$

giver kravene

$$a_1 > 0; \quad a_3 > 0; \quad a_1a_2 - a_3 > 0$$

negative egenværdier eller egenværdier med negativ realdel.

Beregnes det karakteristiske polynomium for en 3×3 matrix A, ses at

$$a_1 = -Tr(A)$$

$$a_2 = \alpha + \beta + \gamma$$

$$a_3 = -det(A)$$

hvor α, β og γ er de principale 2×2 underdeterminanter.

Vi bestemmer altså spor, determinant og principale underdeterminanter :

$$\begin{aligned} a_1 &= -Tr(A) = \left(\frac{mn}{c_{as}} + q + \frac{rn}{c_{ap}} + u\right) > 0 \\ a_3 &= -det(A) = f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \left(-\frac{m}{c_{as}} \left(\frac{rn}{c_{ap}} + u\right) + \frac{rnm}{c_{ap}c_{as}}\right) \\ &= -f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \frac{mu}{c_{as}} > 0 \quad (\text{idet } f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) < 0) \end{aligned}$$

$$\alpha = \begin{vmatrix} -\left(\frac{mn}{c_{as}} + q\right) & -\frac{rn}{c_{as}} \\ -\frac{mn}{c_{ap}} & -\left(\frac{rn}{c_{ap}} + u\right) \end{vmatrix} = \frac{qrn}{c_{ap}} + qu + \frac{tmn}{c_{as}} > 0$$

$$\beta = \begin{vmatrix} 0 & 0 \\ \frac{m}{c_{ap}} & -\left(\frac{rn}{c_{ap}} + u\right) \end{vmatrix} = 0$$

$$\gamma = \begin{vmatrix} 0 & f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \\ \frac{m}{c_{as}} & -\left(\frac{mn}{c_{as}} + q\right) \end{vmatrix} = -f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \frac{m}{c_{as}} > 0$$

Og endelig :

$$\begin{aligned}
 a_1 a_2 - a_3 &= -Tr(A) \cdot (\alpha + \beta + \gamma) + det(A) \\
 &= \left(\frac{mn}{c_{as}} + q + \frac{rn}{c_{ap}} + u \right) \cdot \left(\frac{qrn}{c_{ap}} + qu + \frac{tmn}{c_{as}} - f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \frac{m}{c_{as}} \right) + f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \frac{mu}{c_{as}} \\
 &= (B + u) \cdot \left(C - f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \frac{m}{c_{as}} \right) + f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \frac{mu}{c_{as}} \\
 &= B \left(C - f'_{P_{as}}(\bar{P}_{as}) \frac{m}{c_{as}} \right) + uC > 0
 \end{aligned}$$

Altså negative egenverdier eller egenverdier med negativ realdel, og den her beskrevne model vil derfor være stabil i en omegn om det stationære punkt.

Endelig burde overvejelserne her fortsætte med ophævelse af kravet $V_{strl} = V_{strr}$ for at tillade forskydning af det samlede blodvolumen mellem den systemiske og pulmonære del af kredsløbet. Da det samlede blodvolumen således bliver eneste konstante volumen vil dette imidlertid resultere i et lignings-system med fire differentiallyigninger og deraf følgende vurdering af en 4×4 matrix' egenverdier, hvilket viser sig ikke at være analytisk gennemførligt - og derfor udeladt.

Litteraturliste

- Berne, R. M. and Levy, M. N. (1993). *Physiology*, third edition. Mosby - Year Book, Inc., Missouri.
- Boyce, W. E. and DiPrima, R. C. (1991). *Elementary differential equations*. John Wiley and Sons, Inc., New York.
- Crone, C. (1990). *Fysiologi*. FADL's forlag, K benhavn.
- Hoppenstaedt, F. C. and Peskin, C. S. (1992). *Mathematics in Medicine and the Life Sciences*. Springer- Verlag, New York.
- Kappel, F. and Peer, R. O. (1993). A mathematical model for fundamental regulation processes in the cardiovascular system. *Journal of Mathematical Biology*, 31, 611 - 631.
- Korner, P. I. (1971). Integrative Neural Cardiovascular Control. *Physiological Reviews*, 51, 312 - 367.
- Levy, M. and Martin, P. (1974). Cardiac Excitation and Contraction. In A. Guyton (Ed.), *Cardiovascular Physiology, Physiology Series One, Volume 1* (pp. 82 - 84). Butterworth and Co. (Publishers) Ltd., London.
- Levy, M. N. and Zieske, H. (1969). Autonomic control of cardiac pacemaker... *Journal of Applied Physiology*, 27, 465 - .
- May, R. M. (1974). *Stability and complexity in model ecosystems*. Princeton University Press, Princeton. New Jersey.
- Sagawa, K., Kumada, M., and Schramm, L. P. (1974). Nervous Control of the Circulation. In A. Guyton (Ed.), *Cardiovascular Physiology, Physiology Series One, Volume 1* (pp. 197 - 232). Butterworth and Co. (Publishers) Ltd.. London.

Liste over tidligere udkomne tekster
tilsendes gerne. Henvendelse herom kan
ske til IMFUFA's sekretariat
tlf. 46 75 77 11 lokal 2263

-
- 217/92 "Two papers on APPLICATIONS AND MODELLING
IN THE MATHEMATICS CURRICULUM"
by: Mogens Niss
- 218/92 "A Three-Square Theorem"
by: Lars Kadison
- 219/92 "RUPNOK - stationær strømning i elastiske rør"
af: Anja Boisen, Karen Birkelund, Mette Olufsen
Vejleder: Jesper Larsen
- 220/92 "Automatisk diagnosticering i digitale kredsløb"
af: Bjørn Christensen, Ole Møller Nielsen
Vejleder: Stig Andur Pedersen
- 221/92 "A BUNDLE VALUED RADON TRANSFORM, WITH
APPLICATIONS TO INVARIANT WAVE EQUATIONS"
by: Thomas P. Branson, Gestur Olafsson and
Henrik Schlichtkrull
- 222/92 On the Representations of some Infinite Dimensional
Groups and Algebras Related to Quantum Physics
by: Johnny T. Ottesen
- 223/92 THE FUNCTIONAL DETERMINANT
by: Thomas P. Branson
- 224/92 UNIVERSAL AC CONDUCTIVITY OF NON-METALLIC SOLIDS AT
LOW TEMPERATURES
by: Jeppe C. Dyre
- 225/92 "HATMODELLEN" Impedansspektroskopi i ultrarent
en-krystallinsk silicium
af: Anja Boisen, Anders Gorm Larsen, Jesper Varmer,
Johannes K. Nielsen, Kit R. Hansen, Peter Bøggild
og Thomas Hougaard
Vejleder: Petr Viscor
- 226/92 "METHODS AND MODELS FOR ESTIMATING THE GLOBAL
CIRCULATION OF SELECTED EMISSIONS FROM ENERGY
CONVERSION"
by: Bent Sørensen
- 227/92 "Computersimulering og fysik"
af: Per M.Hansen, Steffen Holm,
Peter Maibom, Mads K. Dall Petersen,
Pernille Postgaard, Thomas B.Schröder,
Ivar P. Zeck
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen
- 228/92 "Teknologi og historie"
Fire artikler af:
Mogens Niss, Jens Høyrup, Ib Thiersen,
Hans Hedal
- 229/92 "Masser af information uden betydning"
En diskussion af informationsteorien
i Tor Nørretranders' "Mærk Verden" og
en skitse til et alternativ baseret
på andenordens kybernetik og semiotik.
af: Søren Brier
- 230/92 "Vinklens tredeling - et klassisk
problem"
et matematisk projekt af
Karen Birkelund, Bjørn Christensen
Vejleder: Johnny Ottesen
- 231A/92 "Elektrondiffusion i silicium - en
matematisk model"
af: Jesper Voetmann, Karen Birkelund,
Mette Olufsen, Ole Møller Nielsen
Vejledere: Johnny Ottesen, H.B.Hansen
- 231B/92 "Elektrondiffusion i silicium - en
matematisk model" Kildetekster
af: Jesper Voetmann, Karen Birkelund,
Mette Olufsen, Ole Møller Nielsen
Vejledere: Johnny Ottesen, H.B.Hansen
- 232/92 "Undersøgelse om den simultane opdagelse
af energiens bevarelse og isærdeles om
de af Mayer, Colding, Joule og Helmholtz
udførte arbejder"
af: L.Arleth, G.I.Dybkjær, M.T.Østergård
Vejleder: Dorthe Posselt
- 233/92 "The effect of age-dependent host
mortality on the dynamics of an endemic
disease and
Instability in an SIR-model with age-
dependent susceptibility
by: Viggo Andreasen
- 234/92 "THE FUNCTIONAL DETERMINANT OF A FOUR-DIMENSIONAL
BOUNDARY VALUE PROBLEM"
by: Thomas P. Branson and Peter B. Gilkey
- 235/92 OVERFLADESTRUKTUR OG POREUDVIKLING AF KOKS
- Modul 3 fysik projekt -
af: Thomas Jessen
-

- 236a/93 INTRODUKTION TIL KVANTE HALL EFFEKTEN
af: Anja Boisen, Peter Bøggild
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen
Erland Brun Hansen
- 236b/93 STRØMSSAMMENBRUD AF KVANTE HALL EFFEKTEN
af: Anja Boisen, Peter Bøggild
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen
Erland Brun Hansen
- 237/93 The Wedderburn principal theorem and Shukla cohomology
af: Lars Kadison
- 238/93 SEMIOTIK OG SYSTEMEGENSKABER (2)
Vektorbånd og tensorer
af: Peder Voetmann Christiansen
- 239/93 Valgsystemer - Modelbygning og analyse
Matematik 2. modul
af: Charlotte Gjerrild, Jane Hansen, Maria Hermannsson, Allan Jørgensen, Ragna Clauson-Kaas, Poul Lützen
Vejleder: Mogens Niss
- 240/93 Patologiske eksempler.
Om særlige matematiske fæns betydning for den matematiske udvikling
af: Claus Dræby, Jørn Skov Hansen, Runa Ulsøe Johansen, Peter Meibom, Johannes Kristoffer Nielsen
Vejleder: Mogens Niss
- 241/93 FOTOVOLTAISK STATUSNOTAT 1
af: Bent Sørensen
- 242/93 Brovedligeholdelse - bevar mig vel
Analyse af Vejdirektoratets model for optimering af broreparationer
af: Linda Kyndlev, Kare Fundal, Kamma Tulinus, Ivar Zeck
Vejleder: Jesper Larsen
- 243/93 TANKEEKSPERIMENTER I FYSIKKEN
Et 1.modul fysikprojekt
af: Karen Birkelund, Stine Sofia Korremann
Vejleder: Dorthe Posselt
- 244/93 RADONTRANSFORMATIONEN og dens anvendelse i CT-scanning
Projektrapport
af: Trine Andreasen, Tine Guldager Christiansen, Nina Skov Hansen og Christine Iversen
Vejledere: Gestur Olafsson og Jesper Larsen
- 245a+b /93 Time-Of-Flight målinger på krystallinske halvledere
Specialerapport
af: Linda Szkotak Jensen og Lise Odgaard Gade
Vejledere: Petr Viscor og Niels Boye Olsen
- 246/93 HVERDAGSVIDEN OG MATEMATIK - LÆREPROCESSER I SKOLEN
af: Lena Lindenskov, Statens Humanistiske Forskningsråd, RUC, IMFUFA
- 247/93 UNIVERSAL LOW TEMPERATURE AC CONDUCTIVITY OF MACROSCOPICALLY DISORDERED NON-METALS
by: Jeppe C. Dyre
- 248/93 DIRAC OPERATORS AND MANIFOLDS WITH BOUNDARY
by: B. Booss-Bavnbek, K.P.Wojciechowski
- 249/93 Perspectives on Teichmüller and the Jahresbericht Addendum to Schappacher, Scholz, et al.
by: B. Booss-Bavnbek
With comments by W.Abikoff, L.Ahlfors, J.Cerf, P.J.Davis, W.Fuchs, F.P.Gardiner, J.Jost, J.-P.Kahane, R.Lohan, L.Lorch, J.Radkau and T.Söderqvist
- 250/93 EULER OG BOLZANO - MATEMATISK ANALYSE SET I ET VIDENSKABSTEORETISK PERSPEKTIV
Projektrapport af: Anja Juul, Lone Michelsen, Tomas Højgård Jensen
Vejleder: Stig Andur Pedersen
- 251/93 Genotypic Proportions in Hybrid Zones
by: Freddy Bugge Christiansen, Viggo Andreasen and Ebbe Thue Poulsen
- 252/93 MODELLERING AF TILFELDIGE FENOMENER
Projektrapport af: Birthe Friis, Lisbeth Helmsgaard, Kristina Charlotte Jakobsen, Marina Mosbak Johannessen, Lotte Ludvigsen, Mette Hass Nielsen
- 253/93 Kuglepakning
Teori og model
af: Lise Arleth, Kåre Fundal, Nils Kruse
Vejleder: Mogens Niss
- 254/93 Regressionsanalyse
Materiale til et statistikkursus
af: Jørgen Larsen
- 255/93 TID & BETINGET UAFBENGDIGHED
af: Peter Barrow
- 256/93 Determination of the Frequency Dependent Bulk Modulus of Liquids Using a Piezoelectric Spherical Shell (Preprint)
by: T. Christensen and N.B.Olsen
- 257/93 Modellering af dispersion i piezoelektriske keramikker
af: Pernille Postgaard, Jørnik Rasmussen, Christina Specht, Mikko Oeteregård
Vejleder: Tage Christensen
- 258/93 Supplerende kursusmateriale til "Lineære strukturer fra algebra og analyse"
af: Mogens Brun Beffelt
- 259/93 STUDIES OF AC HOPPING CONDUCTION AT LOW TEMPERATURES
by: Jeppe C. Dyre
- 260/93 PARTITIONED MANIFOLDS AND INVARIANTS IN DIMENSIONS 2, 3, AND 4
by: B. Booss-Bavnbek, K.P.Wojciechowski

- 261/93 OPGAVESAMLING
Bredde-kursus i Fysik
Eksamensopgaver fra 1976-93
- 262/93 Separability and the Jones Polynomial
by: Lars Kadison
- 263/93 Supplerende kursusediale til "Lineære strukturer fra algebra og analyse" II
af: Mogens Brun Heefelt
- 264/93 FOTOVOLTAISK STATUSNOTAT 2
af: Bent Sørensen
-
- 265/94 SPHERICAL FUNCTIONS ON ORDERED SYMMETRIC SPACES
To Sigurdur Helgason on his sixtyfifth birthday
by: Jacques Paraut, Joachim Hilgert and Gestur Olafsson
- 266/94 Kommensurabilitets-oscillationer i laterale supergitre
Fysikspeciale af: Anja Boisen, Peter Bøggild, Karen Birkelund
Vejledere: Rafael Taboryski, Poul Erik Lindelof, Peder Voetmann Christiansen
- 267/94 Kom til kort med matematik på Eksperimentarium - Et forslag til en opstilling
af: Charlotte Gjerrild, Jane Hansen
Vejleder: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 268/94 Life is like a sewer ...
Et projekt om modellering af aorta via en model for strømning i kloakrør
af: Anders Marcussen, Anne C. Nilsson, Lone Michelsen, Per M. Hansen
Vejleder: Jesper Larsen
- 269/94 Dimensionsanalyse en introduktion metaprojekt, fysik
af: Tine Guldager Christiansen, Ken Andersen, Nikolaj Hermann, Jannik Rasmussen
Vejleder: Jens Højgaard Jensen
- 270/94 THE IMAGE OF THE ENVELOPING ALGEBRA AND IRREDUCIBILITY OF INDUCED REPRESENTATIONS OF EXPONENTIAL LIE GROUPS
by: Jacob Jacobsen
- 271/94 Matematikken i Fysikken.
Opdaget eller opfundet
NAT-BAS-projekt
vejleder: Jens Højgaard Jensen
- 272/94 Tradition og fornyelse
Det praktiske eleverarbejde i gymnasiets fysikundervisning, 1907-1988
af: Kristian Hoppe og Jeppe Guldager
Vejledning: Karin Beyer og Nils Hybel
- 273/94 Model for kort- og mellemdistanceløb
Verifikation af model
af: Lise Fabricius Christensen, Helle Pilemann, Bettina Sørensen
Vejleder: Mette Olufsen
- 274/94 MODEL 10 - en matematisk model af intravenøse anæstetikas farmakokinetik
3. modul matematik, forår 1994
af: Trine Andreasen, Bjørn Christensen, Christine Green, Anja Skjoldborg Hansen, Lisbeth Helmgård
Vejledere: Viggo Andreasen & Jesper Larsen
- 275/94 Perspectives on Teichmüller and the Jahresbericht 2nd Edition
by: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 276/94 Dispersionsmodellering
Projektrapport 1. modul
af: Gitte Andersen, Rehannah Borup, Lisbeth Friis, Per Gregersen, Kristina Vejro
Vejleder: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 277/94 PROJEKTARBEJDSPÆDAGOGIK - Om tre tolkninger af problemorienteret projektarbejde
af: Claus Flensted Behrens, Frederik Voetmann Christiansen, Jørn Skov Hansen, Thomas Thingstrup
Vejleder: Jens Højgaard Jensen
- 278/94 The Models Underlying the Anaesthesia Simulator Sophus
by: Mette Olufsen(Math-Tech), Finn Nielsen (RISØ National Laboratory), Per Føge Jensen (Herlev University Hospital), Stig Andur Pedersen (Roskilde University)
- 279/94 Description of a method of measuring the shear modulus of supercooled liquids and a comparison of their thermal and mechanical response functions.
af: Tage Christensen