

TEKST NR 447

RESPIRATIONENS INDVIRKNING PÅ BLODSTRØMNINGEN VED REJSNING FRA SIDDENDE

THE EFFECT OF RESPIRATION ON BLOOD FLOW
VELOCITY DURING POSTURAL CHANGE FROM
SITTING TO STANDING

Et modelprojekt af
Morten Møller
Mathias Lundbek Hansen

Vejleder: Johnny Ottesen

TEKSTER fra

IMFUFA, Roskilde Universitetscenter, Postboks 260, DK-4000 Roskilde

RESPIRATIONENS INDVIRKNING PÅ BLODSTRØMNINGEN VED REJSNING FRA SIDDENDE

Et modelprojekt af: Morten Møller og Mathias Lundbek Hansen

Vejleder: Johnny Ottesen

IMFUFA tekst nr. 447/06

58 sider

ISSN 0106-6242

Abstrakt

I denne rapport har vi undersøgt respirationens indvirkning på blodstrømningshastigheden i hjernen ved rejsning fra siddende til stående. I rapporten opstilles en differentially ligningsmodel for blodkredsløbet. Denne model er behandlet numerisk ved hjælp af implementering af Eulers metode til numerisk løsning af differentially ligninger i MATLAB 6.1. Parametrene for modellen er fittet til data fra en forsøgsperson ved hjælp af Nelder-Mead algoritmen. Vi undersøger fire forskellige former for respiration. Ved hyperventilation er effekten af respiration negligerel. Ved normal respiration er der en lille øgning af blodstrømningen gennem hjernen. Ved dyb respiration og situationen, hvor vejret holdes ved rejsningstidspunktet, er effekten større end ved normal respiration, men stadig af mindre omfang.

Abstract

We have examined the effects of respiration on blood flow velocity in the brain during postural change from sitting to standing. A system of differential equations is used to describe the cardiovascular system.

The differential equations are solved using Euler's Method of numerical approximation and MATLAB 6.1. The parameters of the model are optimized using the Nelder-Mead algorithm.

We have examined four different kinds of respiration. Hyperventilation has negligible effect on blood flow velocity. Normal respiration has a small effect on the blood flow velocity in the brain. Deeper respiration and breath holding has a small, but noticeable effect on blood flow velocity in the brain.

Indholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| Indledning | 3 |
| Motivation..... | 3 |
| Problemfelt..... | 3 |
| Problemformulering | 3 |
| Metode | 4 |
| Teori..... | 5 |
| Hjertekredsløbet..... | 5 |
| Regulation af blodtryk og blodstrømning..... | 9 |
| Respirationens indvirkning på blodtrykket..... | 12 |
| Model..... | 15 |
| Compartmentmodellen..... | 15 |
| Modellering af hjertet | 17 |
| Tyngdekraftens påvirkning | 19 |
| Ikke-lineære resistanser | 20 |
| Autonom regulation | 22 |
| Autoregulation | 24 |
| Modellering af respiration..... | 25 |
| Indledende værdier for parametre..... | 26 |
| Idealiseringer i modellen..... | 27 |
| Resultater | 29 |
| Diskussion..... | 39 |
| Konklusion..... | 41 |
| Litteraturliste..... | 42 |
| Bilag..... | 43 |
| Bilag 1 - Programmet..... | 43 |
| Bilag 2 – Indledende værdier..... | 50 |

Indledning

Motivation

Ved rejsning fra siddende til stående falder blodtrykket i hjernen, hvilket kan føre til svimmelhed. Dette er en medvirkende faktor til, at op mod en fjerdedel af alle ældre over 65 falder hvert år. Et fald er den almindeligste årsag til indflytning på plejehjem.

Det vides, at blodtrykket i hjernen hos vægtløftere stiger i forbindelse med deres løft [Zatsiorsky 1995, s. 172]. En af årsagerne til dette fænomen kunne være, at vægtløfterne holder vejret i forbindelse med løftet. Det tyder derfor på, at vejtrækningen har en indvirkning på blodstrømningen gennem hjernen, hvilket kunne være interessant at undersøge.

Problemfelt

Vi har tænkt os at tage udgangspunkt i artiklen: "Blood Pressure and Blood Flow Variation during Postural Change from Sitting to Standing: Model Development and validation"[Olufsen et al. 2005]. I denne artikel har forfatterne opstillet en compartmentmodel, der beskriver blodkredsløbet med en analogi til et elektrisk kredsløb. Modellen giver en god beskrivelse af blodtryksændring og blodstrømningsvariation ved rejsning fra siddende position. I denne model tages der ikke højde for respiration, på trods af at det vides, at åndedrættet har en mekanisk indflydelse på blodtrykket og blodstrømningen. Derfor ønsker vi at tilføje denne dimension til modellen og undersøge indflydelsen af dette aspekt.

Problemformulering

Hvilken mekanisk indflydelse har respiration kvalitativt på blodstrømningen gennem hjernen ved rejsning fra siddende til stående?

Metode

Vi har valgt at opstille en compartmentmodel for blodkredsløbet. Denne compartmentmodel beskrives ved hjælp af et system af koblede differentialligninger. Vi ønsker som udgangspunkt at opnå overensstemmelse mellem data for blodtryk og -strømning fra en forsøgsperson og modellen. Til løsning af differentialligningssystemet benyttes MATLAB og Eulers metode til numerisk løsning af differentialligninger.

I Eulers metode opfattes differentialerne som endelige størrelser, hvorpå de sædvanlige regneregler kan benyttes.

I Eulers metode anvendes formlen:

$y_{k+1} = y_k + dt \cdot f(t_k, y_k)$ hvor $y_0 = y(t_0)$ og $t_{k+1} = t_k + dt$ for små værdier af dt [Braun 1993, s. 96].

En fordel ved Eulers metode er, at den er relativt let at implementere. Der findes andre hurtigere og mere præcise algoritmer til numerisk bestemmelse af differentialligninger som for eksempel Runge-Kuttas metode. I rapporten har vi anvendt Eulers metode udfra en betragtning om, at det gjorde det lettere at opstille programmet.

Hvorvidt Eulers metode vil give en brugbar løsning til differentialligningssystemet er en skønmæssig vurdering. Vurderingen kan underbygges ved at anvende forskellige dt -værdier og undersøge om de forskellige værdier giver løsninger, der er identiske. Differentialligningerne behandles ikke analytisk. MATLAB-koden er vedlagt i bilag 3.

Den numeriske løsning vil blive fittet til en forsøgsperson ved hjælp af Nelder-Mead algoritmen, som kan fås fra MATLABs hjemmeside. Ved fitningen ses der bort fra respiration. Grunden til, at vi ser bort fra respiration ved fitningen er, at vi ikke er interesseret i en egentlig fitning af respirationsmekanismen. Dette skyldes, at vi er mere interesseret i at lave kvalitative overvejelser over respirationens indvirkning. Respirationens effekt undersøges kvalitativt ved at ændre størrelsen af parametre, der indgår i modelleringen af respirationen.

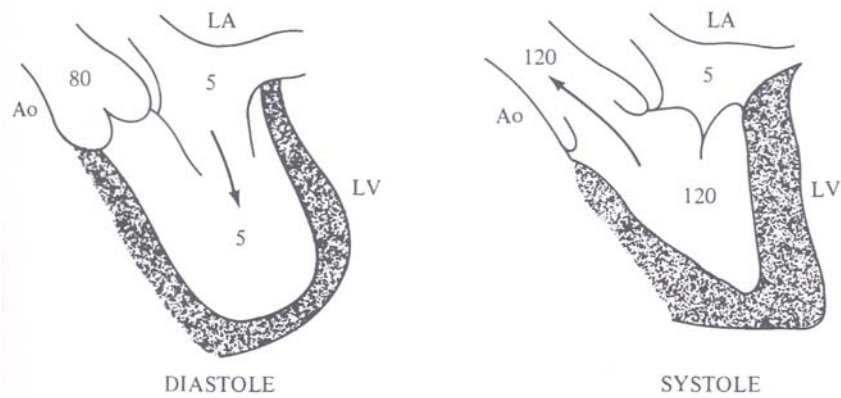
Teori

Hjertekredsløbet

I dette afsnit vil vi beskrive hjertekredsløbet. Dette gøres for at få en fysiologisk forståelse for det system, som vi ønsker at modellere. Ikke alle mekanismer i hjertekredsløbet beskrives, men kun de mekanismer og elementer, som har betydning for modellen

Hjertet består af to kamre, det venstre og højre hjertekammer. Det venstre hjertekammer pumper det iltede blod ud i det systemiske kredsløb. Det højre hjertekammer pumper det afiltede blod ud til lungerne, hvor blodet iltes. Derefter forsætter blodet til det venstre hjertekammer, hvor blodet igen bliver pumpet ud i det systemiske kredsløb.

Hjertet pumper ved, at sinusknuden, der sidder i forkammeret til højre hjertekammer, sender en elektrisk impuls gennem hjertemuskulaturen. Det bevirker, at hjertet kontraheres. Impulsen breder sig så hurtigt, at begge hjertekamre trækker sig sammen stort set samtidigt. Denne sammentrækning af hjertet kaldes systolen. Efter sammentrækningen falder muskelspændingen i hjertet, og hjertekamrene udvider sig igen passivt. Dette hedder diastolen. Under systolen stiger trykkene i hjertekamrene således, at blodet strømmer ud af hjertet. For at forhindre, at blodet strømmer den forkerte vej rundt i kroppen, sidder der i hvert hjertekammer og hvert hjerteforkammer hjerteklapper.



Figur 1: Figuren illustrerer hjerteklappernes funktion. LA er venstre hjerteforkammer, LV er venstre hjertekammer, Ao er aorta, og tallene er typiske tryk angivet i mmHg. [Hoppensteadt og Peskin 2002, s. 11]

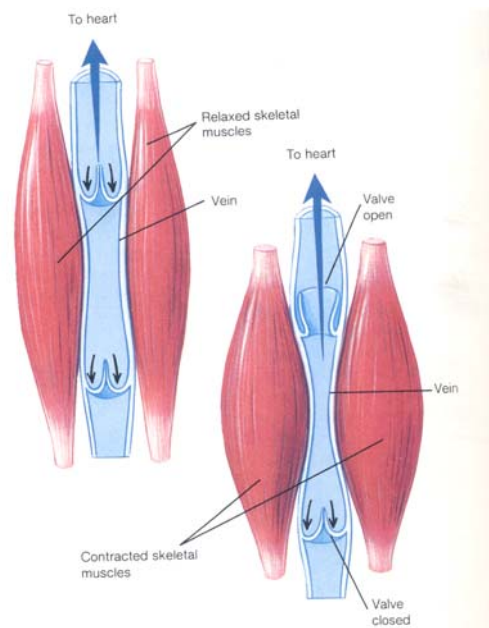
Mængden af blod, der strømmer ud af hjertet pr. minut, kaldes cardiac output. Cardiac output bestemmes som $Q = Vgf$, hvor Q er cardiac output, V er slagvolumen, og f er frekvensen af hjerteslag.

Fra det venstre hjertekammer strømmer blodet ud i aorta, der er den største arterie i kroppen. Aortas volumen er ikke konstant, men afhænger af blodtrykket, således at aorta udvider sig når hjertet pumper blod ud. Denne volumenændring medfører en ændring af compliancen [Crone et al. 1990, s. 222]. Compliancen måles i volumenændring pr. trykenhed. Det meste af den energi som blodudstrømningen fra hjertet leverer under systolen, lagres som potentiel energi i væggene i aorta og arterierne. Denne lagrede potentielle energi overføres til blodet i diastolefasen. Det bevirker, at der er et mere jævnt blodgennemløb i arterierne gennem hele hjertecyklen. Aorta forgrener sig ud i arterierne, som transporterer det iltede blod rundt i kroppen. De mindste undergrene af arterierne benævnes arterioler.

Blodkredsløbet er et parallelkredsløb, således at aorta forgrener sig ud i arterierne, hvor nogle af arterierne for eksempel løber igennem hovedet og andre løber igennem armene eller benene.

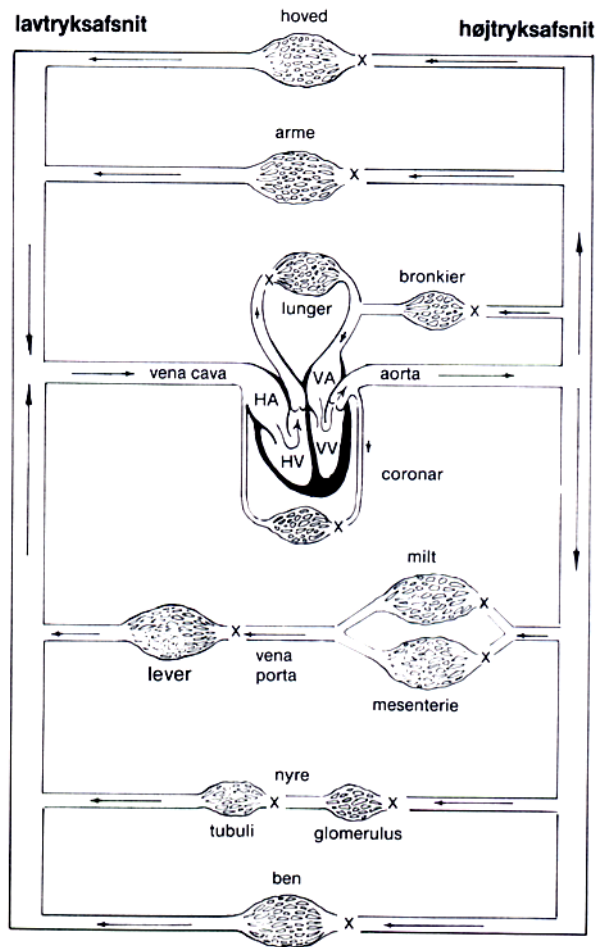
Efter arteriolerne løber blodet gennem kapilærerne. Kapilærerne er nogle meget tynde årer, hvilket betyder, at blodet her møder en stor modstand. Efter kapilærerne løber blodet ud i venolerne. Venolerne er de mindste vener. Venerne har en højere compliance end arterierne. Derfor udvider venerne sig mere ved trykpåvirkning, end

arterierne gør det ved samme trykændring. I venerne er trykket fra hjertekontraktionen lavere end i arterierne. Derfor er det nødvendigt med bidrag fra andre mekanismer for at skabe en tilstrækkelig blodstrømning. Dels vil respirationen og den glatte venøse muskulatur bidrage til at drive blodet frem, og dels vil kontraktion fra omkringliggende skeletmuskulatur drive blodet fremad. I venerne sidder der veneklapper, som bevirker, at blodet ikke strømmer tilbage mod arterierne.



Figur 2: Illustration af skeletmuskulaturens virkning på blodstrømningen i venesystemet. [Shier et al. 1996; s. 604]

Den sidste store vene inden højre hjertekammer hedder vena cava. Denne transporterer blodet til det højre hjertekammer, hvorfra blodet bliver transporteret til lungerne og bliver iltet. På nedenstående figur ses en basal fremstilling af hjertekredsløbets struktur fra hjerte til arterier og videre til venerne.



Figur 3: Simplificeret model af hjertekredsløbet. [Crone 1990, s. 219]

Regulation af blodtryk og blodstrømning

Blodtrykket kan igennem forskellige fysiologiske mekanismer reguleres som respons på stressfaktorer såsom fysisk arbejde og temperaturændringer. Ved rejsning fra siddende er det især interessant at undersøge de mekanismer, som regulerer blodtrykket og blodstrømningen i hjernen. Det skyldes blandt andet, at ældre mennesker kan opleve svimmelhed ved rejsning fra siddende grundet langsommere regulationsmekanismer.

Regulation af blodtryk og blodstrømning kan ske igennem autonome reflekser, som aktiveres af baroreceptorer i blodårerne. Baroreceptorer er en form for mechanoreceptor, hvilket betyder, at de aktiveres af mekaniske kræfter såsom trykket og strømmingen af væsker [Shier 1996, s. 441]. Ved et fald i det arterielle blodtryk vil baroreceptorerne primært aktivere det sympatiske nervesystem, der blandt andet vil stimulere sinusknuden. Herved øges cardiac output, og det arterielle blodtryk stiger. Omvendt vil en stigning i det arterielle blodtryk stimulere baroreceptorerne til primært at aktivere det parasympatiske nervesystem, hvilket resulterer i et fald i cardiac output.

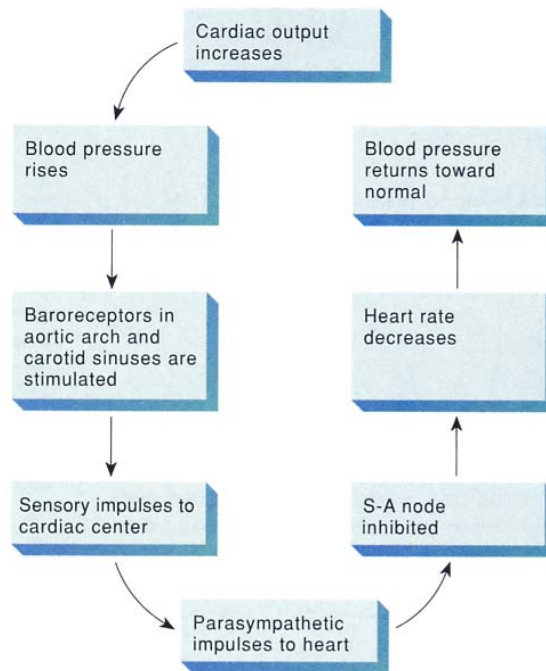


Diagram 1: Diagrammet viser, hvordan blodtrykket kan reguleres ved autonom regulation [Shier et al. 1996, s. 601]

Ved rejstning fra siddende vil ca. 500 ml blod blive trukket ned i benene på grund af tyngdekraften [Joyner & Shephard 1993]. Dermed vil der ske et fald i blodtrykket i den øvre del af kroppen. Dette fald i blodtrykket aktiverer det sympatiske nervesystem og hæmmer det parasympatiske nervesystem ved hjælp af autonome reflekser. Herved normaliseres blodtrykket.

Aktiviteten i det sympatiske nervesystem øges indenfor få sekunder efter stimuleringen og er i stand til at øge blodtrykket indenfor fem til ti sekunder, hvorimod et pludseligt ophør af nervøs stimulering fra det sympatiske nervesystem først resulterer i et fald i blodtrykket efter 10 til 40 sekunder. Effekten af ændring i det parasympatiske nervesystems stimulering vil allerede indenfor en til to hjerteslag være mærkbar.

Autoregulation er en lokal kontrolmekanisme, der regulerer blodstrømning som respons på de lokale vævs behov. Autoregulation sker ved ændring af diameteren af arterier og arterioler. Ved kontraktion af den glatte muskulatur i arterier og arterioler mindskes diameteren, og dermed falder blodstrømningen, og blodtrykket stiger på

arteriesiden. Denne autoregulationsmekanisme kaldes vasoconstriction og styres ved aktivering af det vasomotoriske center i hjernen. Vasodilation er den omvendte mekanisme, hvor den glatte muskulatur i årene mindsker spændingen, således at blodstrømningen øges, og blodtrykket mindskes.

Det menes, at der eksisterer to mekanismer, som autoregulation virker igennem.

1. Respons på ændring af koncentrationen af metaboliter som O_2 , CO_2 og mælkesyre.
2. Myogene respons.

Ved fald i koncentrationen af O_2 , stigning i koncentrationen af CO_2 og faldende pH vil spændingen i arterier og arterioler falde lokalt. Blodstrømningen vil som resultat heraf øges og det arterielle blodtryk falde.

Det myogene respons sker som følge af øget peripheral modstand, det vil sige øget friktion mellem blod og blodårer. Ved stigende peripheral modstand, øger det myogene respons muskelspændingen i årene, hvilket resulterer i en mindre blodgennemstrømning og et større blodtryk i arterierne.

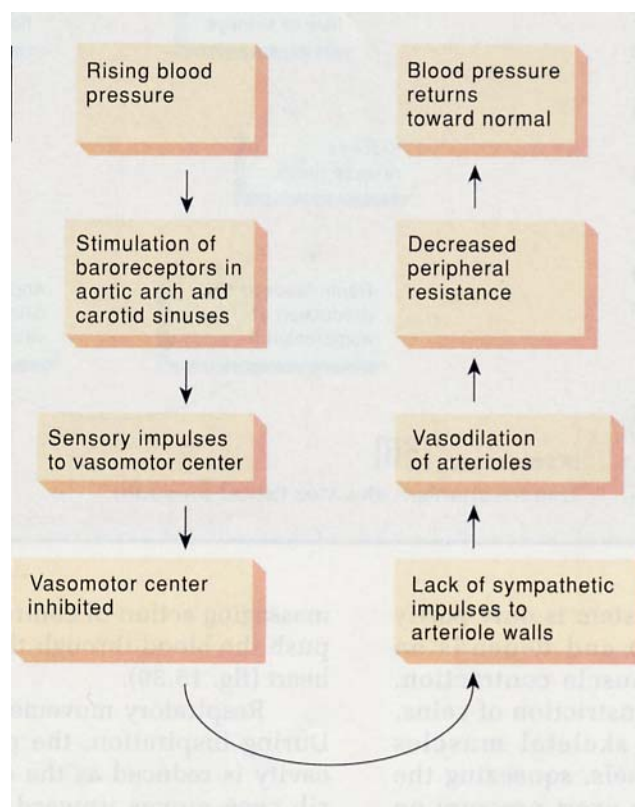


Diagram 2: I diagrammet illustreres, hvordan blodtrykket kan reguleres ved autoregulation. [Shier et al. 1996, s. 601]

For raske yngre mennesker sker autoregulationen typisk med en forsinkelse på fem til ti sekunder fra ændringen i blodstrømningen blev påbegyndt [Olufsen 2004, s. 49]. Ved rejsning fra siddende interesserer vi os for den autoregulation, der sker lokalt i hjernen.

I dette afsnit er autonom regulation blevet beskrevet som en mekanisme, der virker gennem regulering af cardiac output. Det menes imidlertid, at autonom regulation tillige virker gennem vasoconstriction og vasodilation. Disse mekanismer vil derfor også blive inddraget i modelleringen af autonom regulation i modelafsnittet.

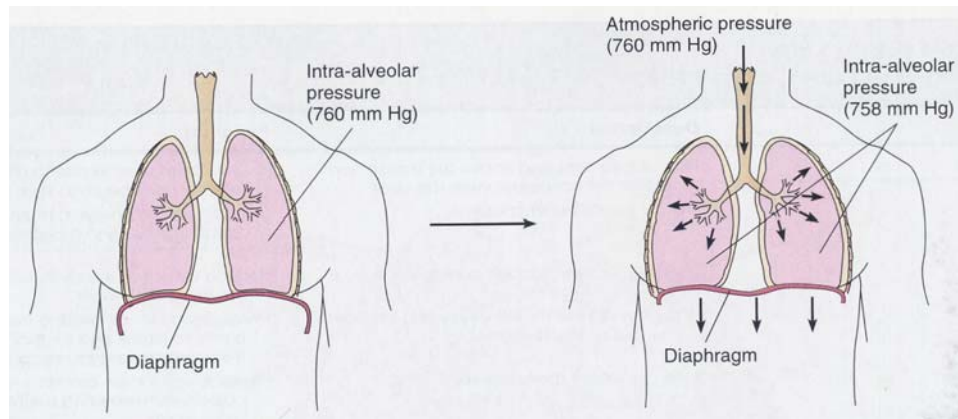
Respirationens indvirkning på blodtrykket

I dette afsnit vil vi beskrive de basale mekanismer bag respiration, og den effekt indånding og udånding har på blodtrykket. Vi vil kun beskrive de primære mekanismer og undlade at gå i detaljer.

Indånding sker ved, at trykket i lungerne falder, hvilket bevirker, at luft vil blive presset ind i luftvejene af det atmosfæriske tryk. Omvendt sker udånding ved, at trykket i lungerne bliver højere end det atmosfæriske tryk.

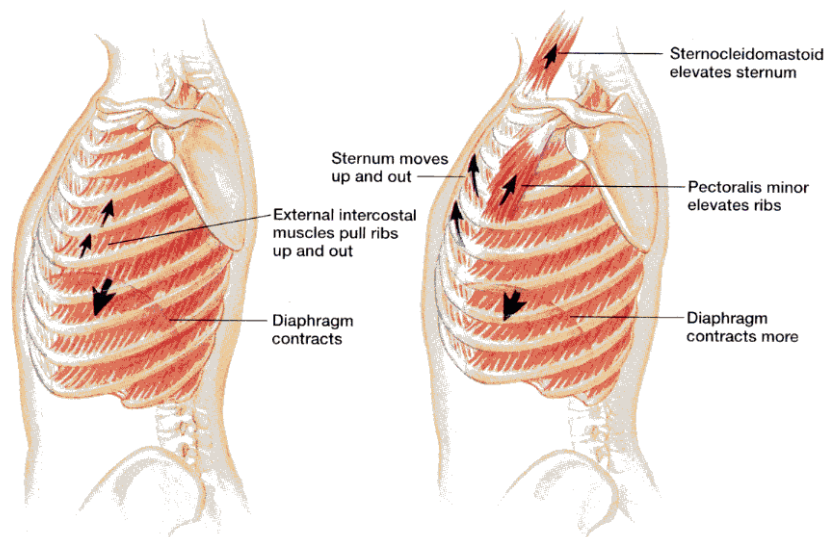
Trykket i lungerne styres primært af muskelfibre i mellemgulvet. Mellemgulvet ligger umiddelbart under lungerne og består dels af muskelfibre, der udspringer fra ribbenene og brystbenet, og dels af muskelfibre, der udspringer fra rygsøjlen [Shier et al. 1996, s. 770].

Når muskelfibre i mellemgulvet stimuleres til kontraktion bevæges mellemgulvet nedad. Dermed falder trykket i lungerne, og luft presses ind i luftvejene.



Figur 4: Figuren viser mellemgulvets indvirkning på lungerne. [Shier et al. 1996, s. 772]

Under mellemgulvets kontraktion, og nedadgående bevægelse, kan de external intercostal muskler, og visse muskler i brystkassen, blive stimuleret til kontraktion. Det bevirker, at ribbenene og brystbenet hæves og trækkes udad. Det resulterer i et yderligere trykfald i lungerne. Ved meget dybe indåndinger sker der dels en meget kraftig stimulation af de ovennævnte muskler, og dels vil også muskler som pectoralis minor og sternocleidomastoids kunne bidrage til at trække brystkassen yderligere opad og udad.



Figur 5: På den første tegning vises normal hvilerespiration. På den anden tegning illustreres, hvordan en række assisterende muskler kan igangsætte dybe indåndinger. [Shier et al. 1996, s. 773]

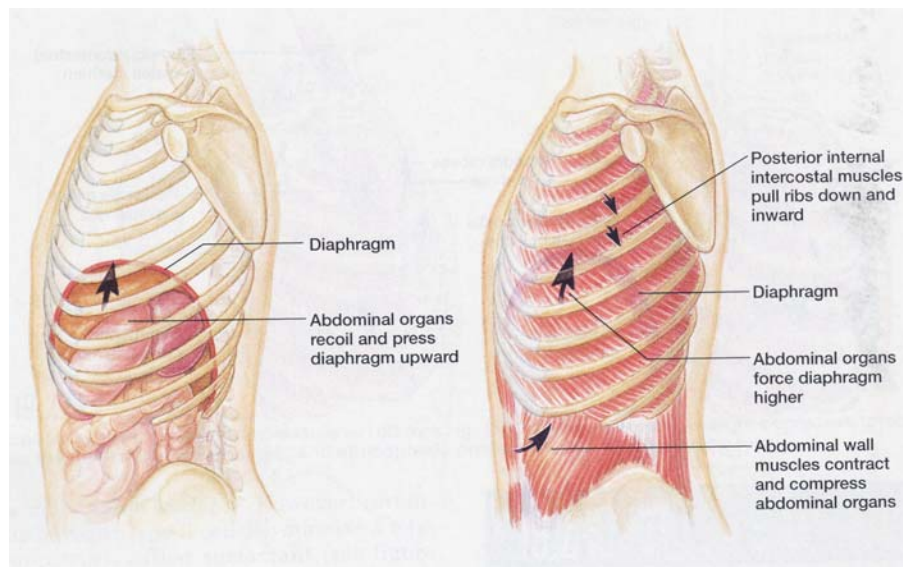
Normal hvileudånding er en passiv proces, der primært udføres ved hjælp af potentiel

energi oplagret i elastiske væv ved indånding.

Ved udvidelsen af lungerne under indånding vil elastisk væv i lungerne og brystkassen blive strukket ud. Når mellemgulvet og de andre muskler, der bidrager ved indånding, stopper kontraktionen, vil den oplagrede potentielle energi i de elastiske væv bevirke, at lungerne og brystkassen trækkes sammen. Det vil resultere i udånding som følge af trykstigningen.

Organerne under mellemgulvet indeholder ligeledes elastiske væv. Når mellemgulvet under indåndingen sænkes, vil organerne blive sammentrykket. Under udåndingen vil disse organer derfor bidrage til at presse mellemgulv opad og øge trykket i lungerne [Shier et al. 1996, s. 772].

Ved meget kraftige udåndinger kan de posterior internal intercostal muskler aktivt trække ribbenene og brystbenet nedad og indad, således at trykket i brystkassen øges. Muskler i bugen, som external og internal obliques, transversus abdominis og rectus abdominis, kan desuden presse organerne indad med den virkning, at mellemgulvet presses yderligere opad.



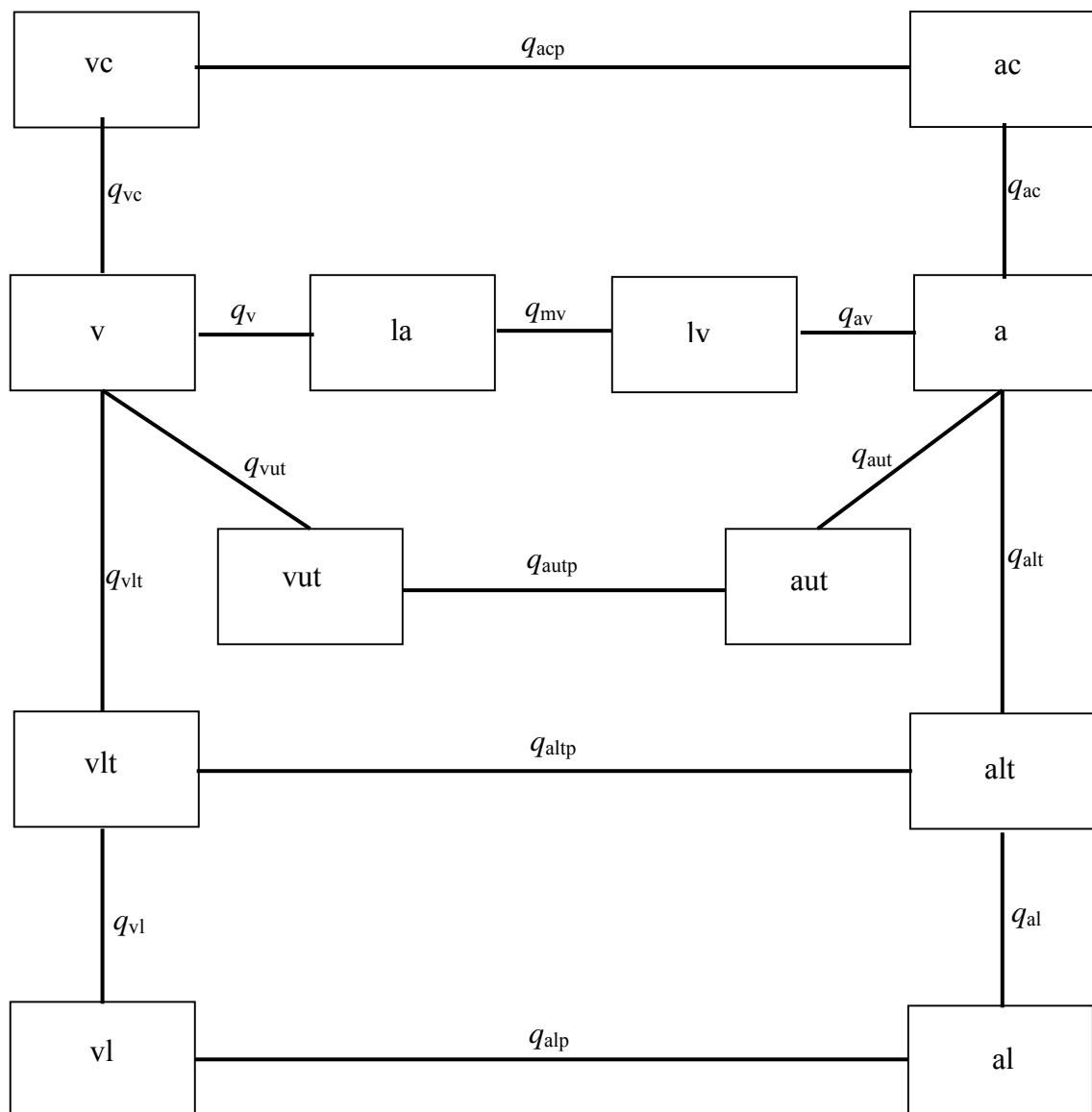
Figur 6: Første tegning viser organernes og mellemgulvets virkning på hvileudånding. Den anden tegning viser, hvordan en række muskler kan bevirke kraftig udånding.

Model

Compartmentmodellen

Modellen af blodkredsløbet, som opstilles i denne rapport, er en compartmentmodel. Det vil sige, at kredsløbet deles ind i et begrænset antal compartments, hvorimellem der er en blodstrømning. For eksempel kan arterierne i benene beskrives som ét compartment, som har én blodtilstrømning fra arterierne i overkroppen og én blodudstrømning til venerne i benene.

Vi har valgt at beskrive blodkredsløbet med følgende compartmentmodel.



a er det compartment, som repræsenterer aorta. aut er de arterier i overkroppen, som er beliggende over mellemgulvet. alt er arterierne i overkroppen, der ligger under mellemgulvet. al er arterierne i benene. ac er det compartment repræsenterer arterierne i hovedet. v er det compartment, som beskriver vena cava. vut er venerne i overkroppen, som er beliggende over mellemgulvet, og vlt er venerne i overkroppen, der ligger under mellemgulvet. vl er det compartment, som repræsenterer venerne i benene, og vc er venerne i hovedet. la er venstre atrium, og lv er venstre ventrikel. I modellen er lungekredsløbet og højre ventrikel og atrium ikke inddraget for at simplificere modellen.

Blodstrømning ind og ud af de enkelte compartments beskrives med bogstavet q og er indtegnet i modellen. Ligeledes symboliseres trykket i de enkelte compartments med bogstavet p og resistansen mellem de forskellige compartments med R. C er compliancen i de enkelte compartments.

Systemet kan forstås ved en analogi til et elektrisk kredsløb. Blodstrømningen kan fortolkes som strømstyrke, trykket er spænding, og compliancen kan forstås som en capacitans.

Blodstrømningen mellem de forskellige compartments kan beskrives ved en differentiaalligning, hvor ændringen i blodvolumen i et compartment $\frac{dV_i}{dt}$ er

blodtilstrømningen q_{ind} fratrukket blodudstrømningen q_{ud} .

$$\frac{dV_i}{dt} = q_{ind} - q_{ud}$$

Det stressede blodvolumen i et compartment kan beskrives ved følgende ligning.

$$V_i = C_i \cdot p_i$$

Hvor C_i er compliancen, og p_i er det transmurale tryk.

Kombineres de to udtryk fås:

$$C_i \cdot \frac{dp_i}{dt} = q_{in} - q_{out} - p_i \cdot \frac{dC_i}{dt}$$

Forholdet mellem tryk og blodstrømning kan beskrives ved følgende formel.

(Kirchoffs lov)

$$q_i = \frac{P_{in} - P_{out}}{R_i}$$

Hvor R kan fortolkes som resistansen.

Alle ligninger, der beskriver blodstrømning mellem compartments og ændring i blodvolumener, kan findes i bilag 1.

Modellering af hjertet

Trykket i ventrikel og atrium kan ifølge [Danielsen & Ottesen 2001, s. 72] beskrives som:

$$p = a(V - b)^2 + (cV - d)g(t)$$

Hvor V er volumen, parameteren a beskriver elasticitet under afslapning, og b beskriver volumen, når det diastoliske tryk er nul. c beskriver hjertets kontraktion, og d relaterer til de volumenafhængige og volumenuafhængige dele af det udviklede tryk. $g(t)$ er en aktiveringsfunktion, der beskrives med et normeret polynomium af

grad (n,m) , og er givet ved $g(t) = \frac{f(t)}{f(t_p)}$, med

$$f(t) = \begin{cases} 0, & 0 \leq t < \alpha \\ p_p(H) \frac{(t - \alpha)^n (\beta(H) - t)^m}{n^n m^m [(\beta(H) - \alpha)/(m+n)]^{m+n}}, & \alpha \leq t \leq \beta(H) \\ 0, & \beta(H) < t \leq T \end{cases}$$

Hvor T er perioden for et hjerteslag, $t \in \text{mod}(t, T)$, H er hjertefrekvensen, og parametrene α og $\beta(H)$ er tidspunktet for begyndelsen af henholdsvis systole og diastole. n og m er parametre, der beskriver systolen og diastolen for ventriklen. p_p er den maksimale værdi for aktiveringsfunktionen.

Tiden for den maksimale værdi for sammentrækningen kan ifølge [Olufsen et al 2004, s. 9] skaleres ved følgende funktion:

$$t_p = t_{\min} + \frac{\theta^v}{H^v + \theta^v} (t_{\max} - t_{\min}),$$

hvor θ er medianen, og v beskriver stejlheden af sammenhængen.

Ligeledes kan den maksimale værdi af trykket ifølge [Olufsen et al 2004, s. 10]

beskrives ved følgende formel:

$$p_p = p_{\min} + \frac{H^\eta}{H^\eta + \phi^\eta} (p_{\max} - p_{\min})$$

Hvor ϕ er medianen, og η beskriver stejlheden.

Tiden for påbegyndelsen af diastolen kan ifølge [Olufsen et al 2004, s10] beskrives ved:

$$\beta(H) = \frac{n+m}{n} t_p(H) - \frac{\alpha m}{n}$$

Hjerteklapperne modelleres ved hjælp af en boolesk variabel. Formålet med den booleske variabel er at sikre, at der kun strømmer blod fra venstre ventrikel til aorta og ikke omvendt.

Ved indførelsen af en boolesk variabel bliver strømligningen for blodstrømmen mellem ventriklen og aorta:

$$q_{av} = \frac{p_{lv} - p_a}{R_{av}} \mathfrak{g}(p_{lv} > p_a)$$

Hvor $(p_{lv} > p_a)$ er den booleske variabel, der returnerer værdien 1, hvis trykket i ventriklen er større end trykket i aorta, og i modsat fald værdien 0.

For at sikre en tilstrækkeligt blodstrømning til hjertet ved rejsning fra siddende har vi desuden valgt at indføre en veneklap mellem den nedre overkrop og vena cava og en veneklap mellem den øvre overkrop og vena cava. Indførelsen af disse klapper er i overensstemmelse med den menneskelige fysiologi, da veneklapper, jævnfør afsnittet om hjertekredsløbet, er vigtige for at forhindre tilbageløb mod arterierne.

Tyngdekraftens påvirkning

Følgende er en redegørelse for tyngdekraftens påvirkning af blodkredsløbet ved ændring fra siddende til stående position. Denne redegørelse bygger på udledningerne fra [Olufsen 2005, s 12-13].

Vi anskuer en åre med konstant tværsnitsareal A og længde Δz og antager, at trykket ikke afhænger af den radiale position i åren. Det vil sige, at $\frac{dp}{dr} = 0$, hvor p er tryk, og r er den radiale position. Deraf følger, at hastigheden er den samme uanset den radiale position. Da får vi, at blodstrømmen, q , igennem tværsnittet bliver: $q = Av$. Antager vi desuden, at gnidningskraften er proportional med blodstrømmen, får vi $F_{gn} = -RAq$, hvor R kan fortolkes som en modstand.

Modstanden er givet ved Poiseuilles lov: $R = \frac{8\pi\eta\Delta z}{A^2}$, hvor η er blodets viskositet.

Da blodmassen, M , over den åre vi kigger på er $M = \rho A \Delta z$, hvor $\rho = 1,055 \frac{g}{cm^3}$ er

blodets massefylde, og blodhastigheden er $v = \frac{q}{A}$, får vi fra Newtons 2. lov, at den

resulterende kraft på blodet er:

$$M \frac{dv}{dt} = \rho A \Delta z \frac{d}{dt} \left(\frac{q}{A} \right) = \rho \Delta z \frac{dq}{dt}$$

Da den resulterende kraft er summen af alle kræfter, der påvirker blodet, nemlig en kraft fra blodtrykket, tyngdekraften og gnidningskraften, får vi:

$$\rho \Delta z \frac{dq}{dt} = (p_{in} - p_{out})A + Mg \cos \psi - RAq = (p_{in} - p_{out})A + \rho Ag \Delta z \cos \psi - RAq$$

Hvor ψ er vinklen mellem blodåren og lodret.

Fra trekantsberegning fås $\Delta h = \Delta z \cos \psi = h_{in} - h_{out}$, som er den højdemæssige forskel på årens top, hvor trykket er p_{in} , og bund, hvor trykket er p_{out} .

Dette giver os:

$$L \frac{dq}{dt} = (p_{in} - p_{out}) + \rho g \Delta h - Rq$$

Hvor $L = \frac{\rho \Delta z}{A}$ er inertancen.

Hvis blodstrømmen er konstant giver dette os:

$$q = \frac{(p_{in} + \rho gh_{in}) - (p_{out} + \rho gh_{out})}{R},$$

fordi $\frac{dq}{dt} = 0$

Vi vælger højdeændringen for de forskellige compartments til at være:

$$h(t) = \frac{h_{\max}}{1 + e^{-k(t-T_{up}-\delta)}}$$

T_{up} er tiden, hvor individet rejser sig, h_{\max} er en maxhøjde, og δ er en lille forsinkelse, der skyldes, at en testperson ikke rejser præcis det øjeblik, han modtager signalet.

Vælges hjertets position som referencehøjde gives, at det kun er i benene, at påvirkningen fra tyngdekraften skal medregnes. Dette skyldes, at benene er de eneste compartments, der ændrer position i forhold til hjertet ved rejsning fra siddende stilling. Da benene bevæges nedad i forhold til hjertet vil højdeændringen være negativ. Altså bliver formlen for højden for benene:

$$h_{ben}(t) = -\frac{h_{\max}}{1 + e^{-k(t-T_{up}-\delta)}}$$

Derfor bliver strømligningerne for de to compartments i benene :

For arterierne: $q_{al} = \frac{p_{alt} - (p_{al} + \rho gh)}{R_{al}}$

For venerne: $q_{vl} = \frac{p_{vl} - p_{vlt} + \rho gh}{R_{vl}}$

I ligningen for arteriesiden er $h_{in}=0$, og h er udregnet efter overstående formel for højde. For venerne er $h_{out}=0$, og h er ligeledes udregnet efter overstående formel.

Ikke-lineære resistanser

Resistansen er afhængig af radius af blodårerne. Da radius af blodårerne ikke er konstant, men blandt andet afhænger af trykket, inddrager vi ikke-lineære resistanser i modellen.

Det foreslås i [Olufsen 2005, s. 10], at indførelsen af ikke-lineære resistanser er vigtig i store blodårer med et højt tryk, mens det er af mindre betydning i små blodårer og

blodårer med lav trykvariation. Det vil sige, at ikke-lineære resistanser indføres i de store arterier. Ikke-lineære resistanser indføres ikke i venesystemet, da trykvariationerne i venesystemet er langt lavere end i arterierne.

I [Olufsen 2005, s.11] baseres modelleringen af ikke-lineære resistanser på Poiseuilles lov.

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

Hvor R er resistansen i blodåren, r er radius, η er blodets viskositet, og L er længden af blodåren.

Antages at blodåren har konstant længde, fås følgende sammenhæng:

$$\frac{1}{R_i} \propto r^4 \propto V^2 \propto p^2$$

Hvor V er volumen, og p er trykket.

I modellen er blodkredsløbet opdelt i en række compartments. Da hvert compartment består af en lang række blodårer, kender vi ikke værdien af r .

Ud fra ovenstående udtryk følger det, at resistansen er omvendt proportional med kvadratet på trykket. I [Olufsen 2005, s. 11] opstilles følgende udtryk for resistansen.

$$R_i = (R_M - R_m) \cdot \frac{p_{a0}^k}{p^k + p_{a0}^k} + R_m$$

R_M og R_m er den maksimums- og minimumsværdi, som resistansen i blodåren kan antage, og p er trykket i det compartment, der ligger umiddelbart før resistansen R_i . k er i modellen indledningsvist sat lig 2, da der er omvendt proportionalitet mellem resistans og kvadratet på trykket. p_{a0} er en konstant, der skal sikre, at resistansen vender tilbage til værdien for steady state. I ovenstående formel er der ikke omvendt proportionalitet mellem resistansen og kvadratet på trykket, men valget af p_{a0} sikrer, at der tilnærmelsesvis er omvendt proportionalitet indenfor det interval, hvor trykket normalt ligger.

Resistanserne er modelleret med en sigmoidfunktion, da resistansen i det virkelige fysiologiske system vil have en maksimums- og minimumsværdi.

I modellen har vi kun modelleret resistansen fra aorta til hovedet og resistansen fra den nedre overkrop til benene som ikke-lineære resistanser. Resistansen fra aorta til de compartments, der er beliggende i overkroppen (R_{aut} og R_{alt}) modelleres ikke som funktion af trykket, da [Olufsen 2005, s. 11] foreslår, at mekanismer som

autoregulation og autonom regulation har dominerende indflydelse på R_{aut} og R_{alt} . Det kunne her tænkes, at for eksempel koncentrationen af oxygen via autoregulation umiddelbart har større indvirkning på radius af blodårerne end trykket.

Vi har valgt at modellere resistanserne fra aorta til de compartments, der er beliggende i overkroppen ved autonom regulation. Denne modellering vil blive præsenteret i afsnittet om autonom regulation.

Autonom regulation

I dette afsnit gennemgås modelleringen af autonom regulation. Modelleringen sker med udgangspunkt i de fysiologiske mekanismer, som blev introduceret i afsnittet om regulation af blodtryk og blodstrømning.

Vi har modelleret autonom regulation, så denne mekanisme regulerer resistanserne R_{aut} og R_{alt} samt resistanserne mellem arterie- og venesiden (R_{autp} , R_{altp} og R_{alp}). Resistansen mellem arterier og vener i hovedet (R_{acp}) modelleres ikke ved autonom regulation, da denne resistans reguleres af autoregulation. Desuden kontrolleres compliancen for alle compartments og hjertets kontraktion i både atrium og ventriklen (c_a , c_v). Hjertefrekvensen er en fysiologisk variabel, der kan reguleres af autonom regulation, men da hjertefrekvensen kan aflæses direkte fra data fra en forsøgsperson, er det ikke nødvendigt at udføre kontrol med autonom regulation. Vi har derfor valgt at benytte forsøgsdata for pulsens ændring i hjertemodellen.

De ovenstående variable kontrolleres ved autonom regulation som funktion af et vægdet middeltryk i aorta, $p_{a \text{ middel}}$. Regulationen sker som funktion af trykket i aorta, da vi ved, at der sidder baroreceptorer i aorta. Den gennemsnitlige værdi er benyttet, fordi trykket i aorta svinger kraftigt fra systole til diastole.

$$\frac{dx(t)}{dt} = \frac{-x(t) + x_{\text{ctr}}(p_{a \text{ middel}})}{\tau}$$

Hvor $x(t)$ er den kontrollerede parameter, $x_{\text{ctr}}(p_{a \text{ middel}})$ er en set-pointfunktion, og τ er en tidskonstant, der karakteriserer, hvor hurtigt kontrolmekanismen virker. τ -værdien er forskellig for resistanser, compliancer i venesiden, compliancer i arteriesiden og hjertets kontraktion [Olufsen et al. 2005, s. 14].

For resistanser og hjertekontraktion kan set-pointfunktionen beskrives som en sigmoidfunktion af formen:

$$x_{ctr}(p_{amiddel}) = (x_{\max} - x_{\min}) \frac{\alpha^k}{p_{amiddel}^k + \alpha^k} + x_{\min}$$

En sigmoidfunktion benyttes, da denne har en maksimumsværdi og en minimumsværdi svarende til maksimal udvidelse og maksimal sammentrækning af blodårerne samt maksimal og minimal kontraktion af hjertemuskulaturen. α

bestemmes således, at $\frac{dx(t)}{dt} = 0$ i steady state. Hvilket giver:

$$\alpha = p_{amål} \left(\frac{x_{steady\ state} - x_{\min}}{x_{\max} - x_{steady\ state}} \right)^{\frac{1}{k}}$$

Hvor x er den variabel, der kontrolleres, $p_{amål}$ er middeltrykket i aorta ved steady state, og k er en konstant. $p_{amål}$ er forskellig for en siddende og stående person. Dette skyldes, at hvis der var det samme måltryk ved siddende og stående position, ville regulationsmekanismerne virke for langsomt.

For compliancerne har set-pointfunktionen formen:

$$x_{ctr}(p_{amiddel}) = (x_{\max} - x_{\min}) \frac{p_{amiddel}^k}{p_{amiddel}^k + \alpha^k} + x_{\min}$$

Set-pointfunktionerne for compliancerne adskiller sig fra set-pointfunktionerne for hjertets kontraktion og resistanserne, fordi compliancerne mindskes ved autonom regulation, mens hjertets kontraktion og resistanserne øges. For compliancerne vil set-pointfunktionen aftage ved aftagende tryk og for kontraktilitet og resistans vil set-pointfunktionen stige ved aftagende tryk.

I [Olufsen et al. 2005, s. 15] bestemmes det vægtede middeltryk i aorta som:

$$p_{amiddel} = \frac{1}{N} \int_0^t p_a(s) \exp(-\psi(t-s)) ds$$

Hvor N bestemmes ved:

$$N = \int_0^t \exp(-\psi(t-s)) ds = \frac{1 - \exp(-\psi t)}{\psi}$$

Det vil sige, at det gennemsnitlige tryk er bestemt som et vægtet gennemsnit, hvor det øjeblikkelige tidspunkt er vægtet højere end tidligere tidspunkter. N indføres som normaliseringsfaktor for at sikre, at det rigtige middeltryk opnås, hvis trykket er konstant lig p_a .

Ændringen i det gennemsnitlige tryk er ved differentiation givet som:

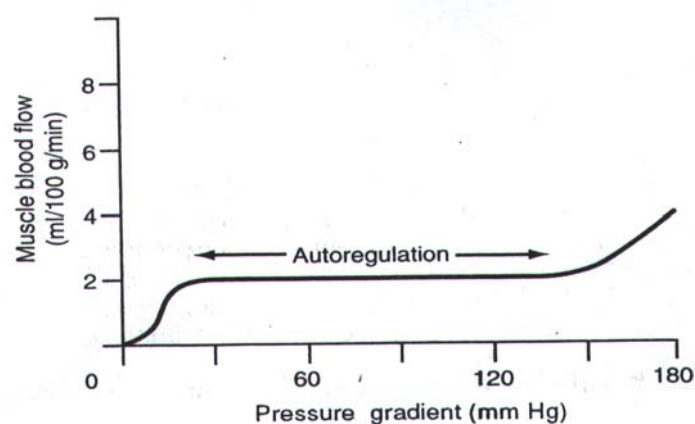
$$\frac{dp_{amiddel}}{dt} = \frac{-p_{amiddel} + p_a(t)}{N}$$

Hvor t er tiden, og ψ er en konstant.

Autoregulation

I afsnittet om regulation af blodtryk og blodstrømning blev autoregulation introduceret som en lokal regulator af blodstrømningen. I dette afsnit opstilles en matematisk model for denne mekanismes virkningsmåde i hjernen. Denne model skal indgå som en del af modellen af blodkredsløbet.

I skeletmuskulaturen og vitale organer, som hjertet, nyrerne og hjernen, er autoregulation veludviklet [Bullock et al. 1995, s. 167]. Det vil sige, at autoregulation i disse organer fastholder en tilnærmelsesvis konstant blodstrømning ved varierende blodtryk. Den konstante blodstrømning opnås ved regulation af modstanden i blodårerne gennem ændring af deres radius. Kun ved meget høje eller lave blodtryk vil der ske en signifikant ændring af blodstrømningen.



Figur 7: På figuren illustreres autoregulation af blodstrømningen. Det ses, at blodstrømningen er relativt konstant ved trykændring [Bullock et al. 1995, s. 167].

Da det er en vigtig biologisk prioritet at bibeholde homøostase for blodstrømning i hjernen, har vi valgt at modellere autoregulationens regulation af arterieradius i hjernen ved en ændring af resistansen som funktion af trykket i arterierne i hovedet.

$$\frac{dR_{acp}}{dt} = \frac{(-R_{acp} + R_{acpctr})}{\tau}$$

Hvor R_{acp} er modstanden mellem arterie- og venecompartimentet i hjernen, τ er en tidskonstant, $p_{acmiddel}$ er middeltrykket i hjernen og R_{acpctr} er en set-pointfunktion på formen:

$$R_{acpctr} = (R_{acpmax} - R_{acpmin}) \frac{p_{acmiddel}^k}{p_{acmiddel}^k + \alpha^k} + R_{acpmin}$$

Hvor R_{acpmax} og R_{acpmin} er henholdsvis maksimum og minimum for set-pointfunktionen, k er en konstant, og α har formen.

$$\alpha = p_{acmål} \left(\frac{R_{acpste} - R_{acpmin}}{R_{acpmax} - R_{acpste}} \right)^{\frac{1}{k}}$$

hvor R_{acpste} er værdien for modstanden under steady state.

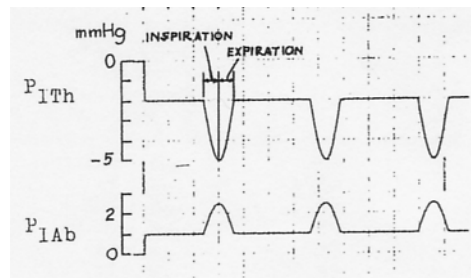
R_{acpctr} er en voksende sigmoidfunktion, da et fald i trykket i hjernen skal resultere i en faldende resistans for at opretholde blodstrømningen gennem hjernen.

Hovedet er det eneste sted i kroppen, hvor vi har valgt at kontrollere resistansen ved hjælp af autoregulation. Det skyldes, at det ved rejsning fra siddende især er interessant at undersøge mekanismerne for opretholdelse af blodstrømningen i hjernen.

Modellering af respiration

I modellen antager vi, at kun compartments beliggende i torsoen påvirkes direkte af trykket fra respirationen. Det vil sige, at de compartments, der udsættes for trykændringer under respirationen, er vena cava (v), venstre forkammer (la), venstre hjertekammer (lv), aorta (a) og arterier og vener over mellemgulvet (aut og vut). Alle disse compartments ligger over mellemgulvet, og trykket vil derfor falde under indånding og stige under udånding. I arterierne og venerne under mellemgulvet (alt og alt) stiger trykket derimod ved indånding og falder ved udånding.

Ifølge en artikel af Snyder og Rideout [Snyder og Rideout 1969] påvirker respirationen trykket i torsoen på følgende måde.



Figur 8: Figuren viser udsvingene i trykket i overkroppen ved respiration. [Snyder og Rideout 1969, s. 329]

Det ses, at ved normal respiration er trykket over mellemgulvet i 5/8 af tiden et grundtryk på -2 mmHg. Dette tryk svinger i 3/8 af tiden med en amplitude på $1,5$ mmHg. Ligeledes har området, der ligger under mellemgulvet et grundtryk på 1 mmHg, som svinger med en amplitude på $0,75$ mmHg.

Vi har valgt at modellere respirationen ved hjælp af trigonometriske funktioner på følgende måde:

$$w_r = 2 * \pi / T_r;$$

$$P_{11} = r_t * (0.5 * (\cos(w_r * t_l) - 1)) + B;$$

$$P_{12} = r_a * (0.5 * (\cos(w_r * t_l) - 1)) + D;$$

Hvor T_r er den del af vejrtrækningsperioden hvor trykket varierer, P_{11} er trykændringen over mellemgulvet, P_{12} er trykændringen under mellemgulvet, r_t og r_a er amplituderne og B og D er grundtrykket.

Indledende værdier for parametre

De indledende værdier for blodstrømning, blodvolumen og blodtryk kan findes i standard fysiologilitteratur.

Da blodvolumen er givet ved:

$$V = C_p + V_{unstr},$$

og blodstrømningen er givet ved:

$$q = \frac{P_{in} - P_{out}}{R},$$

kan de indledende værdier for compliancer og resistanser findes ved følgende to formler:

$$C = \frac{V - V_{unstr}}{p}$$

og

$$R = \frac{P_{in} - P_{out}}{q}$$

Vores estimer af de indledende værdier er hentet fra [Olufsen et al. 2005], da vores model ligner modellen fra denne artikel. For de compartments, der er identiske med compartments i vores model har vi overført værdierne. For vores alt og aut har vi delt artiklens overkropscompartment op, således at $\frac{2}{3}$ af blodvolumen befinder sig i alt og resten i aut. Dette giver den samme ændring i compliancen. På samme måde har vi delt artiklens compartment vu, så $\frac{2}{3}$ af blodet befinder sig i vlt og resten i vut.

Resistanserne til og fra disse fire compartments har vi bestemt ved at halvere de tilsvarende værdier fra [Olufsen et al. 2005].

De indledende værdier kan findes i tabellerne i bilag 2.

Idealiseringer i modellen

I modelleringen af blodkredsløbet har vi været nødt til at forsimple de involverede mekanismer. Vi har forsøgt at indfange mekanismernes basale virkning, ud fra vores fysiologiske forståelse af deres virkemåde, uden at gøre modellen unødigt kompliceret.

For eksempel vides det, at respirationen udover at have en mekanisk effekt på blodtrykket ligeledes har en neural effekt på blodtrykket. Det vides desuden, at forskellige hormonbalancer og den mentale tilstand hos en person har indflydelse på blodtrykket. Alle disse faktorer har vi valgt at se bort fra i modelleringen.

Hjertefrekvensen har vi valgt kun at give tre forskellige værdier. En værdi for siddende, en værdi for selve rejsningsfasen og en værdi for den stående tilstand. De

tre værdier blev bestemt ud fra data for forsøgspersonens hjertefrekvens for at sikre rimelig overensstemmelse mellem forsøgsperson og model.

Selve blodkredsløbet er idealiseret i den forstand, at vi har inddelt kroppens blodårer i compartments, hvor det antages, at årene overordnet set besidder de samme karakteristika med hensyn til resistans, compliance og radius. Ved modelleringen antages det desuden, at blodet er en newtonsk væske på trods af, at blodet indeholder forskellige bestanddele såsom blodplader og blodlegemer.

I benene har vi valgt at modellere resistansen fra arterierne til venerne ved hjælp af autonom regulation. Det betyder, at ved rejsning fra siddende vil resistansen fra arterierne til venerne vokse. Da resistansen set i relation til modellen burde falde for at lede blodet væk fra benene og tilbage til hjertet, kunne vi i stedet have valgt at modellere resistansen ved hjælp af autoregulation. Det ville have resulteret i en faldende resistans i benene ved rejsning fra siddende. Vi har valgt ikke at modellere resistansen i benene ved autoregulation, da vi ikke ønsker at inddrage flere elementer i modelleringen end højst nødvendigt. Derudover er vi mere interesserede i at undersøge blodkredsløbet som en helhed, end i at undersøge på hvilken måde resistansen i benene reguleres.

Resultater

For at validere modellen har vi fittet den til data fra en forsøgsperson, som rejser sig efter at have siddet i hvileposition. Data fra denne forsøgsperson er indhentet gennem Vera Novak fra Harvard Medical School.

I forsøget er der målt værdier for blodtrykket i fingeren og strømningshastigheden op til hjernen. Data for hjertefrekvensen er ligeledes målt.

I vores simulering er blodstrømningen målt. Derfor er det nødvendigt at kunne omregne blodstrømning til blodstrømningshastigheden. Det har vi gjort ved at bruge en konstant faktor, f_{act} , som vi har divideret blodstrømningen med. Vi får for simuleringen at:

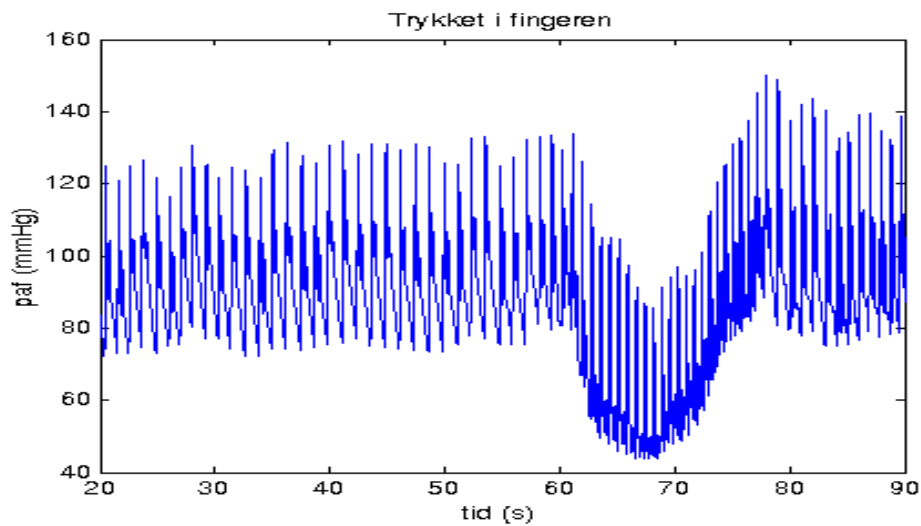
$$v_{acp} = \frac{q_{acp}}{f_{act}}$$

Vi har fittet til data ved hjælp af Nelder-Mead algoritmen, som minimerer følgende funktion:

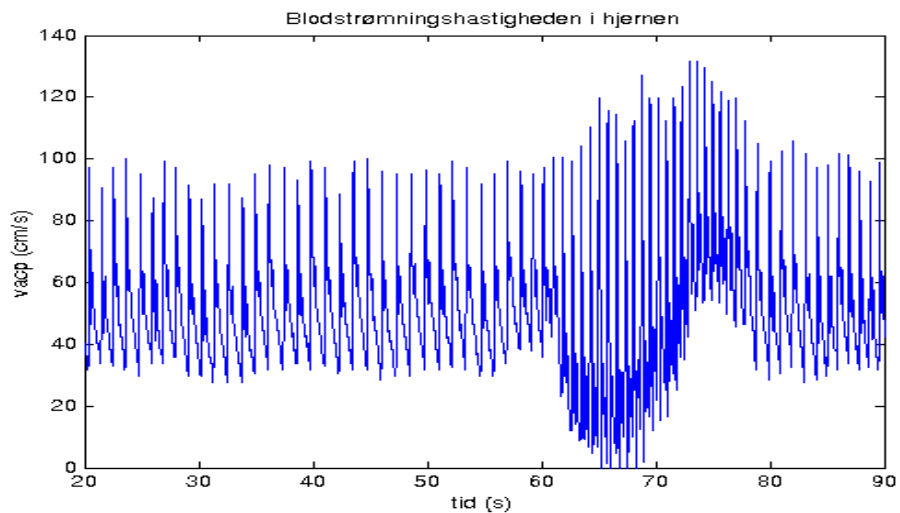
$$J = \frac{1}{N \cdot \bar{v}^{d,dia}} \sum_{i=1}^N (v_i^{d,dia} - v_i^{s,dia})^2 + \frac{1}{N \cdot \bar{v}^{d,sys}} \sum_{i=1}^N (v_i^{d,sys} - v_i^{s,sys})^2 + \frac{1}{N \cdot \bar{p}^{d,dia}} \sum_{i=1}^N (p_i^{d,dia} - p_i^{s,dia})^2 + \frac{1}{N \cdot \bar{p}^{d,sys}} \sum_{i=1}^N (p_i^{d,sys} - p_i^{s,sys})^2$$

Hvor N er antallet af datapunkter i hver serie, v er blodstrømningshastigheden, p er trykket, d og s angiver henholdsvis data og simulering, og dia og sys angiver henholdsvis diastole og systole. Ved den simulation, som vi har brugt til at fitte efter, er der ikke indlagt respiration. De optimerede værdier for parametrene kan findes i bilag 2.

Nedenfor ses blodtrykket i fingeren og strømningshastigheden op til hjernen som funktion af tiden for forsøgspersonen.



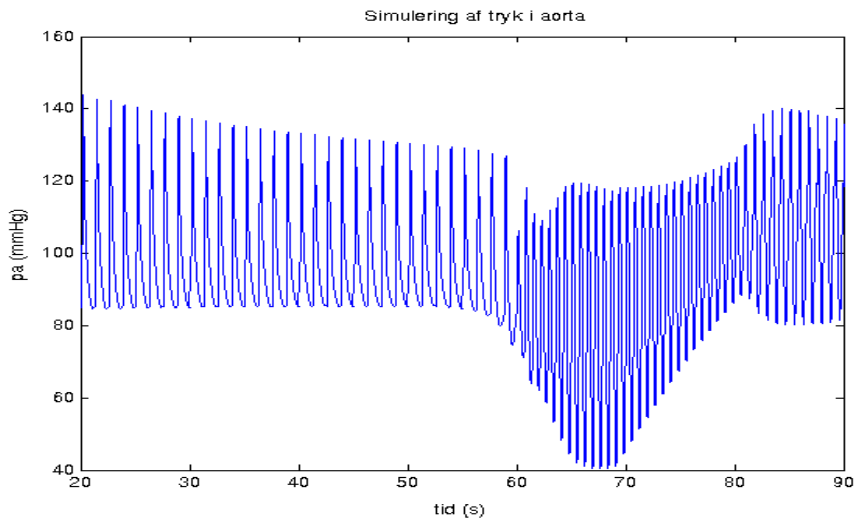
Figur 9 Data for trykket i fingeren som funktion af tiden.



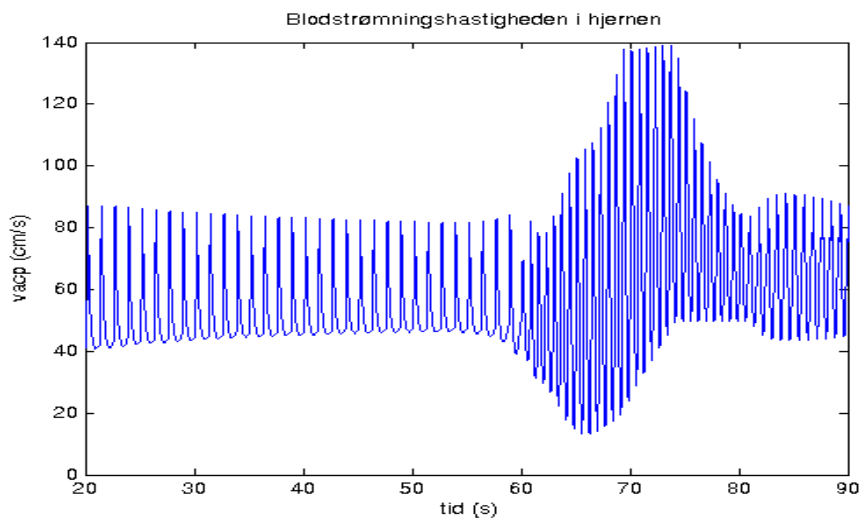
Figur 10 Data for blodstrømningshastigheden i hjernen som funktion af tiden.

På figurene fremgår det, at forsøgspersonen rejser sig efter 60 sekunder. Herefter ses et fald i blodtryk og blodstrømningshastighed, hvorefter regulationsmekanismerne genopretter en ligevægtstilstand.

Nedenfor ses vores simulering af trykket i aorta og blodstrømningshastigheden i hjernen.



Figur 11 Simulering af trykket i aorta.



Figur 12 Simulering af blodstrømningshastigheden i hjernen.

Af figurene fremgår det, at trykket ved simulationen i steady state svinger fra lidt over 80 mmHg til cirka 140 mmHg, mens trykket aflæst i data svinger fra under 80 til over 120. At trykket i simulationen svinger mere end trykket i data kan forklares med, at det i simuleringen er trykket i aorta, der er udregnet, mens det i data er trykket i fingeren. Ligesom i steady state svinger trykket for meget i rejsningsfasen. I simuleringen af strømningshastigheden svinger hastigheden fra 40 cm/s til over 80 cm/s i steady state. I data svinger hastigheden fra under 40 cm/s til cirka 100 cm/s. Der kunne argumenteres for, at de mindre udsving i simulationen skyldes, at

simuleringen beskriver hjernen, mens der ved data er målt i en større blodåre, der fører op til hjernen.

For både trykket og blodstrømningshastigheden ses det, at hjertefrekvensen er forskellig fra data. Dette skyldes, at vi kun har benyttet tre værdier for hjertefrekvensen.

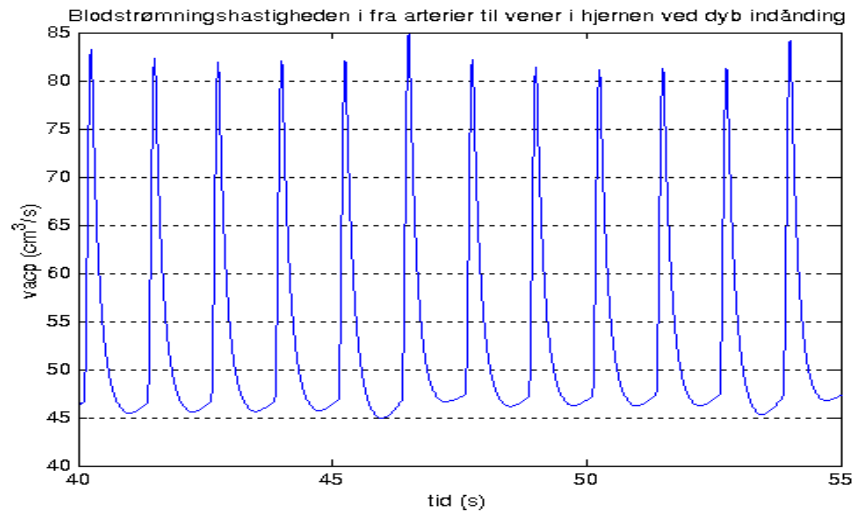
Vi har først undersøgt, hvilken indflydelse forskellige former for respiration har på steady state blodstrømningerne. Dette gjorde vi for at undersøge, om respiration kunne have en indflydelse på, hvilken retning blodet strømmer.

De tre undersøgte blodstrømninger er blodstrømningen i overkroppen under mellemgulvet, blodstrømningen i overkroppen over mellemgulvet og blodstrømningen i hjernen. Disse tre blodstrømninger er undersøgt ved hyperventilation, normal respiration og ved dyb respiration. Ved hyperventilation havde vi sat trykket til at svinge med 1,5 mmHg i den øvre overkrop og 0,75 mmHg i den nedre overkrop med en vejrtrækningsperiode på 2 sekunder.

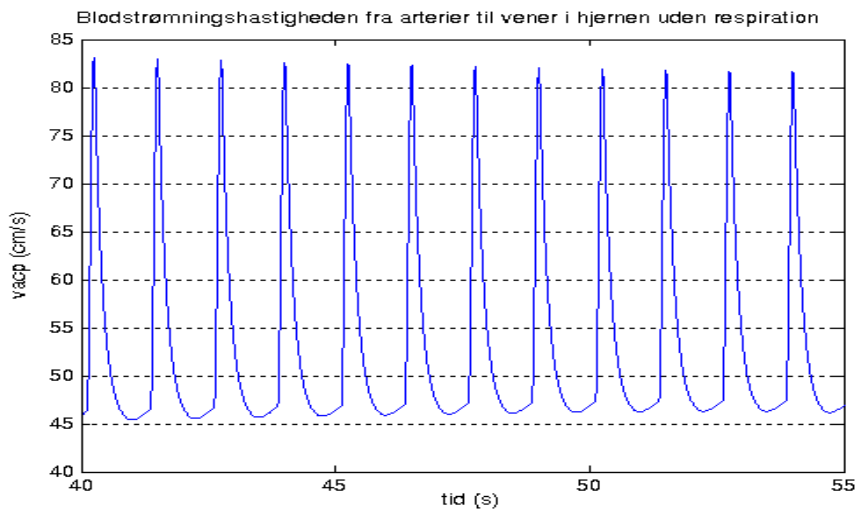
Ved normal respiration svingede trykket 3 mmHg i den øvre overkrop og 1,5 mmHg i den nedre overkrop med en vejrtrækningsperiode på 4 sekunder. Ved dyb respiration svingede trykket 6 mmHg i den øvre overkrop og 3 mmHg i den nedre overkrop med en vejrtrækningsperiode på 7,5 sekunder.

Vi fandt, at det var ved dyb respiration, at der var den mest synlige effekt. Derfor har vi undladt at medtage grafer for blodstrømningen i steady state ved hyperventilation og normal respiration.

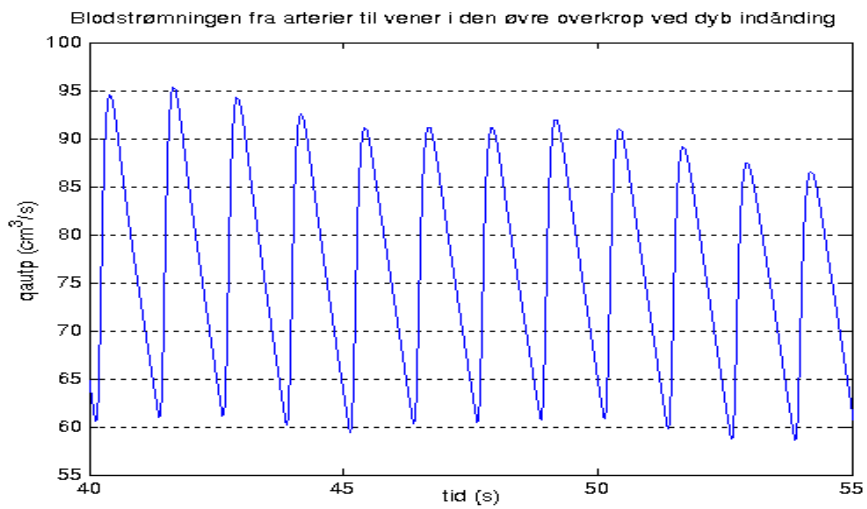
Nedenfor er graferne for de forskellige strømninger ved dyb respiration sammenlignet med graferne for de tilsvarende strømninger uden respiration.



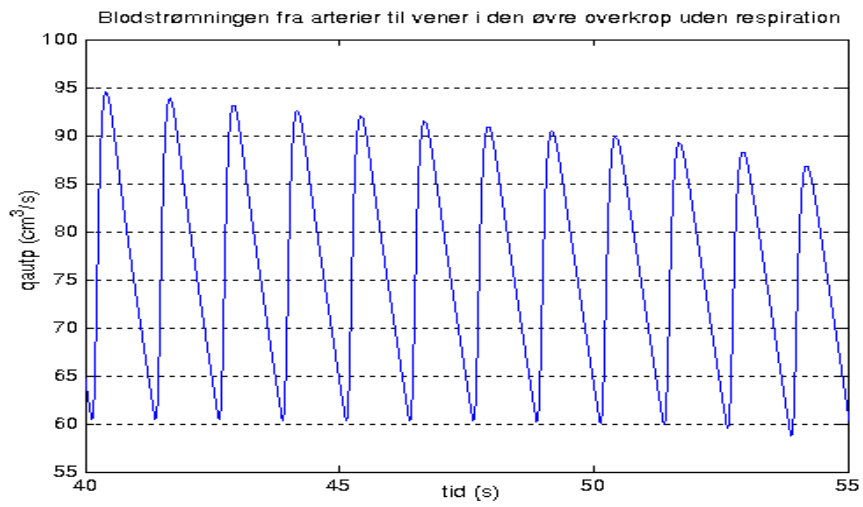
Figur 13 Blodstrømningshastigheden i hjernen ved dyb respiration.



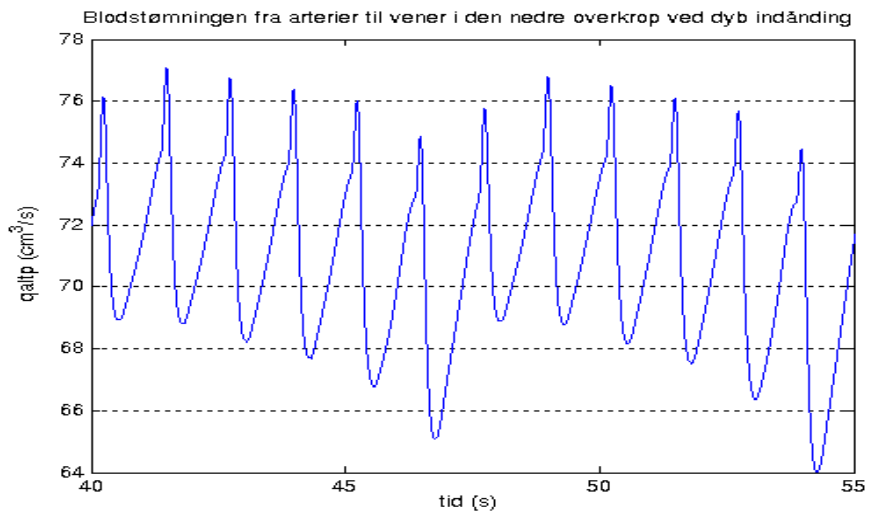
Figur 14 Blodstrømningshastigheden i hjernen uden respiration.



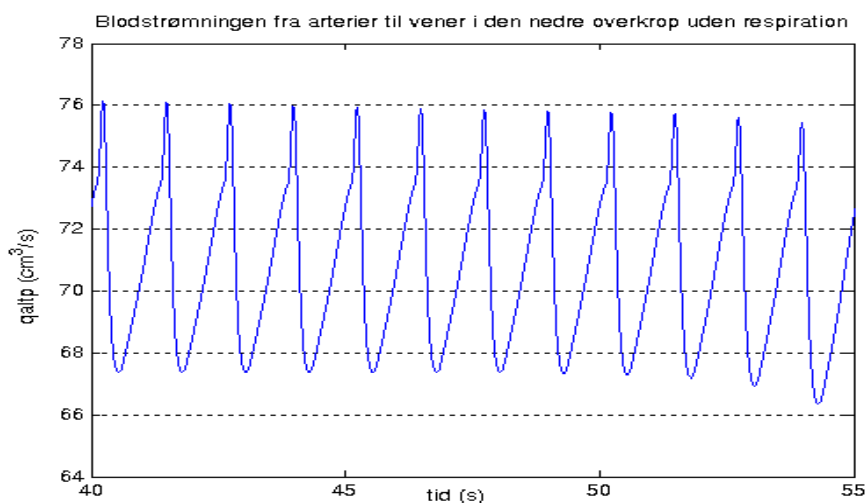
Figur 15 Blodstrømningen mellem arterier og vener i den øvre overkrop ved dyb respiration.



Figur 16 Blodstrømningen mellem arterier og vener i den øvre overkrop uden respiration.



Figur 17 Blodstrømningen mellem arterier og vener i den nedre overkrop ved dyb respiration

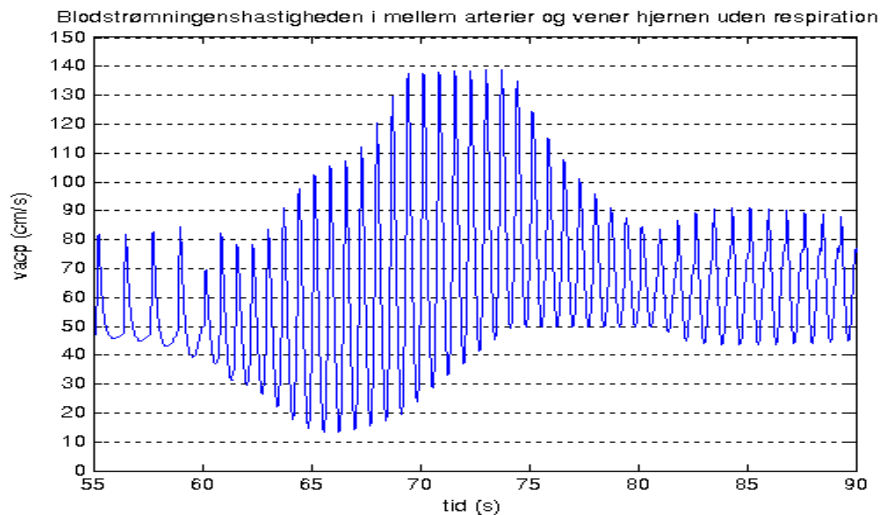


Figur 18 Blodstrømningen mellem arterier og vener i den nedre overkrop uden respiration

Det ses, at respirationens indvirkning på blodstrømningshastigheden i hovedet er meget lille i steady state. Respirationens indvirkning på blodstrømningen i overkroppen er lille, men dog synlig. Over mellemgulvet er der en lidt større blodstrømning. Under mellemgulvet er der meget synlige udsving i blodstrømningen på grund af respirationen. Det er umiddelbart svært at se den samlede effekt, men det tyder på, at der løber mindre blod gennem den nedre overkrop.

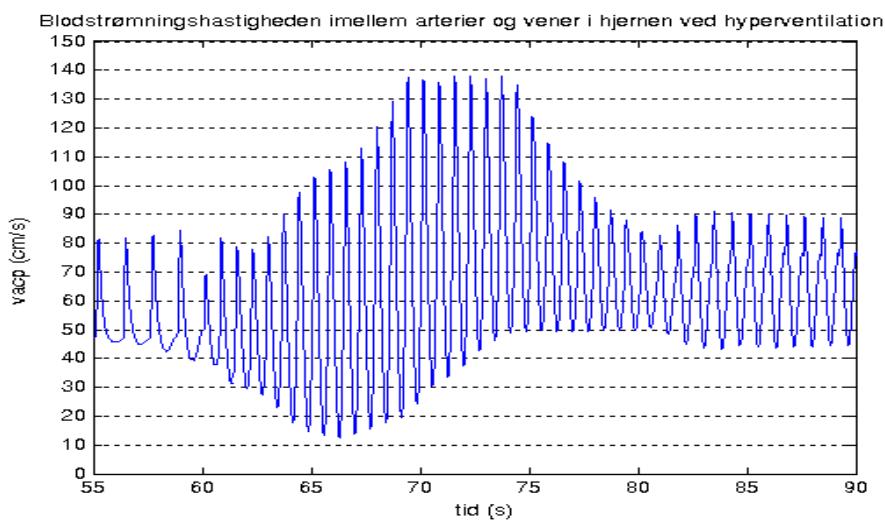
Samlet mener vi, at respirationen i steady state bevirker, at blodet i højere grad strømmer gennem den øvre overkrop.

Ved selve rejsningen fra siddende position har vi udover hyperventilation, normal respiration og dyb respiration ligeledes undersøgt effekten af at tage en dyb indånding og holde vejret. Ved holdningen af vejret indførte vi en stigning i trykket på 8 mmHg under mellemgulvet og et fald i trykket på 4 mmHg over mellemgulvet. Disse trykændringer blev fastholdt fra lige før rejsningen og fem sekunder frem. Nedenfor ses graferne for blodstrømningshastigheden i hovedet omkring rejsningstidspunkt ved de forskellige former for respiration.



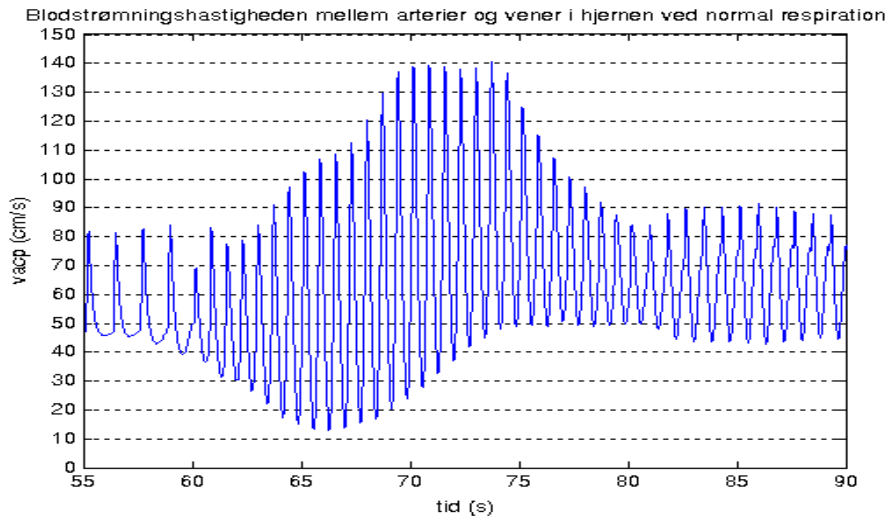
Figur 19 Blodstrømningshastigheden i hovedet uden respiration.

Det ses af figuren, at blodstrømningshastigheden ved rejsning uden respiration falder til en minimumsværdi på omkring 15 cm/s og igen stiger til en maksimumsværdi på lige under 140 cm/s.



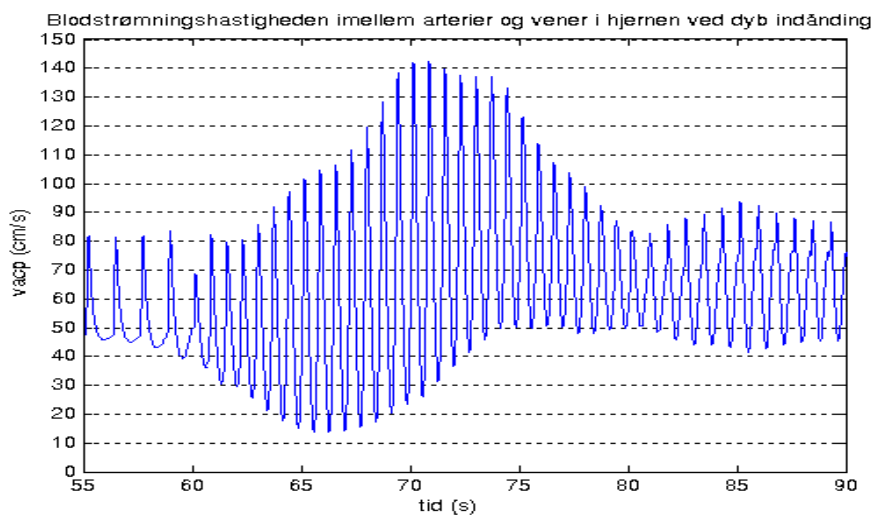
Figur 20 Blodstrømningshastigheden i hovedet ved hyperventilation.

For den hurtige og overfladiske respiration ved hyperventilation er der ikke markante forskelle fra simulationen uden respiration. Hastigheden falder ligeledes til en minimumsværdi på cirka 15 cm/s og stiger til en maksimumsværdi på lige under 140 cm/s.



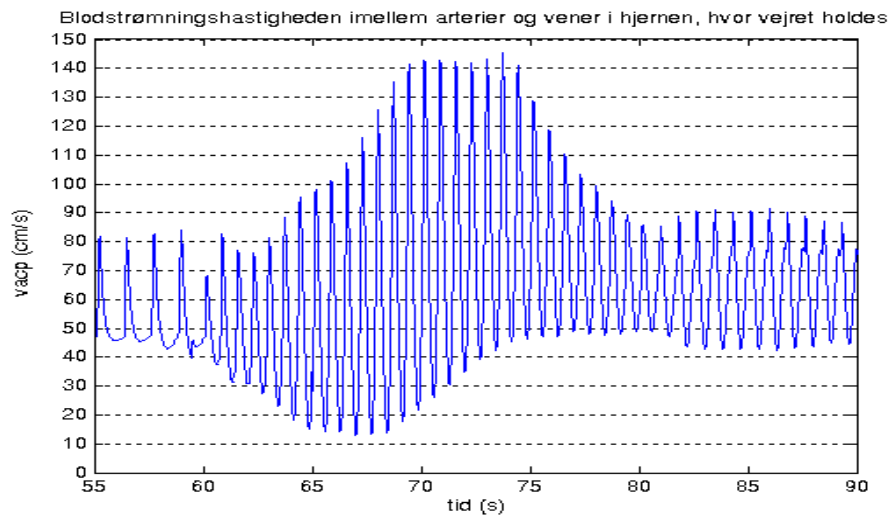
Figur 21 Blodstrømningshastigheden i hovedet ved normal respiration.

Ved normal respiration er maksimumshastigheden større end på de to foregående grafer. Maksimumshastigheden er ved normal respiration 140 cm/s.



Figur 22 Blodstrømningshastigheden i hovedet ved dyb respiration

Ved den langsomme og dybe respiration stiger hastigheden til en maksimumsværdi på lidt over 140 cm/s. Samtidigt er minimumsværdien ikke lavere end ved de tre tidligere grafer.



Figur 23 Blodstrømningshastigheden i hovedet, hvor vejret holdes.

Ligesom ved den dybe respiration stiger hastigheden til over 140 cm/s i den situation, hvor vejret holdes. I dette tilfælde ligger hastigheden over 140 cm/s i længere tid end ved den dybe respiration. Igen er der ingen markant ændring i minimumsværdien.

Diskussion

I rapporten er opstillet en compartmentmodel for blodkredsløbet. Parametrene for modellen er fittet til data fra en forsøgsperson. Vi har ikke opnået fuldstændig kvantitativ overensstemmelse mellem data og simulering. Dette kan dog forklares med, at simuleringen beskriver trykket i aorta og blodstrømningshastigheden i hjernen, mens der i forsøget er målt trykket i fingeren og blodstrømningshastigheden i en større arterie, der fører op til hjernen. Rent kvalitativt mener vi dog, at vores simulering opnår samme karakteristika som data. Derfor kan det forsvares, at respiration i modellen vil have samme effekt som i et fysiologisk system.

Indledende undersøgte vi respirationens indvirkning på blodstrømningsretningen i steady state. Disse simuleringer indikerede, at der kun er meget lille effekt på blodstrømningen igennem hjernen. I overkroppen kunne der aflæses en mindre effekt på blodstrømningen, idet blodstrømningen over mellemgulvet blev øget.

I forbindelse med rejsning fra siddende position undersøgte vi respirationens indvirkning på blodstrømningshastigheden gennem hjernen. Vi undersøgte fire forskellige former for respiration: normal respiration, hyperventilation, dyb respiration og en situation, hvor vejret holdes i 5 sekunder. Her viste simulationerne, at hyperventilation havde neglignabel effekt. Normal respiration havde kun meget lille effekt.

Ved den dybe respiration og især situationen, hvor vejret holdes, blev hastigheden i hjernen øget. Respirationen ændrede ikke på det tidsrum, det tog for regulationsmekanismerne at genoprette normalstrømning i hjernen.

Da det tyder på, at dybe indåndinger øger blodstrømningen gennem hjernen, kunne det tænkes, at svimmelhed blandt ældre med svækkede regulationsmekanismer kunne modvirkes, hvis rejsning fra siddende skete, mens vejret holdes. Da vi kun har været i stand til at registrere små ændringer, er det dog tvivlsomt, om ændringen i blodstrømningen er tilstrækkelig stor til at modvirke svimmelhed. Det burde derfor undersøges i kliniske forsøg.

De data vi har fittet modellens parametre til stammer fra en person, der formodes at være rask. Det ville være interessant at undersøge respirationens indvirkning på en person, der havde svækkede regulationsmekanismer. For en person med svækkede regulationsmekanismer er det muligt, at vejrtrækningen har en relativt større effekt.

Vi har valgt at modellere autoregulation i hjernen ved at antage, at regulationsmekanismen styres af trykket i hjernen. I den medicinske videnskab menes, at metaboliske faktorer, såsom iltkoncentrationen, ligeledes har betydning. Bedre overensstemmelse mellem modellen og et fysiologisk system kunne derfor tænkes opnået ved inddragelse af disse faktorer i modellen.

Konklusion

Vi har gennem numerisk løsning af differentiallyigninger undersøgt respirations mekaniske effekt på blodstrømningen gennem hjernen for fire forskellige former for respiration.

Ved hyperventilation var der ingen effekt på blodgennemstrømningen, og ved normal respiration kunne der kun observeres en lille ændring.

Simuleringen indikerede dog, at kraftige indåndinger i mindre grad øger blodstrømningen gennem hjernen.

Litteraturliste

Bullock, John; Boyle III, Joseph; Wang, Michael B; Physiology 3rd ed.;1995;
Williams & Wilkins; ISBN 0-683-06259-X

Crone, Christian et al.: Fysiologi, 1990, Fagl's forlag, Danmark

Danielsen M. og Ottesen J.T.: Describing the pumping heart as a pressure source,
2001 Journal of theoretical Biology, 212:71-81

Hoppensteadt, Frank C. og Peskin, Charles S.; Modeling and Simulation in Medicine
and the Life Sciences, 2002, Second edition; Springer-verlag, ISBN 0-387-95072-9

Olufsen M. S., Ottesen J.T., Tran H. T., Ellwein L. M., Lipsitz L.A. og Novak V.:
Blood Pressure and Blood Flow Variation during Postural Change from Sitting to
Standing: Model Development and Validation, 2005, Upubliceret

Olufsen, M., Tran H., Ottesen, J. T.: Modeling Cerebral Blood Flow Control During
Posture Change From Sitting to Standing; 2004; Cardiovascular Engineering: An
international Journal, Vol. 4, No. 1, March 2004

Shier, David; Butler, Jackie; Lewis, Ricki; Hole's Human Anatomy and Physiology;
1996; Wm. C. Brown Publishers

Snyder M.F. og Rideout V. C.: Computer Simulation Studies of the Venous
Circulation, IEEE Transactions on Bio-medical Engineering, 1969, vol. BME-16 Nr.
4, Oktober

Zatsiorsky, V.M.: Science and Practice of Strength Training, 1995, Human Kinetics,
ISBN 0-87322-474-4.

Bilag

Bilag 1 - Programmet

%Program til numerisk løsning af hjertekredsløbet

clear all

run konstanter %listen med værdierne for parametre

t=0;

ia=0;

%Definerer starttrykkene

plv=0; %ventriklen

pla=0; %atrium

pa=Va/Ca; %aorta

paut=Vaut/Caut; %arterie øvre overkrop

palt=Valt/Calt; %arterie nedre overkrop

pal=Val/Cal; %arterie ben

pvl=Vvl/Cvl; %vener ben

pvt=Vvt/Cvt; %vener nedre overkrop

pvut=Vvut/Cvut; %vener øvre overkrop

pv=Vv/Cv; %vena cava

pvc=Vvc/Cvc; %venre hjerne

pac=Vac/Cac; %arterier hjerne

%startværdier for blodstømningerne

qmv1=((pla-plv)/Rmv)*(pla>plv); %fra atrium til ventriklen

qav1=((plv-pa)/Rav)*(plv>pa); %fra ventriklen til aorta

qac1=(pa-pac)/Rac; %fra aorta til hjernearterie

qaut1=(pa-paut)/Raut; %fra aorta til øvre torso

qalt1=(pa-palt)/Ralt; %fra aorta til nedre torso

qacp1=(pac-pvc)/Racp; %fra arteriesiden i hjernen til venesiden

qvc1=(pvc-pv)/Rvc; %fra venesiden i hjernen til vena cava

qautp1=(paut-pvut)/Rautp; %fra arterier til vener i den øvre overkrop

qvut1=(pvut-pv)/Rvut*(pv<pvut); %fra venesiden i den øvre overkrop til vena cava

qaltp1=(palt-pvt)/Raltp; %fra arteriesiden til venesiden i den nedre overkrop

qall1=(palt-(pal-rho*g*h))/Ral; %fra den nedre overkrop til benene i arterie siden

qalp1=(pal-pvl)/Ralp; %fra arterierne til venerne i benene

qvl1=((pvl-rho*g*h)-pvt)/Rvl; %fra ben til den nedre overkrop i venesiden

qvlt1=(pvt-pv)/Rvlt*(pv<pvt); %fra nedre overkrop til vena cava

qv1=(pv-pla)/Rv*(pv>pla); %fra vena cava til atrium

%Lykken der løser differentialligningerne

%alle størelser der starter med alfa, er alfa-værdierne til regulationsmekanismerne
for zzz=1:100000

%indeks til matricer der gemmer værdier

ia=ia+1;

%ny tid

t=t+dt;

%Definerer hjertefrekvensen

if t<60

H=0.8;

else if t<80

H=1.4;

else H=1.2;

```

end
end
%tidspunktet i hjertecyklen
tt=mod(t,1/H);
%højden
h=hmax/(1+exp(-hk*(t-Tup-delta)));

%laver nye goaltryk
if (t>tpacst & t<tpacsl)
    pacmiddelgoal=pacmiddelgoal+dt*trykpac;
end
if (t>tpacsl & t<tpacs2)
    pacmiddelgoal=pacmiddelgoal-dt*trykpac2;
end
if (t>tpast & t<tpasl)
    pamiddelgoal=pamiddelgoal+dt*trykpa;
end
if (t>tpasl & t<tpasl2)
    pamiddelgoal=pamiddelgoal-dt*trykpa2;
end

%vejrtrækningsfunktion;
%Tl=ånderættens længde, Tr=tiden hvor trykkene svinger,
%ra1(nedre) og rt1(øvre) er amplituden af svingningerne, B(øvre torso) og D(nedre torso) er
%grundtrykket
%tl er tidspunktet i ånderættet
Tl=4;
B=-2;
D=1;
Tr=(3/8)*Tl;
ra1=-1.5; %ved hyper 0.75 ved dyb 3
rt1=3; %ved hyper 1.5 ved dyb 6
tl=mod(t,Tl);
if tl<Tr
    ra=ra1;
    rt=rt1;
else
    ra=0;
    rt=0;
end

wr=2*pi/Tr;
P11=rt*(0.5*(cos(wr*tl)-1))+B;
P12=ra*(0.5*(cos(wr*tl)-1))+D;
dP11=P11-P11gammel;
dP12=P12-P12gammel;
P11gammel=P11;
P12gammel=P12;

%venstre atrium
%regulationsmekanismen
alfacla=pamiddelgoal*((claste-clamin)/(clamax-claste))^(1/kcla);
xctrela=(clamax-clamin)*(alfacla^kcla)/(pamiddel^kcla+alfacla^kcla)+clamin;
%blodtrømning
qmv=qmv1;
qmv1=((pla-plv)/Rmv)*(pla>plv);
%udregning af trykket
tpla=tminla+(Ola^vvla)/((H^vvla)+(Ola^vvla))*(tmaxla-tminla); %tiden for peakpressure (pp)
ppla=pminla+((H^nnla)/((H^nnla+ffla^nnla)))*(pmaxla-pminla); %værdien for peakpressure

```

```

bbla=((nla+m1a)/n1a)*t1a-((aa*m1a)/n1a); %tiden for afslpaningsindtræden
%Løkken beskriver hvorvidt hjertet slå eller ej
if tt<aa
    fla=0;
else if tt<=bbla
    fla=p1a*(((tt-aa)^n1a)*((bbla-tt)^m1a))/((n1a^n1a)*(m1a^m1a)*((bbla-aa)/(m1a+n1a))^(m1a+n1a));
    else
        fla=0;
    end
end
f1a=p1a*(((t1a-aa)^n1a)*((bbla-t1a)^m1a))/((n1a^n1a)*(m1a^m1a)*((bbla-aa)/(m1a+n1a))^(m1a+n1a));
gt1a=fla/f1a; %aktiveringsfunktion
p1a=ala*(V1a-b1a)^2+(c1a*V1a-d1a)*gt1a+dP11;
%ny kontraktilitet
dcl1a=(-c1a+xctrcl1a)/ttS)*dt;
c1a=dcl1a+c1a;
%volumen
dV1a=(qv-qmv)*dt;
V1a=V1a+dV1a;

%den venstre ventrikel
%regulationsmekanismer
alfacl1v=pamiddelgoal*((clvste-clvmin)/(clvmax-clvste))^(1/kclv);
xctrcl1v=(clvmax-clvmin)*(alfacl1v^kclv)/(pamiddel^kclv+alfacl1v^kclv)+clvmin;

%udstrømning
qav=qav1;
qav1=((plv-pa)/Rav)*(plv>pa);

%Udregningning af trykket i hjertet
tpv=tminv+(Ov^v1v)/((H^v1v)+(Ov^v1v))*(tmaxv-tminv);%tiden for peakpressure
ppv=pminv+((H^nnv)/((H^nnv+ffv^nnv)))*(pmaxv-pminv); %peakpressure
bbv=((nv+mv)/nv)*tpv-((aa*mv)/nv); %tiden for afslpaningsindtræden

if tt<aa
    fv=0;
else if tt<=bbv
    fv=ppv*(((tt-aa)^nv)*((bbv-tt)^mv))/((nv^nv)*(mv^mv)*((bbv-aa)/(mv+nv))^(mv+nv));
    else
        fv=0;
    end
end
f1v=ppv*(((tpv-aa)^nv)*((bbv-tpv)^mv))/((nv^nv)*(mv^mv)*((bbv-aa)/(mv+nv))^(mv+nv));
gtv=fv/f1v; %aktiveringsfunktion
plv=av*(V1v-bv)^2+(cv*V1v-dv)*gtv+dP11;

%kontraktilitet
dcv=(-cv+xctrclv)/ttS)*dt;
cv=dcv+cv;

%volumen
dV1v=(qmv-qav)*dt;
V1v=V1v+dV1v;

%aorta
%regulationsmekanismer
alfaCa=pamiddelgoal*((Caste-CminCa)/(CmaxCa-Caste))^(1/kCa);
alfaRac=pamiddelgoal*((Racste-Racmin)/(Racmax-Racste))^(1/kRac);

```

```

alfaRaut=pamiddelgoal*((Rautste-Rautmin)/(Rautmax-Rautste))^(1/kRaut);
alfaRalt=pamiddelgoal*((Raltste-Raltmin)/(Raltmax-Raltste))^(1/kRalt);
xctrca=(CmaxCa-CminCa)*((pamiddel^kCa)/((pamiddel^kCa)+alfaCa^kCa))+CminCa;
xctrRaut=(Rautmax-Rautmin)*(alfaRaut^kRaut)/(pamiddel^kRaut+alfaRaut^kRaut)+Rautmin;
xctrRalt=(Raltmax-Raltmin)*(alfaRalt^kRalt)/(pamiddel^kRalt+alfaRalt^kRalt)+Raltmin;

%blodstrømning
qac=qac1;
qaut=qaut1;
qalt=qalt1;
qac1=(pa-pac)/Rac;
qaut1=(pa-paut)/Raut;
qalt1=(pa-palt)/Ralt;
%tryk
dpa=(((qav-qac-qaut-qalt)*dt-pa*dCa)/Ca;
pa=pa+dpa+dP11;
%compliancer
dCa=(-Ca+xctrca)/ttCa)*dt;
Ca=Ca+dCa;
%Resistans
Rac=(Racmax-Racmin)*(alfaRac^kRac)/(pamiddel^kRac+alfaRac^kRac)+Racmin;
dRaut=(-Raut+xctrRaut)/ttR)*dt;
Raut=dRaut+Raut;
dRalt=(-Ralt+xctrRalt)/ttR)*dt;
Ralt=dRalt+Ralt;
%volumen
dVa=(qav-qac-qaut-qalt)*dt;
Va=Va+dVa;

%udregner det vægtede middeltryk i aorta
Na=(1-exp(-phia*t))/phia;
dpamiddel=(-pamiddel+pa)/Na)*dt;
pamiddel=dpamiddel+pamiddel;

%gemmer trykket i aorta
mpa(ia,1)=pa;

%arteriesiden i hjernen.
%regulationsmekanismer
alfaCac=pamiddelgoal*((Cacste-CminCac)/(CmaxCac-Cacste))^(1/kCac);
alfaRacp=pacmiddelgoal*((Racpste-Racpmin)/(Racpmax-Racpste))^(1/kRacp);
xctrRacp=(Racpmax-Racpmin)*(pacmiddel^kRacp)/((pacmiddel^kRacp)+(alfaRacp^kRacp))+Racpmin;
xctrcac=((CmaxCac)-CminCac)*((pamiddel^kCac)/(pamiddel^kCac+alfaCac^kCac))+CminCac;

%blodstrømninger udfra hjernen
qacp=qacp1;
qacp1=(pac-pvc)/Racp;

%udregner det nye volumen
dVac=(qac-qacp)*dt;
Vac=Vac+dVac;

%den nye resistans
dRacp=(-Racp+xctrRacp)/ttRacp)*dt;
Racp=dRacp+Racp;

%det nye tryk
dpac=(((qac-qacp)*dt)-pac*dCac)/Cac;
pac=pac+dpac;

```

```

%den nye compliance
dCac=(-Cac+xctrcac)/ttCa;
Cac=Cac+dCac;

%udregner det vægtede middeltryk i hjernen
Nac=(1-exp(-phiac*t))/phiac;
dpacmiddel=(-pacmiddel+pac)/Nac)*dt;
pacmiddel=dpacmiddel+pacmiddel;

%gemmer blodstrømningshastigheden i hjernen
mvacp(ia,1)=qacp/fact;

%venesiden i hjernen
%regulationsmekanismer
alfaCvc=pamiddelgoal*((Cvcste-CminCvc)/(CmaxCvc-Cvcste))^(1/kCvc);
xctrcvc=(CmaxCvc-CminCvc)*(pamiddel^kCvc)/(pamiddel^kCvc+alfaCvc^kCvc)+CminCvc;

%udstrømninger
qvc=qvc1;
qvc1=(pvc-pv)/Rvc*(pvc>pv);

%det nye tryk
dpvc=((qacp-qvc)*dt)-pvc*dCvc)/Cvc;
pvc=dpvc+pvc;

%den nye compliance
dCvc=(-Cvc+xctrcvc)/ttCv;
Cvc=dCvc+Cvc;

%det nye volumen
dVvc=(qacp-qvc)*dt;
Vvc=dVvc+Vvc;

%arteriesiden i den øvre overkrop
%regulationsmekanismer
alfaCaut=pamiddelgoal*((Cautste-CminCaut)/(CmaxCaut-Cautste))^(1/kCaut);
alfaRautp=pamiddelgoal*((Rautpste-Rautpmin)/(Rautpmax-Rautpste))^(1/kRautp);
xctrcaut=(CmaxCaut-CminCaut)*((pamiddel^kCaut)/(pamiddel^kCaut+alfaCaut^kCaut))+CminCaut;
xctrRautp=(Rautpmax-Rautpmin)*(alfaRautp^kRautp)/(pamiddel^kRautp+alfaRautp^kRautp)+Rautpmin;

%udregner blodudstrømninger
qautp=qautp1;
qautp1=(paut-pvut)/Rautp;

%nye tryk
dpaut=((qaut-qautp)*dt)-paut*dCaut)/Caut;
paut=paut+dpaut+dP11;

%nye compliance
dCaut=(-Caut+xctrcaut)/ttCa)*dt;
Caut=Caut+dCaut;

%nye modstand
dRautp=(-Rautp+xctrRautp)/ttR)*dt;
Rautp=Rautp+dRautp;

%det nye volumen

```



```

dVaut=(qautp-qaut)*dt;
Vaut=Vaut+dVaut;

%gemmer blodstrømningen til arteriesiden
mqautp(ia,1)=qautp;

%venesiden i øvre overkrop
%regulationsmekanismer
alfaCvut=pamiddelgoal*((Cvutste-CminCvut)/(CmaxCvut-Cvutste))^(1/kCvut);
xctrcvut=(CmaxCvut-CminCvut)*(pamiddel^kCvut)/(pamiddel^kCvut+alfaCvut^kCvut)+CminCvut;

%blodstrømninger
qvut=qvut1;
qvut1=(pvut-pv)/Rvut*(pv<pvut);

%det nye tryk
dpvut=(((qautp-qvut)*dt)-pvut*dCvut)/Cvut;
pvut=pvut+dpvut+dP11;

%ny compliance
dCvut=(-Cvut+xctrcvut)/ttCv;
Cvut=dCvut+Cvut;

%nyt volumen
dVvut=(qautp-qvut)*dt;
Vvut=dVvut+Vvut;

%arteriesiden i den nedre overkrop
%regulationsmekanismer
alfaCalt=pamiddelgoal*((Caltste-CminCalt)/(CmaxCalt-Caltste))^(1/kCalt);
alfaRaltp=pamiddelgoal*((Raltpste-Raltpmin)/(Raltpmax-Raltpste))^(1/kRaltp);
alfaRal=pamiddelgoal*((Ralste-Ralmin)/(Ralmax-Ralste))^(1/kRal);
xctrcalt=(CmaxCalt-CminCalt)*(pamiddel^kCalt)/((pamiddel^kCalt)+alfaCalt^kCalt)+CminCalt;
xctrRaltp=(Raltpmax-Raltpmin)*(alfaRaltp^kRaltp)/(pamiddel^kRaltp+alfaRaltp^kRaltp)+Raltpmin;

%blodstrømning
qaltp=qaltp1;
qal=qal1;
qaltp1=(palt-pvlt)/Raltp;
qal1=(palt-(pal-rho*g*h))/Ral;

%nye tryk
dpalt=(((qalt-qaltp-qal))*dt-palt*dCalt)/Calt;
palt=dpalt+palt+dP12;

%ny compliance
dCalt=(-Calt+xctrcalt)/ttCa)*dt;
Calt=dCalt+Calt;

%nyt volumen
dValt=(qalt-qaltp-qal)*dt;
Valt=dValt+Valt;

%nye modstande
dRaltp=(-Raltp+xctrRaltp)/ttR)*dt;
Raltp=Raltp+dRaltp;
Ral=(Ralmax-Ralmin)*(alfaRal^kRal)/((pamiddel^kRal)+(alfaRal^kRal))+Ralmin;

```

```

%gemmer blodstrømningen til venesiden
mqaltp(ia,1)=qaltp;

%arteriesiden i benene.
%regulationsmekanismer
alfaCal=pamiddelgoal*((Calste-CminCal)/(CmaxCal-Calste))^(1/kCal);
alfaRalp=pamiddelgoal*((Ralpste-Ralpmin)/(Ralpmax-Ralpste))^(1/kRalp);
xctrCal=((CmaxCal)-CminCal)*((pamiddel^kCal)/(pamiddel^kCal+alfaCal^kCal))+CminCal;
xctrRalp=(Ralpmax-Ralpmin)*(alfaRalp^kRalp)/(pamiddel^kRalp+alfaRalp^kRalp)+Ralpmin;

%blodstrømninger
qalp=qalp1;
qalp1=(pal-pvl)/Ralp; %fra arterierne i benene til venerne i benene

%tryk
dpal=(((qal-qalp)*dt)-pal*dCal)/Cal; %arterierne i benene
pal=pal+dpal;

%compliancer
dCal=(-Cal+xctrCal)/ttCa; % autonomregulation af compliancen
Cal=Cal+dCal;

%volumen
dVal=(qal-qalp)*dt; %arterierne i benene
Val=Val+dVal;

%resistanser
dRalp=(-Ralp+xctrRalp)*dt/ttR;
Ralp=Ralp+dRalp;

%gemmer strømmningen til venesiden
mqalp(ia,1)

%venesiden i benene.
%regulationsmekanismer
alfaCvl=pamiddelgoal*((Cvlste-CminCvl)/(CmaxCvl-Cvlste))^(1/kCvl);
xctrCvl=((CmaxCvl)-CminCvl)*((pamiddel^kCvl)/(pamiddel^kCvl+alfaCvl^kCvl))+CminCvl;

%strømninger
qvl=qvl1;
qvl1=(((pvl-rho*g*h)-pvt)/Rvl);

%tryk
dpvl=((qalp-qvl)*dt-pvl*dCvl)/Cvl;
pvl=pvl+dpvl;

%compliancer
dCvl=(-Cvl+xctrCvl)/ttCv;
Cvl=Cvl+dCvl;

%volumen
dVvl=(qalp-qvl)*dt;
Vvl=Vvl+dVvl;

%venesiden i den nedre torso
%regulationsmekanismer
alfaCvlt=pamiddelgoal*((Cvltste-CminCvlt)/(CmaxCvlt-Cvltste));
xctrCvlt=(CmaxCvlt-CminCvlt)*((pamiddel^kCvlt)/(pamiddel^kCvlt+alfaCvlt^kCvlt))+CminCvlt;

```

```

%strømninger
qvt=qvt1;
qvt1=(pvt-pv)/Rvt*(pv<pvt);

%tryk
dpvt=((qalt+qvl-qvt)*dt-pvt*dCvt)/Cvt;
pvt=dpvt+pvt+dPI2;

%compliance
dCvt=(-Cvt+xctrcvt)/ttCv;
Cvt=dCvt+Cvt;

%volumen
dVvt=(qalt+qvl-qvt)*dt;
Vvt=Vvt+dVvt;

%vena cava.
%regulationsmekanismer
alfaCv=pamiddelgoal*((Cvste-CminCv)/(CmaxCv-Cvste))^(1/kCv);
xctrcv=((CmaxCv)-CminCv)*((pamiddel^kCv)/(pamiddel^kCv+alfaCv^kCv))+CminCv;

%strømninger
qv=qv1;
qv1=(pv-pla)/Rv*(pv>pla);

%tryk
dpv=(((qvt+qvut+qvc-qv)*dt)-pv*dCv)/Cv;
pv=pv+dpv+dPI1;

%compliancer
dCv=(-Cv+xctrcv)/ttCv; % autonom regulation af compliancen
Cv=Cv+dCv;

%volumen
dVv=(qvt+qvut+qvc-qv)*dt; Vv=Vv+dVv;
end

```

Bilag 2 – Indledende værdier

Nedenstående tabeller indeholder værdier for parametrene i modellen. Parametrene er af praktiske årsager angivet med det sprog, der benyttes i programkoden og ikke det sprog, som benyttes i teoriafsnittene.

| | Indledende værdier for volumener [cm ³] | Optimerede værdier |
|------|--|--------------------|
| Vlv | 68 | 74 |
| Vla | 172 | 190 |
| Va | 40 | 55 |
| Vaut | 100 | 143 |
| Valt | 200 | 187 |
| Val | 233,7 | 256 |

| | | |
|------|-------|------|
| Vvl | 724,6 | 796 |
| Vvlt | 1272 | 1460 |
| Vvut | 636 | 715 |
| Vv | 183,2 | 201 |
| Vvc | 391,4 | 430 |
| Vac | 70 | 77 |

| | Indledende værdier for modstande | Optimerede værdier |
|-------|----------------------------------|--------------------|
| Rac | 0,32 | 0,02 |
| Racp | 7,08 | 4,00 |
| Rvc | 1,29 | 0,93 |
| Rvlt | 0,001 | 0,01 |
| Rvl | 0,12 | 0,13 |
| Ralp | 7,59 | 3,50 |
| Ral | 0,004 | 0,02 |
| Ralt | 0,09 | 0,09 |
| Raut | 0,09 | 0,10 |
| Rautp | 1,86 | 0,96 |
| Raltp | 1,86 | 1,09 |
| Rvut | 0,001 | 0,25 |
| Rv | 0,04 | 0,01 |
| Rmv | 0,02 | 0,10 |
| Rav | 0,11 | 0,10 |

| | Indledende værdier for compliancer | Optimerede værdier |
|------|------------------------------------|--------------------|
| Ca | 0,07 | 4,27 |
| Cac | 0,09 | 0,13 |
| Cvc | 2,30 | 3,55 |
| Cv | 2,52 | 5,00 |
| Cvlt | 15,45 | 21,06 |
| Cvl | 6,28 | 6,62 |
| Cal | 0,99 | 2,18 |
| Calt | 0,73 | 1,67 |
| Caut | 0,73 | 0,92 |
| Cvut | 15,45 | 16,05 |

| | Indledende værdier til brug i slagfunktion for ventriklen | Optimerede værdier |
|----------------|---|--------------------|
| a _v | 0,0009 | 0,0005 |

| | | |
|------------|-------|-------|
| c_v | 6,91 | 3,00 |
| b_v | 4,91 | 9,91 |
| d_v | 0,83 | 0,83 |
| n_v | 3,67 | 4,67 |
| m_v | 1,74 | 1,74 |
| v_v | 11,02 | 11,02 |
| θ_v | 0,92 | 0,92 |
| t_{maxv} | 0,23 | 0,23 |
| t_{minv} | 0,13 | 0,13 |
| p_{maxv} | 1,24 | 1,24 |
| p_{minv} | 1,11 | 1,11 |
| η_v | 17,67 | 17,67 |
| ϕ_v | 1,16 | 1,16 |

| | Indledende værdier til slagfunktion for atrium | Optimerede værdier |
|-------------|--|--------------------|
| a_a | 0,0002 | 0,0002 |
| c_a | 6,43 | 3,00 |
| b_a | 4,11 | 5,11 |
| d_a | 1,17 | 1,17 |
| n_a | 1,95 | 2,95 |
| m_a | 1,98 | 1,98 |
| v_a | 10,86 | 10,86 |
| θ_a | 2,00 | 2,00 |
| t_{max_a} | 0,36 | 0,36 |
| t_{min_a} | 0,25 | 0,25 |
| p_{max_a} | 1,21 | 1,21 |
| p_{min_a} | 1,01 | 1,01 |
| η_a | 16,54 | 16,54 |
| ϕ_a | 2,12 | 2,12 |

| | Indledende værdier for kontrol af Compliancen | Optimerede værdier |
|--------------|---|--------------------|
| C_{maxCa} | 0,043 | 7,36 |
| C_{minCa} | 0,00048 | 0,60 |
| kCa | 0,38 | 0,14 |
| C_{maxCac} | 0,23 | 0,44 |
| C_{minCac} | 0,07 | 0,05 |
| $kCac$ | 4,05 | 3,97 |

| | | |
|----------|---------|-------|
| CmaxCal | 15,25 | 8,33 |
| CminCal | 0,82 | 0,60 |
| kCal | 13,9 | 13,96 |
| CmaxCalt | 1,01 | 6,33 |
| CminCalt | 0,42 | 0,46 |
| kCalt | 17,22 | 14,01 |
| CmaxCvut | 55,86 | 42,68 |
| CminCvut | 1,93 | 2,83 |
| kCvut | 12,90 | 2,10 |
| CmaxCv | 15,32; | 10,50 |
| CminCv | 0,52; | 0,74 |
| kCv | 0,42; | 9,77 |
| CmaxCvc | 13,89; | 13,69 |
| CminCvc | 0,19; | 0,95 |
| kCvc | 15,71; | 7,28 |
| CmaxCvl | 277,94; | 25,78 |
| CminCvl | 0,17; | 1,74 |
| kCvl | 47,93; | 69,36 |
| CmaxCvlt | 55,86; | 83,02 |
| CminCvlt | 1,93; | 5,42 |
| kCvlt | 12,90; | 2,32 |
| CmaxCaut | 1,01; | 3,44 |
| CminCaut | 0,42; | 0,26 |

| | Indledende værdier for regulation af resistansen | Optimerede værdier |
|----------|--|--------------------|
| Racpmax | 15 | 7,47 |
| Racpmin | 0,5 | 0,10 |
| kRacp | 2 | 4,14 |
| Rautpmax | 14,58 | 5,68 |
| Rautpmin | 0,13 | 0,09 |
| kRautp | 5,74 | 17,31 |
| Raltmin | 0,001 | 0,02 |
| Raltmax | 3,0 | 0,63 |
| kRalt | 3,0 | 2,90 |
| Rautmin | 0,001 | 0,01 |
| Rautmax | 3,0 | 0,38 |
| kRaut | 3,0 | 9,09 |
| Racmax | 2,49 | 0,50 |

| | | |
|----------|--------|-------|
| Racmin | 0,013 | 0,01 |
| kRac | 8,79 | 3,15 |
| Raltpmax | 14,58 | 5,88 |
| Raltpmin | 0,13 | 0,09 |
| Kraltp | 2,0 | 0,28 |
| Ralmin | 0,0011 | 0,01 |
| Ralmax | 1,69 | 0,07 |
| kRal | 5,0 | 5,91 |
| Ralpmax | 145,19 | 15,00 |
| Ralpmin | 0,41 | 0,33 |
| kRalp | 10,57 | 30,88 |

| | Indledende værdier for regulation af kontraktiliteten | Optimerede værdier |
|----------|---|--------------------|
| $maxc_v$ | 17,27 | 12,10 |
| $minc_v$ | 1,04 | 0,85 |
| kc_v | 4,62 | 0,05 |
| $maxc_a$ | 11,99 | 10,15 |
| $minc_a$ | 0,94 | 0,72 |
| kc_a | 4,58 | 13,95 |

| | Indledende værdier for gravitation | Optimerede værdier |
|-----------|------------------------------------|--------------------|
| hk | 3,92 | 0,65 |
| h_{max} | 46,73 | 46,73 |
| Tup | 60 | 60 |
| ρ | 1,055 | 1,06 |
| δ | 1,26 | 1,90 |

| | Indledende værdier for autonom regulation og autoregulation | |
|-------------|---|-------|
| τCa | 13,67 | 31,15 |
| τCv | 18,57 | 47,79 |
| τR | 23,03 | 2,65 |
| τs | 0,075 | 0,09 |
| $\tau Racp$ | 2,00 | 0,19 |

| | | |
|-----------|------|------|
| f_{act} | 0,14 | 0,24 |
|-----------|------|------|