

MATEMATISK MODELLERING AF HJERTEFUNKTIONEN

Isovolumetrisk ventrikulær kontraktion og
udpumpning til det cardiovaskulære
system

Speciale/3. moduls-rapport

Gitte Andersen
Jakob Hilmer
Stine Weisbjerg

Vejleder: Johnny Ottesen

TEKSTER fra

IMFUFA

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

IMFUFA, Roskilde Universitetscenter, postboks 260, DK-4000 Roskilde, Danmark

Matematisk modellering af hjertefunktionen – isovolumetrisk ventrikulær kontraktion og udpumpning til det kardiovaskulære system

Projektrapport udarbejdet af: Gitte Andersen, Jakob Hilmer og Stine Weisbjerg

Vejleder: Johnny Ottesen

IMFUFA tekst nr. 380/2000

152 sider

ISSN 0106-6242

Abstract

I denne rapport præsenteres en udbygning af en matematisk model for trykket som funktion af tid og volumen i hjertets venstre ventrikel. Den kan både benyttes ved isovolumetrisk kontraktion og ved udpumpning mod det kardiovaskulære system. Modellen er en videreudvikling af en model oprindeligt opstillet af J.P. Mulier. Denne udbygning har til formål at muliggøre en skalering af modellen, så den er gældende ved forskellige slagfrekvenser. Herefter kobles denne nye model til en kardiovaskulær model.

In this report we present an extension of a mathematical model of pressure as a function of time and volume in the left ventricle of the heart. It is useful both at isovolumetric contraction and at ejection to the cardiovascular system. The model is an extension of a model originally proposed by J.P. Mulier. The goal of this extension is a possible scaling of the model so as to validate it at different heart rates. Additionally, this new model is implemented into a cardiovascular model.

Indhold

Indledning	1
I Den isovolumetriske ventrikeltryksmodel	5
1 Muliers model	7
1.1 Teoretiske begreber	7
1.1.1 Frank-Starlings mekanisme	8
1.1.2 Hills kraft-hastigheds relation	9
1.2 Opstilling af modellen	11
1.2.1 Det passive diastoliske tryk-volumen forhold, $p_d(V_v)$	12
1.2.2 Det maksimalt udviklede systoliske tryk som funktion af volumenet, $p_{s1}(V_v)$	13
1.2.3 Det aktive systoliske tryk som funktion af tiden, $p_{s2}(t)$	14
1.2.4 Normering af klokkefunktionen	16
1.2.5 Konstanterne τ_r , τ_c og α	17
1.2.6 Opsamling af delresultater	18
1.3 Kritik af Muliers model	19
2 Klokkefunktioner	25
2.1 Normalfordelingen	26
2.1.1 Vurdering af normalfordelingen	26
2.2 Gammafordelingen	26
2.2.1 Matematisk undersøgelse	27
2.2.2 Parametrene i gammafordelingen	29
2.2.3 Fysiologisk betydning af parametrene	29
2.2.4 Vurdering af Gammafordelingen	30
2.3 Trigonometrisk klokkefunktion	30
2.3.1 Vurdering af funktionen	31
2.4 Eksponentiel klokkefunktion	31
2.4.1 Matematisk undersøgelse	33

2.4.2	Parametrene i den eksponentielle klokkefunktion	34
2.4.3	Fysiologisk betydning af parametrene	35
2.4.4	Vurdering af funktionen	36
2.5	Potens-klokkefunktion	36
2.5.1	Matematisk undersøgelse	37
2.5.2	Parametrene	39
2.5.3	Fysiologisk betydning af parametrene	42
2.5.4	Vurdering af potens-klokkefunktionen	43
2.6	n 'te og m 'tegrads polynomium multipliceret	43
2.6.1	Matematisk undersøgelse	43
2.6.2	Parametrene	45
2.6.3	Fysiologisk betydning af parametrene	47
2.6.4	Vurdering af $n - m$ 'tegrads polynomiet	48
3	Databehandling	49
3.1	Parameterestimation	49
3.1.1	Lineære modeller	50
3.1.2	Ikke-lineære modeller	50
3.1.3	Lavenberg-Marquardt	50
3.2	Vores dataopsætning	51
3.2.1	Beregning af Muliers benyttede volumener	52
3.2.2	Forskydning af klokkefunktionen langs t -aksen	53
3.3	Statistik på funktionerne	53
3.3.1	Muliers eksponentialfunktion	54
3.3.2	Gammafordelingen	56
3.3.3	Den eksponentielle klokkefunktion	58
3.3.4	Potens-klokkefunktion	60
3.3.5	$n - m$ 'tegradspolynomium	62
3.4	Vurdering af funktionerne	65
4	Hjertefunktionens afhængighed af slagfrekvensen	67
4.1	Beskrivelse af slagfrekvensen	67
4.2	Skalering af den klokkeformede kurve	68
4.2.1	Sammenhæng mellem klokketiden og slagfrekvensen	69
4.2.2	Sammenhængen mellem slagfrekvensen og toppunkts-tid	69
4.2.3	Sammenhængen mellem slagfrekvensen og toppunkts-tryk	71
4.3	Hjertefunktionen som funktion af slagfrekvensen	72

4.3.1	Toppunkts-tiden som funktion af slagfrekvensen, $t_p(h)$	72
4.3.2	Toppunkts-trykket som funktion af slagfrekvensen, $p_p(h)$. . .	73
4.4	Model med slagfrekvens	74
4.5	Fitninger af forskellige slagfrekvenser	75
4.6	Verificering af modellen	76
II	Udpumpning til det kardiovaskulære system	77
5	Windkesselmodeller	79
5.1	Elektriske/hydrauliske analogier	80
5.1.1	Elektriske/hydrauliske analoge begreber	80
5.1.2	Elektriske/hydrauliske analoge love/sammenhænge	82
5.2	To-, tre- og fire-element windkesselmodeller	84
5.2.1	Windkesselmodeller, arterielle kredsløb og elektriske kredsløb	85
5.3	Danielsens tre-element windkesselmodel	86
5.3.1	Systemets ligninger	87
5.3.2	Kritik af Danielsens ligninger	88
6	Den kardiovaskulære model	89
6.1	Hjertets fem faser	90
6.1.1	Isovolumetrisk kontraktion	90
6.1.2	Udpumpning	91
6.1.3	Isovolumetrisk relaxation	92
6.1.4	Fyldningsfasen	93
6.1.5	Afslapningsfasen	93
6.2	Numerisk løsning af kardiovaskulære model	94
6.3	Ændring af slagfrekvens	94
6.3.1	Volumenet i ventriklen	95
6.3.2	Trykket i ventriklen	95
6.3.3	Trykket i aorta	95
6.3.4	Flowet ud af ventriklen	97
6.3.5	Trykket som funktion af volumenet	97
6.4	Kritik af vores kardiovaskulære model	98
6.4.1	Udpumpnings-effekt	98
6.4.2	Muskelstyrke ved forskellige slagfrekvenser	100

III Afslutning	101
7 Matematiske modeller og modellering	103
7.1 Forskellige typer af matematiske modeller	103
7.1.1 Simple og detaljerede modeller	103
7.1.2 Teoribaserede og empiribaserede modeller	104
7.1.3 Lumpede og distribuerede modeller	104
7.2 Valg af parametre	105
7.3 Verificering af modeller	106
7.4 Vurdering af modeller	106
Diskussion	109
Konklusion	115
A Skelet- og hjertemuskler	117
A.1 Skeletmusklerceller	117
A.1.1 Muskelfiber-kontraktion	121
A.1.2 Quick-release eksperimentet	125
A.2 Hjertemuskler	126
A.2.1 Hjertets afslapnings-tension	127
A.2.2 Stivhed af hjertemuskler	127
B Det kardiovaskulære system	129
B.1 Blod	129
B.2 Hjertet	130
B.2.1 Det vaskulære system	131
B.3 Hjertets cyklus	131
C Neurologisk kontrol af hjertet	137
C.1 Det autonome nervesystem	138
C.2 Neuroner	138
C.3 Membranpotentialer	139
C.3.1 Gradvise potentialer	140
C.3.2 Aktionspotentialer	141
C.4 Koordinering af hjerteslag	141
C.4.1 Elektrokardiogram	141
D Statistiske tabeller	143

E De benyttede parameterværdier	147
Litteratur	149

Indledning

Det cardiovaskulære system består af en pumpe (hjertet), en væske (blodet) og en række elastiske rør med forskellige karakteristika (blodårerne). Hjertet genererer et tryk, der driver blodet gennem kroppens kredsløb. Det er opbygget af muskelceller og kontrolleres mekanisk og af nervesystemet. Dette er det fysiologiske system, vi i dette projekt beskæftiger os med. Vi interesserer os for hjertets venstre ventrikel og overgangen herfra til aorta og arterierne.

J.P. Mulier har opstillet en model, der beskriver blodtrykket i den venstre ventrikel som funktion af tiden under isovolumetrisk ventrikulær kontraktion ved forskellige volumener. Modellen er beskrevet ved funktionsudtrykket

$$p_v(t, V_v) = a(V_v - b)^2 + (cV_v - d)f(t), \quad (1)$$

hvor p_v angiver trykket i venstre ventrikel, V_v angiver volumenet af venstre ventrikel, t er tiden og $f(t)$ er en funktion givet ved

$$f(t) = \begin{cases} \frac{1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha}}{\left(1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t_p - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}} & 0 \leq t \leq t_b \\ \frac{\left(1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}}{\left(1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t_p - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}} & t_b < t < t_h \end{cases}$$

I dette udtryk indgår otte parametre, a , b , c , d , t_p , τ_c , τ_r og α , hvoraf fem (a , b , c , d og t_p) er karakteristiske for det givne hjerte og fås ved eksperimentelle målinger – de kan relateres til fysiologiske egenskaber ved det pågældende hjerte [37, 39].

De øvrige tre parametre (τ_c , τ_r og α) skal fittes for hver specifik slagfrekvens, hvilket medfører, at modellen (når de tre kurvefitningsparametre er fastlagt) ikke kan bruges til at beskrive et hjerte, der slår med en anden frekvens, med mindre der kan findes en metode til at skalere de tre parametre [12]. Indtil videre er en sådan metode ikke fundet.

Hvis modellen ikke indeholdt kurvefitningsparametre, men derimod kun teoretisk baserede parametre, eller hvis modellen indeholdt færre kurvefitningsparametre, ville der muligvis kunne findes en metode til skalering fra én hjertefrekvens til en anden. Derfor vil vi forsøge at erstatte den del af modellen, hvor kurvefitningsparametrene indgår, med en anden tilsvarende beskrivelse. Denne del af modellen er en beskrivelse af en klokkeformet kurve ved en kombination af eksponentialfunktioner. En

klokkeformet kurve kan beskrives på flere måder, f.eks. som en sum af trigonometriske funktioner, ved en normalfordeling, en gammafordeling, eller ved flere forskellige algebraiske funktioner.

Vi vil i dette projekt undersøge, hvordan disse beskrivelser kan erstatte modellens klokkeformede kurve og hvilken betydning det får for modellens evne til at fitte eksperimentelle data, samt mulighederne for at variere slagfrekvensen.

Vi har fundet, at ligning (1) kan fitte eksperimentelle data fra isolerede hundehjarter (forsøgene er udført af Mulier) med en korrelations-koefficient på $R^2 = 0,9975$, hvilket ligger inden for det konfidensinterval på 0,95, der traditionelt vælges som acceptområde. Det er ikke et mål for dette projekt at opnå en større grad af nøjagtighed i modellens fit af data. Med en mere kompleks funktionsbeskrivelse, som f. eks. et højere ordens polynomium eller en Fourier-rækkeudvikling, kan data fittes vilkårligt godt, men dette giver ikke egnede muligheder for skalering til forskellige slagfrekvenser og vil sandsynligvis heller ikke erstatte kurvefitningsparametre med fysiologisk teoribaserede parametre.

Problemformulering, del 1

- Hvordan kan Muliers model (ligning (1)) ændres, så den kan beskrive trykket i venstre ventrikel ved andre slagfrekvenser?

I denne forbindelse vil det være interessant at vurdere, hvilken betydning en eventuel ændring af modellen har for dens evne til at reproducere eksisterende eksperimentelle data og dermed vurdere, hvordan en model med færre eller mere teoretisk baserede parametre er i stand til at afspejle det fysiologiske system.

Udover de ovennævnte kriterier for vurdering af, om der er sket en forbedring af Muliers model, har vi valgt også at undersøge modellens opførsel ved kobling til det kardiovaskulære system.

Problemformulering, del 2

- Hvordan kan den ændrede isovolumetriske ventrikeltryksmodel kobles til en model af det arterielle system og derved udgøre en model af det samlede kardiovaskulære system?

Her vil vi vurdere, hvordan den trykkurve, der fremkommer for hjertet ved kobling til kredsløbet opfører sig i sammenligning med trykkurver baseret på fysiologiske data – om forløbet er realistisk og hvad der eventuelt kan gøres, hvis det ikke er.

Metode

Den indgangsvinkel, vi har valgt til første problemformulering, er en indledende reduktion af et antal kvalificerede bud på funktioner, der kan tænkes at give en kurve med det ønskede klokkeformede udseende. Denne reduktion sker ved anvendelse af en

række kriterier: Kontinuitet og differentiabilitet, kurvens symmetri-forhold, antallet af indgående parametre og disses indbyrdes uafhængighed.

Af de resterende funktioner foretages et valg på baggrund af funktionernes evne til at reproducere Muliers data fra hundehjarter, samt i hvilken grad parametrene kan gives en fysiologisk fortolkning.

Ud fra andre data forsøger vi afslutningsvist at finde en sammenhæng mellem den eksperimentelle klokkefunktion og slagfrekvensen.

Som løsning af anden del af problemformuleringen skal der først foretages et valg af kardiovaskulær model. Vi vælger en windkesselmodel efter overvejelser af blandt andet den ønskede detaljeringsgrad af modellen. Kredsløbsmodellen kobles så på den nye ventrikeltryksmodel, og modellens differentiaalligningssystem løses numerisk.

Gennemgang af rapporten

I det følgende vil vi gennemgå opbygningen af denne projektrapport og give en kort beskrivelse af dens kapitler, så den enkelte læser kan danne sig et overblik over, hvordan rapporten kan bruges.

- Del I: Den isovolumetriske ventrikeltryksmodel

Kapitel 1 gennemgår opstillingen af Muliers ventrikeltryksmodel, samt de tidligere etablerede love, som modellen forsøger at opfylde. Kapitlet afsluttes med en vurdering af modellen.

Kapitel 2 indeholder en gennemgang af forskellige kendte funktioner, hvis graf enten er en klokkeformet kurve, eller som kan bruges til at konstruere en sådan. Disse funktioner underlægges en række kriterier for deres brugbarhed i den konkrete sammenhæng, og der udvælges et antal af dem til videre behandling.

I Kapitel 3 vurderes de udvalgte funktioners evne til reproduktion af Muliers eksperimentelle data, og fremgangsmåden for denne estimation beskrives.

Kapitel 4 beskriver vores metode til skalering af de parametre i den valgte funktion, der har at gøre med hjertets slagfrekvens.

- Del II: Udpumpning til det kardiovaskulære system

Kapitel 5 indledes med en præsentation af analogier mellem elektriske og hydrauliske kredsløb og fortsættes med en beskrivelse af windkesselmodeller generelt og specielt M. Danielsens model.

Kapitel 6 gennemgår differentiaalligningerne i den windkesselmodel, vi har valgt at anvende for at tillade udpumpning mod aorta, samt vores metode til numerisk løsning af modellen.

- Del III: Afslutning

Kapitel 7 er en beskrivelse af begreber anvendt inden for et matematisk modelbygningsarbejdes forløb i almindelighed.

Herefter følger en diskussion af den ændrede Mulier-model og udvidelsen til den kardiovaskulære model i forhold til de beskrevne begreber, samt en konklusion på vores problemformulering og en perspektivering af videre arbejde i dette problemfelt.

Rapporten afsluttes af fem appendikser, som vi løbende refererer til undervejs i rapporten:

Appendiks A gennemgår opbygningen af skelet- og hjerte-muskler og afsluttes med en præsentation af de væsentligste forskelle mellem disse.

I Appendiks B forklares de kardiovaskulære begreber og mekanismer, der er centrale for forståelsen af store dele af denne rapport.

Appendiks C beskriver kort den neurologiske kontrol og regulering af hjertets kontraktion.

Appendiks D indeholder de statistiske tabeller, der er anvendt ved beregning af korrelations-koefficienter i kapitel 1, 3 og 4.

Appendiks E indeholder en tabel over de parameterværdier, der er benyttet i den kardiovaskulære model.

Del I

Den isovolumetriske ventrikeltryksmodel

1 Muliers model

I dette kapitel vil vi gennemgå opstillingen af Muliers model og argumentere for, at den kan forbedres.

Muliers model er en analytisk beskrivelse af hjertefunktionen og er resultatet af Jan Paul Muliers PhD. studium i Holland 1994. Modellen beskriver blodtrykket i venstre ventrikel som funktion af tid og volumen. I starten af kapitlet er beskrevet en del fysiologi, og for uddybelse af denne henviser vi til tre fysiologiske appendikser A, B og C.

1.1 Teoretiske begreber

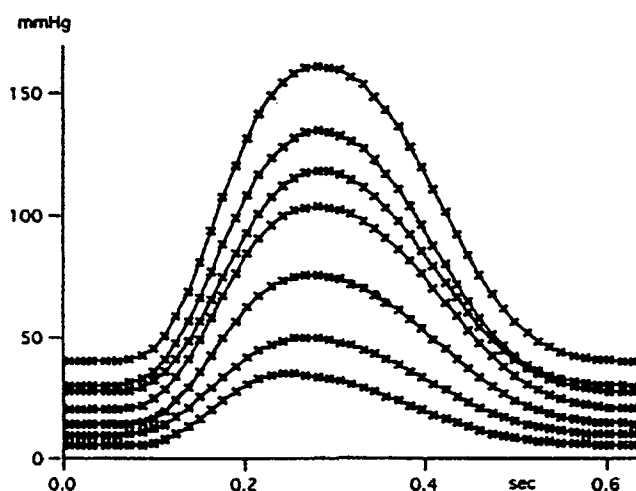
Mulier har til formål at opskrive en funktion, som angiver trykket i venstre ventrikel som funktion af tid og volumen, og som samtidig kan beskrive to generelt accepterede mekanismer inden for muskel-fysiologi; Frank-Starlings mekanisme og Hills kraft-hastigheds relation.

Trykket som funktion af tiden viser sig at være en kurve, der i den diastoliske periode er konstant, og i den systoliske periode først vokser, og derefter falder til den igen når det diastoliske tryk. Denne trykændring i den systoliske periode ses, da hjertet først trækker sig sammen ved isovolumetrisk kontraktion, og dette medfører et øget tryk. Når trykket i hjertet overstiger trykket i aorta løber blodet ud i aorta, hvorved trykket i ventriklen falder igen og hjerteklappen lukkes. Efter en isovolumetrisk afslapningsfase fyldes hjertet igen, hvorefter processen starter forfra.

Når hjertet trækker sig sammen sker det ved, at hjertemusklernes hver især trækker sig sammen. En hjertemuskel kan sammenlignes med en skeletmuskel, som på det mikroskopiske plan består af sarcomerer, der kan opfattes som indeholdende små kroge, der kan hægte sig på musklens fibriller, hvorved musklen trækker sig sammen, eller hægte sig af fibriller, hvorved musklen slapper af. En mere detaljeret beskrivelse af musklerne og de kraftgenererende mekanismer ses i appendiks A.

Det er trykket i venstre ventrikel som funktion af tiden, som Mulier gerne vil modellere, og derfor har han lavet forsøg på hunde, som måler netop dette. Ud fra disse har han fået en række data hørende til mange forskellige volumener, hvoraf nogle få udvalgte ses på figur 1.1. Som det ses løber de forskellige kurver alle over det samme tidsinterval, hvilket vil sige, at alle hjerter slår med samme frekvens (puls). Kurverne repræsenterer hvert sit ventrikelvolumen.

Modellen er bygget op så den beskrives ved det slut-diastoliske tryk som funktion af volumenet, og så den samtidigt kan beskrive følgende to generelt accepterede relationer; Frank-Starling's mekanisme og Hills kraft-hastigheds relation.



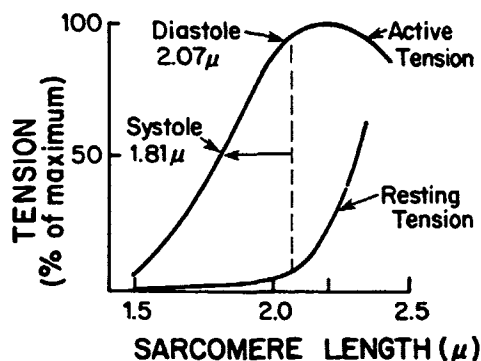
Figur 1.1 Ifølge Mulier viser figuren de datapunkter, som han har benyttet til at fitte sine kurver, samt de fittede kurver. Kurverne repræsenterer forskellige volumener, men samme slagfrekvens. [31, p. 42].

1.1.1 Frank-Starlings mekanisme

Frank-Starlings mekanisme kendes ofte som et udtryk for følgende påstand;

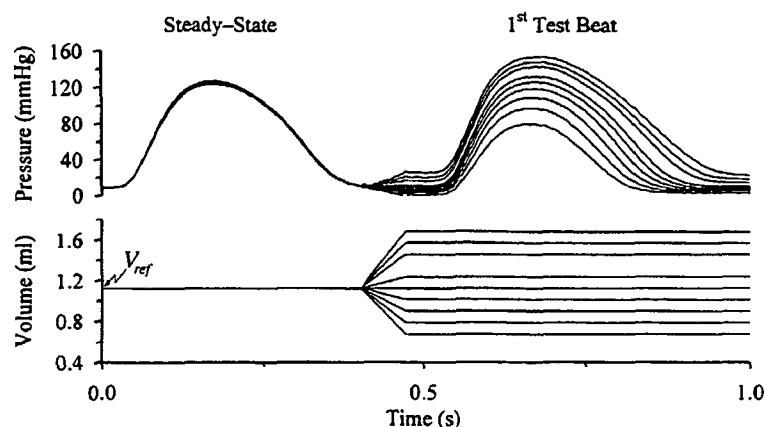
- Det maksimale systoliske ventrikulære tryk vokser, når det ventrikulære volumen øges ved isovolumetrisk kontraktion, i hvert fald op til en fysiologisk grænse.

På figur 1.2 ses en illustration af Frank-Starlings mekanisme. Det ses, at når sarcomerlængden øges, så stiger også det maksimale systoliske tryk. Sarcomerlængden angiver længden af de enkelte muskelfibre, og når sarcomerlængden øges, vil hjertets volumen øges [10].



Figur 1.2 Illustration af Franks resultater på mikroskopisk plan, hvor de enkelte muskelfibres, sarcomerernes, forlængelse svarer til et øget volumen [10, p. 439].

D. Berger et al har også lavet målinger på venstre ventrikel, hvor man kan se Frank-Starlings resultat (se figur 1.3).



Figur 1.3 Franks-Starlings mekanisme ved isovolumetrisk kontraktion af venstre ventrikel. Når det diastoliske volumen stiger, bliver toppunktstrykket større [5, p. 2697].

Frank målte som den første maksimaltrykket, kontraktionen og relaxationen alle som funktion af volumenet¹ og viste, at man ikke ved en funktion af tiden alene kan beskrive dette, da formen på kurverne ændres for de forskellige volumener. Han fastslog også, at trykket fra at have en værdi svarende til trykket for hjertet i afslappet tilstand, steg til denne maksimale værdi, for derefter at falde til startværdien igen.

For at finde en fysiologisk forklaring af dette er musklernes opbygning og opførsel undersøgt. Da volumenændringer i et hjerte giver geometriske ændringer af ventriklen, har mange valgt at undersøge skeletmusklers opførsel i stedet for hjertemuskler, for derved at kunne sige noget om hjertet. Dette virker da også som en god idé, da der er mange sammenlignelige forhold ved disse muskeltypers opførsel. Den store forskel er, at skeletmuskler i modsætning til hjertemuskler kan opretholde en konstant kontraktion (se afsnit B.2).

1.1.2 Hills kraft-hastigheds relation

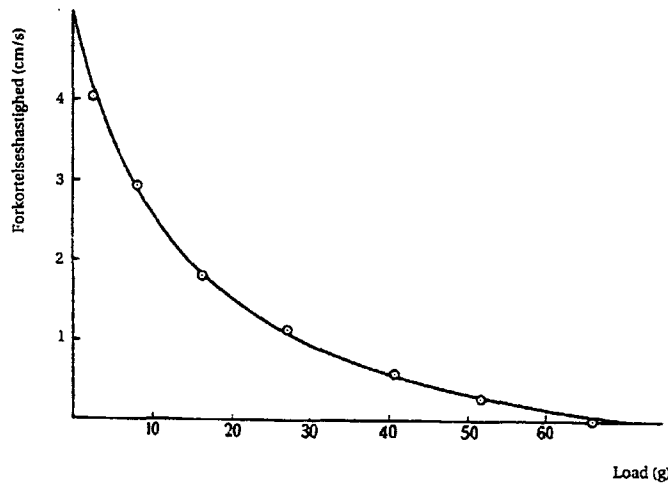
Hills ligning beskriver sammenhængen mellem den kraft, F , en muskel genererer og steady-state hastigheden, v , af musklens forkortelse i en tetanized muskel, dvs. en muskel i konstant kontrakt tilstand (se afsnit A.1.1). Denne sammenhæng er vist i figur 1.4.

Når $F = 0$ forkortes musklen med maksimal hastighed, v_{max} , og efterhånden som F øges, falder hastigheden af muskelkontraktionen indtil et punkt, F_0 , hvor musklen ikke kan forkortes yderligere. Her er $v = 0$, og F_0 kaldes den *isometriske kraft* [22].

Kraft-hastighedskurven er fundet på eksperimentel baggrund. A.V. Hill fandt i 1938, at den kan fittes med en ligning af formen

$$v = \frac{b(F_0 - F)}{F + a}, \quad (1.1)$$

¹Frank viste dette ved at lave adskillige målinger på frø-ventrikler i hjerter, som slog ved forskellige og hver især konstante volumener.



Figur 1.4 Sammenhæng mellem genereret kraft, F , og hastighed, v [16, p. 400]. De eksperimentelle data (cirkler) er fra et quick release-forsøg (se afsnit A.1.2) med en tetanized frø-skelet-muskel. Kurven er udregnet ved Hills ligning og gælder for visse muskel-længder. Kraften, F , er her målt som vægt i g (tyngdekraft), hvilket skal forstås som et indirekte mål for musklens arbejde ved en given vægtmæssig belastning.

hvor a og b er konstanter, der kan bestemmes ud fra eksperimentelle data [22].

Relationen $(F + a)v = b(F_0 - F)$ er lineær i parametrene a og b og kan findes ved mindste kvadraters metode ved at minimere udtrykket;

$$\sum \left| v_n - \frac{b(F_0 - F_n)}{F_n + a} \right|$$

hvor (v_n, F_n) er datapunkter observeret for $n = 1, \dots, N$.

v_{max} kan findes ved at sætte $F = 0$ i ligning 1.1, som løses med hensyn til v :

$$v_{max} = \frac{bF_0}{a}.$$

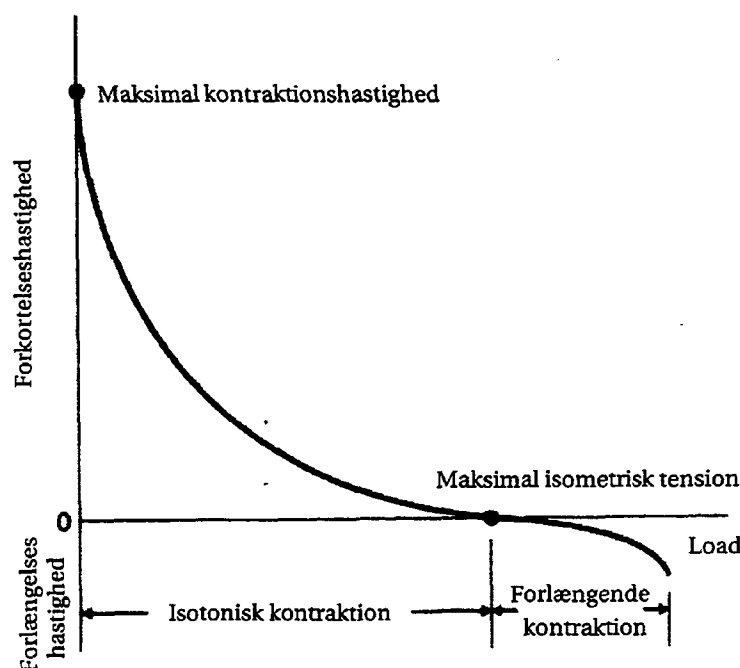
For at give en mere fysiologisk forklaring af Hills ligning, foretager vi nu en mindre omskrivning af ligning 1.1:

$$\begin{aligned} v &= \frac{b(F_0 - F)}{F + a} \\ \Downarrow \\ (v + b)(F + a) &= b(F_0 + a) \end{aligned} \tag{1.2}$$

Da a , b og F_0 er konstanter, ser vi, at hvis konstanterne på venstresiden af ligning 1.2 ignoreres, så siger ligning 1.2, at raten af det udførte arbejde er en konstant, hvilket lyder fornuftigt for en muskel i tetanized tilstand [16].

Hills ligning viser et hyperbolsk forhold mellem F og v . Der er ingen lighed mellem muskelkontraktion og viskoelasticitet af et passivt materiale, hvor en stor kraft er nødvendig for en høj deformationshastighed [16].

Som nævnt er kraft-hastighedskurven fundet eksperimentelt, men den eksperimentelle kurve er ikke identisk med den fittede kurve givet ved ligning (1.1) i figur 1.4. Hvis F øges til en værdi større end F_0 , falder hastigheden v til en værdi, der er mindre end 0, hvilket betyder, at musklen forlænges, se figur 1.5 [50]. Forlængelsen sker med en hastighed, der øges med stigende belastning indtil fibren rives over. Det betyder, at Hills ligning kun gælder når den genererede kraft er under F_0 .



Figur 1.5 Sammenhæng mellem F og v (eksperimentel) [50, p. 324].

Da hjertemuskler arbejder i enkelte twitches, gælder Hills ligning ikke for hjertet, men fænomenet menes dog at forekomme for enkelte twitches, hvis der introduceres en *karakteristisk funktion af tiden*, der beskriver den aktive tilstand af musklen [16].

1.2 Opstilling af modellen

Trykket i ventriklen, p_v , antages at kunne beskrives ved summen af det passive diastoliske tryk, $p_d(V_v)$, som resulterer fra udstrækning af det passive elastiske væv, og det aktive systoliske tryk, $p_s(t, V_v)$, som resulterer fra aktive kontraktile processer i hjertemuskulaturen [37, 39]:

$$p_v(t, V_v) = p_d(V_v) + p_s(t, V_v),$$

hvor V_v er det ventrikulære volumen og t er tiden.

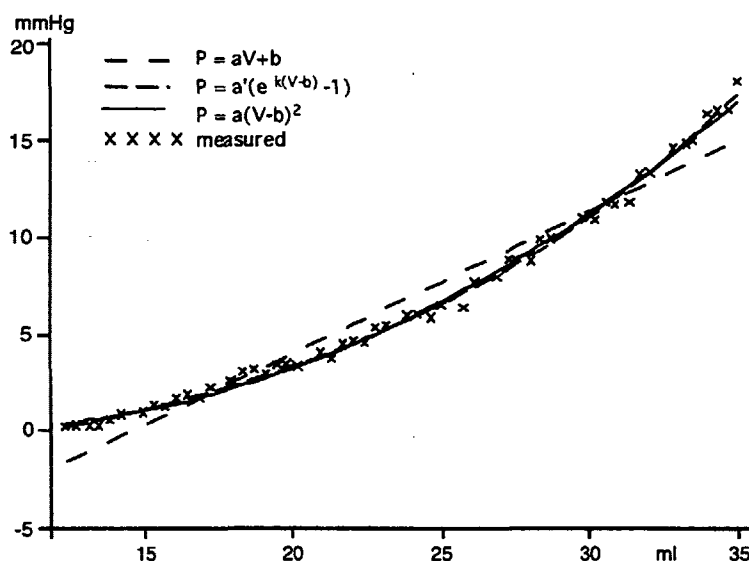
Det systoliske tryk kan opdeles i to led, hvoraf kun det ene afhænger af volumenet og det andet af tiden. Derved kan p_v skrives som

$$p_v(t, V_v) = p_d(V_v) + p_{s1}(V_v) \cdot p_{s2}(t), \quad (1.3)$$

I sin PhD-afhandling har Mulier lavet denne opdeling og derefter undersøgt de tre tryk-udtryk hver for sig.

1.2.1 Det passive diastoliske tryk-volumen forhold, $p_d(V_v)$

For at få et udtryk for det passive diastoliske tryk som funktion af volumenet har Mulier lavet en række målinger på isolerede hundehjarter, som han har forsøgt at beskrive ved en ligning.



Figur 1.6 Muliers målinger af det passive diastoliske tryk i venstre ventrikel som funktion af volumenet, samt de fittede funktioner [31, p. 47].

På figur 1.6 ses de målte data samt tre forskellige fittede funktioner; en lineær funktion, en eksponentialfunktion samt et polynomium. I tabel 1.1 ses forskrifterne for disse funktioner samt usikkerhederne på dem.

RMS angiver standardafvigelsen på de forskellige funktioner beregnet vha. følgende ligning;

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (p_{mi} - p_i)^2}$$

hvor N er antallet af målinger, p_{mi} er de målte tryk og p_i er de beregnede tryk. Parameterusikkerheden er beregnet ved at foretage N målinger på den samme hund og ved det samme volumen, og derefter se hvilken usikkerhed, det giver på den enkelte parameter [6].

Som det ses, fungerer ligningen for den rette linie ikke, da den har en alt for stor standardafvigelse i forhold til de andre funktioner. Det er eksponentialfunktionen, der

Funktion	RMS	Parameter-usikkerhed
$p = aV_v + b$	1,07	$a > 100\%$ $b > 100\%$
$p = a(e^{k(V_v-b)} - 1)$	0,31	a 97% b 88% k 97%
$p = a(V_v - b)^2$	0,37	a 11% b 14%

Tabel 1.1 Funktioner til beskrivelse af den passive diastoliske tryk-volumen-relation, samt standardafvigelsen beregnet vha. mindste kvadraters metode og den procentvise afvigelse på de enkelte parametre [31, p. 48].

giver den mindste afvigelse fra de målte data, idet dens RMS-værdi er den mindste. Til gengæld indeholder funktionen tre parametre, som ikke kan tillægges en fysiologisk betydning [31]. For polynomiet gælder det, at der kun er to parametre, som begge har en fysiologisk betydning, idet a relateres til hældningen af tryk-volumen-relationen (forholdet mellem p og $(V_v - b)^2$), mens b er en indikation af hjertets størrelse, idet det angiver det volumen, hvor $p_v = 0$. Da polynomiets RMS-værdi er næsten lige så lille som eksponentialfunktionens, mens parameter-usikkerheden på de enkelte parametre er væsentligt mindre, vælger Mulier [31], hvorved det passive diastoliske tryk beskrives ved:

$$p_d(V_v) = a(V_v - b)^2 \quad (1.4)$$

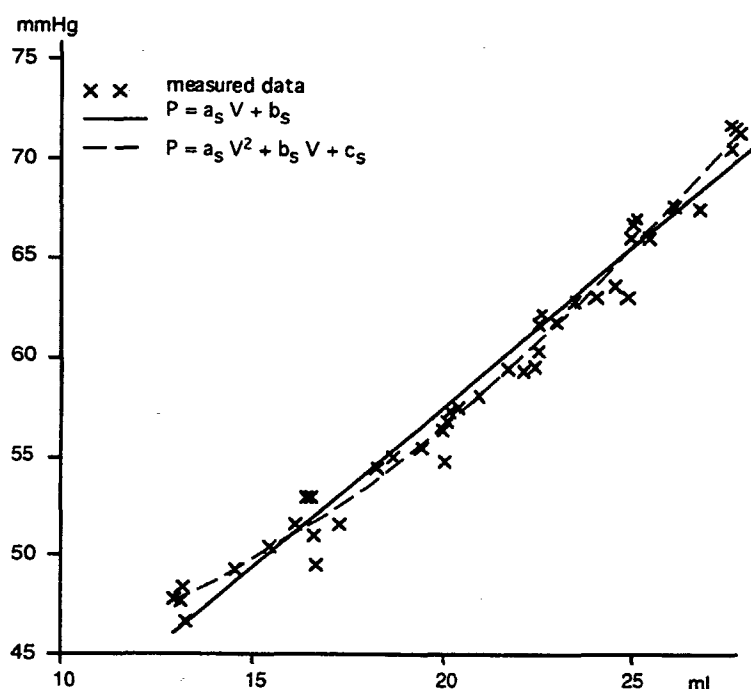
1.2.2 Det maksimalt udviklede systoliske tryk som funktion af volumenet, $p_{s1}(V_v)$

På samme måde som i afsnit 1.2.1 findes her et udtryk for det maksimalt udviklede systoliske tryk som funktion af volumenet, beregnet som trykforskellen mellem det maksimale tryk og det passive diastoliske tryk, $p_p - p_d$.

På figur 1.7 ses de målte data samt to fittede funktioner; en lineær funktion og et andengradspolynomium. I tabel 1.2 ses forskrifterne for disse funktioner, samt usikkerhederne på dem.

Funktion	RMS	Parameterusikkerhed
$p = cV_v - d$	2,0	c 6 % d 21 %
$p = cV_v^2 + dV_v + e$	1,7	c 23 % d 33 % e 24 %

Tabel 1.2 Funktioner til beskrivelse af det maksimalt udviklede systoliske tryk-volumenforhold, samt RMS-værdierne og parameterusikkerhederne [31, p. 54].



Figur 1.7 Muliers målinger af det maksimalt udviklede tryk i venstre ventrikel som funktion af volumenet, samt de fittede funktioner [31, p. 52].

I dette tilfælde er usikkerheden på ligningen for den rette linie større end for andengradspolynomiet. Samtidig gælder det dog, at usikkerheden på de enkelte parametre i andengradspolynomiet er større end for den rette linie. Da RMS-værdierne er næsten lige store vælger Mulier derfor den rette linies ligning til beskrivelse af det maksimale tryk-volumenforhold, da den har færre parametre [31]:

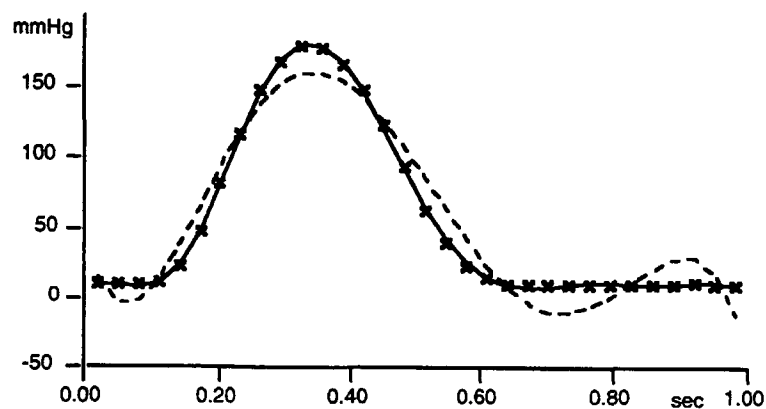
$$p_s(V_v) = p_p - p_d = cV_v - d \quad (1.5)$$

Parametrene har også i dette tilfælde en fysiologisk betydning, idet c angiver hældningen af den linie, der beskriver det maksimalt udviklede systoliske tryk, og derved er en indikator for den kontraktile tilstand, og d angiver trykket i hjertet når volumenet er nul.

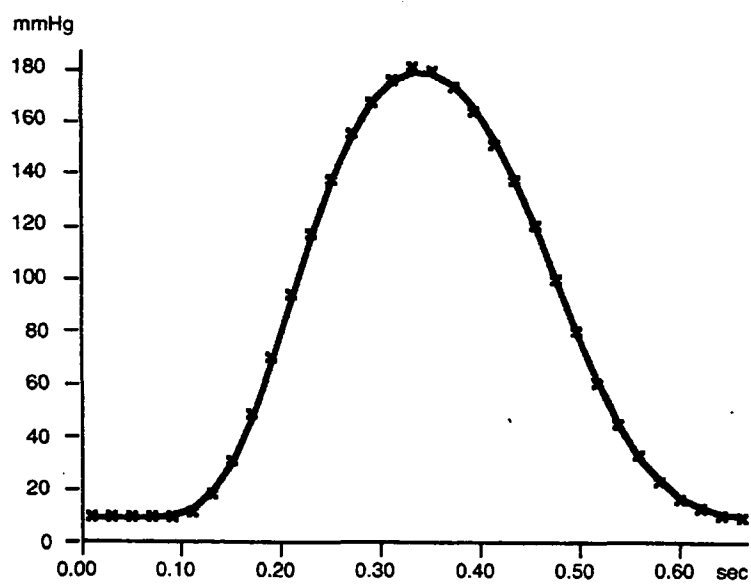
1.2.3 Det aktive systoliske tryk som funktion af tiden, $p_{s2}(t)$

I foregående afsnit beskrev vi, hvordan Mulier fandt et udtryk, der kan beskrive maksimaltrykket som funktion af volumenet, men uden tidsvariationen som parametre. Tidsvariationen er en klokkeformet kurve, som svarer til trykændringen under et hjerteslag. For at kunne beskrive tidsvariationen har Mulier forsøgt at fitte dataene til et polynomium af henholdsvis tiende og femte grad (figur 1.8) samt til et produkt af en voksende og en aftagende eksponentialfunktion (figur 1.9).

Umiddelbart ser det ud til, at 10. grads polynomiet beskriver de målte data godt, men desværre er der 11 parametre, som ikke kan tilskrives en fysiologisk betydning.



Figur 1.8 På figuren ses, hvordan et 10. grads polynomium (den fuldt optrukne linie) og et 5. grads polynomium (den stiplede linie) fitter de målte data [31, p. 33].



Figur 1.9 Trykket beskrevet ved eksponentialfunktionerne fra ligning (1.6) fittet med data [31, p. 36]. Det gælder, at $\tau_c = 0,164$ sek, $\tau_r = 0,271$ sek, $t_p = 0,199$ sek og $\alpha = 2,88$.

Femtegrads polynomiet har derimod kun seks parametre, til gengæld fitter det ikke særligt godt.

Eksponentialfunktionen indeholder seks parametre, som alle ifølge Mulier kan gives en fysiologisk betydning, og hvis trykket beskrives i de samme termer som i ligning (1.3) fås ved brug af eksponentialfunktionen;

$$p_v(t, V_v) = p_d(V_v) + p_{s1}(V_v) \begin{cases} 1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha} & 0 \leq t \leq t_b \\ \left(1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t-t_b}{\tau_r}\right)^\alpha} & t_b < t < t_h \end{cases} \quad (1.6)$$

hvor $p_{s2}(t)$ her er erstattet af funktionen, som beskriver en klokkeformet kurve (se figur 1.9). $p_d(V_v)$ er udtrykket for den volumenafhængige diastole, $p_s(V_v)$ er udtrykket for den volumenafhængige systole, τ_c og τ_r er tidskonstanter, der karakteriserer henholdsvis kontraktions- (stigning i tryk) og afslapningsprocesser (fald i tryk), og α er et mål for raten af disse processer. t_b er tidsforsinkelsen når afslapningsprocessen begynder og er direkte relateret til τ_c , τ_r , α samt til tidspunktet for det maksimale tryk, t_p , ved isovolumetrisk kontraktion. t_h er hjerteperioden, dvs. den tid en hel hjertecyklus tager, som er den inverse af slagfrekvensen. [12, 37, 39]

For at kunne bruge ligningen er det nødvendigt at have et konkret udtryk for t_b . Det fås ved at se på den afledte af ligning (1.6) med hensyn til t , $\frac{\partial p_v}{\partial t}$, som sat lig nul giver tidspunktet for det maksimale tryk, t_p , under isovolumetrisk kontraktion. Da vi ved, at $t_p > t_b$, er det kun den nederste del af funktionen, der differentieres til dette formål. Substitution af $t = t_p$ ind i denne afledte giver en eksplicit relation for t_b udtrykt ved t_p , α , τ_c og τ_r ,

$$t_b = t_p \left(1 - \left(\frac{\tau_r}{\tau_c} \right)^{\frac{\alpha}{\alpha-1}} \left(\frac{e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_r}\right)^\alpha}}{1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}} \right)^{\frac{1}{\alpha-1}} \right).$$

Der er ingen tvivl om, at det er eksponentialfunktionen, der beskriver det målte tryk bedst, idet der kun indgår fire parametre, hvoraf én kan tillægges en fysiologisk betydning, og den samtidig er i god overensstemmelse med de målte data. Det er derfor eksponentialfunktionen, der vælges til at beskrive ventrikeltrykket som funktion af tiden.

1.2.4 Normering af klokkefunktionen

Da det maksimale tryk beskrives ved det systoliske tryk-volumenforhold, skal tidsvariationen ikke beskrive den maksimale værdi, men blot variationen af trykket inden for hjerteperioden. Derfor kan funktionen med fordel normeres [12].

For at normere funktionen findes det maksimale genererede aktive systoliske tidsafhængige tryk, $p_p(t_p)$, fra ligning (1.6), hvilket svarer til, at $t = t_p$:

$$p_{s2}(t_p) = \left(1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t_p - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}$$

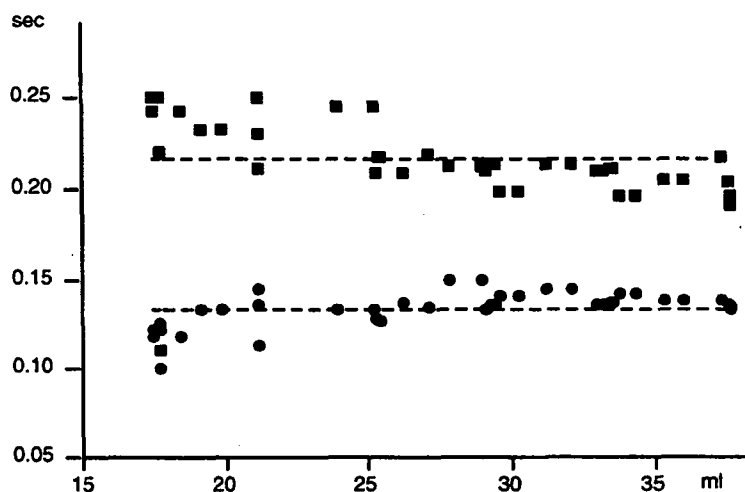
Denne værdi benyttes som normeringskonstant, hvorved den normerede funktion får funktionsudtrykket [12]:

$$f(t) = \begin{cases} \frac{1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha}}{\left(1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t_p - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}} & , 0 \leq t \leq t_b \\ \frac{\left(1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}}{\left(1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t_p - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}} & , t_b < t < t_h \end{cases} \quad (1.7)$$

I funktionen indgår tre størrelser, τ_r , τ_c og α , som Mulier viser er konstanter.

1.2.5 Konstanterne τ_r , τ_c og α

Mulier viser, at parametrene τ_r og τ_c er konstanter for et givent volumen ved at plotte deres værdier (i sekunder) for forskellige volumener. Dette resultat ses i figur 1.10

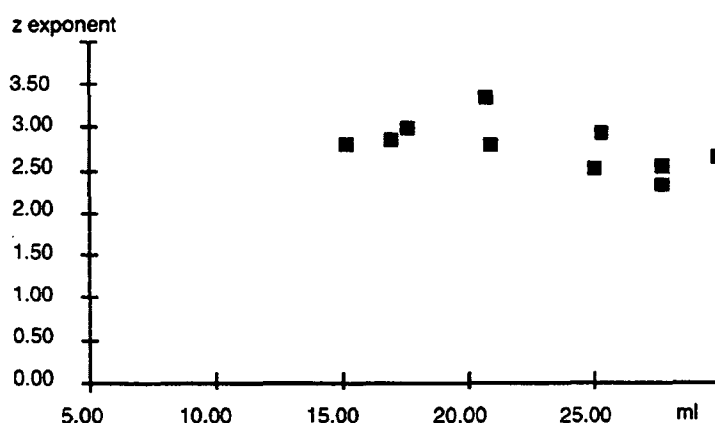


Figur 1.10 Beregnede værdier af τ_c (cirkler) og τ_r (kvadrater) [31, p. 43].

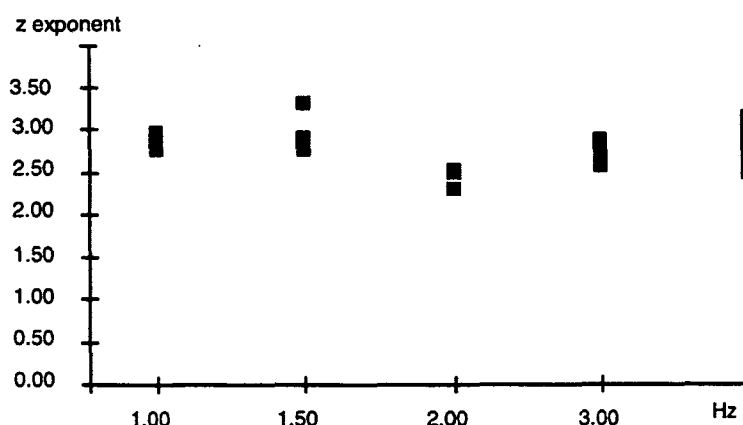
Ud fra de givne plot antages det, at τ_r og τ_c er konstanter, selvom der er en tendens til at begge plot mere ligner rette linier med en lille hældning. Dette er vanskeligt at afgøre, da der mangler oplysninger om usikkerhederne på de enkelte målinger. For små volumener er spredningen på punkterne større end for store volumener, hvilket muligvis kan forklares ved at målinger ved små volumener er behæftet med større

usikkerhed. Mulier udregner middelværdien og standardafvigelsen, og får $0,133 \text{ sek} \pm 0,01 \text{ sek}$ for τ_c og $0,216 \text{ sek} \pm 0,02 \text{ sek}$ for τ_r .

For parameteren α har Mulier ligeledes vist, at der er volumen-uafhængighed, selvom det også i dette tilfælde kunne se ud som om, at der er en lille hældning på en fittet linie (figur 1.11).



Figur 1.11 Beregnede værdier af α for forskellige volumener. Middelværdien er beregnet til 2,98 og spredningen er 0,19 [31, p. 37].



Figur 1.12 Beregnede værdier af α for forskellige slagfrekvenser. Middelværdien er beregnet til 2,77 og spredningen er 0,23 [31, p. 37].

Desuden viser Mulier (figur 1.12), at der er frekvensuafhængighed på α , således at den kan gøres til en global konstant, nemlig $\alpha = 2,88$. Mulier skriver ikke, hvordan dette resultat opnås, men vi forventer, at det er gennemsnittet af de to middelværdier.

1.2.6 Opsamling af delresultater

Ved at indsætte resultaterne fra ligning (1.4), (1.5) og (1.7) i ligning (1.3) fås følgende resultat for trykket i ventriklen;

$$p_v(t, V_v) = a(V_v - b)^2 + (cV_v - d) \cdot \begin{cases} \frac{1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha}}{\left(1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t_p - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}} & , 0 \leq t \leq t_b \\ \frac{\left(1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}}{\left(1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t_p - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}} & , t_b < t < t_h \end{cases} \quad (1.8)$$

hvor

$$t_b = t_p \left(1 - \left(\frac{\tau_r}{\tau_c} \right)^{\frac{\alpha}{\alpha-1}} \left(\frac{e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}}{1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}} \right)^{\frac{1}{\alpha-1}} \right).$$

1.3 Kritik af Muliers model

Vi mener, at ideen med at dele trykket op i tre dele, $p_d(V_v)$, $p_{s1}(V_v)$ og $p_{s2}(t)$ giver en god intuitiv forståelse af, hvad der har betydning for blodtrykket i ventriklen. Det ser også ud til, at resultaterne passer meget godt med eksperimentelle målinger på hunde.

Det ses også, at modellen kan beskrive de tre tryk-dele, idet;

- Modellen netop bygger på, at volumenet er afhængigt af det slut-diastoliske tryk ved en ikke-lineær sammenhæng, men at sammenhængen kan beskrives ved et polynomium af anden grad.
- Frank-Starlings mekanisme, som siger at det maksimale systoliske tryk stiger når volumenet øges, ses af funktionerne.

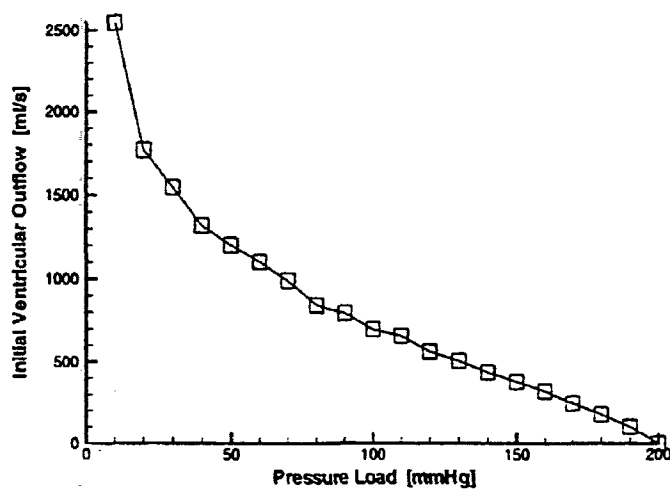
Det er ikke overraskende, at modellen indfanger disse egenskaber, da den netop er bygget på disse teorier.

Mere overraskende er det, at Hills ligning, som beskriver sammenhængen mellem kraft og hastighed af sarcomererne, kan vises ved at lave flere beregninger med forskellige flow ud af hjertet. Resultaterne ses i figur 1.13. For store værdier af trykket (150-200 mmHg) ser det dog ud til at hældningstendensen af flowkurven er anderledes end hældningen af Hills ligning (se figur 1.4 og 1.13).

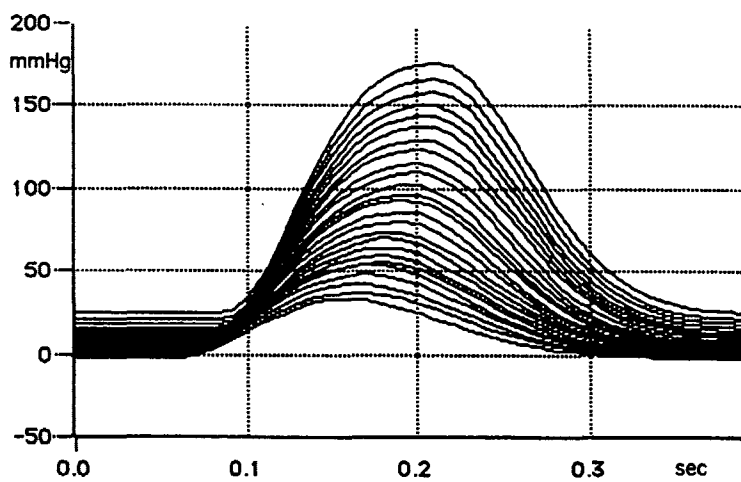
Vi mener at kunne se, at fitningerne af data (figur 1.1) er en smule manipulerede, idet der er rette linier mellem datapunkterne istedet for en funktionsforskrift som påstået i teksten. Dette vil vi undersøge i kapitel 3. Dette forhold er også bemærket af [6].

Desuden benytter Mulier toppunkts-tiden, t_p , som en konstant uafhængigt af de forskellige volumener, hvilket det tydeligvis ikke er ifølge figur 1.14.

Vi mener, at Muliers model er bygget meget fænomenologisk op for at kunne give alle parametre en fysiologisk betydning. Desværre er det i de fleste tilfælde ikke parametre



Figur 1.13 Flow ud af hjertet som funktion af trykket beregnet ved Muliers model [38, p. 4].



Figur 1.14 Tryk som funktion af tid for forskellige volumener varieret med 5ml i intervallet 5 - 45ml [31, p. 30].

med en fysiologisk betydning, som det er muligt at måle på et almindeligt hjerte uden at tage det ud af dets 'naturlige sammenhæng', og man kan derfor diskutere om det har relevans at gøre modellen så fysiologisk funderet, eller om det ikke ville være bedre med parametre, der gav bedre resultater, når parametrene alligevel ikke kan varieres ved almindelige ydre målinger.

Vi mener også, at Mulier ikke nødvendigvis har ret i, at τ_c , τ_r og α er konstanter. I alle tre tilfælde (figur 1.10, 1.11 og 1.12) ser vi en tydelig tendens til, at tidskonstanterne er volumenafhængige. Vi mener at kunne finde en anden og bedre klokkefunktion end den, Mulier har anvendt, hvor der ikke indgår fiktive konstanter. Vi har regnet på hans data for at se om dette kan afvise Muliers hypoteser om volumen-uafhængighed, og til dette formål er benyttet skemaer, som ses i appendiks D.

Tidskonstanten τ_r 's volumenafhængighed

Vi har aflæst alle punkter i figur 1.10, og udfra dette udfyldt tabel D.1 til brug ved beregning af det bedste lineære fit, teststørrelse for volumen-uafhængighed ved antaget lineær sammenhæng og den dertil hørende korrelations-koefficient R^2 . Desuden har vi fundet et udtryk for det bedste fit.

Det bedste lineære fit for $av_v + b$ fås således til;

$$\tau_r(V_v) = aV_v + b = -2,40 \cdot 10^{-3} \text{sek/ml} \cdot V_v + 2,79 \cdot 10^{-1} \text{sek}$$

Dette antyder, at der er en svag volumenafhængighed.

R^2 blev beregnet til 0,65, hvilket er meget lavt. Dette siger, at punkterne passer meget dårligt på den fittede rette linie, og de passer derfor endnu dårligere ved antaget volumen-uafhængighed. Dette har vi dog ikke testet.

Herefter tester vi under forudsætning af, at der er linearitet, om man inden for et rimeligt konfidensinterval kan antage, at der er volumenuafhængighed. Teststørrelsen, som er beregnet efter forskriften i tabel D.1, er 1,86. Denne testes med en F -fordeling på 90%-konfidensinterval. Ved aflæsning fås $F(1, 33)_{90} \approx 2,86$ [30]. Da $1,86 < 2,86$ kan vi ved denne sandsynlighed ikke afvise, at hældningen er nul, og τ_r kan derfor betragtes som uafhængig af volumenet.

Herefter har vi forsøgt at beregne det bedste fit, som vælges blandt lineær, logaritmisk, eksponential eller potens-funktion. Det bedste fit fandtes at være en potens-funktion, med følgende ligning:

$$\tau_r(V_v) = 0,56 \cdot V_v^{-0,3}$$

og dette fit gav en korrelations-koefficient på $R^2 = 0,67$.

Tidskonstanten τ_c 's volumenafhængighed

Vi har aflæst alle punkter i figur 1.10, og derudfra udfyldt tabel D.2 ligeledes til brug ved beregning af et bedste fit, teststørrelse for volumenuafhængighed og korrelations-koefficienten R^2 under antagelse af, at der er en lineær sammenhæng. Derefter har vi angivet det beregnede bedste fit og dets korrelations-koefficient.

Det bedste lineære fit for $av_v + b$ fås til;

$$\tau_c(V_v) = aV_v + b = 8,86 \cdot 10^{-4} \text{sek/ml} \cdot V_v + 1,10 \cdot 10^{-1} \text{sek}$$

Dette antyder, at der er endnu svagere volumen-afhængighed end for τ_r .

Herefter tester vi, om man inden for et rimeligt konfidensinterval kan antage, at der er volumenuafhængighed. Teststørrelsen er beregnet ud fra tabel D.2, igen under forudsætning af, at det kan antages, at der er linearitet, og er lig 0,46. Teststørrelsen er aflæst til $F(1,33)_{90} \approx 2,86$ [30]. Da $0,46 < 2,86$ kan vi heller ikke her afvise, at hældningen er nul, og Muliers antagelse om volumenuafhængighed kan ikke afvises.

Korrelations-koefficienten, R^2 , er fundet til 0,31, hvilket er meget lavt og peger på, at en linearitets-antagelse alligevel er grov.

Igen har vi beregnet det bedste fit, som også er en potens-funktion. I dette tilfælde var funktionsforskriften:

$$\tau_c(V_v) = 7,1 \cdot 10^{-2} \cdot V_v^{0,2}$$

Denne funktion gav en korrelations-koefficient på $R^2 = 0,37$.

Tidskonstanten α 's volumen-afhængighed

For α er gennemført tilsvarende beregninger for volumenuafhængighed, der viser det samme; det kan ikke afvises, at der er volumenuafhængighed.

Det bedste lineære fit giver;

$$\alpha(V_v) = -2,29 \cdot 10^{-2} V_v + 3,30$$

og teststørrelsen er 0,29 som sammenlignes med $F(1,9)_{90} = 3,36$ [30], hvorfor vi heller ikke her kan afvise, at der muligvis er volumenuafhængighed. Til gengæld viser korrelations-koefficienten, $R^2 = 0,23$, at punkterne ikke særligt præcist repræsenterer en ret linie, og vi tror derfor ikke, at en linearitetsbetragtning er korrekt.

For α 's volumenafhængighed gav det bedste fit en eksponentialfunktion med følgende funktionsforskrift:

$$\alpha(V_v) = 3,35e^{-3,4 \cdot 10^{-3} V_v}$$

Korrelations-koefficienten var i dette tilfælde $R^2 = 0,23$, hvilket er det samme som for et lineært fit.

Tidskonstanten α 's slagfrekvens-afhængighed

Det har desværre ikke været muligt at undersøge, om α kan betragtes som en konstant i forhold til slagfrekvensen. Det har ikke været muligt at aflæse data fra figur 1.12, fordi punkterne ligger oven i hinanden, og det derfor ikke vides præcist, hvor mange målinger, der er.

Opsamling

Alt i alt har vi ikke kunnet afvise Muliers hypotese om volumenuafhængighed ved brug af lineære sammenhænge. Mulier har tallene på sin side, selvom vi tror, at flere data ville give et andet resultat – nemlig volumenafhængighed. Mulier har ikke plottet data i hele det volumen-område, han undersøger, idet det mindste volumen på (figur 1.1) er 5 og det største 45ml. I hans undersøgelser af konstanterne undersøges kun intervallet 5-35ml. Det er nærliggende at tro, at antagelsen ikke holder hvis alle målingerne medtages.

Denne påstand baserer vi dels på de allerede plottede funktioner, men også ved at se på figur 1.14, som viser, at hældningerne i den kontraktile fase (τ_c) og afslapningsfasen (τ_r) er forskellige for de forskellige volumener.

Desuden kan det undre, at Mulier kalder τ_r og τ_c for konstanter, idet der til sidst i hans afhandling angives de endelige værdier af de forskellige indgående parametre, og i dette er konstanterne ændret til nye værdier (se tabel 1.3), så de rent faktisk ikke er konstanter. Desuden beskrives det i hans afhandling, at toppunktet er konstant i forhold til volumenet, hvilket det tydeligvist ikke er, hvis man ser på figur 1.1 eller 1.14.

Parameter	Værdi s. 43	Værdi s. 86
τ_c	$0,133 \pm 0,01$	0,12
τ_r	$0,216 \pm 0,02$	0,18
t_p	$0,219 \pm 0,02$	0,065

Tabel 1.3 Sammenligning af parameterværdierne τ_c , τ_r og t_p .

Vi mener at kunne lave en bedre beskrivelse af hjertefunktionen, hvor vi benytter en anden funktionsforskrift for det aktive systoliske tryk som funktion af tiden, $p_{s2}(t)$. Med dette mener vi en funktion, der indeholder færre parametre som har mere tydelig fysiologisk betydning, og som kan skaleres til også at fungere for variable slagfrekvenser. Dette vil vi undersøge i næste kapitel.

Generelt er korrelationskoefficienterne R^2 for alle de angivne sammenhænge alt for langt fra 1 til at konkludere, at fittene er meningsfulde.

2 Klokkefunktioner

I dette kapitel vil vi opskrive og undersøge en række funktioner med det formål at lave en bedre beskrivelse af det aktive systoliske tryk som funktion af tiden. Det viser sig, som vi allerede så i foregående kapitel, at denne funktion ligner en klokke, idet den i hele sit interval er kontinuert og differentiabel, og starter med at vokse mod funktions-værdien 1, hvorefter den falder igen med grænseværdien 0. En sådan funktion vil vi fremover kalde en klokkefunktion.

Kapitlet er delt op således, at det starter med to velkendte klokkefunktioner

- normalfordelingen
- gammafordelingen

Derefter gennemgår vi klokkefunktioner, der er opbygget af trigonometriske funktioner

- en sum af trigonometriske funktioner
- et produkt af eksponentialfunktioner¹

Endelig er der et par algebraiske funktioner. Hermed mener vi funktioner, som er opbygget af kombinationer af de almindelige regneoperationer; addition, subtraktion, multiplikation og division. Funktionen kan ikke indeholde specielle funktioner som logaritmiske eller trigonometriske funktioner. Der findes naturligvis uendeligt mange forskellige algebraiske funktioner, som beskriver klokkeformede kurver. Vi har valgt at se på

- et produkt af to potensfunktioner
- et produkt af et n 'te og m 'te grads polynomium

For begge disse algebraiske funktioner gælder det, at de er dannet som produkter af to funktioner – en voksende og en aftagende. Dette giver en funktion, der må undersøges for kontinuitet, differentiabilitet og antal toppunkter (der kunne være mere end ét).

Vi starter med at undersøge funktionerne matematisk for at kunne tilskrive de indgående parametre en fysiologisk betydning. Vores matematiske undersøgelse af funktionerne vedrører derfor følgende egenskaber;

¹Eksponentialfunktionen behandles sammen med de trigonometriske funktioner, da den kan omskrives til disse ved brug af Eulers metode.

- Definitionsområde
- Tiden til toppunktet og dets værdi (hvis denne værdi kan findes analytisk, så kan funktionen normeres).
- Tiden til punkter, hvori der er vendetangent, samt hældningen i disse punkter (værdien af den afledte).

Efter den matematiske undersøgelse følger en undersøgelse af de enkelte parametre, som bygger på dels den matematiske undersøgelse og dels på en grafisk undersøgelse. Herefter vurderer vi, om de indgående parametre kan gives en fysiologisk fortolkning (og i så fald hvilken), samt om funktionen vil være god til beskrivelse af de eksperimentelle data, det vil sige det overordnede udseende af funktionens graf.

Flere af funktionerne bliver sorteret fra på et tidligt tidspunkt i forløbet, og derfor findes ikke alle undersøgelser for alle funktioner.

2.1 Normalfordelingen

Normalfordelingen er den mest kendte klokkefunktion, og den er altid symmetrisk, hvilket gør den relativt simpel, men derfor også begrænser den mængde data, den kan beskrive. Normalfordelingen er defineret for alle $t \in \mathbb{R}$ og er givet ved;

$$f(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2\sigma^2}(t-\mu)^2} \quad (2.1)$$

hvor μ og σ er de eneste indgående parametre. μ kaldes middelværdien og angiver udover fordelings middelværdi også hvor på t -aksen, klokken har sit toppunkt [29]. σ kaldes spredningen og er den parameter, der bestemmer, hvor lokaliseret klokken bliver. Hvis σ er stor, er spredningen om toppunktet stor, og klokken bliver derfor flad. Omvendt gælder det, at hvis σ er lille, så er klokken meget koncentreret om toppunktet og derfor spids.

2.1.1 Vurdering af normalfordelingen

Normalfordelingen er uaktuel, da den er symmetrisk. De data, som Mulier har brugt, er ikke symmetriske, og derfor vil normalfordelingen ikke kunne bruges til at lave en rigtig god approksimation med. Vi vil ikke arbejde videre med normalfordelingen, og vi vil også undlade at undersøge de indgående parametres betydning nærmere.

2.2 Gammafordelingen

Gammafordelingen er en fordeling, der også for visse parametre kan beskrive en klokkeformet kurve. Den beskrives normalt ved to parametre, μ og α , og ved gammafunktionen $\Gamma(\mu)$. Gammafordelingen er kun forskellig fra nul for $t \in \mathbb{R}_+$.

Funktionsudtrykket for gammafordelingen er

$$f(t) = \begin{cases} \frac{1}{\Gamma(\mu)} \alpha^\mu t^{\mu-1} e^{-\frac{t}{\alpha}}, & t > 0 \\ 0, & t \leq 0 \end{cases}$$

hvor $\Gamma(\mu)$ kaldes gammafunktionen og er defineret ved:

$$\Gamma(\mu) = \int_0^\infty t^{\mu-1} e^{-t} dt$$

2.2.1 Matematisk undersøgelse

For gammafordelingen gælder det, at formparameteren $\mu \in \mathbb{R}_+$ er bestemmende for kurvens udseende, og vi vil derfor starte med at undersøge denne.

Formparameteren μ

Når $\mu < 1$ er gammafunktionen aftagende og ligner en hyperbel i den forstand, at

$$f(t) \rightarrow \infty \text{ for } t \rightarrow 0 \text{ og } f(t) \rightarrow 0 \text{ for } t \rightarrow \infty$$

Når $\mu = 1$ ligner funktionen heller ikke en klokke, idet $f(0) = 1$, og funktionen for $t > 0$ er aftagende i hele intervallet (se figur 2.1).

Når $\mu > 1$ er funktionen en klokkelignende funktion, hvilket delvist kan ses ved at undersøge grænserne:

$$f(0) = 0 \text{ og } f(t) \rightarrow 0 \text{ for } t \rightarrow \infty$$

Da fordelingen er kontinuert og går mod nul i begge ender, må fordelingen ligne en klokke, hvis det kan vises, at der er netop ét toppunkt for $t > 0$. Fremover begrænser vi os derfor til at se på $\mu > 1$.

Definitionsområde

Da $f(0) = 0$, og da det samtidig gælder, at

$$f(t) \rightarrow 0 \text{ for } t \rightarrow \infty$$

samt da $f(t)$ er kontinuert, er klokken defineret i intervallet fra $[0, \infty[$. I store træk kan det dog siges, at funktionen går mod nul relativt hurtigt, hvilket ses på figur 2.1.

Toppunkt

Gammafordelingen differentieres med hensyn til t , hvor $\Gamma(\mu)$ er en konstant, og dermed fås udtrykket

$$f'(t) = \frac{\alpha^\mu e^{-t/\alpha} t^{\mu-2}}{\Gamma(\mu)} \left[(\mu - 1) - \frac{t}{\alpha} \right] \quad (2.2)$$

For at finde toppunktet sættes den afledte lig nul, hvorved følgende relation fås;

$$(\mu - 1) - \frac{t}{\alpha} = 0 \Leftrightarrow t_{top} = (\mu - 1)\alpha \quad (2.3)$$

Heraf ses det, at der kun er ét toppunkt, og dermed er det verificeret, at formen af grafen for gammafordelingen er en klokkeformet kurve, for $\mu > 1$.

Da det er muligt at finde tiden til toppunktet, er det også muligt at finde værdien i dette punkt og dermed at normere funktionen;

$$f(t_{top}) = f(\mu\alpha - \alpha) = \frac{\mu - 1}{\Gamma(\mu)} \alpha^{2\mu-1} e^{1-\mu}$$

Den normerede funktion får følgende udseende, idet vi stadig kun er interesserede i $\mu > 1$;

$$f(t) = \frac{1}{(\mu - 1)(\mu - 1)} \alpha^{1-\mu} t^{\mu-1} e^{\mu-1-\frac{t}{\alpha}} \quad (2.4)$$

Ved at normere gammafordelingen undgår vi også at benytte gammafunktionen, som er en kompliceret størrelse at arbejde med.

Vendetangenter

Den første afledte af den normerede gammafordeling (ligning 2.4) fås til;

$$f'(t) = \frac{\alpha^{1-\mu} e^{\mu-1-t/\alpha} t^{\mu-2}}{\mu - 1} \left[(\mu - 1) - \frac{t}{\alpha} \right] \quad (2.5)$$

For at finde et algebraisk udtryk for vendetangenterne af gammafordelingen findes den dobbeltafledte mht. tiden:

$$f''(t) = \frac{\alpha^{1-\mu} e^{\mu-1-t/\alpha} t^{\mu-3}}{\alpha^2} \left[(\mu - 1)(\mu - 2)\alpha^2 - 2\alpha(\mu - 1)t + t^2 \right]$$

Vendetangenterne findes da i punkterne svarende til t -værdierne;

$$t_{vend} = \alpha(\mu - 1) \pm \alpha\sqrt{\mu - 1} \quad (2.6)$$

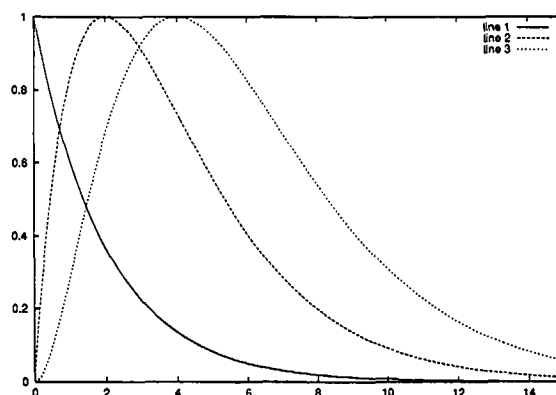
Efter denne matematiske analyse af gammafordelingen vil vi se på parametrene grafisk.

2.2.2 Parametrene i gammafordelingen

I dette afsnit beskrives de forskellige parametre i gammafordelingen.

Formparameteren μ

Formparameteren μ bestemmer som nævnt funktionens form. For $\mu > 1$ gælder det, at jo større formparameteren er, des længere flyttes toppunktet for funktionen mod højre. Det ses også af ligning (2.3), hvor det fremgår, at der er en lineær sammenhæng mellem toppunktets placering og parameteren μ . μ ændrer også på klokken



Figur 2.1 Illustration af gammafordelingen med forskellige værdier af formparameteren, μ , men samme skalaparameter $\alpha = 1$. Det gælder, at $\mu_1 = 1$, $\mu_2 = 2$ og $\mu_3 = 6$.

stigningen, således at den bliver mindre stejl, når μ stiger, hvorimod klokkenes af- tag er tilnærmelsesvist uændret (se figur 2.1). Dette er svært at se af ligning (2.5) for hældningen, idet denne er ret kompliceret. Af ligning (2.6) ses også, at μ har betydning for vendetangenternes placering.

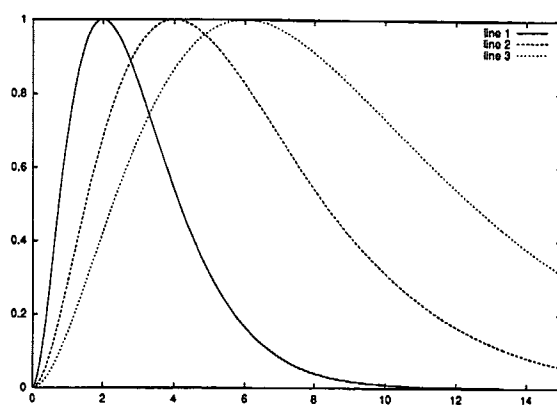
Skalaparameteren α

Den anden parameter, $\alpha \in \mathbb{R}_+$, kaldes skalaparameteren og skalerer fordelingen op, når den ikke er normeret. Når fordelingen er normeret, har α betydning for både toppunktets placering og hældningen af kurven før og efter toppunktet (figur 2.2). Det ses af ligning (2.3), at toppunktets placering er proportional med α og af ligning (2.6), at vendetangenternes placering er proportionale med α . Når α stiger vil hældningen både før og efter toppunktet blive mindre.

2.2.3 Fysiologisk betydning af parametrene

Der er kun to parametre i gammafordelingen (μ og α). Som det ses af figur 2.1 og figur 2.2 har de to parametre kvalitativt den samme betydning for funktionen, idet de begge flytter toppunktet mod højre, når parametrene øges, og kurverne derved bliver mindre stejle både før og efter toppunktet.

Derved er det svært at tilskrive parametrene en konkret betydning, da de begge har indflydelse på de samme kvalitative egenskaber.



Figur 2.2 Illustration af gammafordelingen med forskellige værdier af skalaparameteren, α , men samme værdi af formparameteren $\mu = 2$. Det gælder, at $\alpha_1 = 0,5$, $\alpha_2 = 0,75$ og $\alpha_3 = 1$.

2.2.4 Vurdering af Gammafordelingen

Gammafordelingen, ligning (2.4), ser umiddelbart ud til at kunne approksimere de eksperimentelle data tilfredsstillende, men det er ikke umiddelbart muligt at give dens parametre en fysiologisk betydning. Vi vælger alligevel at arbejde videre med gammafordelingen, og vi ser i kapitel 3 på dens evne til at fitte data.

2.3 Trigonometrisk klokkefunktion

Det er også muligt at lave en klokkeformet kurve som en sum af de trigonometriske funktioner sinus og cosinus. Hvis man anvender uendeligt mange led i summen, kaldes den for en trigonometrisk række og har følgende udseende:

$$f(x) = a + \sum_{n=1}^{\infty} \left(C_n \cos\left(\frac{2n\pi x}{T}\right) + S_n \sin\left(\frac{2n\pi x}{T}\right) \right)$$

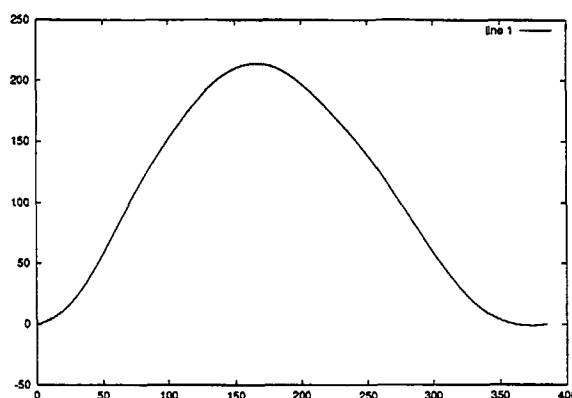
hvor a , C_n og $S_n \in \mathbb{R}$ alle er konstanter [24].

Det er imidlertid ikke nødvendigt at benytte uendeligt mange konstanter (heldigvis) for med god tilnærmelse at beskrive en klokkeformet kurve, der har det udseende, vi er interesserede i. Regen et al [43] har forsøgt at beskrive ventrikeltrykket i et hundehjerte ved brug af en trigonometrisk række og har fået en god approksimation til deres forsøgsdata med blot 12 konstanter ($n = 6$, dvs. 6 konstanter på sinus-leddet, 6 konstanter på cosinus-leddet og $a = 0$). Ikke kun klokkefunktionen blev fittet, men hele udtrykket for trykket som funktion af tiden. De fandt, at det ikke gør nogen væsentlig forskel, om $n = 6$ eller $n = 20$. Således bliver den anvendte funktion

$$p_v(t) = p_p \sum_{n=1}^6 \left(C_n \cos\left(\frac{2n\pi t}{T}\right) + S_n \sin\left(\frac{2n\pi t}{T}\right) \right) \quad (2.7)$$

hvor p_v er ventrikeltrykket, p_p er det maksimale tryk (peak developed pressure), t er tiden efter kontraktionens begyndelse, T er hjerteperioden og C_n, S_n er fourierkoefficienter, som er normaliseret til p_p [43].

De konstantled, som i ligning (2.7) benyttedes til beskrivelse af de klokkeformede kurver, ses i tabel 2.1, og selve klokken er afbildet i figur 2.3. Det er i dette tilfælde



Figur 2.3 En klokke som fremkommer ved en sum af trigonometriske funktioner, hvor konstanterne er fra [43]. Konstanterne er vist i tabel 2.1.

cos-konstant	Værdi	sin-konstant	Værdi
C_1	0,4889	S_1	0,1601
C_2	0,0254	S_2	-0,0167
C_3	-0,0009	S_3	-0,0023
C_4	-0,0019	S_4	-0,0104
C_5	-0,0025	S_5	-0,0023
C_6	-0,0023	S_6	0
Tidsperiode	Værdi	Max. tryk	Værdi
T	385	p_{ap}	210

Tabel 2.1 Konstanterne anvendt til kurven i figur 2.3 [43].

ikke muligt at give de enkelte konstanter en fysiologisk fortolkning (bortset fra T_i og p_p).

2.3.1 Vurdering af funktionen

Den trigonometriske funktion (ligning (2.7)) kan give gode resultater, men til gengæld er det ret sikkert, at vi ikke kan forklare parametrene fysiologisk, fordi der er så mange, og fordi de ikke har forskellige betydninger. Derfor vil vi undlade at arbejde videre med denne funktion.

2.4 Eksponentiel klokkefunktion

Klokkeformede kurver kan også laves ved kombinationer af eksponentialfunktioner. Eksponentialfunktionen har den egenskab, at den er enten aftagende eller voksende i hele sit definitionsområde. Ved at kombinere en voksende og en aftagende kan der derfor i visse tilfælde laves en klokkefunktion. Vi vil i dette afsnit se på et par stykker.

Det første eksempel er produktet af to eksponentialfunktioner, hvor den ene er voksende og den anden aftagende². Den simpleste aftagende eksponentialfunktion har begyndelsesværdi $f(0) = 1$ og går mod 0 for t gående mod uendelig, og den har følgende funktionsudtryk:

$$f(t) = e^{-\alpha t}, \text{ hvor } \alpha > 0 \quad (2.8)$$

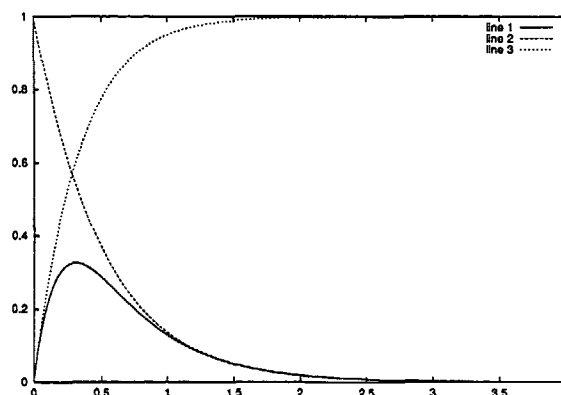
I dette tilfælde bestemmer parameteren α hældningen af kurven.

På samme måde dannes den voksende eksponentialfunktion. Den har følgende funktionsudtryk:

$$g(t) = 1 - e^{-\beta t}, \text{ hvor } \beta > 0 \quad (2.9)$$

Også her har parameteren β betydning for kurvens hældning. Årsagen til, at $g(t) = e^{\beta t}$ ikke benyttes er, at vi kun ønsker værdier i intervallet $[0; 1]$.

Produktet af ligning (2.8) og ligning (2.9) er en klokkefunktion, som er bestemt af blot to parametre α og β (figur 2.4). Der er imidlertid det problem ved denne



Figur 2.4 Klokkefunktion dannet ved produkt af en voksende og en aftagende eksponentialfunktion, som hver især også er afbildet. På figuren er $\alpha = 2$ og $\beta = 3$.

funktion, at den har en 'hale' efter sig, som det ikke er muligt at slippe af med. Dermed vil den ikke kunne beskrive eksperimentelle data tilstrækkeligt nøjagtigt, og det er derfor nødvendigt at lave en mere detaljeret funktion opbygget af flere eksponentialfunktioner. Ved at benytte en potens på t i både den voksende og den aftagende eksponentialfunktion kan dette opnås (dette har Mulier gjort [31]).

En klokkeformet kurve kan også opnås ved, at en ligning med eksponentialfunktioner i nævneren benyttes:

$$f(t) = \frac{1}{e^{(1+\epsilon-t)^\alpha} + e^{(t-1)^\beta}}$$

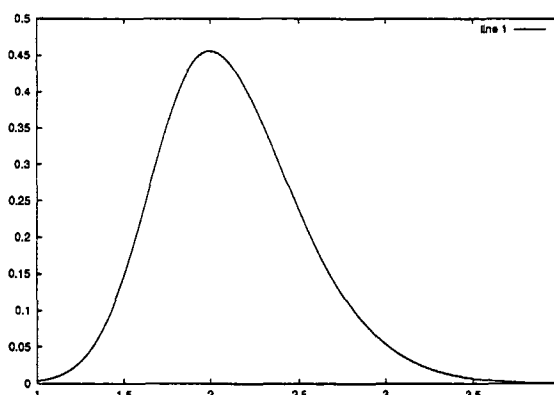
Det ses umiddelbart af funktionsforskriften, at funktionen ikke har de samme grænseværdier for $t \rightarrow 0$ og $t \rightarrow \infty$, idet $f(0) \neq 0$ per definition (da nævneren ikke må være nul). Dette kan tænkes at blive et problem, så vi multiplicerer funktionen med

²Det er netop dette, Mulier har gjort i sin model, blot indeholder hans model flere parametre.

t , hvorved funktionen stadig indeholder kun tre parametre. Således ser vi i stedet på funktionen:

$$f(t) = \frac{t}{e^{(1+\epsilon-t)^\alpha} + e^{(t-1)^\beta}} \quad (2.10)$$

hvor $t \geq 0$. Denne funktion har den egenskab, at $f(0) = 0$ samtidig med, at grænseværdien er 0 for $t \rightarrow \infty$. Det gælder endvidere om funktionen, at den er symmetrisk, når parameteren $\alpha = \beta$, hvilket derfor ikke har relevans for os. På figur 2.5 er funk-



Figur 2.5 Den eksponentielle klokkefunktion, hvor det gælder, at $\alpha = 2$, $\beta = 3$ og $\epsilon = 1,8$.

tionen afbildet. Vi vil i den følgende tekst kalde denne funktion for den eksponentielle klokkefunktion.

2.4.1 Matematisk undersøgelse

For bedre at kunne tilskrive de enkelte parametre en fysiologisk betydning, undersøges eksponentialfunktionen, som den ser ud i ligning (2.10), matematisk.

Definitionsområde

Som beskrevet er funktionen valgt så $f(0) = 0$, og så $f(t) \rightarrow 0$ for $t \rightarrow \infty$, og definitionsområdet er derfor $[0; \infty[$. Ligesom for gammafordelingen kan eksponentialfunktionen siges at være nul meget hurtigt.

Toppunkt

Først differentieres funktionen

$$\begin{aligned} f'(t) &= \frac{e^{(1+\epsilon-t)^\alpha} (1 + t\alpha(1+\epsilon-t)^{\alpha-1}) + e^{(t-1)^\beta} (1 - t\beta(t-1)^{\beta-1})}{(e^{(1+\epsilon-t)^\alpha} + e^{(t-1)^\beta})^2} \\ &= \frac{f(t)}{t} \left[1 + \left(\alpha(1+\epsilon-t)^{\alpha-1} e^{(1+\epsilon-t)^\alpha} - \beta(t-1)^{\beta-1} e^{(t-1)^\beta} \right) f(t) \right] \end{aligned} \quad (2.11)$$

For at finde toppunktet sættes den afledte lig nul

$$\begin{aligned}
 f'(t) = 0 &= e^{(1+\epsilon-t)^\alpha} (1 + \alpha t(1 + \epsilon - t)^{\alpha-1}) + e^{(t-1)^\beta} (1 - t\beta(t-1)^{\beta-1}) \\
 \Downarrow \\
 0 &= e^{(1+\epsilon-t)^\alpha - (t-1)^\beta} + \frac{1 - t\beta(t-1)^{\beta-1}}{1 + \alpha t(1 + \epsilon - t)^{\alpha-1}}
 \end{aligned}$$

I denne ligning er det ikke muligt at isolere t , og derfor er det ikke muligt at finde et algebraisk udtryk for tiden til toppunktet. Dermed er det heller ikke muligt at normalisere ligningen algebraisk. Istedet bliver vi nødt til at gange funktionen med endnu en parameter, ξ , som netop har det formål at normere funktionen.

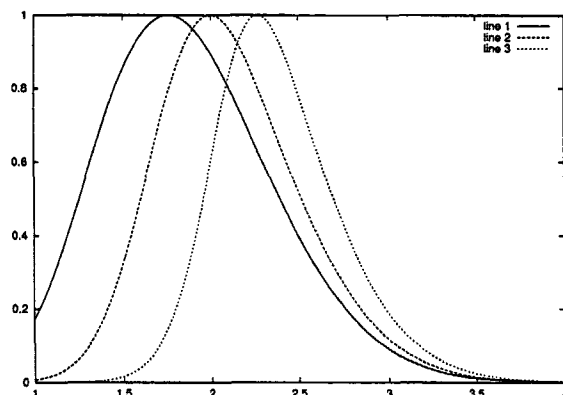
Da udtrykkene på dette tidspunkt er relativt komplicerede, vil vi undlade at udregne den dobbeltafledte, da det er højst tænkeligt at også disse udtryk bliver meget komplicerede, og derfor ikke giver os ny brugbar information. Dermed går vi videre med at se på parametrene betydning.

2.4.2 Parametrene i den eksponentielle klokkefunktion

Vi vil nu beskrive, hvad de enkelte parametre betyder for funktionen.

Parameteren ϵ

Når ϵ øges, starter klokken stigning senere, og dens toppunkt rykkes mod højre. ϵ

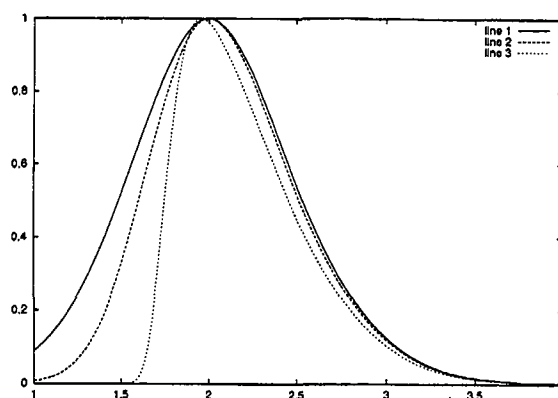


Figur 2.6 Den eksponentielle klokkefunktion, hvor parameteren ϵ ændres. Det gælder, at $\epsilon_1 = 1,3$, $\epsilon_2 = 1,8$ og $\epsilon_3 = 2,3$, samt at $\alpha = 2$ og $\beta = 3$.

ændrer ikke mærkbart på kurvens stigning, men en smule på dens aftag (figur 2.6), idet den når $y = 0$ ved omtrent den samme x -værdi.

Parameteren α

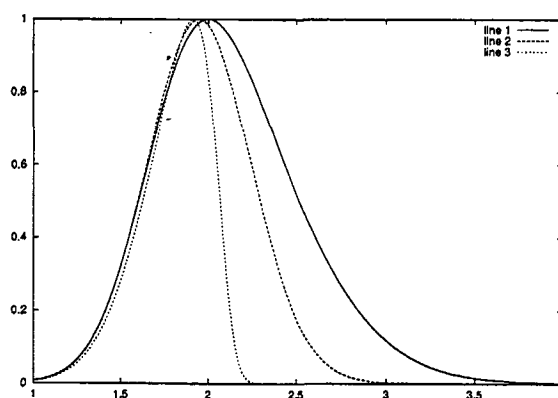
Når α øges starter klokken stigning senere og hældningen bliver stejlere. Kurvens toppunkt flyttes ikke meget, og dens aftag er næsten konstant (se figur 2.7). At α har mest betydning for stigningen af kurven så vi også af ligning (2.11), da α indgår i det positive led.



Figur 2.7 Den eksponentielle klokkefunktion, hvor parameteren α ændres. Det gælder, at $\alpha_1 = 2$, $\alpha_2 = 3$, $\alpha_3 = 9$, samt at $\beta = 3$ og $\epsilon = 1,8$.

Parameteren β

Når β øges aftager klokken hurtigere, mens dens toppunkt og stigning er næsten konstant (figur 2.8). At β har mest betydning for faldet af klokken, så vi også af



Figur 2.8 Den eksponentielle klokkefunktion, hvor parameteren β ændres. Det gælder, at $\beta_1 = 2$, $\beta_2 = 3$, $\beta_3 = 9$, samt at $\alpha = 2$ og $\epsilon = 1,8$.

ligning (2.11), hvor β kun indgår i det negative led.

2.4.3 Fysiologisk betydning af parametrene

Der er tre parametre i eksponentialfunktions-udtrykket, ϵ , α og β .

parameteren ϵ

ϵ flytter toppunktets placering. Det vil derfor være en parameter der i én forstand beskriver slagfrekvensen, idet der er en lineær sammenhæng mellem slagfrekvens og toppunktets placering (se afsnit 4.2.2).

parameteren α

Parameteren α flytter på klokken startsted og gør kurvens stigning større. Derfor vil den fysiologiske betydning af α være dels starttidspunkt, men også hvor hurtigt trykket stiger, som er ækvivalent til antallet af krydsbroer, der hægter sig på (i lighed med Muliers konstant τ_c). Det kan dog være problematisk, at starttidspunktet for klokken flyttes.

parameteren β

Parameteren β får kurven til at falde hurtigere og er derfor betydende for, hvor hurtigt trykket falder i hjertet. Dette kan repræsentere afslapningsprocessen i lighed med Muliers konstant τ_r .

2.4.4 Vurdering af funktionen

Den eksponentielle klokkefunktion ser umiddelbart ud til at kunne beskrive dataene godt, men desværre har det ikke været muligt at normalisere funktionen. Vi har ikke fundet vendetangler, da den dobbeltafledte sandsynligvis er meget kompliceret. Til gengæld ser det ud til at være muligt at give parametrene en fysiologisk betydning. I kapitel 3 vil vi se på dens evne til at fitte Muliers data.

2.5 Potens-klokkefunktion

Den første algebraiske funktion, vi ser på, er dannet som produktet af en voksende og en aftagende funktion, begge kendt som Hill-funktioner, der ofte benyttes i biologien og inden for medicin. Det gælder om begge funktioner, at de er kontinuerte og differentiable.

Den voksende funktion $f(\alpha, A, t)$

Den voksende funktion har to parametre, $\alpha, A \in \mathbb{R}_+$, og følgende funktionsudtryk:

$$f(\alpha, A, t) = \frac{t^\alpha}{A^\alpha + t^\alpha} \quad (2.12)$$

At $f(\alpha, A, t)$ er en voksende funktion for alle værdier af t , α og A , kan ses ved at se på den første afledte, som er positiv for alle værdier af t (vi minder om, at både α og A er positive);

$$\begin{aligned} \frac{d\left(\frac{t^\alpha}{A^\alpha + t^\alpha}\right)}{dt} &= \frac{\alpha \cdot t^{\alpha-1} \cdot (A^\alpha + t^\alpha) - \alpha \cdot t^{\alpha-1} \cdot t^\alpha}{(A^\alpha + t^\alpha)^2} = \frac{\alpha \cdot t^{\alpha-1} \cdot A^\alpha}{(A^\alpha + t^\alpha)^2} \\ &= \alpha A^\alpha \frac{f(\alpha, A, t)^2}{t^{\alpha+1}} \end{aligned}$$

Den aftagende funktion, $g(\beta, B, t)$

Den aftagende funktion har ligeledes to parametre, $\beta, B \in \mathbb{R}_+$, og følgende funktionsudtryk:

$$g(\beta, B, t) = \frac{B^\beta}{B^\beta + t^\beta} \quad (2.13)$$

At $g(\beta, B, t)$ altid er aftagende, kan vi se af den afledte;

$$\frac{d\left(\frac{B^\beta}{B^\beta + t^\beta}\right)}{dt} = -\frac{\beta \cdot B^\beta \cdot t^{\beta-1}}{(B^\beta + t^\beta)^2} = -\beta B^{-\beta} \frac{g(\beta, B, t)^2}{t^{1-\beta}}$$

Da dette tal er negativt for alle t , er funktionen altid aftagende. Som det ses, er $f(\alpha, A, t) = 1 - g(\alpha, A, t)$. Ideen med at lave funktionsudtrykkene således er, at man ved at undersøge det ene udtryk også ved meget om det andet. Når der vælges forskellige parametre i den voksende og den aftagende funktion, kan en asymmetrisk klokke fremstilles.

Klokkefunktionen $h(\alpha, \beta, A, B, t)$

Funktionsudtrykket for den klokkeformede kurve er produktet af ligning (2.12) og ligning (2.13):

$$h(\alpha, \beta, A, B, t) = \frac{t^\alpha}{A^\alpha + t^\alpha} \cdot \frac{B^\beta}{B^\beta + t^\beta} \quad (2.14)$$

Som det ses, er der fire parametre, α, β, A og B , i funktionen, som har hver deres betydning for det samlede funktionsudtryk.

2.5.1 Matematisk undersøgelse

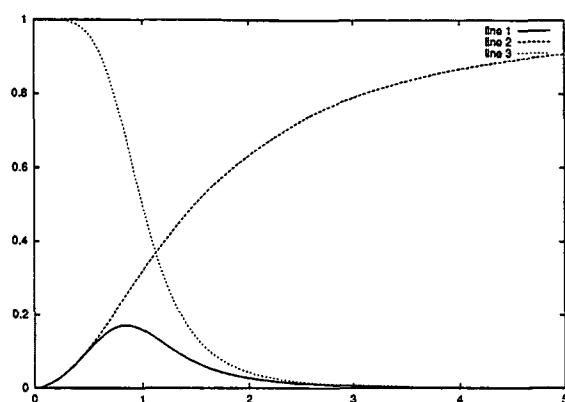
Vi har valgt undervejs i undersøgelsen at se på funktionerne hver for sig, da det gør det lettere at udtale sig om parametrene betydning. Når vi gør dette, benytter vi f for den voksende funktion, g for den aftagende funktion og h om produktet af f og g . På figur 2.9 ses funktionerne f, g og h for de samme parameterværdier.

Definitionsområde

Først ses det, at $f(0) = 0$ og at f asymptotisk går mod en fast værdi;

$$f(t) = \frac{t^\alpha}{A^\alpha + t^\alpha} \rightarrow 1 \text{ for } t \rightarrow \infty$$

Dette betyder, at funktionen $f(\alpha, A, t)$ kan medvirke til, at h går asymptotisk mod en fast værdi, og dermed er $f(\alpha, A, t)$ uden betydning, da den er tilnærmelsesvist lig 1.



Figur 2.9 $f(\alpha, A, t)$ og $g(\beta, B, t)$ samt $h(\alpha, \beta, A, B, t)$, som netop giver en klokke. Det gælder, at $A = 1,5$, $B = 1,0$, $\alpha = 1,9$ og $\beta = 4,5$

Det ses desuden, at $g(0) = 1$, og at

$$g(t) = \frac{B^\beta}{B^\beta + t^\beta} \rightarrow 0 \text{ for } t \rightarrow \infty$$

Dette er også en følge af, at $f + g = 1$.

For h betyder det, at

$$h(0) = 0 \text{ og } h(t) \rightarrow 0 \text{ for } t \rightarrow \infty$$

Dette er en klokkeformet kurve, hvis det kan vises, at der er netop ét toppunkt, som skal være positivt.

Funktionen er defineret i intervallet $[0; \infty[$, og ligesom i de forrige tilfælde er den kontinuert og differentiabel.

Toppunktet

For at få oplysninger om toppunktet, kan den samlede funktion (ligning 2.14) differentieres;

$$h'(t) = \frac{\alpha A^\alpha B^{2\beta} t^{\alpha-1} + (\alpha - \beta) \cdot A^\alpha B^\beta t^{\alpha+\beta-1} - \beta B^\beta t^{2\alpha+\beta-1}}{((A^\alpha + t^\alpha)(B^\beta + t^\beta))^2}$$

For at finde toppunktet sættes denne lig nul, hvorved følgende relation fås;

$$h'(t) = 0 \Leftrightarrow 0 = \alpha A^\alpha B^\beta + (\alpha - \beta) \cdot A^\alpha t^\beta - \beta t^{\alpha+\beta} \quad (2.15)$$

Dette fortæller, at alle parametre har betydning for, hvor toppunktet af kurven befinder sig, men ikke noget om hvor. Det ses, at det kun for særlige værdier af α og β er muligt at løse ligningen, bl.a. når $\alpha = \beta$, hvor ligningen er en skjult andengradsligning. Desuden kan man sætte $t^\beta = x$, hvorved ligningen får følgende udseende; $x^\alpha + bx + c$, som kan løses algebraisk for $\alpha \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$, hvor de sidste

to kan findes ved opslag [47, p. 32]. Det er dog i disse tilfælde kun muligt, når α er et heltal, hvilket det sandsynligvis ikke bliver i vores tilfælde, og derfor er det ikke muligt at isolere t fra ligning (2.15).

Af ligning (2.15) ses det ligeledes, at der højst er ét toppunkt for funktionen, idet $f'(t) = 0 \Leftrightarrow A^\alpha + t^\alpha = \frac{\alpha A^\alpha}{t^\beta} (B^\beta + t^\beta)$, som begge er monotont voksende funktioner for $t > 0$, og der derfor maksimalt vil kunne findes ét skæringspunkt, svarende til ét toppunkt for klokkefunktionen.

Da det ikke er muligt at isolere t fra $f'(t)$, kan der ikke analytisk findes et udtryk for, hvor høj klokken er, og derved få den normaliseret. Dette gøres istedet ved en skaleringsfaktor ξ , således at potens-klokkefunktionen, vi arbejder videre med, bliver;

$$h(\alpha, \beta, \xi, A, B, t) = \xi \cdot \frac{t^\alpha}{A^\alpha + t^\alpha} \cdot \frac{B^\beta}{B^\beta + t^\beta} \quad (2.16)$$

hvor der indgår fire parametre og en skaleringsfaktor.

Vendetangenter

Da udtrykket for den førsteafledte allerede er meget kompliceret, har vi valgt ikke at differentiere den en gang til for at finde vendetangenter for funktionen.

Man kan dog vælge at se på den dobbeltafledte af f og g , men det vil kun give mening i de tilfælde, hvor parametrene er valgt, så $g(t) \approx 1$ ved f 's vendetangent, og $f(t) \approx 1$ ved g 's vendetangent.

$f''(t)$ er;

$$f''(t) = \frac{A^\alpha \alpha t^{\alpha-2} [(\alpha-1)A^\alpha - (\alpha+1)t^\alpha]}{(A^\alpha + t^\alpha)^3}$$

og vendetangenterne er;

$$t_{vend} = A \sqrt[\alpha]{\frac{\alpha-1}{\alpha+1}} \quad \alpha > 1$$

Heraf ses det, at både A og α har betydning for, hvor vendetangenten findes, men at t for en given værdi af α er lineært afhængig af A .

Da $g'(t) = -f'(t)$ er $g''(t) = -f''(t)$, og der vil derfor være vendetangent for g i

$$t_{vend} = B \sqrt[\beta]{\frac{\beta-1}{\beta+1}} \quad \beta > 1$$

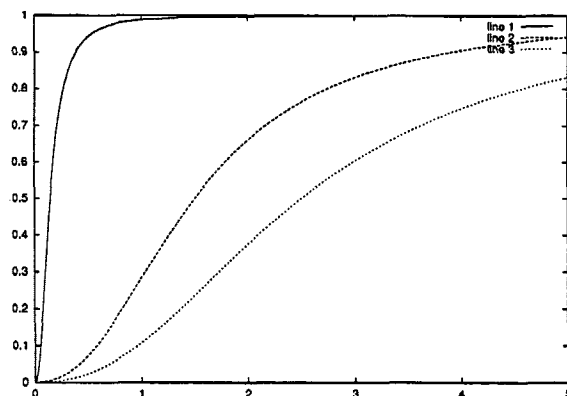
Efter nu at have undersøgt funktionen matematisk, vil vi gå over til at se på de indgående parametre.

2.5.2 Parametrene

Når vi ser på parametrenes betydning, har vi valgt at gøre det ved hjælp af funktionerne f og g istedet for den samlede funktion. På denne måde er det lettere at se, hvad parametrene gør.

Parameteren A

Når A stiger (og α holdes konstant), så stiger funktionen f langsommere, således at de enkelte funktionsværdier bliver mindre, men også hældningen bliver mindre. Dette ses dels grafisk (figur 2.10), men kan også ses ved at analysere funktionen. At funktionsværdierne bliver mindre ses umiddelbart af ligning (2.12), da nævneren bliver større, når A stiger. At hældningen samtidig bliver mindre, ses af ligning (2.13), da tælleren og nævneren begge stiger, men nævneren stiger mere, da A er i en højere potens. Desuden kan A aflæses som medianen, hvilket kan ses grafisk, men også ses



Figur 2.10 $f(\alpha, A, t)$ for forskellige værdier af A , men samme værdi af α . Det gælder, at $\alpha = 2, 3$ samt at $A_1 = 0,15$, $A_2 = 1,5$ og $A_3 = 2,5$.

ved at indsætte $t = A$ i ligning (2.12):

$$f(\alpha, A, A) = \frac{A^\alpha}{A^\alpha + A^\alpha} = \frac{A^\alpha}{2A^\alpha} = \frac{1}{2}$$

Endvidere gælder det, at hældningen i punktet $t = A$ er givet ved;

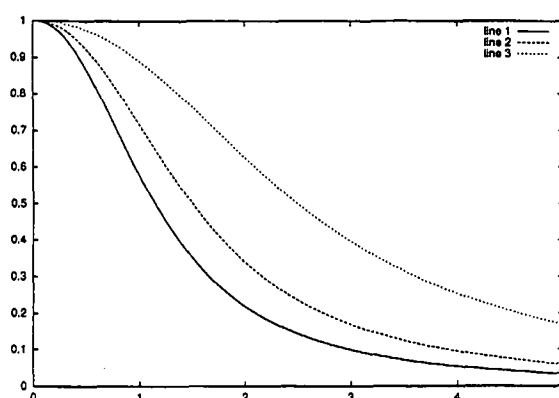
$$f'(A) = \frac{1}{4} \frac{\alpha}{A}$$

hvilket fås ved direkte indsættelse. Så hvis A er fastlagt, vil α give hældningen af tangenten i $t = A$.

Parameteren B

Når B stiger (og β holdes konstant), så aftager g langsommere, således at g går langsommere mod 0. Det er forventet, da B har den samme betydning (bortset fra fortegnet) for den aftagende funktionen, som A havde for den voksende funktion. Grafisk ses det på figur 2.11, og analytisk kan det ses ved at kigge lidt nærmere på ligning (2.14), hvorefter det ses, at når B stiger, så bliver hældningen mindre (da potensen i nævneren er størst).

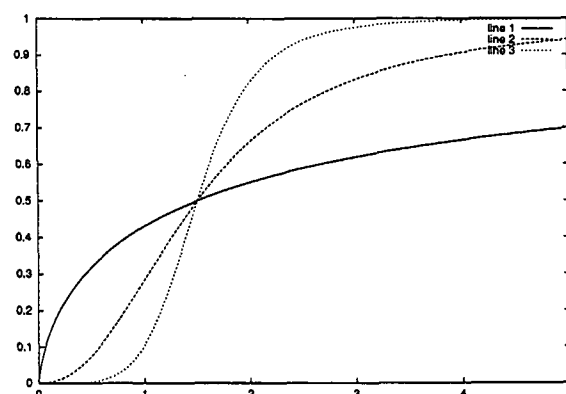
Ligesom for A i den voksende funktion kan B aflæses som medianen for den aftagende funktion.



Figur 2.11 $g(\beta, B, t)$ for forskellige værdier af B , men samme værdier af β . Det gælder, at $\beta = 2,3$ samt at $B_1 = 1,15$, $B_2 = 1,5$ og $B_3 = 2,5$.

Parameteren α

Parameteren α har også betydning for, hvordan og hvor hurtigt kurven for f stiger. Jo større α er, des stejlere bliver kurven. Dette kan ses på figur 2.12, hvor A er holdt konstant og α er varieret. Det er også muligt at se dette analytisk: Ifølge ligning



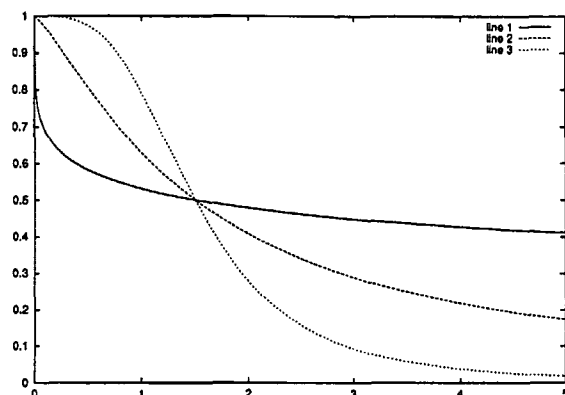
Figur 2.12 $f(\alpha, A, t)$ for forskellige værdier af α , men samme værdi af A . Det gælder, at $A = 1,5$ samt at $\alpha_1 = 0,7$, $\alpha_2 = 2,3$ og $\alpha_3 = 5,3$. Når α stiger, bliver kurven stejlere omkring medianen, som netop har samme værdi som A .

(2.13) gælder det, at når α stiger, så stiger hældningen også. Dermed må kurven blive stejlere.

Som det ses på figur 2.12, har funktioner med samme værdi af A men forskellig α , et punkt fælles, hvilket vi kunne have forudset, da $f(t = A)$ angiver medianen. Således er det tydeligt at se, at kurven bliver stejlere, når α stiger. For meget store værdier af α , er kurven næsten lodret stigende omkring $x = A$, således at funktionen i grænsen går mod et trappepunkt.

Parameteren β

β har den samme effekt på den aftagende funktion, som α havde på den voksende, idet β er med til at bestemme hældningen på kurven. Jo større β bliver, des stejlere er funktionen. Her ses det igen lettest grafisk (figur 2.13).



Figur 2.13 $g(\beta, B, t)$ for forskellige værdier af β , men samme værdier af B . Det gælder, at $B = 1,5$ samt at $\beta_1 = 0,3$, $\beta_2 = 1,3$ og $\beta_3 = 3,3$. Når β stiger, bliver kurven stejlere omkring medianen, og går derfor langsommere mod 0.

Da den aftagende funktion også har en grænseværdi, der går mod et trappepunkt i værdien B , må β nødvendigvis bestemme hældningen for et givent B , da funktionerne ellers ville være ens.

2.5.3 Fysiologisk betydning af parametrene

De fire parametre, der skal gives fysiologisk tolkning i den samlede klokkefunktion (ligning 2.16) er α , β , A og B .

Parameteren α

Parameteren α har betydning for, hvor hurtigt kurven stiger, og har derfor i en forstand den samme betydning som Muiers fysiologisk parameter τ_c , at jo større α er, des hurtigere stiger trykket, hvilket betyder, at der er mange krydsbroer, der påkobles.

Parameteren β

Parameteren β har den modsatte effekt af α , idet den fortæller, hvor hurtigt kurven falder, og derfor er et udtryk for, hvor hurtigt trykket falder i ventriklen. Dette svarer til Muiers konstant τ_r , og dermed afslapningsfasen af ventriklen og krydsbroernes afkobling.

Parametrene A og B

Parametrene A og B har både betydning for, hvor hurtigt kurven stiger, og hvor dens toppunkt befinder sig. Jo større A henholdvist B er, des mere flyttes toppunktet mod venstre henholdsvis højre. Det er dog svært at tillægge A og B en mere konkret fysiologisk betydning, da de involverer både hældning og toppunkt, og da de begge har effekt samtidigt.

2.5.4 Vurdering af potens-klokkefunktionen

Potens-klokkefunktionen (ligning (2.16)) ser ud til at kunne lave klokkefunktioner med det ønskede udseende. De enkelte parametre ser ikke ud til at have fysiologisk betydning, men vi vil alligevel arbejde videre med funktionen.

2.6 n 'te og m 'tegrads polynomium multipliceret

En klokkeformet kurve kan laves ved multiplikation af to polynomier af mindst 2. grad, hvor det ene er voksende og det andet aftagende. Hvis man istedet for to 2. grads polynomier benytter polynomier af højere orden, kan man opnå den asymmetri, vi søger. Det vil vi prøve her, hvorved følgende meget generelle udtryk opnås for den voksende funktion

$$f(t) = \begin{cases} (t - \alpha)^n, & \alpha < t \\ 0, & t \leq \alpha \end{cases}$$

som er C^{n-1} , dvs differentiabel $n-1$ gange med kontinuerte afledte, og den aftagende funktion

$$g(t) = \begin{cases} 0, & \beta \leq t \\ (\beta - t)^m, & t < \beta \end{cases}$$

som er C^{m-1} , dvs differentiabel $m-1$ gange med kontinuerte afledte.

Klokkefunktionen bliver således:

$$h(t) = \begin{cases} (t - \alpha)^n \cdot (\beta - t)^m, & \alpha \leq t \leq \beta \\ 0, & \text{ellers} \end{cases} \quad (2.17)$$

Vi vil fremover kalde denne funktion for $n - m$ 'tegrads polynomiet, og det har fire parametre, som vi vil se på betydningen af.

2.6.1 Matematisk undersøgelse

For bedre at kunne tilskrive de enkelte parametre en fysiologisk betydning, undersøges polynomiet i ligning (2.17) med hensyn til definitionsområde, toppunkt, vendetangenter osv.

Definitionsområde

Udenfor intervallet $[\alpha; \beta]$ er funktionen h lig 0, og $h \rightarrow 0$ for $t \rightarrow \alpha$ og for $t \rightarrow \beta$. h er kontinuert og differentiabel i intervallet $[\alpha; \beta]$ og dermed er h defineret for $t \in \mathbb{R}$, og selve klokker ligger i $[\alpha; \beta]$.

Toppunktet og normalisering

For at finde toppunktet differentieres $h(t)$;

$$h'(t) = (t - \alpha)^n \cdot (\beta - t)^m \cdot \left(\frac{n}{t - \alpha} - \frac{m}{\beta - t} \right) = h(t) \cdot \left(\frac{n}{t - \alpha} - \frac{m}{\beta - t} \right)$$

Toppunktet aflæses der, hvor hældningen er nul, dvs. $h'(t) = 0$:

$$\begin{aligned} 0 &= h'(t_{top}) = (t_{top} - \alpha)^n \cdot (\beta - t_{top})^m \cdot \left(\frac{n}{t_{top} - \alpha} - \frac{m}{\beta - t_{top}} \right) \\ \Downarrow \\ t_{top} &= \frac{\beta n + \alpha m}{m + n} \end{aligned} \quad (2.18)$$

Da det har været muligt analytisk at finde en værdi for toppunktet, er det også muligt at normalisere klokkefunktionen. Dermed kan vi undvære en skaleringsparameter og få en funktion med færre parametre at skulle forklare fysiologisk.

Den maksimale værdi af klokkefunktionen findes for $t = t_{top}$. Hvis hele funktionsudtrykket divideres med $h(t_{top})$, fås en klokkefunktion, der er normeret. Derfor finder vi nu $h(t_{top})$:

$$\begin{aligned} h(t_{top}) &= \left(\frac{\beta n + \alpha m}{m + n} - \alpha \right)^n \cdot \left(\beta - \frac{\beta n + \alpha m}{m + n} \right)^m \\ &= n^n \cdot m^m \cdot \left(\frac{\beta - \alpha}{m + n} \right)^{m+n} \end{aligned}$$

Den normerede funktion, vi vil analysere, har følgende funktionsudtryk:

$$h(t) = \frac{(t - \alpha)^n (\beta - t)^m}{n^n \cdot m^m \cdot \left(\frac{\beta - \alpha}{m + n} \right)^{m+n}}, \quad t \in [\alpha; \beta] \quad (2.19)$$

og hældningen er givet ved

$$h'(t) = \frac{(t - \alpha)^n \cdot (\beta - t)^m \cdot \left(\frac{n}{t - \alpha} - \frac{m}{\beta - t} \right)}{n^n \cdot m^m \cdot \left(\frac{\beta - \alpha}{m + n} \right)^{m+n}} \quad (2.20)$$

Toppunktet findes stadig for $t_{top} = (\beta n + \alpha m)/(m + n)$, og toppunktsværdien vil på grund af normaliseringen være lig 1.

Vendetangenter for funktionen

For at undersøge funktionens vendetangenter differentieres funktionen for anden gang og vi får følgende udtryk;

$$h''(t) = h(t) \left(\frac{n(n-1)}{(t-\alpha)^2} + \frac{m(m-1)}{(\beta-t)^2} + \frac{2nm}{(t-\alpha)(\beta-t)} \right)$$

Vendetangenterne findes der, hvor udtrykket i parantesen er nul, dvs;

$$\begin{aligned} 0 = & t^2 \cdot [n(n-1) + m(m-1) - 2nm] \\ & - 2t \cdot [n(n-1) + m(m-1) - 2(\alpha + \beta)] \\ & + [n(n-1)\alpha^2 + m(m-1)\beta^2 - 2mn\alpha\beta] \end{aligned}$$

Dette er en andengradsligning, som har højst to reelle løsninger, hvilket svarer til, at funktionen har højst to vendetangenter.

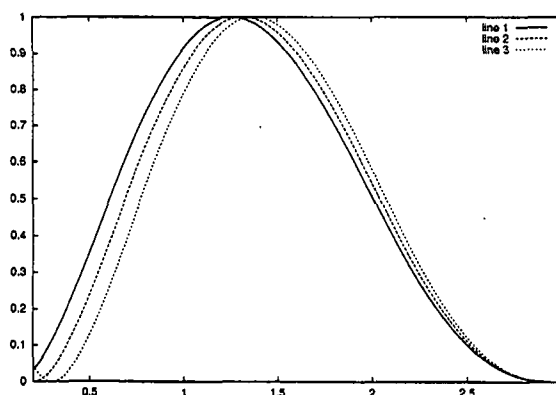
2.6.2 Parametrene

Funktionen indeholder fire parametre, α , β , n og m .

Parameteren α

Som beskrevet ovenfor har α betydning for, hvor $h(t) = 0$, og derfor hvor klokken starter, også kaldet t_{min} , idet $t_{min} = \alpha$.

Desuden har α betydning for toppunktets placering, idet det flyttes mod højre, når α øges. Da slutpunktet er uafhængigt af α , bliver kurven også spidsere, når α øges. Dette ses af figur 2.14, men er også en følge af, at intervallet for den normaliserede



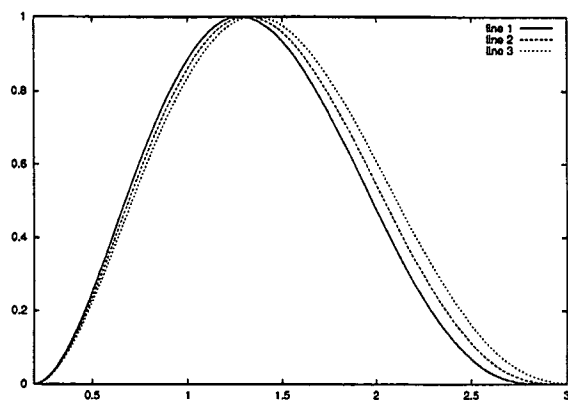
Figur 2.14 Når α øges, bliver toppunktet flyttet mod højre. Det gælder, at $\beta = 3$, $n = 2$, $m = 3$, mens α varieres så $\alpha_1 = 0,1$, $\alpha_2 = 0,2$ og $\alpha_3 = 0,3$.

kurve bliver mindre. Den klokkeformede kurve presses derfor sammen, og hældningen stiger.

Som det ses på figur 2.14 har α mest betydning for kurvens stigning, da de forskellige værdier af α giver tilnærmelsesvist samme aftag.

Parameteren β

Parameteren β har betydning for, hvor den klokkeformede kurve slutter, idet $t_{max} = \beta$. Desuden har β betydning for hældningen på den måde, at når β øges, bliver kurven stejlere af de samme årsager som for parameteren α . Dette ses af figur 2.15. Det ses

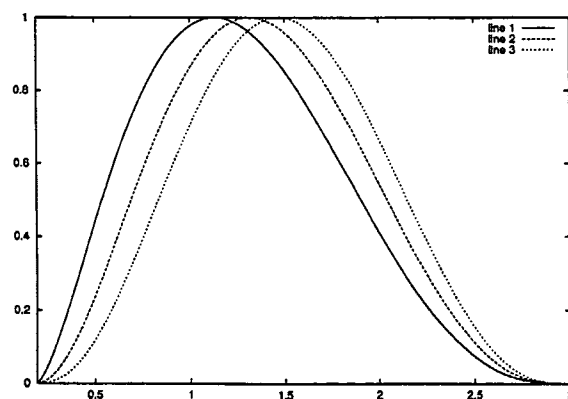


Figur 2.15 Når β øges, bliver toppunktet flyttet mod højre, ligesom for α . Det gælder, at $\alpha = 0, 2$, $n = 2$, $m = 3$, mens β varieres så $\beta_1 = 2, 9$, $\beta_2 = 3, 0$ og $\beta_3 = 3, 1$.

ligeledes, at β ikke har så stor betydning for klokkenes stigning.

Parameteren n

Som det ses af figur 2.16 har n betydning for, hvor klokkenes toppunkt findes, idet toppunktet rykkes mod højre når n stiger. Det ses også, at n ikke har betydning for klokkenes definitionsområde, og derfor har betydning for hældningen både før og efter toppunktet. Når n øges, bliver kurven fladere inden toppunktet og stejlere efter toppunktet.

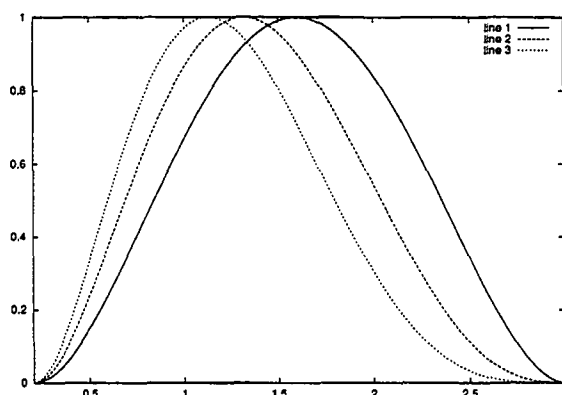


Figur 2.16 Når n øges, bliver kurven mindre stejl før toppunktet og mere stejl efter. Det gælder, at $\alpha = 0, 2$, $\beta = 3$ og $m = 3$, mens n varieres så $n_1 = 1, 5$, $n_2 = 2$ og $n_3 = 2, 5$.

For den voksende vendetangent betyder dette, at værdien bliver mindre, når n øges, og den aftagende vendetangents værdi bliver større. n har dog størst betydning for den aftagende vendetangent.

Parameteren m

Som det ses på figur 2.17 har m også betydning for toppunktet, således at toppunktet rykkes mod venstre når m stiger. Da m ikke påvirker definitionsområdet, vil m lige som n have betydning for hældningen, idet hældningen bliver stejlere før toppunktet og falder efter toppunktet.



Figur 2.17 Når m øges, bliver kurven mere stejl før toppunktet og mindre stejl efter. Det gælder, at $\alpha = 0,2$, $\beta = 3$ og $n = 2$, mens m varieres så $m_1 = 2$, $m_2 = 3$ og $m_3 = 4$.

For den voksende vendetangent betyder dette, at værdien bliver større, når m øges, og den aftagende vendetangents værdi bliver mindre.

2.6.3 Fysiologisk betydning af parametrene

Hvis parametrene's betydning betragtes meget kategorisk, er de relativt lette at tilskrive en fysiologisk betydning.

Parameteren α

Parameteren α har mest betydning for, hvornår den klokkeformede kurve starter, og kan derfor tolkes som en tidsforskydning af klokken.

Parameteren β

Parameteren β bestemmer hvor klokken slutter, og $\beta - \alpha$ har derfor en fysiologisk betydning for varigheden af den systoliske periode og derfor indirekte også for slagfrekvensen – jo større β des længere systolisk periode og dermed mindre slagfrekvens.

Parameteren n

Parameteren n har stor betydning for toppunktets placering og vendetangenternes størrelse. Derfor kan n tillægges en betydning i form af kontraktionsfasen ligesom Muliers konstant τ_c . Det er ikke muligt at tillægge n betydning for toppunktet, idet parameteren m også har stor betydning for toppunktets placering. n har ingen større

indflydelse på kontraktionsfasen, idet forskellige værdier af n giver tilnærmelsesvis samme værdi af vendetangenterne.

Parameteren m

Parameteren m har ligesom n stor betydning for toppunktets placering. Den har også betydning for, hvor hurtigt klokken aftager, det vil sige, at den har betydning for, hvordan afslapningsprocesserne foregår. Den kan derfor tillægges samme mening som Muliers parameter τ_r .

Det er ligesom for parameteren n ikke muligt at give m betydning for toppunktet, idet både m og n har meget stor betydning for toppunktets placering. m har i modsætning til n ingen større indflydelse på kontraktionsfasen, idet forskellige værdier af m giver tilnærmelsesvis samme værdi af vendetangenterne.

Udtrykket for t_{top} i ligning 2.18 kan omskrives

$$\begin{aligned} t_p &= \frac{\beta n + \alpha m}{n + m} \\ &= \alpha + \frac{n}{n + m}(\beta - \alpha) \end{aligned}$$

Det betyder, at $\frac{n}{n+m}$ angiver den relative placering af toppunktet mellem α og β .

2.6.4 Vurdering af $n - m$ 'tegrads polynomiet

Umiddelbart ser det ud til, at $n - m$ 'tegrads polynomiet vil kunne benyttes til beskrivelse af Muliers data, da det kan lave asymmetriske klokke-funktioner med top-punkter mange forskellige steder. Den er relativt fleksibel. Desuden er der kun fire parametre, der skal forklares fysiologisk, hvilket er det hidtil laveste antal.

3 Databehandling

I dette kapitel vil vi fortsætte udvælgelsen af den bedste klokkefunktion.

Til at starte med har vi seks forskellige klokkefunktioner ud over den, som Mulier benytter. I forbindelse med at funktionerne blev beskrevet, har vi allerede benyttet tre udvælgelseskriterier til at frasortere ikke-interessante kurver, nemlig:

- Funktionens overordnede form
- Antallet af parametre
- Mulighed for fysiologisk forklaring af parametrene

Ved disse udvælgelseskriterier blev to af funktionerne fravalgt. Den trigonometriske funktion, fordi den har for mange parametre, og normalfordelingen fordi dens form er symmetrisk.

Nu vil vi fortsætte udvælgelsen, hvor de resterende fire funktioner og Muliers funktion vurderes i forhold til:

- Statistiske afvigelser fra Muliers data.

Vi vil beskrive, hvordan vi foretager en parameter-estimation, og derefter beskrives vores dataopsætning, hvordan vi har valgt at fremstille data, og hvordan de indgående værdier er beregnet. Herefter opskrifter vi de forskellige funktioner, samt deres parameterværdier og beregnede korrelations-koefficienter. Endelig vurderer vi om nogle af funktionerne er bedre end Muliers, og i så fald hvilke.

3.1 Parameterestimation

Princippet bag parameter-estimation er at finde det sæt parametre til en model, som bedst minimerer residualerne (summen af afstanden fra modellen til de empiriske datapunkter). Det generelle problem kan beskrives på følgende måde:

- Modellen er beskrevet ved en funktion $f(\mathbf{x}, \mathbf{p})$, hvor vektoren $\mathbf{x}$ er de variable og vektoren $\mathbf{p}$ er modellens indgående parametre.
- Datapunkter er givet ved $(\mathbf{x}_i, y_i), \dots, (\mathbf{x}_n, y_n)$, hvor $\mathbf{x}$ svarer til de før omtalte variable og y 'erne er de dertil hørende værdier.

- Målet er at finde de parameter-værdier, der minimerer målfunktionen $\chi^2(\mathbf{p})$, således at datapunkterne ligger så tæt på funktionsværdien som muligt. Målfunktionen er givet ved:

$$\chi^2(\mathbf{p}) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{f(\mathbf{p}, \mathbf{x}_i) - y_i}{\sigma_i} \right)^2 \quad (3.1)$$

hvor σ_i er standardafvigelsen for i 'te datapunkt.

Som det ses benyttes her mindste kvadraters metode, hvor summen $\sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2$, det vil sige 2-normen, minimeres. Andre mål (normer) kunne benyttes istedet, for eksempel $\sum_{i=1}^n |\varepsilon_i|$ eller $\max_{i=1, \dots, n} |\varepsilon_i|$. ε er et residual, det vil sige afstanden fra datapunkterne til funktionsværdien.

At finde det bedste sæt parametre, som minimerer funktionen $\chi^2(\mathbf{p})$, består i at finde globalt minimum for målfunktionen betragtet som en funktion af parametrene.

3.1.1 Lineære modeller

For lineære modeller kan der ud fra målfunktionen (3.1) opstilles et lineært lignings-system, hvis løsning er de optimale parametre for den givne model til de empiriske data. Vi vil ikke her beskæftige os mere med lineære modeller, da modellerne i dette projekt alle er ikke-lineære modeller.

3.1.2 Ikke-lineære modeller

For ikke-lineære modeller er det mere kompliceret. Metoden her er at gætte et sæt parametre, og derefter ændre parametrene i små skridt langs gradienten, indtil lokalt minimum for målfunktionen nås. Problemet er, at parametrene ikke nødvendigvis er endt i globalt minimum.

Vi har valgt at benytte en metode, som hedder Lavenberg-Marquardt.

3.1.3 Lavenberg-Marquardt

Lavenberg-Marquardt metoden virker godt i praksis og er blevet standard-metode til mindste kvadraters metode på ikke-lineære modeller. Lavenberg-Marquardt er en iterativ metode. Metoden følger gradienten og bruger viden om diagonal elementerne i Hesse-matrixen til at beregne skridt-størrelsen. [40]

I arkivet for Octave-help postlisten fandt vi funktionen `leasqr`, som er en implementering af Lavenberg-Marquardt metoden i matematik-programmet Octave.

Denne metode kaldes med tre argumenter: Datasættet, som modellen skal fittes til, navnet på funktionen som beskriver modellen og et start-gæt på de fittede parametre.

Metoden returnerer udover det sæt parametre, som minimerer modellen i forhold til datasættet, også oplysninger om korrelations-koefficienten for parametrene, de beregnede residualer og om algoritmen er konvergeret.

3.2 Vores dataopsætning

Vi har fittet funktionerne til Muliers data – først for den midterste af de syv klokkefunktioner, og derefter for alle syv klokkefunktioner samtidigt. Vi fittede først til én kurve for at få en idé om, hvilke parameterværdier, der skal benyttes, og derefter til alle syv samtidigt for at finde den funktion, der beskriver alle klokkerne bedst. Parameterværdierne for de forskellige fit er opskrevet i en tabel, hvor den beregnede korrelations-koefficient også er angivet. Desuden findes der for hver funktion tre plot;

- Plot af datapunkterne og funktionen, så det kan ses, hvordan funktionerne ligger i forhold til datapunkterne.
- Plot af residualerne efter hinanden, det vil sige de syv kurver ved siden af hinanden adskilt af en lodret streg og med de øverste klokkekurver først. Plottet er lavet, så det kan afgøres, om der er forskel på, hvor godt de syv kurver er fittet til dataene.
- Samlet plot af residualerne for de syv kurver, således at det kan vurderes, om der er systematiske afvigelser.

Vi har aflæst Muliers eksperimentelle data ud fra figur 1.1, og det fremgår ikke af figuren hvilke usikkerheder, der er på de enkelte målinger. I det følgende er standardafvigelsen for datapunkterne valgt til 1.

Beregning af korrelations-koefficienter

For at vurdere funktionerne i forhold til hinanden har vi benyttet korrelations-koefficienten kvadreret, R^2 . Denne har vi udregnet ud fra følgende formel, som naturligvis giver samme resultat, hvis man udregner korrelations-koefficienten som i appendiks D:

$$R^2 = \left(\frac{\text{cov}(y, f)}{\sigma(y) \cdot \sigma(f)} \right)^2$$

hvor $\text{cov}(y, f)$ er kovariansen mellem y og f (et tal mellem 0 og 1), som er større jo tættere de aflæste y -data er på de beregnede funktionsværdier, f , fra den estimerede funktion, og hvor σ er standardafvigelsen, givet ved:

$$\sigma(y) = \sqrt{\frac{\sum_{i=0}^n (y_i - \bar{y})^2}{n - 1}}$$

hvor $\bar{y}$ er gennemsnittet af y -værdierne.

Beregning af residualer

Residualerne er forskellene mellem de eksperimentelle datapunkter og de af funktionerne beregnede punkter. Beregning af det enkelte residual ε_i er givet ved;

$$\varepsilon_i = f(\mathbf{p}, \mathbf{x}_i) - y_i$$

Der regnes med fortegn, således at residualerne er både positive og negative, og jo mindre residualerne er (jo tættere på $y = 0$), des bedre beskriver funktionen de angivne datapunkter. Ved hjælp af residualerne fås derved både et indtryk af, hvor godt den fittede funktion beskriver datapunkterne, men også om der skulle være systematiske afvigelser.

3.2.1 Beregning af Muliers benyttede volumener

Vi har aflæst Muliers eksperimentelle data fra hans PhD afhandling, da det ikke har været muligt på anden måde at få fat på de originale data. Disse data er gengivet på figur 1.1. Dataene på figuren består af syv datasæt, som beskriver ventrikeltryk som funktion af tid for forskellige volumener. Det er ikke muligt ud fra figuren at aflæse volumenet direkte, og dette er heller ikke angivet noget sted i afhandlingen.

Muliers model:

$$p_v(t, V_v) = a(V_v - b)^2 + (c V_v - d)f(t) \quad (3.2)$$

hvor a , b , c og d er konstanter, der er karakteristiske for det bestemte hjerte, har $f(t)$ som den normerede klokkefunktion.

For at kunne bruge grund-idéen ved Muliers model, er vi nødt til at have værdierne for V_v . Disse fås for de syv kurver ved at aflæse det maksimale tryk p_{max} , som svarer til tiden i kurvernes toppunkt t_p , da der her er mindre relativ usikkerhed på aflæsningerne. Da $f(t_p) = 1$ reduceres ligning 3.2 til:

$$p_{max} = a(V_v - b)^2 + (c V_v - d) \quad (3.3)$$

som løses for V_v :

$$V_v = \frac{2a b - c + \sqrt{-4a b c + c^2 + 4a p_{max} + 4a d}}{2a} \quad (3.4)$$

Denne ligning bruges så til at udregne V_v for hver af de syv kurver.

For hvert af de syv datasæt dannes en matrix $\mathbf{x}_n, n \in \{1, \dots, 7\}$, hvor hver række repræsenterer de (t, V_n) datapar hørende til denne kurve. En vektor, $\mathbf{y}_n, n \in \{1, \dots, 7\}$ dannes på tilsvarende vis, hvor hvert element p_i er trykket til det tilhørende datapar i række i i matricen $\mathbf{x}$.

$$\mathbf{x}_n = \begin{bmatrix} t_1 & V_n \\ t_2 & V_n \\ \vdots & \vdots \\ t_i & V_n \\ \vdots & \vdots \\ t_m & V_n \end{bmatrix}, \quad \mathbf{y}_n = \begin{bmatrix} p_1 \\ p_2 \\ \vdots \\ p_i \\ \vdots \\ p_m \end{bmatrix}$$

Fittes disse data til Muliers model, hvor Muliers parameterverdier for a, b, c og d anvendes, passer det diastoliske tryk meget dårligt. Hvis parameteren a gøres 13 gange større, og d gives værdien 20 opnås langt bedre resultater. I tabel 3.1 er angivet de parameterverdier, som Mulier anvender, sammen med vores korrigerede værdier.

Parametre	Værdier	Korr. værdier
a	0.003	0.039
b	1	1
c	4	4
d	35	20

Tabel 3.1 Muliers parameterverdier og vores tilsvarende korrigerede værdier.

3.2.2 Forskydning af klokkefunktionen langs t -aksen

For at kunne forskyde klokkefunktionen langs t -aksen har vi for de fleste af funktionerne indført en forskydningsfaktor t_d , som Mulier også benytter sig af. Denne størrelse gør, at parameterestimations-algoritmen kan forskyde de klokkeformede kurver, hvis det medfører et bedre estimat. Årsagen til, at denne størrelse er berettiget er, at vi ikke har nogen præcis definition af, hvornår funktionen begynder at stige, og der derfor er en vis usikkerhed på starttidspunktet af kurven. Parameteren er kun medtaget i de tilfælde, hvor den medfører større korrelations-koefficienter.

3.3 Statistik på funktionerne

De aktuelle funktioner er Muliers eksponentialfunktion, gammafordelingen, eksponentiel funktion med brøk, potens-klokkefunktion og $n - m$ 'tegradspolynomiet.

3.3.1 Muliers eksponentialfunktion

Muliers eksponentialfunktion er der allerede lavet analyse på af Mulier selv. Muliers funktionsforskrift er;

$$f(t) = \begin{cases} \frac{1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha}}{\left(1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t_p - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}} & , 0 \leq t \leq t_b \\ \frac{\left(1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}}{\left(1 - e^{-\left(\frac{t_p}{\tau_c}\right)^\alpha}\right) e^{-\left(\frac{t_p - t_b}{\tau_r}\right)^\alpha}} & , t_b < t < t_h \end{cases} \quad (3.5)$$

De opnåede parameterværdier ses i tabel 3.2, hvor det også ses, at vi fik meget høje korrelations-koefficienter, både ved fitning til én kurve, men også ved fitning til alle syv kurver.

parameter	1 kurve	7 kurver	Muliers	%-afv.
τ_c	0,13547	0,13561	0,164	17,3
τ_r	0,21952	0,20441	0,271	24,6
α	2,79227	2,68440	2,88	6,8
t_p	0,23563	0,23705	0,199	19,1
t_d	0,05384	0,05366	–	–
R^2	0,99988	0,99753	–	–

Tabel 3.2 Parameterværdier for Muliers funktion ved fitning til henholdsvis én og syv kurver, samt de opnåede korrelations-koefficienter. Yderst til højre ses Muliers opnåede parameter-værdier og den procentvise afvigelse mellem disse og vores syv-kurve-parameterværdier.

Det er bemærkelsesværdigt, at vores parameterværdier adskiller sig relativt meget fra Muliers. Den mindste afvigelse findes på parameteren α , som Mulier da også har valgt at bruge som en global konstant. Hvis dette ikke var tilfældet, ville hans resultat måske have været tættere på vores.

Vores fit af Muliers funktion med data er vist i figur 3.1.

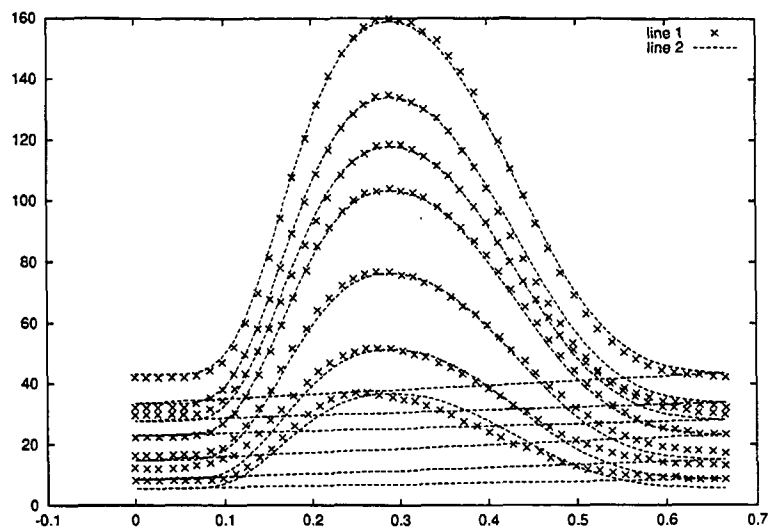
Som forventet ud fra den høje korrelations-koefficient ligger funktionen pænt oven i datapunkterne.

Plottet af residualerne efter hinanden er vist i figur 3.2, hvor det ses, at der er en tendens til, at de øverste klokkekurver er overestimerede og de nederste er underestimerede. Dette viser, at funktionen ikke helt er i stand til at 'sprede' sig nok, og derved beskrive klokkerne lidt forskellige form. Den største afvigelse mellem datapunkterne og funktionsforskriften er 5 mmHg.

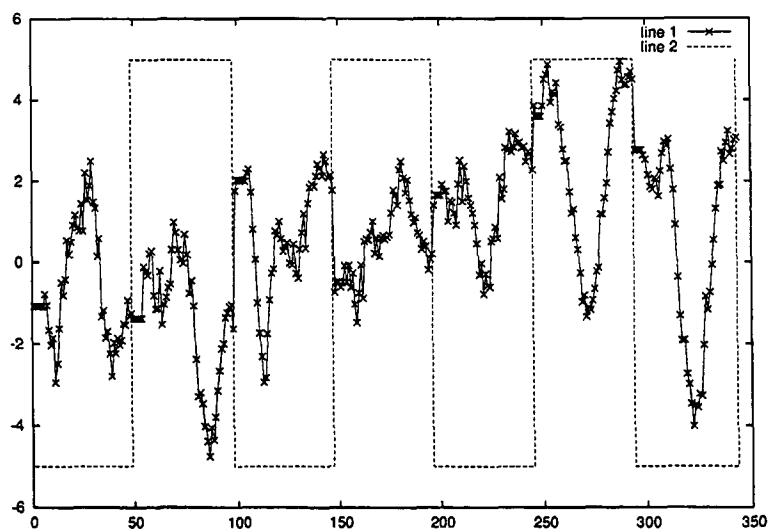
På figur 3.3 er vist et plot af residualerne oven i hinanden.

Det ses, at der ikke er systematiske afvigelser, og når alle kurver mødes i et punkt i midten skyldes det, at funktionerne netop er fittet til at skulle beskrive toppunkts-værdien.

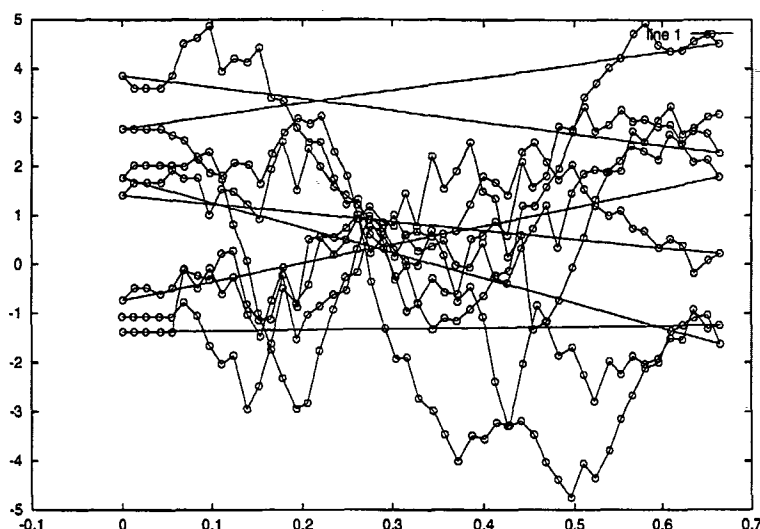
Vi må konkludere, at Muliers funktion er glimrende til beskrivelse af hans data.



Figur 3.1 Muliers funktion fittet til datapunkterne for alle syv kurver. Der er linier mellem de plottede data, fordi de rent teknisk er lavet som et samlet fit.



Figur 3.2 Residualerne af Muliers funktion i forhold til hans data.



Figur 3.3 Residualerne af Muliers funktion i forhold til hans data lagt oven i hinanden.

3.3.2 Gammafordelingen

Gammafordelingen har tre parametre, α , μ og t_d , og den benyttede funktionsforskrift (ligning (2.4) med t_d indsat) er;

$$f(t - t_d) = \frac{1}{(\mu - 1)(\mu - 1)!} \alpha^{1-\mu} (t - t_d)^{\mu-1} e^{\mu-1 - \frac{t-t_d}{\alpha}} \quad (3.6)$$

I tabel 3.3 ses de fittede parameterværdier og tilhørende korrelations-koefficienter, som er ganske høje.

parameter	1 kurve	7 kurver
α	0,03135	0,02784
μ	13,4702	16,4076
t_d	-0,09783	-0,13709
R^2	0,99562	0,99310

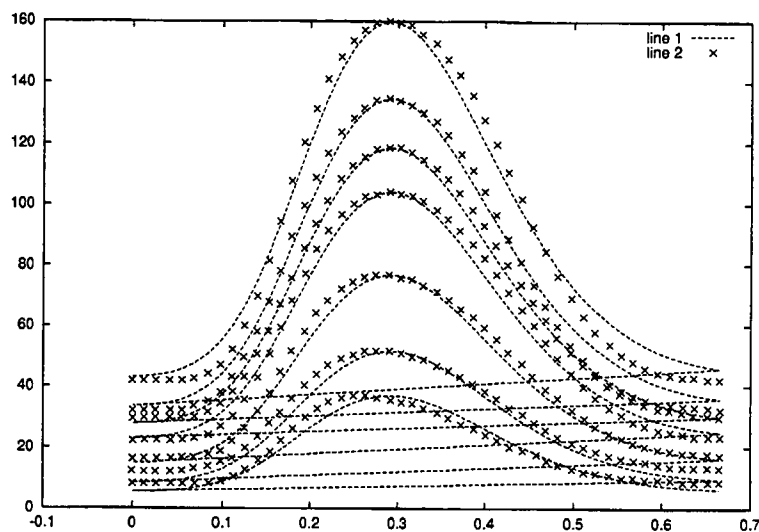
Tabel 3.3 Parameterværdier for gammafordelingen ved fitning til henholdsvis én og syv kurver, samt de tilhørende R^2 .

Vores fit af gammafordelingen med dataene er vist i figur 3.4.

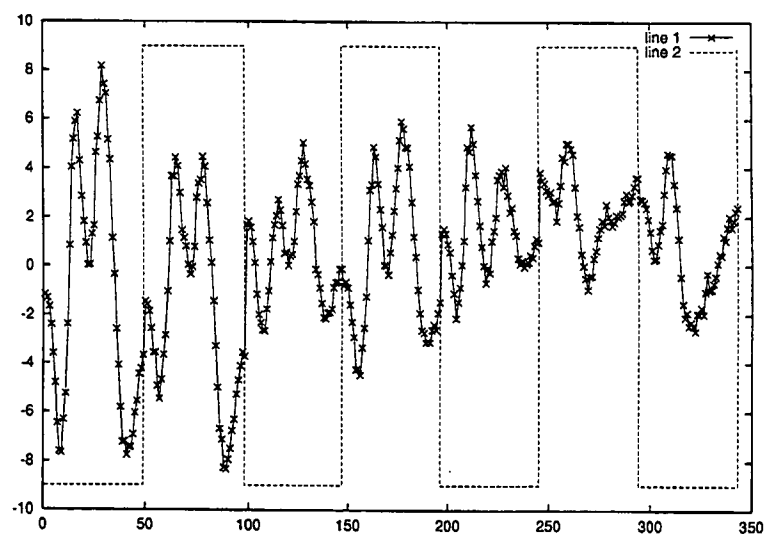
Det ses som forventet, at også gammafordelingen beskriver Muliers data fint, selvom funktionen tydeligvis afviger fra punkterne flere steder. Specielt ses det, at funktionen er normeret, hvorfor den rammer præcist i toppunktet.

På figur 3.5 ses residualerne plottet efter hinanden. Heraf ses det, at gammafordelingen er bedst til beskrivelse af de nederste klokkefunktioner, idet der er størst afvigelse på de øverste kurver. Den største afvigelse på gammafordelingen er på omkring 8 mmHg.

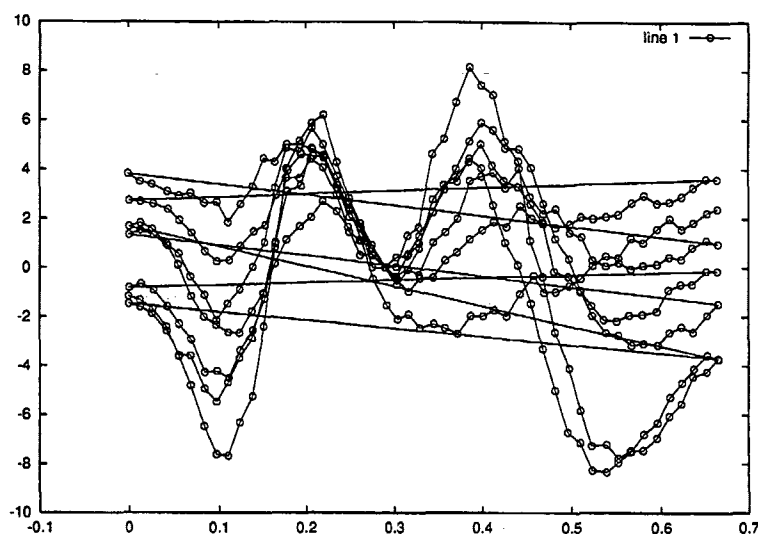
På figur 3.6 ses et plot af residualerne lagt oven i hinanden. Heraf ses det, at der er systematiske afvigelser, idet gammafordelingen lige før og efter toppunktet er underestimeret, og residualplottene derfor ligger oven i hinanden.



Figur 3.4 Gammafordelingen fittet til datapunkterne for alle syv kurver.



Figur 3.5 Residualerne ved fitning af gammafordelingen med Muliers data, plottet i forlængelse af hinanden.



Figur 3.6 Residualerne af gammafordelingen plottet oven i hinanden.

Gammafordelingen viste sig på grund af de systematiske afvigelser ikke at være så god til beskrivelse af Muliers data.

3.3.3 Den eksponentielle klokkefunktion

Den eksponentielle klokkefunktion har fem parametre inklusiv skaleringsparameteren og t_d , som er indsat i ligning (2.10). Funktionsforskriften er

$$f(t) = \xi \frac{t - t_d}{e^{(1+\epsilon-(t-t_d))^\alpha} + e^{(t-t_d-1)^\beta}} \quad (3.7)$$

De fittede værdier af parametrene ses i tabel 3.4.

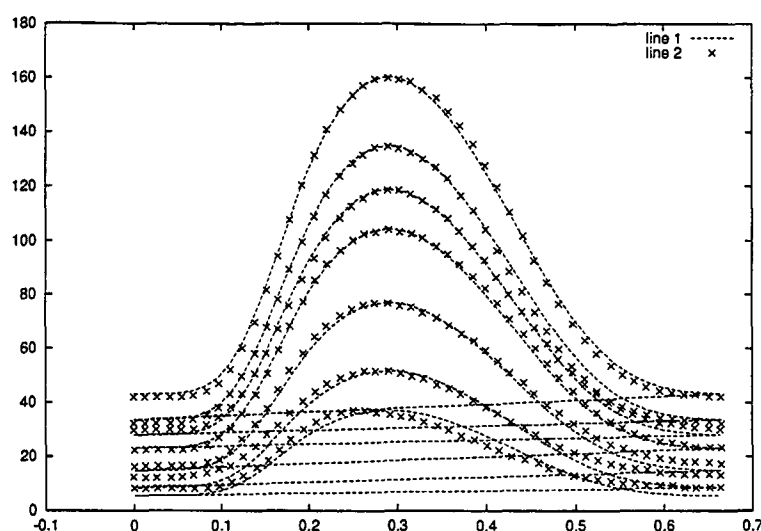
parameter	1 kurve	7 kurver
α	15,0956	13,9316
β	8,48939	8,27844
ϵ	0,91461	0,92172
ξ	2,88987	3,03665
t_d	-0,72137	-0,72376
R^2	0,99984	0,99753

Tabel 3.4 Parameterværdier for den eksponentielle klokkefunktion ved fitning til henholdsvis én og syv kurver, samt de tilhørende R^2 .

Som det ses, er der gode korrelations-koefficienter også for denne funktion.

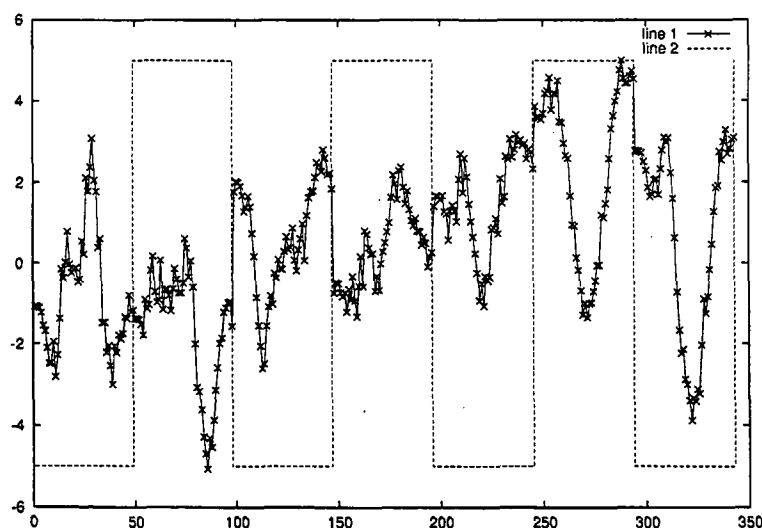
Vores fit af eksponentialfunktionen til dataene er vist i figur 3.7.

Her ses det, at funktionen fitter datapunkterne godt.



Figur 3.7 Den eksponentielle klokkefunktion fittet til datapunkterne for alle syv kurver.

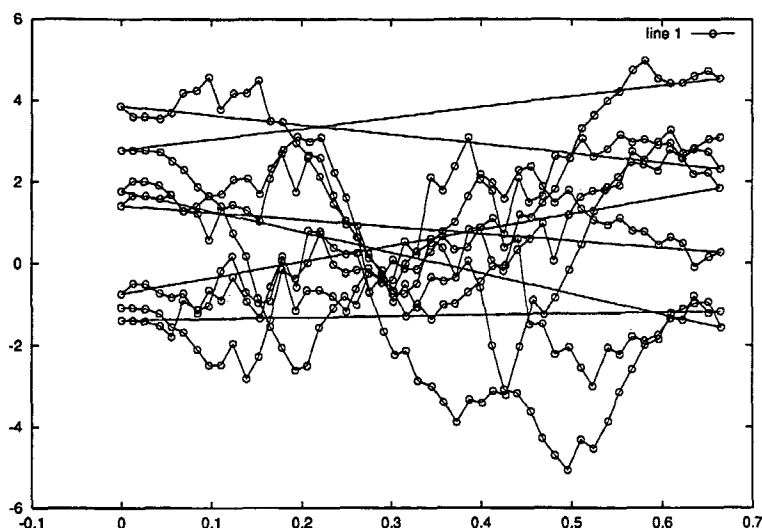
På figur 3.8 er vist residualerne plottet efter hinanden. Heraf ses det, at de øverste klokkekurver generelt er over datapunkterne, mens de nederste klokkekurver er under datapunkterne. De største afvigelser er omkring 5 mmHg.



Figur 3.8 Residualerne ved fitning af den eksponentielle klokkefunktion med Muliers data plottet i forlængelse af hinanden.

På figur 3.9 ses et plot af residualerne oven i hinanden. Heraf ses det, at der ikke er systematiske afvigelser.

Den eksponentielle klokkefunktion er dermed velegnet til beskrivelse af Muliers data.



Figur 3.9 Residualerne for den eksponentielle klokkefunktion plottet oven i hinanden.

3.3.4 Potens-klokkefunktion

Potens-klokkefunktionen har fem parametre, og funktionsforskriften er ligning (2.14) med t_d indsat;

$$h(t) = \frac{(t - t_d)^\alpha}{A^\alpha + (t - t_d)^\alpha} \cdot \frac{B^\beta}{B^\beta + (t - t_d)^\beta} \quad (3.8)$$

De fittede parameterværdier er vist i tabel 3.5.

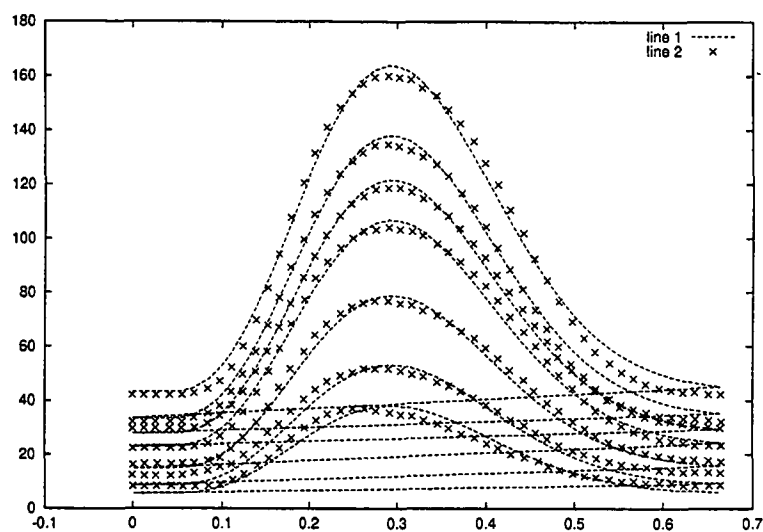
parameter	1 kurve	7 kurver
α	2,27474	2,32737
β	4,30954	4,39396
A	0,83522	0,84446
B	1,94048	1,93879
t_d	0,05023	0,04533
R^2	0,99602	0,99522

Tabel 3.5 Parameterværdier for potens-klokkefunktionen ved fitning til henholdsvist én og syv kurver, samt de tilhørende R^2 .

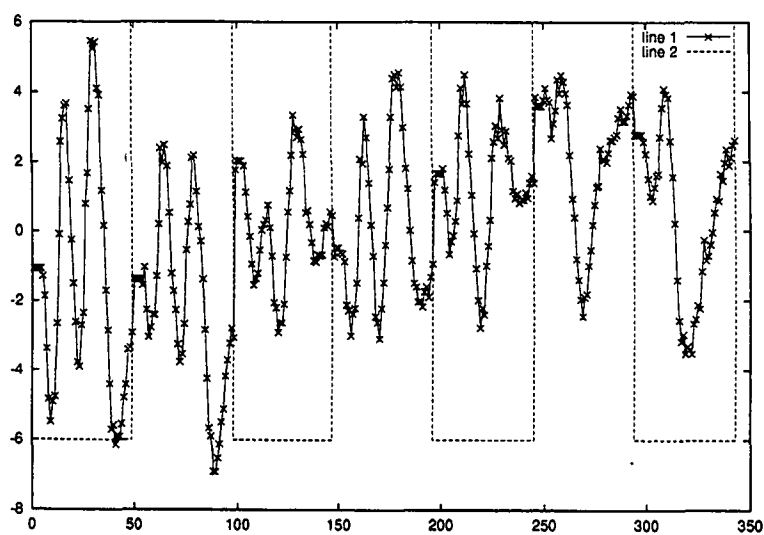
Som det ses, er der også her meget høje korrelations-koefficienter.

Vores fit af potens-klokkefunktionen med Muliers data er vist i figur 3.10. Det bemærkes, at kurvens toppunktet ikke er placeret nøjagtigt i det maksimale datapunkt for de respektive kurver. Dette skyldes, at funktionen i ligning 3.8 ikke er normeret.

På figur 3.11 er vist residualerne plottet efter hinanden. Heraf ses det, at det specielt er de øverste klokkekurver der ikke er fittet så godt, idet de har de største afvigelser.



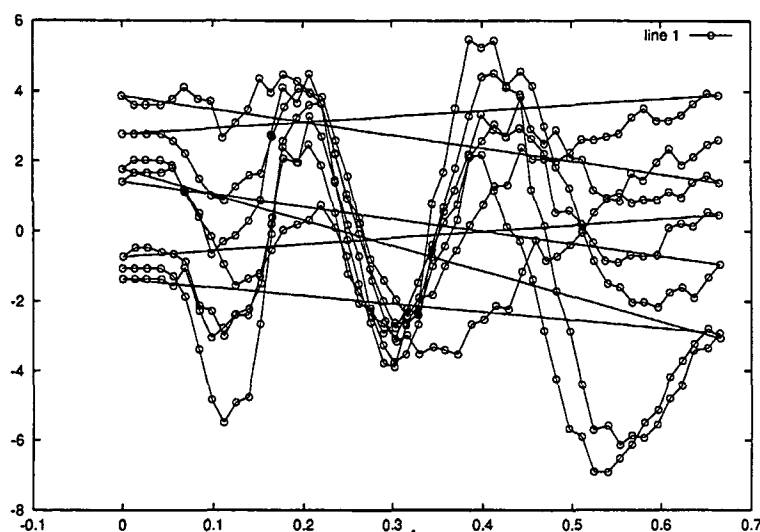
Figur 3.10 Potens-klokkefunktionen fittet til datapunkterne for alle syv kurver.



Figur 3.11 Residualerne ved fitning af potens-klokkefunktionen med Muliers data, plottet i forlængelse af hinanden.

Til gengæld er der for de øverste kurver både positive og negative residualer, hvori-
mod de nederste kurver overvejende har positive residualer. De største afvigelser er
6-7 mmHg.

På figur 3.12 ses et plot af residualerne lagt oven i hinanden. Heraf ses det, at der
tydeligvis er systematiske afvigelser, idet alle kurver er for høje i toppunktet og for
lave i området omkring toppunktet.



Figur 3.12 Residualerne af potens-klokkefunktionen plottet oven i hinanden.

I alt er potens-klokkefunktionen ikke specielt egnet, idet der er systematiske afvigel-
ser.

3.3.5 $n - m$ 'tegradspolynomium

$n - m$ 'tegrads polynomiet har fire parametre, og funktionsforskriften er (ligning
(2.19));

$$h(t) = \frac{(t - \alpha)^n (\beta - t)^m}{n^n \cdot m^m \cdot \left(\frac{\beta - \alpha}{m+n}\right)^{m+n}} \quad t \in [\alpha; \beta] \quad (3.9)$$

For $n - m$ 'te grads polynomiet har vi valgt at undlade parameteren t_d , idet den giver
samme korrelations-koefficient helt indtil 6. decimal, og den derfor ikke fører til et
bedre fit. Værdierne af de fire parametre er vist i tabel 3.6.

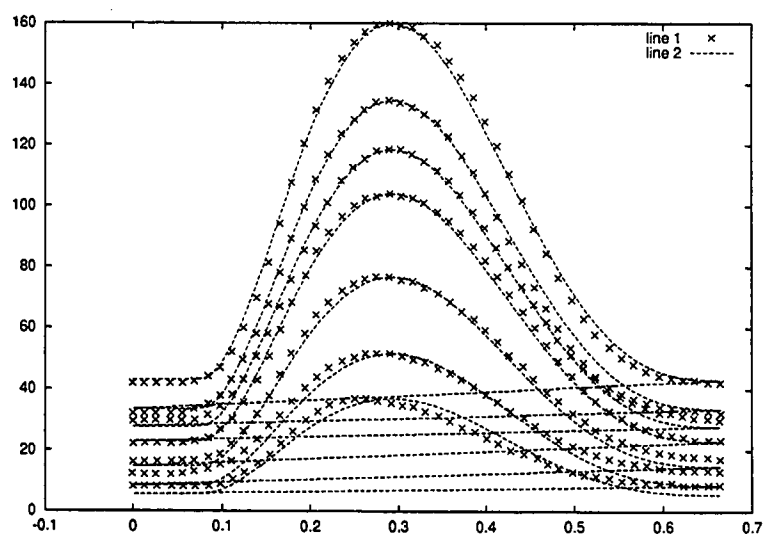
Ud fra tabellen ses det, at der er opnået høje korrelations-koefficienter for $n - m$ 'tegrads polynomiet.

Vores fit af $n - m$ 'tegrads polynomiet er vist i figur 3.13, hvor det ses, at funktionen
fitter ganske godt.

På figur 3.14 ses residualerne plottet efter hinanden. Det ses, at der er en tendens til,
at de øverste kurver ligger over datapunkterne og de nederste kurver ligger under.

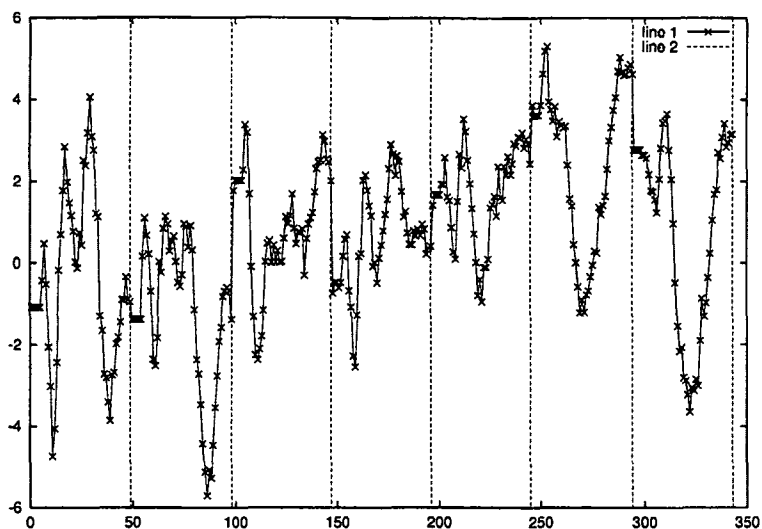
parameter	1 kurve	7 kurver
α	0,08683	0,07642
β	0,66942	0,68124
n	1,78966	2,05023
m	3,24685	3,68662
R^2	0,99918	0,99709

Tabel 3.6 Parameterværdier for $n - m$ 'tegradspolynomiet ved fitning til henholdsvis én og syv kurver, samt de tilhørende R^2 .



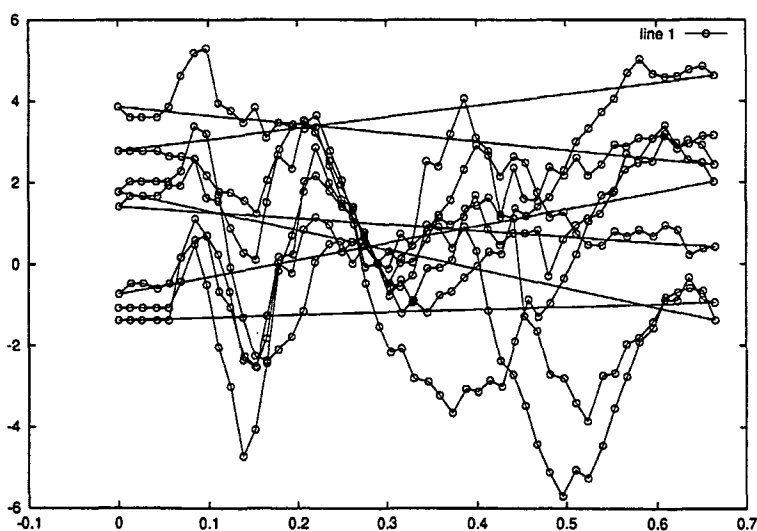
Figur 3.13 $n - m$ 'tegrads polynomiet fittet til datapunkterne for alle syv kurver.

Det ses også, at det er de øverste klokkekurver, der har de største afvigelser, nemlig ca. 6 mmHg.



Figur 3.14 Residualerne af $n - m'$ tegrads polynomiet i forhold til datapunkterne plottet i forlængelse af hinanden.

På figur 3.15 ses residualerne plottet oven i hinanden. Heraf ses det, at der ikke er systematiske afvigelser.



Figur 3.15 Residualerne af $n - m'$ tegrads polynomiet plottet oven i hinanden.

Konklusionen er, at $n - m'$ tegrads polynomiet er velegnet til beskrivelse af Muliers data.

3.4 Vurdering af funktionerne

Fælles for alle fitninger er, at de fittede kurver ikke kan nå 'op til' den øverste kurve, og heller ikke når ned til den nederste. De kan med andre ord ikke sprede sig tilstrækkeligt.

Funktion	R_1^2	R_7^2	Str. afv.
Muliers	0,99988	0,99753	5 mmHg
Gamma	0,99562	0,99310	8 mmHg
Eksp.funk.	0,99984	0,99753	5 mmHg
Potens	0,99602	0,99522	7 mmHg
nm -poly	0,99918	0,99709	6 mmHg

Tabel 3.7 Korrelations-koefficienterne for funktionerne, når der er fittet til én kurve og syv 7 kurver, samt de største afvigelser af residualerne.

Dog havde alle funktioner ret høje korrelations-koefficienter (se tabel 3.7), så vi kan ikke på den baggrund foretage en frasortering.

Da gammafordelingen og potens-klokkefunktionen begge havde systematiske afvigelser og samtidig de laveste korrelations-koefficienter, vil vi fravælge disse funktioner. Dette lader os tilbage med tre funktioner; Muliers funktion, den eksponentielle klokkefunktion og $n - m$ 'tegrads polynomiet.

Funktion	Parametre	Betydning
Muliers	τ_c	✓
	τ_r	✓
	α	?
	t_p	✓
	t_d	✓
Eksp.funk.	α	✓
	β	✓
	ϵ	✓
	t_d	✓
	ξ	-
nm -poly	α	✓
	β	✓
	n	✓
	m	✓

Tabel 3.8 Funktionernes parametre samt oplysning om deres fysiologiske betydning.

Da det er $n - m$ 'tegrads polynomiet, der har færrest parametre, alle med klar fysiologisk betydning, og den samtidig i modsætning til den eksponentielle klokkefunktion er en normeret funktion, mener vi, at den vil give den bedste beskrivelse af Muliers data. Endvidere er der i $n - m$ 'tegrads polynomiet en parameter, der meget klart kan beskrive slagfrekvensen - nemlig β . Da vi ønsker at kunne indbygge slagfrekvensen i hjertemodellen, er det ønskeligt, at den indgår som en af de allerede eksisterende parametre. Det er derfor denne funktion, vi vil vælge at arbejde videre med i den resterende del af projektet.

Vores model for trykket ved isovolumetrisk ventrikulær kontraktion som funktion af tid og ved forskellige volumener er derfor Muliers model med den nye tidsafhængige systoliske tryk-kurve;

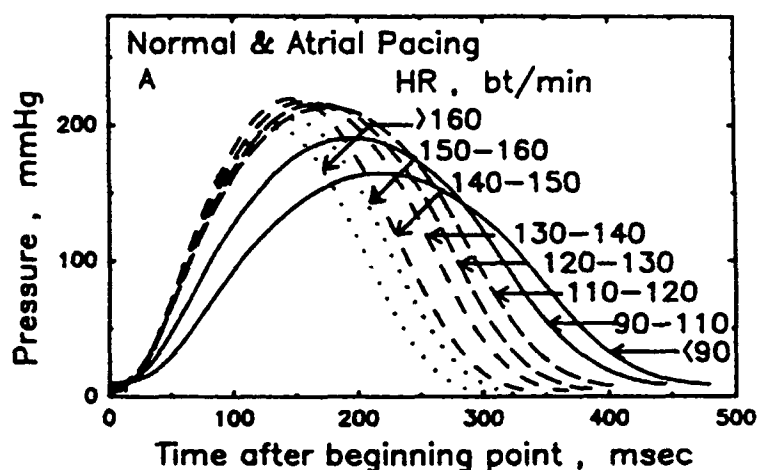
$$p_v(t, V_v) = a(V_v - b)^2 + (c V_v - d)p_{s2}(t), \quad (3.10)$$

hvor

$$p_{s2}(t) = \begin{cases} \frac{(t-\alpha)^n (\beta-t)^m}{n^n \cdot m^m \cdot \left(\frac{\beta-\alpha}{m+n}\right)^{m+n}} & t \in [\alpha; \beta] \\ 0 & \text{ellers} \end{cases} \quad (3.11)$$

4 Hjertefunktionens afhængighed af slagfrekvensen

Det er kun lykkedes os at finde en enkelt publikation med data for ventrikeltrykket ved isovolumetrisk kontraktion ved forskellige slagfrekvenser. Vi har forsøgt at skaffe andre data fra D. Berger (University of Chicago)¹, men han har desværre ikke kunnet fremskaffe disse data endnu. Vores eneste data er vist i figur 4.1. Det er primært fra denne figur, vi har udledt de sammenhænge, der er beskrevet i dette kapitel.



Figur 4.1 Trykket i venstre ventrikel som funktion af tiden til forskellige slagfrekvenser (målt på hunde) [43, p. 138]

Som nævnt vil vi gerne kunne skalere hjertemodellen, så den kan simulere ventrikeltrykket ved forskellige slagfrekvenser. I dette kapitel gennemgår vi skaleringen af de parametre, der vekselvirker med slagfrekvensen. For en nærmere fysiologisk beskrivelse af disse parametre henviser vi til appendiks B.

4.1 Beskrivelse af slagfrekvensen

Slagfrekvens er et mål for, hvor mange gange hjertet slår per tid, og er derfor omvendt proportional med den tid, hvert hjerteslag varer. Når der er mange hjerteslag per tid, er varigheden af hvert slag mindre. En slagfrekvens på 1 Hz svarer til en puls på 60.

Almindeligvis gælder det – i hvert fald for hunde – at når slagfrekvensen stiger, så øges hældningen af trykkurven ved isovolumetrisk kontraktion og det maksimale tryk stiger (se figur 4.1). Dette skyldes, at hjertet har kortere tid til at få den samme

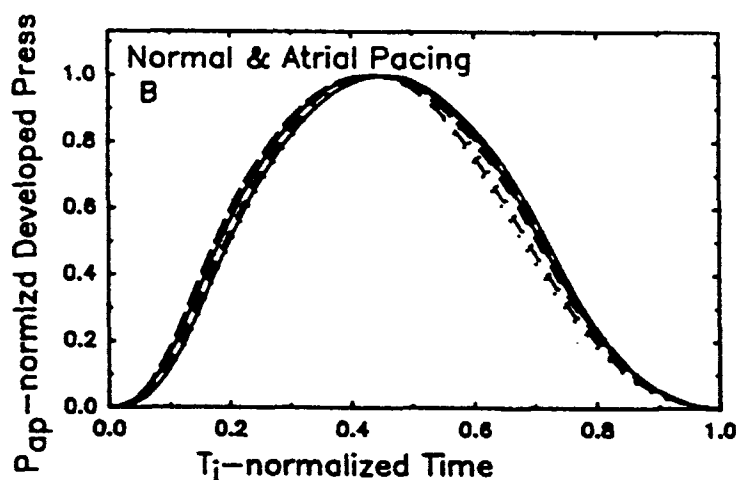
¹D. Berger er medforfatter på følgende artikler [4, 5, 42].

mængde blod pumpet ud i det arterielle system, og der derved behøves et større tryk for at få presset denne mængde blod ud.

Der findes dog en øvre grænse for, hvordan trykkurven som funktion af slagfrekvensen kan se ud, idet der eksisterer en fysiologisk begrænsning af den hastighed, hvormed hjertet kan fyldes og tømmes, samt en modstand mod udpumpningen, der bla. bestemmes af aortas elasticitet². På figur 4.1 er denne øvre grænse angivet, idet alle slagfrekvenser større end 160 slag pr. minut giver omtrent den samme trykkurve.

Der findes også en nedre grænse for, hvordan trykkurven kan se ud, hvilket også ses på figur 4.1, idet alle slagfrekvenser under 90 slag pr. minut giver omtrent den samme trykkurve. Når slagfrekvensen mindskes, er det den diastoliske tid, der bliver længere [43].

Det er vist [43], at kurvernes form er uændret under isovolumetrisk kontraktion selvom slagfrekvensen ændres. Dette er vist ved at normere kurverne (se figur 4.2). Det er tilmed vist, at selvom slagfrekvensen ændres med medikamenter eller ved ændring af hjertets blodtilførsel, så forbliver den normerede kurve uændret [43]. Dette fortæller os, at vi for et givent volumen kan skalere kurverne, både opad og udad.



Figur 4.2 Normeret tryk som funktion af normeret tid ved forskellige slagfrekvenser [43, p. 138]

4.2 Skalering af den klokkeformede kurve

Hvis vi skal skalere trykkurverne til brug i vores hjertemodell, er det nødvendigt at gøre det i tre skridt.

1. Vi skal vise, at der er en (lineær) sammenhæng mellem klokketiden (tiden fra klockens start til klockens slutning) og slagfrekvensen.
2. Hvis der findes en sådan sammenhæng, vil vi kunne benytte parameteren β (som er et udtryk for hjerteperioden) fra $n-m$ 'tegrads polynomiet til at skalere

²Denne modstand er dog ret lille.

slagfrekvensen med. Vi skal derfor indbygge slagfrekvensen i funktionsudtrykket for $n - m'$ -tgrads polynomiet, hvilket gøres ved brug af β .

3. Vi skal skalere det maksimale tryk, så det også bliver afhængigt af slagfrekvensen. Dette må nødvendigvis gøres uden for den klokkeformede kurve, da denne i vores og Muliers tilfælde er normeret.

4.2.1 Sammenhæng mellem klokketiden og slagfrekvensen

For at kunne benytte parameteren β fra $n - m'$ -tgrads-polynomiet til skalering af slagfrekvensen, har vi vurderet, om der kan antages at være en lineær sammenhæng mellem slagfrekvensen og klokkes varighed. Vi har lavet et statistisk skema i appendiks D.4 til disse beregninger.

Som det ses, fandt vi det ganske sandsynligt, at der i hvert fald i et vist fysiologisk område er en lineær sammenhæng mellem klokketiden og slagfrekvensen, idet vi fik en korrelations-koefficient på 0,98. Den lineære sammenhæng er givet ved

$$t_{klokke} = 1065 \text{ ms} - 4,48 \frac{\text{ms}}{\text{slag/min}} \cdot h \frac{\text{slag}}{\text{min}}$$

hvor h angiver slagfrekvensen. Gyldighedsområdet for denne sammenhæng er et område, hvor klokketiden i det mindste er positiv, det vil sige for slagfrekvenser mindre end $238 \frac{\text{slag}}{\text{min}}$.

At der er en lineær sammenhæng mellem slagfrekvens og klokketid for den isovolumetriske trykbølge betyder, at vi kan bruge klokketiden (og dermed β) til en skalering af slagfrekvens.

4.2.2 Sammenhængen mellem slagfrekvensen og toppunkts-tid

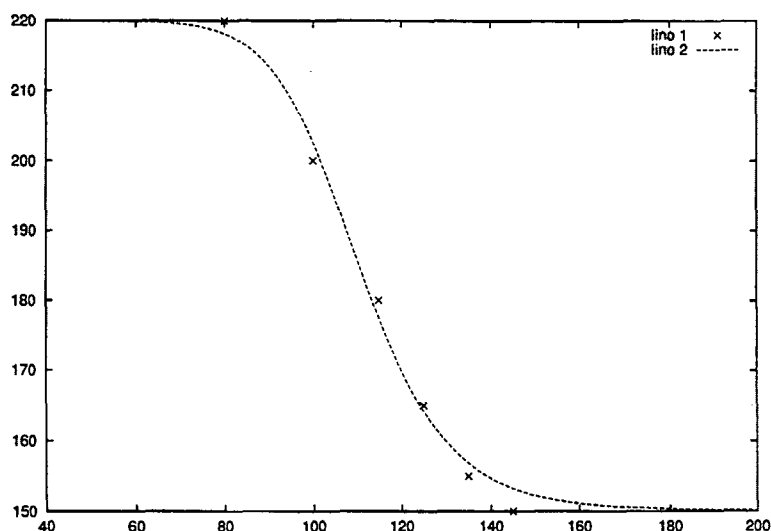
Der kan ud fra betragtningerne i afsnit 4.1 opstilles en sammenhæng mellem slagfrekvens og tiden til det maksimale tryk, idet vi i figur 4.1 kan aflæse disse værdier og indsætte denne viden om maksimale og minimale tryk-tider. Derved fås en kurve, der er sigmoid, hvilket ses i figur 4.3.

Vi har at benytte en Hill-funktion til at beskrive denne sigmoide funktion, da vi i afsnit 2.5 allerede har undersøgt Hill-funktionen og beskrevet dens indgående parametre.

Hill-funktionen er en funktion, der kun bevæger sig i intervallet $[0;1]$. Vi har brug for en funktion, der bevæger sig mellem minimal og maksimal tryk-tid, hvilket vi kan få ved indsættelse af en minimum tryk-tid som en konstant, der lægges til Hill-funktionen (ligning (2.13)) ganget med forskellen mellem maksimal og minimal tryk-tid. Derved fås

$$t_p(h) = t_{p,min} + \frac{\theta_t^{\nu_t}}{h^{\nu_t} + \theta_t^{\nu_t}} (t_{p,max} - t_{p,min}) \quad (4.1)$$

hvor t_{min} angiver den minimale tryk-tid og t_{max} angiver den maksimale tryk-tid. Fra afsnit 2.5.2 ved vi, at θ_t angiver medianen og desuden har indflydelse på kurvens



Figur 4.3 Toppunkts-tiden (ms) af trykkurven som funktion af slagfrekvensen (slag per minut), hvor den maksimale og minimale værdi af toppunkts-tiden er indsat. Desuden har vi fittet en Hill-funktion til de givne datapunkter fra figur 4.1, og disse punkter er angivet med krydser. De yderste to datapunkter har vi selv indsat, for at få en kurve hvor minimum trykpunkts-tiden er ca. 150ms og maksimum ca. 220ms [43]. Vi er klar over, at disse ekstremum-værdier kun gælder inden for et vist interval af slagfrekvensen, men er ud fra vores data ikke i stand til at præcisere dette interval.

hældning. Vi ved også, at parameteren ν_t angiver hældningen af kurven, hvor store værdier af ν_t medfører en større hældning.

Til fitning af vore data har vi fået parameterværdierne angivet i tabel 4.1.

parameter	værdi
$t_{p,min}$	150
$t_{p,max}$	220
θ_t	110,5
ν_t	11,1

Tabel 4.1 Parameterværdier for Hill-funktionen, der beskriver toppunkts-tiden som funktion af slagfrekvensen og er afbildet i figur 4.3. De beregnede værdier er fremhævet.

For $n - m$ 'tegrads polynomiet gælder det ifølge ligning (2.18), at toppunkts-tiden er givet ved;

$$t_p = \frac{\beta n + \alpha m}{n + m}$$

$$\Downarrow$$

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

Da vi kender en sammenhæng mellem toppunkts-tiden og slagfrekvensen, kan β

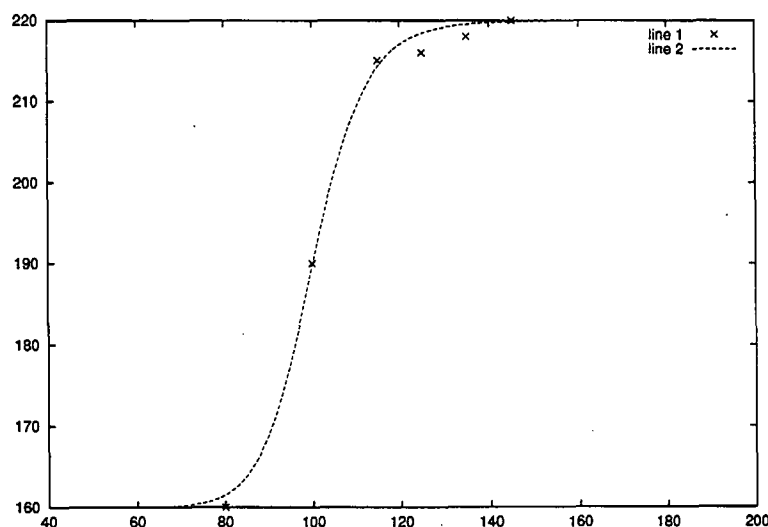
beskrives ved hjælp af slagfrekvensen;

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

Således er det nu slagfrekvensen, der bestemmer værdien af β , idet $t_p(h)$ er bestemt af denne igennem ligning (4.1).

4.2.3 Sammenhængen mellem slagfrekvensen og toppunkts-tryk

Der kan ud fra betragtningerne i afsnit 4.1 også findes en sammenhæng mellem slagfrekvensen og det maksimale tryk, idet vi i figur 4.1 også kan aflæse disse værdier og anvende vores viden om maksimale og minimale tryk. Derved fås igen en kurve der er sigmoid (se figur 4.4), hvor vi dog har måttet indsætte de to yderste datapunkter for at få de ønskede værdier for maksimum- og minimumtryk.



Figur 4.4 Toppunkts-trykket (mmHg) af trykkurven som funktion af slagfrekvensen (slag pr. minut), hvor den maksimale og minimale værdi af trykket er indsat. Desuden har vi fittet en Hill-funktion til de givne datapunkter (se figur 4.1). Vi har selv indsat de to yderste datapunkter, for at få funktionen til at have de ønskede maksimum- og minimumsværdier [43]. Vi er klar over, at disse minimum- og maksimumsværdier kun gælder inden for et vist interval af slagfrekvensen, men er ud fra vores data ikke i stand til at præcisere dette interval.

I dette tilfælde vil vi også benytte en Hill-funktion til beskrivelsen af kurven, men vi vil benytte den voksende Hill-funktion, som den ser ud i ligning (2.12).

Ligesom i afsnit 4.2.2 er vi her nødt til at skalere Hill-funktionen, da den ellers kun bevæger sig i intervallet $[0;1]$. Derved fås;

$$p_p(h) = p_{p,min} + \frac{h^{\nu_p}}{h^{\nu_p} + \theta_p^{\nu_p}} (p_{p,max} - p_{p,min}) \quad (4.2)$$

hvor $p_{p,min}$ angiver minimum toppunkts-tryk og $p_{p,max}$ angiver maksimum toppunkts-tryk.

Parameterværdier til datafitning er angivet i tabel 4.2.

parameter	værdi
$p_{p,min}$	160
$p_{p,max}$	220
θ_p	100,1
ν_p	16,2

Tabel 4.2 Parameterværdier for Hill-funktionen, der beskriver toppunkts-trykket som funktion af slagfrekvensen og ses afbildet i figur 4.4. De beregnede værdier er fremhævet.

4.3 Hjertefunktionen som funktion af slagfrekvensen

Vi ville meget gerne indbygge den sigmoide funktion i vores version af Muliers model. Dette er desværre ikke umiddelbart muligt, da de data, vi har benyttet til beregning af den sigmoide funktion, ikke er de samme som Muliers data. Det er nogle andre hunde, der er målt på, og det er derfor nogle anderledes resultater. I Muliers data er den systoliske klokkeetid cirka 0,6s, og i de data vi har benyttet i dette kapitel ligger den mellem 0,3s og 0,5s. Derfor er de to modeller ikke kompatible med hensyn til parameter-værdierne. Vi mener dog, at det vil være muligt at overføre de generelle træk ved de sigmoide funktioner til Muliers model ved at variere de indgående parametre.

4.3.1 Toppunkts-tiden som funktion af slagfrekvensen, $t_p(h)$

Variation af toppunkts-tiden som funktion af slagfrekvensen, $t_p(h)$, har vi indsat i Muliers model som en faktor, der når slagfrekvensen er 60 slag per minut, skal være lig toppunkts-tiden for Muliers fjerde klokkeformede kurve, hvilket i figur 1.1 kan aflæses til $t_p(60) = 0,28$.

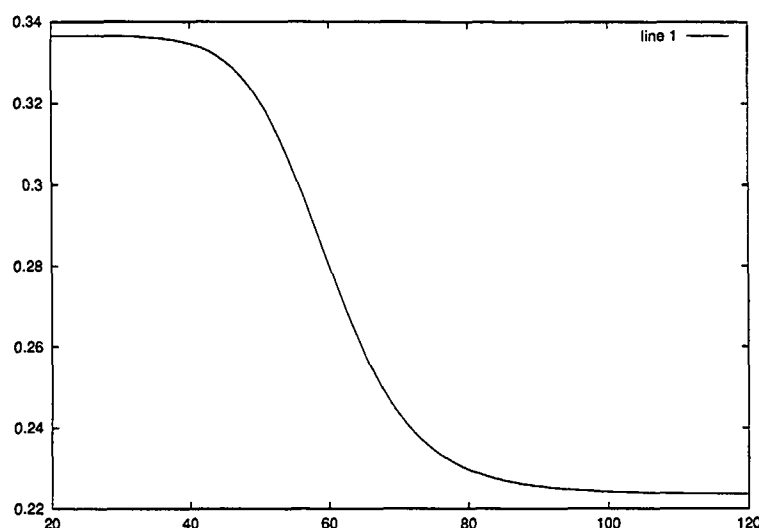
For at få en realistisk spredning på de maksimale og minimale toppunkts-tider har vi antaget, at den har den procentvist samme spredning, som vi fandt i afsnit 4.2.2. De nye minimum og maksimum parameterværdier er angivet i tabel 4.3.

Oprindelig		Normeret		Vores	
Parameter	Værdi	Parameter	Værdi	Parameter	Værdi
$t_{p,min}$	146,6	$t_{n,min}$	0,800	t_{min}	0,224
$t_{p,max}$	221,0	$t_{n,max}$	1,202	t_{max}	0,336

Tabel 4.3 Nye parameterværdier for Hill-funktionen, der benyttes når slagfrekvensen indbygges i hjertefunktionen. Vi benytter de normerede værdier multipliceret med den gennemsnitlige værdi på 0,28, som Mulier har fra sin fjerde klokkeformede kurve på figur 1.1.

Nu mangler vi kun at bestemme to parametre i den tidsafhængige Hill-funktion, θ_t og ν_t . θ_t angiver medianen, som i dette tilfælde er sat til 60 slag per minut, da vi antager, at Muliers observationer er mulige at skalere lige langt op og ned. ν_t har vi endnu ikke fået en ny værdi for, så vi benytter til en start den værdi, vi fik i afsnit 4.2.2.

På figur 4.5 ses den sigmoide Hill-funktion, som vi benytter til skalering af Muliers model.



Figur 4.5 Toppunkts-tiden (ms) som funktion af slagfrekvensen med vores parameterværdier indsat.

4.3.2 Toppunkts-trykket som funktion af slagfrekvensen, $p_p(h)$

Variation af toppunkts-trykket som funktion af slagfrekvensen, $p_p(h)$, har vi indsat i Muliers model som en faktor, der når slagfrekvensen er 60 slag per minut, skal være lig 1 ($p_p(60) = 1$).

Da vi ikke har andre slagfrekvens-data fra Mulier, har vi antaget, at der er den samme procentvise afvigelse på toppunkts-trykket i de to tilfælde. Dermed har det været relativt nemt at finde de nye parameterværdier af minimum og maksimum toppunkts-trykket, da det blot er de relative udslag, vi skal bruge. Disse beregnede værdier har vi kaldt normerede i tabel 4.4.

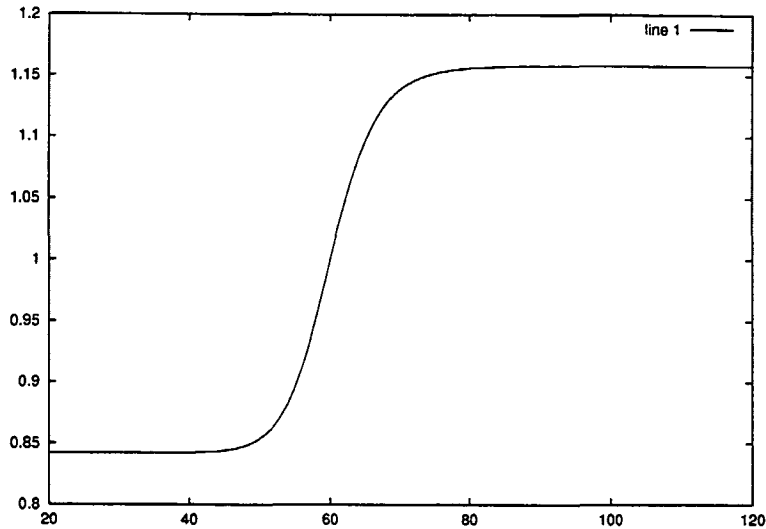
Oprindelig		Normeret	
Parameter	Værdi	Parameter	Værdi
$p_{p,min}$	159,4	$p_{n,min}$	0,842
$p_{p,max}$	219,0	$p_{n,max}$	1,158

Tabel 4.4 Nye parameterværdier for Hill-funktionen, der benyttes når slagfrekvensen indbygges i hjertefunktionen. Vi benytter de normerede værdier i funktionen.

De sidste to parametre er θ_p og ν_p . θ_p angiver medianen, og da vi tror, at Muliers valg af slagfrekvens ligger midt imellem minimum og maksimum toppunkts-tryk, sætter vi $\theta_p = 60$.

Den sidste parameter ν_p bestemmer dels hældningen af den sigmoide funktion og dermed også intervallet, hvori toppunkts-trykket varieres. Denne har vi ladet være det samme, som den var i [43].

Med disse parameterværdier har vi fået den sigmoide Hill-funktion, som er afbildet i figur 4.6.



Figur 4.6 Toppunkts-trykket (mmHg) som funktion af slagfrekvensen med vores parameterværdier indsat.

4.4 Model med slagfrekvens

Vores ventrikeltryksmodel (ligning (3.11)) hvor slagfrekvensen er indbygget, er givet ved

$$p_v(t, V_v, h) = a(V_v - b)^2 + (cV_v - d)p_p(h)p_{s2}(t), \quad (4.3)$$

hvor

$$p_{s2}(t) = \begin{cases} \frac{(t-\alpha)^n(\beta(h)-t)^m}{n^n m^m \left(\frac{\beta(h)-\alpha}{m+n}\right)^{m+n}} & t \in [\alpha; \beta(h)] \\ 0 & \text{ellers} \end{cases} \quad (4.4)$$

hvor $p_p(h)$ ligesom i ligning (4.2) er givet ved

$$p_p(h) = p_{n,min} + \frac{h^{\nu_p}}{h^{\nu_p} + \theta_p^{\nu_p}}(p_{n,max} - p_{n,min}) \quad (4.5)$$

og hvor $\beta(h)$ ligesom i ligning (4.2) er givet ved

$$\beta(h) = \frac{(n+m)t_p(h) - \alpha m}{n} \quad (4.6)$$

hvor $t_p(h)$ ligesom i ligning (4.1) er givet ved

$$t_p(h) = t_{min} + \frac{\theta_t^{\nu_t}}{h^{\nu_t} + \theta_t^{\nu_t}}(t_{max} - t_{min}) \quad (4.7)$$

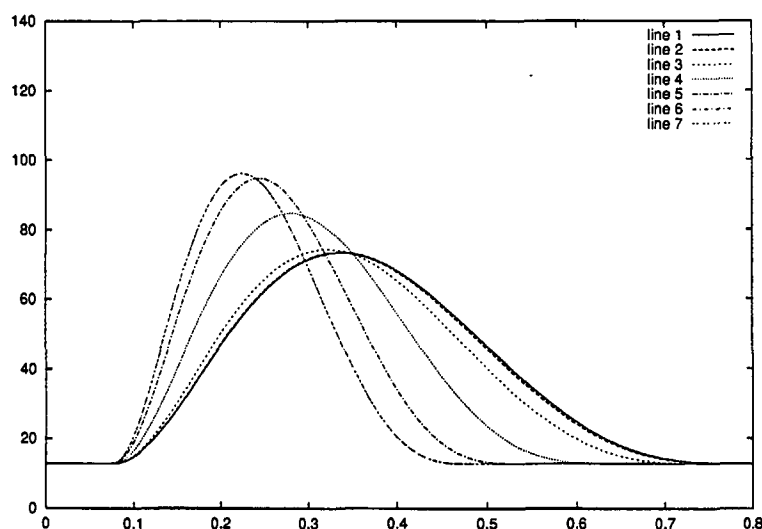
4.5 Fitninger af forskellige slagfrekvenser

Efter nu at have opskrevet modellen, så den kan beskrive forskellige slagfrekvenser, vil vi vise et par plot, der demonstrerer, at modellen virker. De anvendte parameter-værdier er vist i tabel 4.5.

Parametre til klokken		Parametre til slagfrekvensen	
navn	værdi	navn	værdi
a	0,0013	ν_t	9,9
b	1	θ_t	60
c	1,12	ν_p	17,5
d	40	θ_p	60
α	0,0764	t_{min}	0,798
n	2,0502	t_{max}	1,202
m	3,6866	p_{min}	0,842
V	100/125	p_{max}	1,158

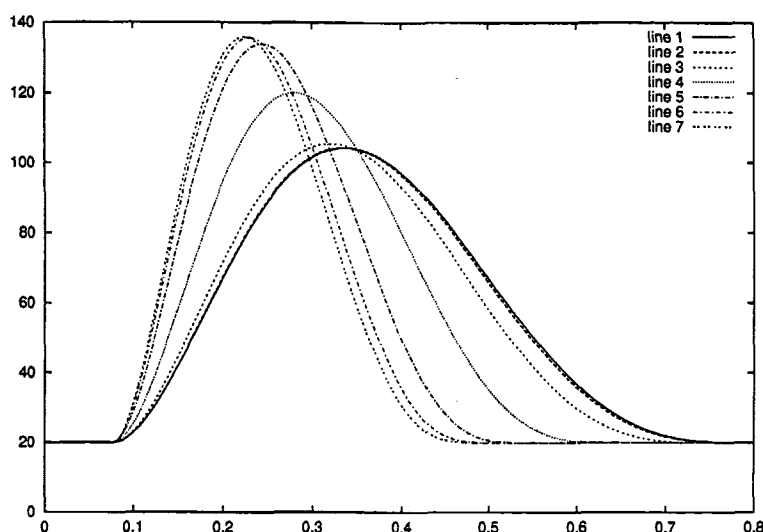
Tabel 4.5 De anvendte parameterværdier for de to plot i figur 4.7 og figur 4.8.

Vi har valgt at plote funktionen for to forskellige volumener, hver med syv forskellige slagfrekvenser. Disse ses på figur 4.7 og figur 4.8. De to figurer har samme skalering på akserne, hvilket gør det lettere at sammenligne dem.



Figur 4.7 Trykket i ventriklen ved syv forskellige slagfrekvenser (linie 1 svarer til 20 slag per minut, linie 2 = 40, linie 3 = 50, linie 4 = 60, linie 5 = 70, linie 6 = 80, linie 7 = 100 og volumenet er 100ml). Kurve 1 og 2 er næsten ens, og det tilsvarende er tilfældet for kurve 6 og 7.

Det ses af figurerne, at der er en sigmoid beskrivelse af toppunkts-tiderne/trykkene. Hermed mener vi at have indbygget slagfrekvensen i hjertefunktionen.



Figur 4.8 Trykket i ventriklen ved syv forskellige slagfrekvenser (linie 1 svarer til 20 slag per minut, linie 2 = 40, linie 3 = 50, linie 4 = 60, linie 5 = 70, linie 6 = 80, linie 7 = 100 og volumenet er 125ml).

4.6 Verificering af modellen

Det er et meget spinkelt datagrundlag vi har for denne udvidelse af modellen. Stort set al information er fra figur 4.1. Derfor ville det være ønskeligt at få verificeret modellen med flere data og derved få fittet nogle bedre parametre. Vi mener dog, at den grundlæggende idé omkring den sigmoide funktion er reel nok, da den bunder i fysiologiske argumenter.

For at få en bedre verificeret model, ville det være nødvendigt med målinger af toppunkts-tid og -tryk til forskellige slagfrekvenser (og volumener). Derved ville der kunne opnås specifikke værdier af parametrene $p_{n,min}$, $p_{n,max}$, t_{min} , t_{max} , θ_p , θ_t , ν_p og ν_t , som alle har en fysiologisk betydning.

Desuden er der en vis usikkerhed i aflæsningen af data fra figur 4.1, især med hensyn til definitionen af hvornår klokketiden slutter (hvor funktionen igen er 'nul'), hvilket nødvendigvis må være et bevidst valg taget af den, der aflæser dataene.

Endelig er det et problem, at de anvendte målinger er foretaget på hunde, hvor visse fysiologiske størrelser er væsentligt anderledes end for mennesker. Eksempelvis er menneskets slagvolumen normalt lavere, hvilket betyder, at de valgte volumener i figurerne 4.7 og 4.8 burde have været lavere (ca. 70ml). Også slagfrekvensen er hos mennesker normalt lavere end for hunde.

Del II

Udpumpning til det cardiovaskulære system

5 Windkesselmodeller

Der findes to typer modeller til beskrivelse af arteriesystemet. Den ene er en *distribueret* model, hvor man vælger at se arteriesystemet som et uendeligt langt elastisk rør med en endelig puls-bølge hastighed, hvormed der menes at puls-bølgen 'vandrer' ud i systemet, og derfor kan have forskellige hastigheder i de forskellige dele af systemet. I systemet ses desuden lokale compliancer, som de væsentligste faktorer for tryk-flow forholdet [42]. Et eksempel på en distribueret model af arteriesystemet findes i M. Olufsens PhD. afhandling [36], hvor trykket i forskellige dele af det kardiovaskulære system beskrives seperat.

Den anden model er *windkesselmodellen*, som er en lumped parameter model, der blev introduceret af O. Frank i 1899 [48]. I denne model ser man arteriesystemet som en beholder med endelige længder og med uendelig puls-bølge hastighed, hvormed der menes, at bølgens hastighed øjeblikkeligt er den samme overalt i systemet. At puls-bølge hastigheden regnes som uendelig kommer af, at det antages, at trykket er det samme gennem alle de lange arterier. I windkesselmodellen er det en global compliance (en midlet størrelse) der har betydning for tryk-flow forholdet.[42]

Forskellen på de to måder at beskrive arteriesystemet på ligger altså dels i, om puls-bølge hastigheden ses som endelig eller uendelig, og dels om man ser på systemet med globale størrelser eller med lokale størrelser. Således kan man ved at diskretisere en distribueret model få et antal windkesselmodeller i serie.

Vi har valgt at benytte windkesselmodellen som model af det arterielle system, da vi ikke er interesserede i, hvad der sker ude i systemet. Vi skal blot bruge en simpel model af det system, som hjertet pumper ud mod, da det er hjertet vi vil beskrive.

Definitionen på en windkesselmodel er:

- En windkesselmodel er en model af en 'elastisk pose'. [26]

Det ses ofte, at denne 'elastiske pose' beskrives ved hjælp af et elektrisk kredsløb, hvor der som minimum indgår en modstand og en kondensator i en parallelforbindelse. Dette kan gøres, fordi der findes en analogi mellem elektriske og hydrauliske kredsløb, hvilket vil blive forklaret nærmere i afsnit 5.1. Hvis der ikke er andre elementer involveret, kaldes det en to-element windkesselmodel. Der findes også både tre og fire-element windkesselmodeller, hvor der indgår henholdsvis tre og fire elektriske elementer (her er det en induktans, der medtages).

Ideen med at benytte en windkesselmodel er, at man ved brug af oplysninger om trykket og flowet, vil kunne sige noget om eksempelvis systemets compliance. Dette kan i bedste fald benyttes til at sige noget om, hvordan systemet vil reagere i andre situationer[27].

Vi vil først beskrive analogierne mellem elektriske og hydrauliske kredsløb, før vi ser nærmere på den windkesselmodel, der ligger til grund for vores windkessel- og cv-model.

5.1 Elektriske/hydrauliske analogier

Inden vi ser på analogier inden for begreberne og inden analogierne benyttes til at beskrive de fysiske love, skal vi lige minde om, at analogierne kun gælder, fordi blodet regnes som usammentrykkeligt og som en newtonsk¹ væske. Når væsker ikke regnes for usammentrykkelige og newtonske, er der flere andre ting, der gør sig gældende end dem, vi her beskriver. Ikke-newtonske væsker opfører sig forskelligt og er ikke så forståede som newtonske væsker. Dette skyldes blandt andet, at det er langt mere komplicerede ligninger, der skal til for at beskrive ikke-newtonske væsker. Når vi antager at blod er Newtonsk, er det ikke en grov approksimationen. Antagelsen er da også almindeligt anerkendt [1]. Blods sammentrykkelighed er angivet i afsnit B.1.

5.1.1 Elektriske/hydrauliske analoge begreber

Når vi kan snakke om analogier mellem elektriske og hydrauliske begreber skyldes det, at man kan opstille de samme ligninger mellem de forskellige begrebsvariable i de enkelte systemer, og at der er en forståelsesmæssig sammenlignelighed.

I tabel 5.1 ses en skematisk fremstilling af de forskellige analogier, samt de symboler, der normalt benyttes inden for de forskellige fagområder.

hydraulisk begreb	elektrisk begreb
tryk p	U spænding
impedans R	R modstand
volume V	Q ladning
flow F	I strømstyrke
compliance C	C kapacitans
inertans L	L induktans

Tabel 5.1 I tabellen ses de forskellige analogier mellem begreber fra hydraulikken og fra elektricitetslæren.

Dette afsnit skal ikke forklare, hvorfor denne analogi findes, men blot at gøre læseren opmærksom på, at den er der, så læseren i afsnit 5.1.2 er parat til at benytte analogierne til at oversætte de fysiske love til hydrauliske love.

Strømstyrke $\sim$ flow

I fysikken er strømstyrke defineret som

$$I = \frac{dQ}{dt}$$

¹En newtonsk væske er en væske hvorom det gælder, at shear stress (gnidning) er proportional med hastigheds-gradienten; $\tau = \mu dv/dt$. [1].

det vil sige den ladningsmængde dQ , der gennemløber et kasse-element i et tidsrum dt . Strømstyrke svarer i hydraulikken til at flowet, F , og ladningen svarer til volumenet, V . Ved at indsætte disse hydrauliske begreber fås sammenhængen:

$$F = \frac{dV}{dt} \quad (5.1)$$

Dette er også let at se, idet et flow ind og ud af et kasse-element må medføre en ændring af volumenet. Hvis der eksempelvis er løbet mere ind end ud, vil der have været et effektivt flow (under forudsætning af, at omgivelserne ikke har ændret sig). Begrebsmæssigt kan man se parallellen i, at strømstyrke er en mængde (ladning), der løber, og flow er en mængde (et væskevolumen), der løber.

Spænding $\sim$ tryk

Ligesom strømstyrke er spænding et af grundbegreberne, som danner grundlag for definitioner af andre begreber. Spændingsforskel symboliseres oftest ved et U , og svarer i hydraulikken til trykforskellen p i en væske.

Kapacitans $\sim$ compliance

Desuden findes kapacitansen, C , defineret ud fra ladningen, Q , og spændingsforskellen, U . Hvis denne ligning differentieres, fås kapacitansen istedet som funktion af strømstyrken, hvis definitionen på strømstyrke benyttes. Dette er ønskeligt, da vi ønsker at se på kapacitansen som funktion af henholdsvis U og I . Derved fås for kapacitorer:

$$\begin{aligned} Q &= CU \\ \Downarrow \\ I &= \frac{dQ}{dt} = C \frac{dU}{dt} = C\dot{U} \end{aligned}$$

Ved at benytte analogierne i tabel 5.1 fås:

$$F = C\dot{p} \quad (5.2)$$

Denne ligning siger, at flowet, F , er afhængigt af trykforskellen, $\dot{p}$, og compliancen, C , som er det inverse af elastancen og derfor angiver rørets elasticitet [13]. Dette kan man også overbevise sig om relativt let, da en stor trykændring nødvendigvis medfører et ændret flow, og da elasticiteten af røret også har indflydelse. Jo stivere røret er, jo mindre væske vil kunne oplagres i røret under et øget tryk. En mere detaljeret udledning ses i Rideout [44].

Induktans $\sim$ inertans

Induktansen som funktion af U og I er i et elektrisk kredsløb givet ved:

$$U = L \frac{d^2 Q}{dt^2} = L \frac{dI}{dt} = L \dot{I}$$

Dette svarer ifølge tabel 5.1 til:

$$p = L \dot{F}$$

I hydraulikken betyder inertansen det samme som væskens inertti – det vil sige massens træghed overfor acceleration [13]. Inertansen tillader, at der kommer en faseforskydning mellem tryk og flow, idet blodet får mulighed for at accelerere istedet for at det momentant får en given hastighed [27]. Ved en given trykforskel vil en høj inertans (svær at sætte igang) give et lille flow og omvendt vil en lille inertans (let ved at komme igang) give et stort flow.

5.1.2 Elektriske/hydrauliske analoge love/sammenhænge

I mange hundrede år har man kendt til de love, der beskriver elektriske kredsløb, og da man senere har fundet analogien mellem elektriske og hydrauliske kredsløb, er det muligt at beskrive hydraulikken ved brug af elektriske kredsløb. Derfor har vi også valgt at tage udgangspunkt i fysikkens love for elektriske kredsløb, for at forklare de hydrauliske sammenhænge.

Ohms lov

Fra fysikken kendes Ohms lov, som siger at spændingsforskellen er lig modstanden gange strømstyrken. Ohms lov benytter vi på den Ohm'ske modstand R :

$$\Delta U = RI$$

I hydraulikken er det ensbetydende med, at

$$\Delta p = RF \tag{5.3}$$

Dette betyder, at for en given trykforskel vil en større modstand medføre et mindre flow. Dette gælder kun ved laminar strømning.

Kirchhoffs to love

Kirchhoff har beskrevet to love, der siger noget om elektriske kredsløb.

- **Kirchhoffs første lov:** Summen af alle strømme, der går til et knudepunkt, er lig summen af de strømme, der forlader knudepunktet [35].

Det som Kirchhoffs første lov fortæller er, at der ikke forsvinder strøm. Hvis en ledning deler sig i to, vil strømmen også dele sig i to dele, som sædvanligvis ikke er lige store.

Kirchhoffs første lov kan for et system i et knudepunkt skrives som:

$$\sum_0^n I_n = 0$$

hvor strømmene regnes med fortegn. Strømstyrke svarer til flow i hydraulikken (se tabel 5.1). Derved fås for hydraulikken;

$$\sum_0^n F_n = 0 \quad (5.4)$$

Kirchhoffs første lov siger altså, at der ikke forsvinder noget flow – hvilket er forventet, hvis det ydre system ikke ændrer sig. Den væske, der løber ind til et punkt løber også ud fordelt over de forskellige udgange og indgange.

- **Kirchhoffs anden lov:** I en lukket elektrisk kreds vil summen af alle elektromotoriske kræfter, ϵ (spændingskilderne) og summen af alle de potentielle ændringer, U , over modstande eller andre kredsløbselementer være lig nul[35].

Dette kan matematisk skrives som:

$$\sum_{0, kreds}^n U_n + \sum_{0, kreds}^n \epsilon_n = 0$$

I hydraulikken svarer dette til, at trykændringen i et kredsløb er lig nul. Dette er også logisk, da man ikke kan forestille sig et punkt, hvori der er to forskellige tryk.

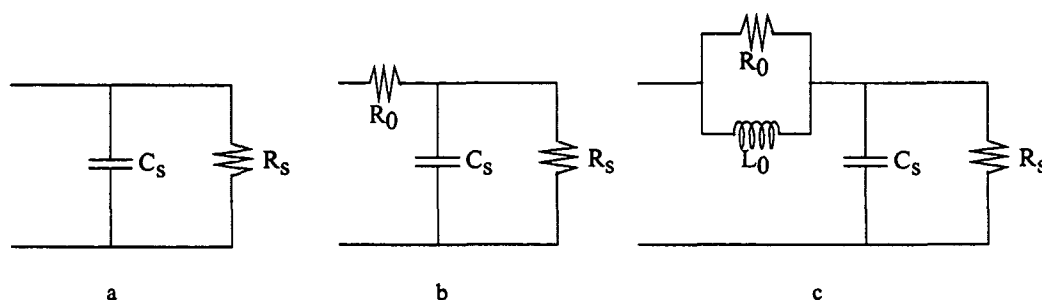
I elektricitetslæren gælder det, at ledningerne regnes som modstandsfrige, således at der ikke er noget spændingsfald over disse. Dette gøres da modstanden i disse er relativt meget mindre end modstanden i de forskellige elementer. Det svarer i hydraulikken til, at der ikke regnes med noget tryktab, når en væske løber uhindret gennem et rør eller lignende. Dette er selvfølgelig en approksimation, men den kan laves, hvis man forestiller sig at samle modstanden gennem kredsløbet ét sted og lade resten af systemet være gnidningsfrit.

Dioder

En diode i et fysisk kredsløb fungerer som en kontakt, der sørger for at strømmen kun kan løbe den ene vej. Dioden i sig selv har ingen indre modstand. I hydraulikken kan dette beskrives ved en klap, der åbner og lukker for en væskestrøm.

5.2 To-, tre- og fire-element windkesselmodeller

Der findes både to-, tre- og fire-element windkesselmodeller. Som beskrevet indledningsvis var det O. Frank der i 1899 først fandt på at beskrive det perifære arteriesystem med en to-element windkesselmodel (se figur 5.1.a). Ved hjælp af denne model fik man indsigt i forskellige veners betydning for opfyldning af hjertet, samt idéer til hvordan man på forskellige måder kunne estimere compliancen. Der var dog flere problemer med to-element windkesselmodellen, idet den ikke var god til at efterligne systemets input impedans. Desuden fik man urealistiske aorta-tryk kurver, fordi blodmassen øjeblikkeligt har en hastighed, og ikke langsomt accelereres op til den opnåede hastighed, som man ser det i virkeligheden [48].



Figur 5.1 a) En to-element windkesselmodel som beskrevet af Frank. b) En tre element windkesselmodel som beskrevet af Westerhof m.fl. c) en fire-element windkesselmodel som beskrevet af Stergiopulos m.fl. [48]

I 1971 introducerede Westerhof m.fl. en tre-element windkesselmodel, hvor det ekstra element var en karakteristisk aorta-impedans sat i serie med den oprindelige windkesselmodel (se figur 5.1.b). Denne tre-element windkesselmodel var i stand til at producere realistiske data for tryk og flow, dog kun med parametre der adskiller sig fra vaskulære estimerede betingelser. Til trods for dette, er det idag den mest accepterede måde at beskrive arteriesystemet på. [48]

Der findes også eksempler på fire-element windkesselmodeller, blandt andet i artiklerne [28] og [48]. Her er der sat en inertans i parallellforbindelse med den karakteristiske aorta-impedans (se figur 5.1.c). Herved fås en statistisk bedre model i form af bedre resultater af aorta-flow og -tryk, hvilket man også må forvente når man isætter et ekstra element (da modellen bliver mere fleksibel) [28]. I begge artikler gælder det til gengæld, at det ikke har nogen større betydning for parameterestimererne, idet de er stort set uforandrede. Parameterværdierne er i de to artikler meget forskellige, men der er ingen af dem, der ligger tættere på de virkelige estimerede værdier, end andre [28]. Da vi gerne vil have så simpel en model som muligt for bedre at kunne forklare de enkelte parametre fysiologisk, vælger vi derfor tre-element windkesselmodellen.

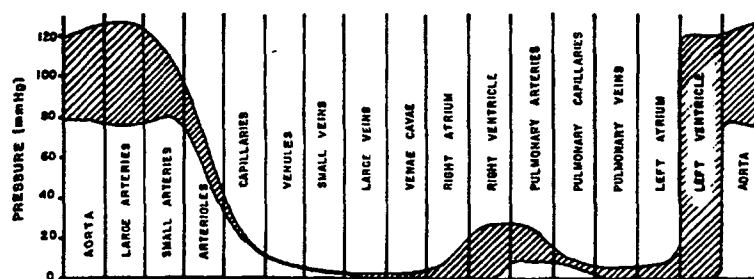
Det helt store problem ved at modellere det kardiovaskulære system gennem en hel hjerte-cyklus er den diskontinuitet, der kommer på grund af aortaklappen [8]. Dette problem løses i flere tilfælde ved at dele cyklussen op i flere faser (se f.eks. [17], [18]). For at beskrive den samlede cyklus bliver man derved nødt til at sikre sig en vis kontinuitet i de punkter, hvor de forskellige faser mødes. Andre vælger i modsætning til dette kun at modellere en del af hjerte-cyklussen.

Af dette afsnit kan det virke meningsløst at snakke om forskellige tre-element windkesselmodeller, idet de er ganske veldefinerede. Når vi alligevel snakker om forskellige tre-element windkesselmodeller refererer det til, hvordan resten af det kardiovaskulære system beskrives, og hvordan ligningerne fremstilles.

5.2.1 Windkesselmodeller, arterielle kredsløb og elektriske kredsløb

Da det nu er vist, at der findes analogier mellem hydrauliske og elektriske kredsløbs begreber og love, vil vi se hvorledes dette kan bruges til at lave en windkesselmodel af det arterielle system.

Trykket i det arterielle system varierer alt efter hvor i kroppen man ser. På figur 5.2 ses trykvariationerne i det kardiovaskulære system beskrevet meget detaljeret, hvilket kan bruges til at beskrive systemet med en distribueret model.



Figur 5.2 Trykvariationer i det kardiovaskulære system [34].

Det ses også, at man overordnet kan se fire trykvariationsperioder i systemet; 1) Trykvariationen er konstant imellem 80-120 mmHg i venstre ventrikel og ud til de små arterioler, 2) herefter falder det næsten lineært til 0 mmHg i de små vener, 3) og forbliver næsten nul, indtil det 4) hurtigt stiger inde i venstre atrium og ventrikel.

Det er kun selve det arterielle system, der modelleres ved en windkesselmodel, det vil sige systemet fra blodet har forladt venstre ventrikel til det kommer ind i højre ventrikel. Denne del af systemet er beskrevet ved de første tre punkter. Windkesselmodellen skal derfor beskrive, hvordan trykket fra at være konstant falder til at være nul. Da windkesselmodellen samtidig er en model af en elastisk pose, indeholder den også en beholder i systemet, der kan opbevare blodet.

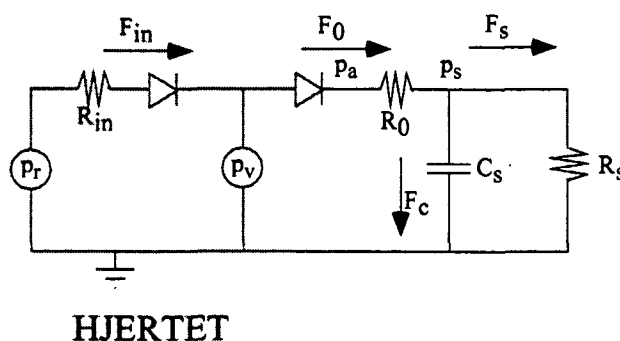
Den simpleste måde at beskrive dette på elektrisk ses i figur 5.1.a., hvor der er en kondensator og en modstand i parallelforbindelse – hvilket netop er en to-element windkessel model. Ved at udvide modellen til en tre-element windkessel opnås også mulighed for beskrivelse af et tryktab i aorta og de store arterier, hvilket kan virke overflødigt, når man ser på figur 5.2. Ved at se på disse trykvariationer i systemet

kan det ses, hvorfor det arterielle system kan beskrives ved brug af en windkessel model.

Vi vil nu gå over til at se på en windkesselmodel opstillet af Michael Danielsen, da den er opbygget til at kunne benytte Muliers hjertefunktion, og derfor ligger til grund for vores windkesselmodel.

5.3 Danielsens tre-element windkesselmodel

Danielsen benytter en tre-element windkesselmodel til at beskrive det arterielle system med, og den er dannet ud fra Rideouts windkesselmodel [44], hvor den er ændret til netop at kunne indbygge Muliers hjertefunktion². Danielsens windkesselmodel ses på figur 5.3. R_0 beskriver impedansen i aorta, som skyldes den gnidning, der er mellem blodet og væggen af aorta, almindeligt trykfald mv. R_s er det arterielle systems modstand, der skyldes gnidningen i systemet mv. På grund af R_s falder trykket til et referencetryk, som kan sættes til 0, hvilket er symboliseret ved jordforbindelsen. C_s er systemets compliance ('blod-beholder'). Tilsammen udgør R_0 , R_s og C_s selve windkesselmodellen.



Figur 5.3 Danielsens tre-element windkesselmodel, som beskriver blodkredsløbet. Kredsen længst til venstre beskriver hjertet, mens det resterende beskriver blodets strømning gennem resten af det arterielle system.

For at kunne beskrive resten af det cardiovaskulære system, er hjertet også beskrevet. I beskrivelsen af hjertet findes to trykgeneratorer P_r og $P_v(t, V_v)$. $P_v(V_v, t)$ er den trykgenerator, der trykker blodet ud i aorta og derfra ud til hele systemet, når trykket inde i ventriklen er større end det er i aorta. På grund af hjerteklappen mellem ventriklen og aorta – beskrevet ved dioden – kan blodet ikke løbe den anden vej, når trykket i aorta bliver større end det er i ventriklen. I modellen ses bort fra højre ventrikel og lungekredsløbet. Dette har ingen betydning hvis vi indfører en trykgenerator, der svarer til fyldningstrykket, som sørger for, at venstre ventrikel fyldes op med blod igen. Desuden findes i hjerteboksen en indre modstand, R_{in} , som blandt andet skyldes, at der er en gnidningsmodstand når blodet strømmer ind i ventriklen. Dioden i hjertet symboliserer den hjerteklap, som sikrer at strømmen af blodet kun kan løbe den ene vej.

²I Rideouts model er der istedet for spændingskilden p_v indsat en variabel compliance, som gør det muligt at oplagre blod i hjertekammeret.

På figuren (5.3) er der også angivet de flow, der findes forskellige steder i systemet. Til at beskrive denne meget simple model af arteriesystemet og resten af det kardiovaskulære system har Danielsen angivet to differentiaalligninger og en formel for trykket i aorta. Dem vil vi udlede ved hjælp af de analoge begreber og love vi beskrev i afsnit 5.1

5.3.1 Systemets ligninger

Systemet, som Danielsen beskriver, ses på figur 5.3. De tre differentiaalligninger, han benytter til beskrivelsen, vil vi udlede nedenfor.

Den perifære trykændring

Ved udledningen af den perifære trykændring, tages udgangspunkt i Kirchhoffs første lov i den hydrauliske version (ligning (5.4)). Hvis man står i et af de to knudepunkter uden for hjertet, haves følgende:

$$F_0 = F_s + F_c$$

De første to flow findes ved hjælp af Ohms lov (ligning 5.3);

$$\begin{aligned} F_0 &= \frac{P_v - P_s}{R_0} \\ \text{og} \\ F_s &= \frac{P_s}{R_s} \end{aligned}$$

Flowet over compliancen findes ved hjælp af ligning (5.2)

$$F_c = C_s \dot{P}_s$$

Ved at indsætte disse tre flowligninger i Kirchhoffs første lov og regne lidt, fås:

$$\dot{P}_s = -\frac{R_s + R_0}{R_0 R_s C_s} P_s + \frac{1}{R_0 C_s} P_v(t, V_v) \quad (5.5)$$

Dette er netop den ligning, som Danielsen benytter til beskrivelsen af den perifære trykændring. Ligningen gælder dog kun når aortaklappen er åben.

Flowet i ventriklen

Flowet ud af ventriklen, F_v , er lig volumenændringen af hjertet og findes ud fra Ohms lov brugt over modstanden R_0 givet ved:

$$F_v = \frac{dV_v}{dt} = \frac{1}{R_0} P_s - \frac{1}{R_0} P_v(t, V_v) = -F_0 \quad (5.6)$$

Ligningen gælder kun, når klappen er åben.

Trykket ved aortaklappen når klappen er åben

Trykket ved aortaklappen findes direkte fra ligning (5.6), hvor det blot er benyttet, at $P_v = P_a$, hvilket naturligvis gælder, når klappen er åben;

$$P_a = P_s - R_0 F_v \quad (5.7)$$

5.3.2 Kritik af Danielsens ligninger

Det ville have været rart, hvis Danielsen havde gjort opmærksom på, hvorfor han har valgt de ligninger han har til beskrivelse af systemet, samt hvad deres gyldighedsområde er. Det vil sige defineret hvornår de forskellige ligninger er gældende og indbygget klapperne.

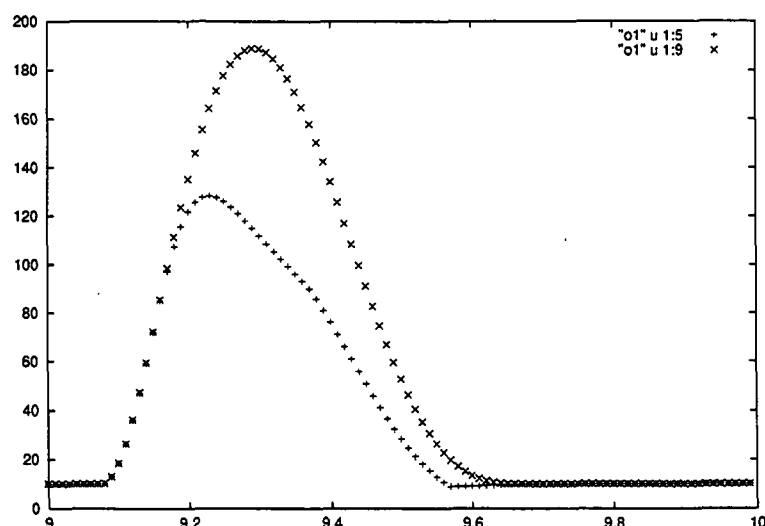
Det beskrives ikke, at han kun beskæftiger sig med en del af det system, som hans figur angiver; hjertes indre ikke er inkorporeret i ligningerne.

Årsagen kan være, at det er en gængs notation for ingeniører, og Danielsen er uddannet ingeniør. Vi mener dog at det letter forståelsen, hvis det angives, hvornår de forskellige ligninger er gældende og hvilke man skal bruge til sin beskrivelse, men det kan også skyldes, at vi ikke er vant til at læse den notation, som Danielsen benytter.

I kapitel 6 vil vi med udgangspunkt i Danielsens ligninger opskrive de ligninger, vi har benyttet i det kardiovaskulære system.

6 Den cardiovaskulære model

Vi vil i dette kapitel koble en simpel windkesselmodel (som beskrevet i afsnit 5.3) på den isovolumetriske ventrikulære hjertefunktion (som beskrevet i afsnit 3.4). Denne sammenkobling danner en cardiovaskulær model, hvor hjertet får lov at pumpe ud mod det arterielle system.



Figur 6.1 Trykket i ventriklen (mmHg) som funktion af tiden (s) ved henholdsvis isovolumetrisk (x) kontraktion og almindelig udpumpning (+) til det arterielle system. Kurvepunkterne er opnået ved henholdsvis den cardiovaskulære model og den isovolumetriske ventrikeltryksmodel.

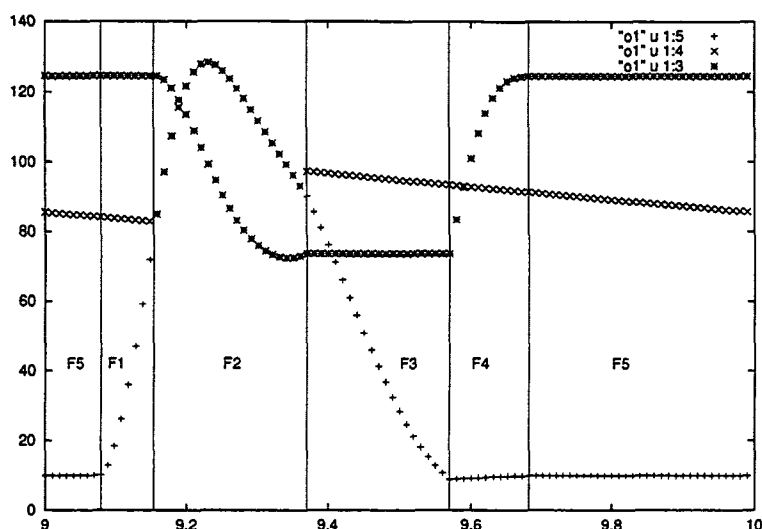
Forskellen på et isovolumetrisk og almindeligt hjerte ses på figur 6.1. Det ses, at trykket i det isovolumetriske hjerte i store dele af den systoliske periode er højere end for det almindelige hjerte. Dette er som forventet, da trykket inde i hjertet begynder at falde, når hjerteklappen åbnes, og blodet strømmer ud.

Det ses også i den sidste del af den systoliske periode, at trykket i det almindelige hjerte ligger under dets normale diastoliske niveau. Det skyldes, at hjertet i denne periode har et mindre volumen, idet der er en del blod, der er strømmet ud. Når volumenet er mindre, er det diastoliske tryk også mindre.

Når et almindeligt hjerte trækker sig sammen, øges trykket i venstre ventrikel, og når dette tryk overstiger trykket i aorta, åbnes hjerteklappen og blodet strømmer ud. Når trykket inde i hjertet bliver mindre end i aorta lukkes hjerteklappen igen, og blodstrømmen ud af hjertet stopper. En beskrivelse af hjertets cyklus kan derfor opdeles i flere faser, som vi vil beskrive nærmere nedenfor.

6.1 Hjertets fem faser

En hjertecyklus kan opdeles i fem faser; isovolumetrisk kontraktion, udpumpning, isovolumetrisk relaxation, fyldningsfase og afslapningsfase. De fem faser kan ses på figur 6.2, som illustrerer henholdsvis trykket i ventriklen og i aorta, samt volumenet i ventriklen.



Figur 6.2 Trykket (mmHg) som funktion af tiden (s) målt i ventriklen, +, og i aorta, ×, og volumenet (ml) målt i ventriklen, *. Første fase (F1) er den isovolumetriske kontraktion, anden fase (F2) er udpumpningsfasen, tredje fase (F3) er isovolumetrisk relaxation, fjerde fase (F4) er fyldningsfasen og femte fase (F5) er afslapningsfasen.

Vi vil beskrive de fem faser hver for sig. En mere fysiologisk beskrivelse af faserne findes i afsnit B.3. Til hver af beskrivelserne opskriver vi to differentially ligninger af henholdsvis trykændringen i systemet $\frac{dP_s}{dt}$ og volumenændringen af ventriklen, $\frac{dV}{dt}$. Sammen med den isovolumetriske trykmodel for hjertets venstre ventrikel, $P_v(t, V_v, h)$, er disse ligninger tilstrækkelige til at beskrive hele systemet.

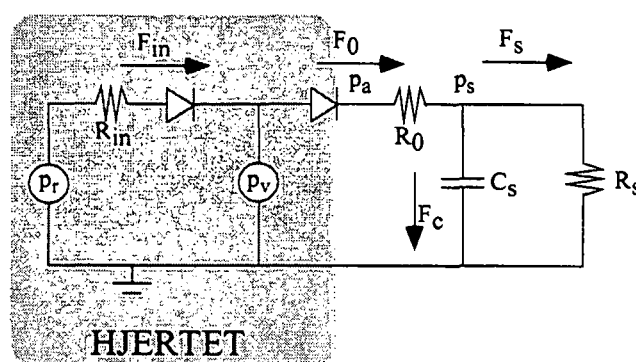
Ligningerne for blodkredsløbet tager udgangspunkt i Danielsens ligningssystem, som er beskrevet i afsnit 5.3. For at gøre det lettere at huske, hvad de enkelte parametre er, har vi indsat figur 5.3 af Danielsens system igen. Den ses i figur 6.3.

6.1.1 Isovolumetrisk kontraktion

Den isovolumetriske kontraktion begynder, når hjerteklapperne er lukkede og hjertet bliver aktiveret. Da ventriklen er en lukket beholder, medfører dette, at trykket i ventriklen, $P_v(t, V_v, h)$, stiger, mens volumenet forbliver konstant. Dette ses på figur 6.2 i den første fase (F1).

Differentially ligningerne, der beskriver isovolumetrisk kontraktion, er:

$$\frac{dP_s}{dt} = \frac{-P_s}{R_s C_s} \quad (6.1)$$



Figur 6.3 Danielsens tre-element windkessel model, som beskriver blodkredsløbet. Kredsen længst til venstre beskriver hjertet, mens det resterende beskriver blodets strømning gennem det arterielle system.

$$\frac{dV}{dt} = 0 \quad (6.2)$$

I ligning (6.1) ses det, at trykændringen i systemet kun afhænger af systemets ydre parametre. Dette skyldes, at hjerteklappen er lukket, og det ydre system således er et isoleret system. Endvidere gælder det, at trykket i aorta er lig trykket i systemet, $P_a = P_s$, da der ikke er noget flow gennem aorta-modstanden R_0 , og derved ikke noget tryktab.

Selvom der ikke løber nogen strøm gennem aorta, er der alligevel en strøm gennem det arterielle system, da der er oplagret blod i systemet. På figur 6.3 er det compliancen, der angiver denne oplagring, hvilket kan forstås fysiologisk, ved at compliancen er det inverse af elastancen, som netop angiver, at systemet har en vis elasticitet (arterierne er ikke stive, men elastiske rør).

Ligning (6.2) beskriver volumenet i hjertet og derved også blodstrømmen ud og ind af hjertet. Denne størrelse er nul, idet begge hjerteklapper er lukkede, og der derved ikke er nogen strøm hverken ind eller ud af hjertet.

6.1.2 Udpumpning

Når trykket i ventriklen, $P_v(t, V_v, h)$, overstiger trykket i aorta, P_a , åbnes hjerteklappen på grund af trykforskelle henover den, hvorved blodet får mulighed for at strømme ud af hjertet. Da der nu er et flow ud af ventriklen, bliver hjertets volumen mindre. Samtidig følges trykket i ventriklen og trykket i aorta ad, da der på grund af den åbne hjerteklap ikke er nogen modstand mellem disse. Dette kaldes udpumpningsfasen, og den ses på figur 6.2 i den anden fase (F2).

Differentialligningerne, der beskriver udpumpningen, er:

$$\frac{dP_s}{dt} = \frac{F_0 - P_s/R_s}{C_s} \quad (6.3)$$

$$\frac{dV}{dt} = -F_0 \quad (6.4)$$

hvor

$$F_0 = \frac{P_v(t, V_v, h) - P_s}{R_0} \quad (6.5)$$

Flowet ud af hjertet er bestemt dels af trykket i arterierne og dels af trykket i hjertet – jo større forskel der er, des større flow. Desuden er aortaimpedansen af betydning, idet den angiver modstanden mellem de to målesteder – jo større modstand, des mindre flow (se ligning (6.5)).

Volumenændringen af hjertet skyldes netop, at der er et flow ud af hjertet, og de to størrelser er lig hinanden, da der ikke løber blod ud andre steder (se ligning (6.4)).

Trykændringen i systemet ses i ligning (6.4). Denne afhænger af flowet, da aortaklappen er åben. Trykændringen stiger, jo større flowet er ud af hjertet, da der er mere blod, der kommer ud i systemet. Modsat virker systemets øjeblikkelige tryk – jo højere systemets tryk er, des mindre bliver den relative ændring af trykket. Modstanden i arterierne, R_s , og compliancen, C_s , har også betydning. Når modstanden i arterierne stiger, vil der ikke kunne løbe så meget blod ud i arterierne, og trykændringen bliver derved større. Compliancen virker modsat, idet en større compliance svarer til en mindre elasticitet. Der kan altså oplagres mindre blod i systemet, og derved bliver trykændringen større.

I den sidste del af udpumpningsfasen falder trykket inde i ventriklen, hvilket skyldes, at hjertets muskler begynder at slappe af.

På volumenkurven ses det desuden, at der er et lille tilbageflow i det tidsrum, hvor klappen lukker, hvilket skyldes, at der er lidt turbulens på grund af klappernes bevægelse. Dette modelleres ved, at der er en lille empirisk ændring af, hvornår klappen lukker. Klappen lukker, når $P_v > P_s - F_{tf} R_0$, således at der kommer et lille tidsrum, hvor $P_s > P_v$, og der derfor er en periode, hvor der løber blod tilbage i ventriklen (se nærmere beskrivelse i afsnit 6.2).

6.1.3 Isovolumetrisk relaxation

Når trykket i ventriklen falder til under det tryk, der er i aorta, lukkes hjerteklappen igen, og derved bliver hjertets volumen konstant. Trykket i hjertet falder til minimum, da det ikke indeholder særligt meget blod, og aortatrykket falder eksponentielt i takt med, at blodet forsvinder ud i systemet. Dette kaldes isovolumetrisk relaxation, og ses på figur 6.2 i den tredje fase (F3).

Differentialligningerne, der beskriver isovolumetrisk relaxation, er de samme som for isovolumetrisk kontraktion, idet der ikke i ligningerne indgår en beskrivelse af trykstigning og trykfald i ventriklen:

$$\frac{dP_s}{dt} = \frac{-P_s}{R_s C_s} \quad (6.6)$$

$$\frac{dV}{dt} = 0 \quad (6.7)$$

Forskellen på isovolumetrisk kontraktion og relaxation er, at trykket inde i ventriklen nu er aftagende i stedet for voksende. Dette skyldes, at hjertets muskler slapper mere og mere af, og trykket i hjertet derfor er aftagende.

6.1.4 Fyldningsfasen

Når trykket i atrium, P_r , overstiger trykket i ventriklen, bliver den mitrale klap åbnet, hvorved ventriklen fyldes op igen på grund af trykforskellen mellem ventriklen og atrium. Volumenet i ventriklen stiger, men trykket forbliver stort set konstant, indtil hjertet igen trækker sig sammen i det næste hjerteslag. Denne fase kaldes fyldningsfasen, og ses på figur 6.2 i den fjerde fase (F4).

Differentialligningerne, der beskriver fyldningsfasen, er:

$$\frac{dP_s}{dt} = \frac{-P_s}{R_s C_s} \quad (6.8)$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{P_r - P_v(t, V_v)}{R_{in}} \quad (6.9)$$

Ligesom ved isovolumetrisk kontraktion er klappen ud til aorta lukket, hvilket gør, at det er den samme ligning for trykændringen (ligning (6.8)), der beskriver trykændringen i det perifære system. Til gengæld ses det, at der alligevel er en volumenændring inde i ventriklen (ligning (6.9)). Denne volumenændring er bestemt af forskellen mellem fyldningstrykket og ventrikeltrykket. Jo større forskellen er, jo hurtigere løber blodet ind i ventriklen, og jo større bliver volumenændringen. Der er også en modstand på grund af gnidningsmodstanden mellem blodet og hjertervæggene, og den beskrives ved størrelsen R_{in} .

6.1.5 Afslapningsfasen

Når hjertet er fyldt op, lukkes den mitrale klap. Begge klapper er nu lukket og hjertet er i sin diastoliske fase. Dette kalder vi for hjertets afslappede fase (F5).

Differentialligningerne, der beskriver kredsløbet i afslapningsfasen, er de samme som ved isovolumetrisk kontraktion:

$$\frac{dP_s}{dt} = \frac{-P_s}{R_s C_s} \quad (6.10)$$

$$\frac{dV}{dt} = 0 \quad (6.11)$$

Forskellen mellem isovolumetrisk kontraktion og afslapningsfasen er, at der ikke er nogen trykstigning inde i hjertet, da dette er helt afslappet.

6.2 Numerisk løsning af cardiovaskulære model

Vi har valgt at benytte en standard 4. ordens Runge-Kutta metode med variabelt tidsskridt til løsning af den cardiovaskulære model.

Det besværlige i at foretage en numerisk løsning af modellen er, at hver fase beskrives ved forskellige differentiaalligninger, og overgangen mellem faserne er afhængige af løsningen. I beregningen af løsningen til det næste tidsskridt, udregnes et vægtet gennemsnit af højresiden af differentiaalligningssystemet for forskellige små tidsskridt i forhold til den nuværende tid. Når algoritmen foretager denne fremregning forventes det, at differentiaalligningerne ikke ændres.

I den Runge-Kutte implementering, vi benytter i vores program, angives en tidsskridt-størrelse for, hvor ofte man ønsker løsningen af differentiaalligningerne. Mellem to af disse tidsskridt bruger differentiaalligningsløseren variable tidsskridt. For hvert af de faste tidsskridt er det muligt at lave modifikationer til løsningen eller ændre på ligningssystemet, da den ikke her er midt i en fremregning. Dette benytter vi til at teste og eventuelt ændre fasen 100 gange i sekundet, samt til udregninger af flow ud af hjertet, F , trykket i aorta, P_a , trykket i ventriklen, P_v , for aktuelle tidspunkter og volumener.

Følgende kriterier bruges til at fastlægge den aktuelle fase:

- Hvis $P_v(t, V_v, h) > P_s - F_{tf}R_0$:
Vi er i udpumpningsfasen (F2). Hjerteklappen er åben. Trykket i aorta er bestemt af trykket i ventriklen, $P_a = P_v(t, V_v, h)$, og flowet ud af hjertet er givet ved $F_0 = (P_v(t, V_v, h) - P_s)/R_0$. Den empiriske faktor i udtrykket $(-F_{tf}R_0)$ er anbragt for at beskrive, at der i slutningen af udpumpningsfasen er et lille tilbageflow.
- Ellers:
Hjerteklappen er lukket. Trykket i aorta er lig med P_s , da der ikke er noget flow. Yderligere gælder:
 - Hvis $P_v(t, V_v, h) < P_r$:
Fyldningsfasen (F4), blodet strømmer ind i hjertet, da påfyldningstrykket, P_r , er større end trykket i ventriklen.
 - Hvis $P_v(t, V_v, h) > P_r$:
Isovolumetrisk kontraktion (F1), relaxation (F3) eller afslapning (F5). Begge klapper er lukkede.

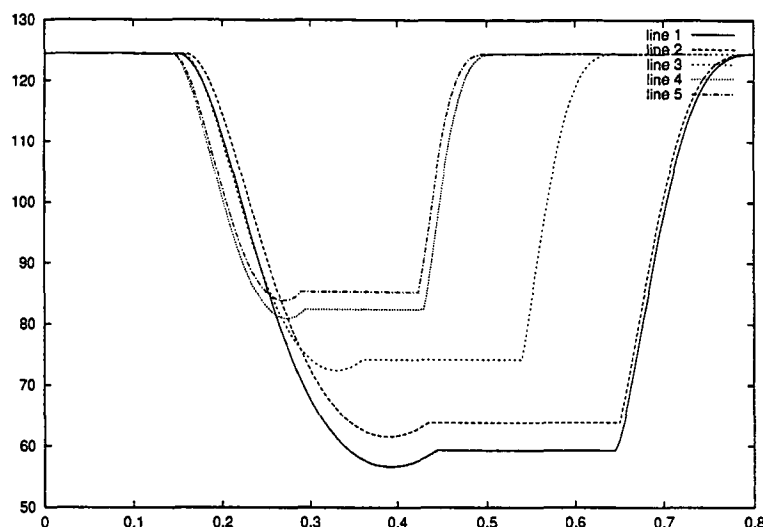
Som det ses, er der matematisk set kun tre forskellige faser, selvom der er fire muligheder af åbne og lukkede klapper. Det skyldes, at der ikke fysiologisk findes en fase, hvor hjertet både fyldes op og pumper ud. Sagt med andre ord, $P_r > P_s$ eksisterer ikke.

6.3 Ændring af slagfrekvens

Vi har benyttet vores isovolumetriske hjertemodell med forskellige slagfrekvenser i den cardiovaskulære model, for at se hvilken indflydelse slagfrekvensen har på henholdsvis volumenet i ventriklen, trykket i ventriklen, trykket i aorta, og flowet ud af ventriklen.

6.3.1 Volumenet i ventriklen

Vi har på figur 6.4 lavet et plot af volumenet i ventriklen ved forskellige slagfrekvenser.



Figur 6.4 Volumenet i ventriklen ved forskellige slagfrekvenser. Volumenet er målt i ml og tiden er målt i s. Linie 1 svarer til en slagfrekvens på 30, linie 2 er 40, linie 3 er 60, linie 4 er 80 og linie 5 er 90.

Der er ikke noget overraskende i figuren, idet de forskellige plot tilnærmelsesvist er ligedannede bortset fra, at der flyder et større volumen ud, når slagfrekvensen er mindre. Dette passer med, at der er behov for en vis mængde blod i systemet, og set over et større tidsinterval er denne mængde næsten konstant.

Det er interessant, at volumenet falder med noget, der ligner den samme rate i starten af udpumpningsfasen. Det tyder på, at den hastighed, som blodet løber ud af ventriklen med, er uafhængig af antallet af slag. Blodet løber ud med den samme hastighed.

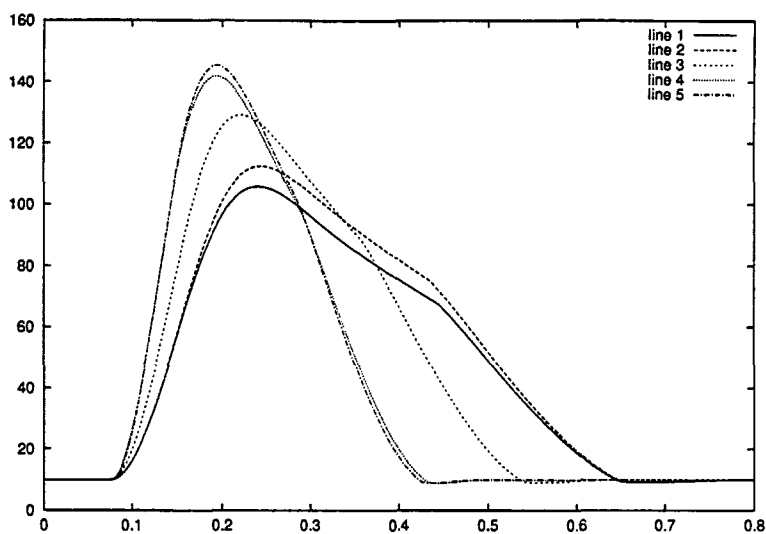
6.3.2 Trykket i ventriklen

Ventrikel-trykket som funktion af tiden til forskellige slagfrekvenser ses på figur 6.5.

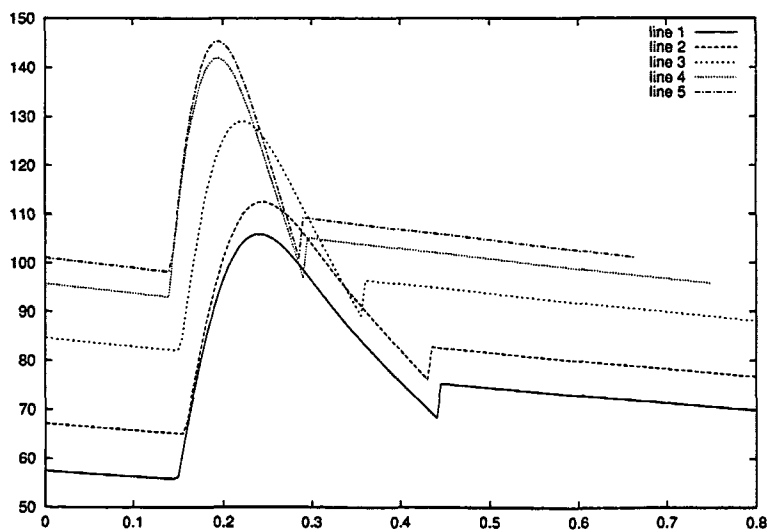
Som det ses, er der et knæk på alle kurver, hvor hjertets tryk bliver mindre end aortatrykket, og hjerteklapperne lukker. Det ses også, at der er en tendens til, at trykkurven ved de mindste slagfrekvenser knækker mere markant, end ved de høje slagfrekvenser. Dette skyldes, at trykkurverne følger en isovolumetrisk kurve, når hjertet lukker, hvis hældninger tilnærmelsesvis er ens, idet hjertets sammentrækning foregår i næsten samme tempo.

6.3.3 Trykket i aorta

Aorta-trykket som funktion af tiden til forskellige slagfrekvenser ses på figur 6.6.



Figur 6.5 Trykket i ventriklen ved forskellige slagfrekvenser. Trykket måles i mmHg og tiden måles i s. Linie 1 svarer til en slagfrekvens på 30, linie 2 er 40, linie 3 er 60, linie 4 er 80 og linie 5 er 90.



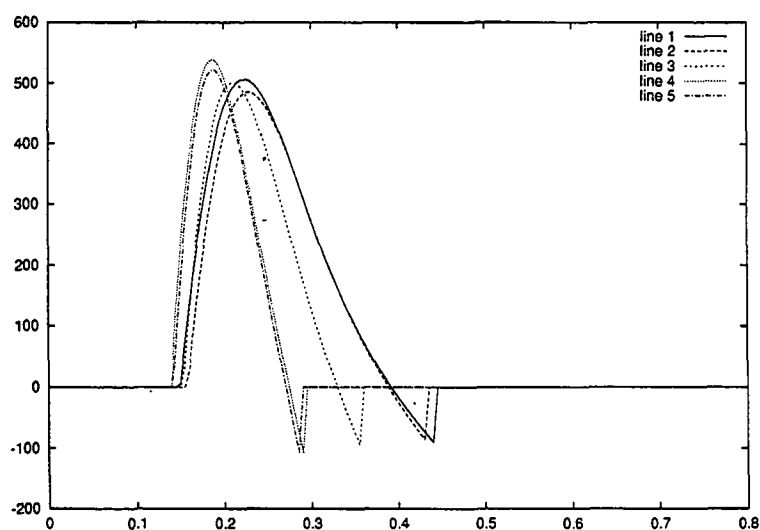
Figur 6.6 Trykket i aorta ved forskellige slagfrekvenser. Trykket måles i mmHg og tiden måles i s. Linie 1 svarer til en slagfrekvens på 30, linie 2 er 40, linie 3 er 60, linie 4 er 80 og linie 5 er 90.

Som det ses på figuren, er trykket i aorta generelt mindre, jo mindre slagfrekvensen er. Dette skyldes, at jo længere tid, der går, des mere falder trykket ude i systemet. Jo højere slagfrekvensen er, jo stejlere bliver trykprofilen for aorta også. Dette passer med, at flowet ud af hjertet er mere eksplosivt, når der er mange slag – ellers kommer der ikke tilnærmelsesvis den samme mængde ud. Når flowet ud er større, bliver trykændringen i aorta også større.

På figuren ses det også, at trykket i aorta, lige før hjerteklappen åbner, er afhængigt af slagfrekvensen. Jo højere slagfrekvensen er, des højere er trykket også. Dette skyldes, at der, når slagfrekvensen falder, bliver længere tid mellem de enkelte hjerteslag, og derved også længere tid hvor flowet i systemet er uafhængigt af hjertet. Dette bliver derfor lavere.

6.3.4 Flowet ud af ventriklen

Flowet ud af ventriklen som funktion af tiden til forskellige slagfrekvenser ses på figur 6.7.



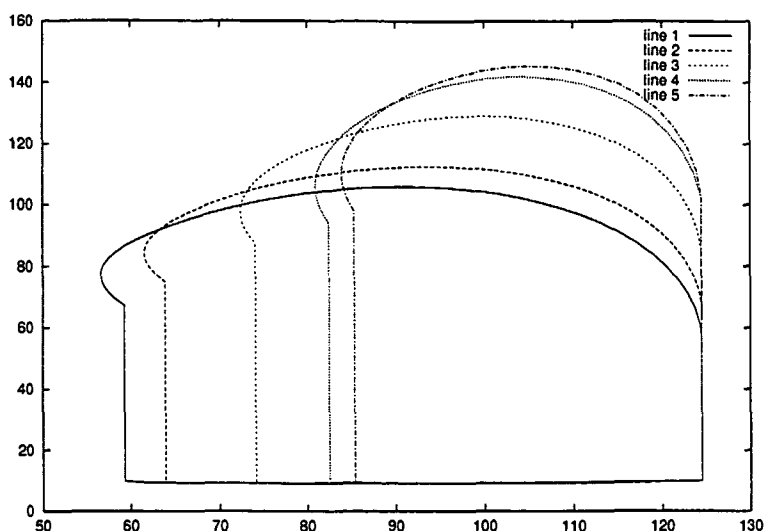
Figur 6.7 Flowet ud af ventriklen ved forskellige slagfrekvenser. Flowet måles i ml/s og tiden måles i s. Linie 1 svarer til en slagfrekvens på 30, linie 2 er 40, linie 3 er 60, linie 4 er 80 og linie 5 er 90.

På figuren ses det, at flowet ud af ventriklen til at starte med ikke er særligt afhængigt af slagfrekvensen. Til gengæld er der stor variation i, hvor lang tid flowet varer, hvilket passer med at hjertet er længere åbent, når slagfrekvensen er mindre.

6.3.5 Trykket som funktion af volumenet

Inden for hjertemodellering og hjerteanalyse er det normalt at have et $P-V$ -diagram, idet mange oplysninger kan aflæses direkte af grafen. På figur 6.8 ses et plot af trykket som funktion af volumenet ved forskellige slagfrekvenser.

Et loop svarer til et hjerteslag, hvor den nederste rette linie svarer til hjertets fyldning, den højre lodrette linie svarer til den isovolumetriske kontraktion, den buede



Figur 6.8 P-V-diagram for forskellige slagfrekvenser målt i mmHg og ml. Linie 1 svarer til en slagfrekvens på 30, linie 2 er 40, linie 3 er 60, linie 4 er 80 og linie 5 er 90.

øverste linie svarer til udpumpningsfasen og den venstre lodrette streg svarer til afslapningsfasen. På figuren ses det tydeligt, at der er et lille tilbageflow i forbindelse med at hjerteklappen lukker (bulen øverst til venstre).

På figuren kan diastolen ses som den nederste linie – der hvor trykket er konstant. Det ses, at trykket har den samme diastoliske værdi for alle slagfrekvenserne.

Arbejdet, der udføres af hjertet ved hvert hjerteslag, svarer til arealet af et loop. Det ses, at der ikke er den store forskel i det arbejde, som hjertet må udføre ved store og små slagfrekvenser.

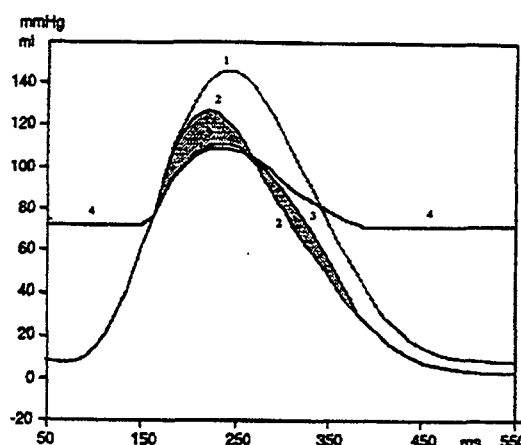
6.4 Kritik af vores cardiovaskulære model

Modellen indfanger de væsentlige træk, som kendes fra standard-målingen af tryk- og flow-kurver, idet kurverne overordnet har den samme form som målt. Der er dog to begreber, som det kunne være interessant at få indbygget i modellen; udpumpnings-effekten og muskelstyrke ved forskellige slagfrekvenser.

6.4.1 Udpumpnings-effekt

Hvis man sammenligner det målte tryk med et tryk beregnet ud fra en almindelig hjertemodel, ses det, at der er en forskel. I starten af systolen er det beregnede tryk større end det målte, og i slutningen af systolen er det mindre. Dette ses illustreret på figur 6.9, som er fra Danielsen PhD. (en modificering af en tilsvarende figur i Muliers PhD) og ikke er vores egne data [12]. Det kaldes udpumpnings-effekten, og den vil vi efterfølgende beskrive kort.

Udpumpnings-effekten er en fælles betegnelse for begge de skraverede felter på figur 6.9.



Figur 6.9 Udpumpnings-effekten som den ser ud, når Muliers funktion plottes sammen med de målte data. Kurve 1 angiver trykket ved isovolumetrisk kontraktion. Kurve 2 angiver den ved Muliers model beregnede tryk profil og kurve 3 angiver den eksperimentelt målte. De grå arealer er således forskellen mellem det eksperimentelt målte tryk og det, der er beregnet ved Muliers funktion. [12, p. 29]

En del mener, at effekten skyldes, at der, når hjertet trækker sig sammen og efterfølgende slapper af, er en variabel compliance i systemet [11]. Dette betyder, at hjertet til forskellige tider er mere eller mindre elastisk. Da denne sammenhæng ikke er kendt, er den heller ikke mulig at indbygge i de eksisterende hjertemodeller.

Den del af udpumpnings-effekten, der ses i starten af systolen tilskrives deaktivering. Deaktivering kan på muskelplan relateres til Hills kraft-hastigheds relation (se afsnit 1.1.2), som siger, at kontraktionskraften bliver mindre, jo større hastigheden af musklens sammentrækning er. På hjertekammerplan er det lig en reduktion af det ventrikulære tryk. Deaktiveringen kan ses på figur 6.9, netop hvor volumenet falder, fordi hjerteklappen har åbnet sig (det ventrikulære tryk er lig aortatrykket). [12, 11]

Den del af udpumpnings-effekten, der ses i slutningen af systolen, tilskrives hyperaktivering, og kan måske være relateret til, at der er nogle krydsbroer mellem de tykke og tynde filament, der påkobles igen [11].

Danielsens modellering af udpumpnings-effekten

Som beskrevet indledningsvis ville det være interessant i vores modellering at indbygge udpumpnings-effekten. Vi mener ikke, at det vil være så svært, idet Danielsen allerede har modelleret udpumpnings-effekten ved at lade konstanten c fra Muliers/vores model (ligning (4.3)), være en parameter, der bestemmes af henholdsvis det slut-diastoliske tryk og det aktuelle tryk i ventriklen.

$$c(x) = c - \bar{c}(x), \quad x = \frac{V_{ed}}{V_v}$$

hvor V_{ed} er det slut-diastoliske tryk og

$$\bar{c}(x) = \gamma \left[\frac{1}{(1 + e^{\beta_1(1-x)})(1 + e^{\beta_2(1-x)})} - \frac{1}{4} \right]$$

hvor γ er en parameter, der repræsenterer styrken af udpumpnings-effekten, mens β_1 og β_2 er rater af effekten. Under isovolumetrisk kontraktion er $\bar{c}(x) = 0$ idet $x = 1$. [12]

Ved at lave denne udvidelse er det lykkedes Danielsen at få nogle trykprofiler, der passer bedre overens med de eksperimentelle data.

Alternative modelleringer af udpumpnings-effekten

Danielsens model af udpumpnings-effekten er indbygget gennem hjertets trykgenerator, $P_v(t, V_v, h)$. Et andet forslag er at lade P_v afhænge af flowet ud af hjertet. Denne idé skyldes, at det netop er i de faser, hvor der er et flow ind eller ud af hjertet, at der er en udpumpnings-effekt. Ved denne udvidelse tages der udgangspunkt i Hills ligning (se afsnit 1.1.2), hvor der netop kan fremkomme et udtryk for flowet, når man går fra muskelniveau til ventrikelniveau. Dette har vi desværre ikke nået at undersøge nærmere.

6.4.2 Muskelstyrke ved forskellige slagfrekvenser

Når hjertets slagfrekvens øges skyldes det, at kroppen har behov for en større mængde blod per tid. Derfor slår hjertet oftere, men det gælder også at musklerne 'bliver stærkere', og kontraktionen derfor bliver hurtigere. Hvor meget stærkere kontraktionen bliver i et almindeligt pumpende hjerte kan være svært at sige, da man mener, at fænomenet er mindre tydeligt i isolerede hjerter, som man jo oftest måler på. [14]

Det gælder også, at elastancen ($E = \frac{dP}{dV}$) bliver større når slagfrekvensen øges. Dette passer godt overens med, at musklerne er blevet stærkere, idet trykket stiger relativt mere end volumenet. [14]

Denne mekanisme kunne det også være interessant at få indbygget i vores slagfrekvensmodel. Hvis dette gøres, vil det betyde, at trykkurverne for ventriklen bliver stejle, når slagfrekvensen øges.

Del III

Afslutning

7 Matematiske modeller og modellering

Inden for de fleste naturvidenskabelige fag eksisterer der et ønske om at kunne beskrive naturlige fænomener matematisk for at kunne forstå og i bedste fald også forudsige hændelser. En god model er en model, der gør det muligt at få en forståelse for sammenhænge i et givent virkelighedsområde. Danielsen skriver om sin hjertemodel [12];

'The first goal of our research is to obtain a better theoretical understanding of the physiological mechanisms involved in the interaction between the left ventricle and the receiving arterial system.'

Der findes imidlertid problemer ved modellering af naturlige fænomener, idet teorien for virkelighedsområdets faktorer og disses samspil ikke er kendt i tilstrækkelig grad til at det er muligt at opstille en dækkende model. Modellen er en *opfattelse* af virkeligheden, som man håber på er repræsentativ. Derved er det ofte nødvendigt at fundere modellen på en række antagelser og tilnærmelser. Det er derfor vigtigt at gøre sig klart, hvad modellen skal kunne vise og hvad man iøvrigt vil opnå ved at lave en model.

Det er interessant, at historien er fuld af eksempler på teorier og modeller, der blev verificeret af eksperimentelle data, som senere har vist sig ikke at være rigtige (at jorden er flad, at molekyler er de mindste byggesten, at menneskets intelligens findes i hjertet, mv.). Det har altså vist sig, at data til en vis grænse kan fordrejes, så de viser det, der ønskes. Det betyder, at modeller bør vurderes kritisk. Det må undersøges, hvad det er for en slags model, hvad dens gyldighedsområde er, hvad modelbyggeren vil vise, og ikke mindst om modellen kan verificeres med en række repræsentative data.

7.1 Forskellige typer af matematiske modeller

Der findes mange forskellige kriterier, modeller kan inddeles efter, og vi vil beskrive nogle af dem her. Der kan skelnes mellem deres detaljeringsgrad og om de er bygget op på teorier eller ud fra eksperimenter - om de er teoribaserede eller empiribaserede. Der kan også skelnes mellem lumpede modeller og distribuerede modeller, hvilket vi har set lidt på i kapitel 5.

7.1.1 Simple og detaljerede modeller

En simpel model er en skitserende beskrivelse af virkeligheden og indeholder ofte få, men væsentlige, parametre. Den indfanger kun få men samtidig meget karakteristiske træk ved det virkelighedsområdet, der modelleres. En simpel model kan give

kvalitative oplysninger [9]. Simple modeller vil være velegnede, hvis der ønskes et overblik over, hvilke dele af virkeligheden, der forårsager bestemte fænomener. Som et eksempel på en nyttig simpel model kan nævnes et landkort. Hvis en person skal fra København til Barcelona er det en fordel med et kort, der kun viser hovedvejene i Europa. Et detaljeret kort, hvor alle småveje er indtegnet, vil derimod gøre aflæsningen af de nødvendige oplysninger sværere.

En detaljeret model er omvendt en model, der forsøger at indfange så mange træk ved virkelighedsområdet, som muligt. Dette betyder, at de ofte – men ikke altid – indeholder mange parametre. En detaljeret model kan give kvantitative oplysninger [9]. Ved denne type model er det ofte vanskeligt at afgøre, hvilken betydning de enkelte parametre har, blandt andet fordi der ofte er mange. Trods dette er de detaljerede modeller gode, hvis der skal beskrives noget meget konkret ved virkelighedsområdet.

7.1.2 Teoribaserede og empiribaserede modeller

En teoribaseret model er en model, der er opstillet på baggrund af gængse og accepterede teorier. Disse kan oftest kontrolleres såvel teoretisk som empirisk [23]. Teoribaserede modeller er velegnede til forudsigelse af forhold, man ikke har indflydelse på, da disse forhold netop er bestemt af den teoribygning, der benyttes. Et eksempel er en model af planeternes bevægelse, som bygger på Newtons gravitationslov. Modellen kan verificeres eksperimentelt og teoretisk.

En empiribaseret model er en model, der bygger på eksperimentelle data og ikke indeholder teoribygninger. Modellen kan reproducere eksperimentelle data, men giver ikke noget bud på hvorfor [23]. Det vil sige, at modellen ikke bidrager til den eksisterende viden på det givne område. Empiribaserede modeller er derfor nyttige, hvis det ikke er interessant, hvorfor resultaterne ser ud som de gør, eller hvis dette ikke er muligt af afgøre dette. Et eksempel er en model af nedbørsmængden på Sjælland. Der eksisterer empiriske data for, hvor tit og hvor meget det regner, men det kan alligevel ikke beskrive, hvorfor det regner så tit og så meget eller forudsiges, hvornår det næste gang regner. Et andet eksempel kunne være en 'blackbox-model' af et elektrisk system, hvor det blot er interessant, hvilken spænding og strømstyrke, der kommer ud af kassen, og ikke hvilke elementer, der indgår eller hvorfor spænding og strømstyrke ændres.

7.1.3 Lumpede og distribuerede modeller

'Lumped' er engelsk og betyder noget i stil med 'sammensyet'. En lumped model er en model, hvor der kendes flere teorier om dele af det, der ønskes beskrevet, og disse dele kombineres ved brug af empiriske beskrivelser af andre dele af systemet. Model-opstilleren har derfor gjort sig nogle teoretiske tanker, men ønsker ikke en rent teoretisk beskrivelse, da denne let bliver for kompliceret til det problem, der ønskes løst. Et eksempel på en lumped model er M. Brøns' modellering af en kompressor [7]. Her modelleres kompressoren ved en kasse, hvor alle størrelser, der indgår i beregningerne, er midlede. Flow ind og ud midles, de kræfter, der virker, regnes som en nettokraft, gnidning er beregnet som en midlet størrelse mellem stress og strain mv. Modellen er opstillet, så de enkelte indgående størrelser kan forklares rent fysisk,

selvom de ikke findes specifikt i systemet da de enten er midlet eller er summeret over flere forskellige størrelser.

Den distribuerede model er omvendt en model, hvor rumlige detaljer gerne er beskrevet teoretisk, da der ønskes en beskrivelse i alle punkter af systemet. Et eksempel på en distribueret model er en detaljeret beskrivelse af arteriesystemet, hvor ønsket er at kende trykket alle steder i arterierne, og der derfor medtages en detaljeret beskrivelse af det fysiologiske system.

Lumpede og distribuerede modeller er ofte begreber, der benyttes inden for hydraulik, hvor forskellen ligger i, at de distribuerede modeller indeholder rummelige aspekter af virkelighedsområdet. Dette gøres netop for at kunne beskrive systemet detaljeret alle steder i systemet. Endvidere fremkommer lumpede modeller ofte ved opstilling af analoge elektriske kredsløbsmodeller.

7.2 Valg af parametre

En del af modelleringsprocessen består i at afgøre, hvor mange og hvilke parametre der skal indgå i modellen, og denne del af processen er uafhængig af hvilken type model, der anvendes. Generelt gælder det, at jo flere parametre man medtager, jo mere komplicerede bliver de funktionsforskrifter, der udgør modellen, og dermed bliver de enkelte parameters betydning mere uigennemskuelig. Til gengæld vil modellen også være mere fleksibel således forstået, at den lettere bringes til at stemme overens med de data, der benyttes til verificering af modellen. Som Lambermont siger det [27];

‘Antallet af parametre gør modellen mere statistisk sikker, men gør den også sværere at forklare fysiologisk.’

Hvis der ønskes en model, der kan *forklare* fænomener, er det oftest ønskeligt med så få parametre som muligt. Dette gør, at parametrene betydning lettere kan forklares, men i flere tilfælde betyder det også, at modellens gyldigheds-område mindskes. Hvis der kan findes en model med få indgående parametre, der beskriver virkeligheden godt, er det derfor muligt at opstille en f.eks. fysiologisk beskrivelse af systemet. Hvis en model omvendt bygges ud fra den formodning, at jo flere parametre modellen medtager, desto bedre bliver resultatet, så bliver det svært gennemskueligt, hvilken indflydelse parametrene har [3].

Antallet af parametre er derfor meget væsentligt, ligesom det er vigtigt at gøre sig klart, om parametrene skal have en reel betydning (i vores tilfælde fysiologisk).

Hvis en teoribaseret model opstilles, har de forskellige parametre allerede fået tildelt en fysisk betydning ved den måde, de indgår i modellen på. For den empirisk baserede model er det lige omvendt, at alle de indgående parametre ikke nødvendigvis har nogen fysisk betydning - hvilket oftest heller ikke er ønsket med modellen.

I de andre typer modellen kan der indgå et ønske om at parametrene skal have en betydning. Dette er ofte svært, hvis modellen er fittet til data inden de enkelte parametre gives betydning. I dette tilfælde ser man ofte, at en parameter der f.eks. har stor indflydelse tillægges hele den fysiologiske betydning, mens der i virkeligheden er flere indgående parametre. Aller bedst er det derfor, hvis man har parametre der

alene er betydende for dele af modellen der kan forklares fysiologisk. Generelt bør det også overvejes, om parametrene skal være målelige eller ej.

7.3 Verificering af modeller

Når man har opstillet en model, er det i de fleste tilfælde et ønske at få den verificeret vha. eksperimentelle data. Det er ikke altid muligt med overvejende teoribaserede modeller, da disse kan bygge på teori, som det med den tilgængelige teknologi endnu ikke er muligt at undersøge. I flere medicinske tilfælde er det etiske årsager der gør det umuligt at lave eksperimenter, og derved få verificeret modellen direkte. Man må f.eks. ikke lave eksperimenter på et menneskes hjerte, når mennesket endnu er i live, og derfor benytter man istedet dyr, og forsøger derudfra at drage de nødvendige sammenhænge.

For de modeller det er muligt at undersøge eksperimentelt, ligger en væsentlig del af opgaven i at "bevise" modellens gyldighed. Her er det vigtigt at det fremgår tydeligt, hvornår den er gyldig. Hvis dette ikke er præciseret, kan det være svært at eftervise at modellen virker, idet man kan lave eksperimenter, som er uden for modellens gyldighedsområde.

Det kan også være at forskellige forsøgsopstillinger giver forskellige resultater, fordi der er nogen andre faktorer end dem man har med i sin model, som har betydning. Hvis man får lavet forskellige forsøgsopstillinger der viser noget forskelligt, er der en god grund til nærmere undersøge, da man allerede på baggrund af den ændrede forsøgsopstilling, vil have en idé om hvilke parametre, der har indflydelse for de opnåede resultater.

7.4 Vurdering af modeller

Når man har lavet en matematisk model af virkeligheden, er det på sin plads at lave en vurdering af modellen, som først og fremmest skal afgøre om modellen har været tilfredsstillende i forhold til det man oprindeligt ønskede sig. En modelvurdering kan f.eks. omfatte følgende fem punkter;

1. Vurdering af modellens evne til at afspejle virkelighedsområdets måde at fungere på (reproducere data)
2. En vurdering af modellens evne til at forudsige data for virkelighedsområdet før disse eksisterer (forudsige data)
3. En vurdering af modellens evne til at beskrive årsager og virkningssammenhænge (forklare fænomener)
4. Vurdering af parametrene med hensyn til antal og betydning
5. Vurdering af modellens kvaliteter i forhold til det formål modellen skal opfylde, og dermed selve modelleringsprocessen

Ad 1) Hvis der allerede findes eksperimentelle data, er det let at se om modellen har været i stand til at reproducere disse, og dermed vurdere modellen på den baggrund. Ofte gælder det dog, at modellen netop er bygget op på baggrund af eksisterende data, således at modellen i princippet altid vil kunne reproducere disse data. Hvis man derimod har sammensat flere forskellige eksperimentelt verificerede modeller, ligger der selvfølgelig en del vurdering af modellens evne til at beskrive om denne sammenhæng også passer overens med de oprindelige data.

Ad 2) Hvis modellen er i stand til at reproducere data, kan det være interessant at se om den også er i stand til at forudsige data. Derved vil man i mange tilfælde mene, at det er en god model, specielt fordi den beskriver noget der oprindeligt var uden for dens gyldighedsområde!

Ad 3) Alt efter hvad det er for en type model, kan der ligge en del vurdering i hvordan modellen er i stand til at beskrive og forklare de indgående sammenhænge og fænomener teoretisk. Vi mener at der er stor forskel på dette punkt og punkt 2, idet man sagtens kan forestille sig en model der er god til at forudsige data uden at kunne forklare hvorfor. I fysiologien er dette punkt oftest et af de mest væsentlige, idet man ikke altid kan lave forsøg der direkte viser det ønskede, og derfor ønsker at finde teoretiske sammenhænge der beskriver systemet, så man efterfølgende kan forstå mekanismerne.

Ad 4) En del af modelvurderingen ligger også i om man har fået det ønskede antal parametre, og om de er tillagt en fysiologisk betydning - hvis dette altså var et oprindeligt ønske. Hvis man kan finde en model der beskriver det samme fænomen lige god, men med færre parametre, vil denne i al almindelighed være bedre. Det er ligesom i lineær algebra, at det kan være fordi flere af parametrene er afhængige af hinanden. Her skræller man alt den overflødige information fra, ved først at beregne rangen!

Ad 5) Til slut må man vurdere om modellen opfylder de krav man stillede til den, dvs. om den kan reproducere data, forudsige data, forklare data, forklare parametre, om detaljeringsgraden er som den ønskedes, osv. Derved kan man se om selve modelleringsprocessen har været tilfredsstillende.

Vi gør opmærksom på, at der kan være mange flere måder at vurdere modeller på, men vi har taget dem, der virker mest relevante for vores matematiske model.

Diskussion

Dette afsnit har til formål at diskutere de resultater vi har opnået, med henblik på i en senere konklusion at svare på vores problemformulering. Vi har valgt at dele diskussionen op i to dele; en generel modeldiskussion og en diskussion af vores specifikke resultater i forhold til de målsætninger vi havde sat os fra starten.

Model-diskussion

Der indgår flere forskellige typer af modeller i opbygningen af vores ventrikeltryksmodel og kardiovaskulære model. Dette kan ses i lyset af, at modellen som helhed er sammensat af flere delmodeller. Vi vil i det følgende diskutere de enkelte delmodeller i lyset af de i kapitel 7 beskrevne forhold, man bør forholde sig til, dvs. hvilken modeltype det er, modellens parametre, verificering og vurdering af modellen.

Muliers model

Muliers model af hjertefunktionen er overordnet en meget enkel og fænomenologisk opbygget model. Den beskriver trykket ved tre uafhængige elementer - det diastoliske tryk, det volumenafhængige systoliske tryk og det tidsafhængige systoliske tryk. Hver af de tre dele beskriver Mulier ved lumpede modeller, idet han har lavet forsøg, der viser sammenhængen, og derefter har fittet til disse data for at finde den bedste funktion (model). En del af argumentationen ved udvælgelsen af den bedste model går på, om parametrene kan tillægges en fysiologisk betydning, hvilket netop tyder på, at modelbyggeren har gjort sig nogle teoretiske overvejelser om modellen.

Et af Muliers formål er, at kunne forklare alle de indgående parametre fysiologisk, så de kan kaldes fysiologisk bestemte. Han får stillet modellen op og angivet hvilken fysiologisk betydning, de forskellige parametre har, men i de fleste tilfælde er det ikke fysiologiske størrelser, der er målelige. Her mener vi f.eks. attachment og detachment tidskonstanterne t_C og t_R , som er rateparametre for henholdsvis krydsbroernes til- og frakobling, samt α som er en overordnet rate for disse processer. For at kunne bestemme disse parametre, skal der laves forsøg, som klokkefunktionen kan fittes til (tryk som funktion af tid ved isovolumetrisk kontraktion). Derved kan de enkelte parametres værdier findes. Dog kan man ikke normalt finde de specifikke værdier på et levende individ, da man ikke kan lave forsøg ved konstant ventrikel-volumen uden at sætte "propper" i hjertet.

Parameteren a er relateret til det diastoliske tryk-volumen forhold, c er et udtryk for den kontraktile tilstand. Disse er også parametre, der ikke er direkte målelige, idet det også her er nødvendigt til at lave flere forsøg og plote de derved fremkomne data, for at kunne se hvad parametrene er. b er i en vis forstand et udtryk for

hjerterets størrelse, idet det angiver ved hvilket volumen, at fyldningstrykket er nul. Parameteren d angiver trykket, når volumenet i ventriklen er nul. Den har altså en fysiologisk betydning, men ikke en fysiologisk mening, idet det aldrig sker.

Der er kun de to tidsparametre t_p og t_h som er direkte målelige, og t_h (som angiver klokkefunktionens slutværdi) bruger Mulier ikke som en variabel, men en konstant, idet han ikke varierer slagfrekvensen. Desuden er han i sin model ikke i stand til at ændre på toppunkts-tiden, t_p , idet han antager at den er konstant ved de forskellige volumener (hvilket det på figur 1.1 eller figur 1.14 er tydeligt at se, at den ikke er).

Vi synes det er interessant, at Mulier gør så meget ud af at kalde parametrene fysiologisk bestemte. Han skriver det så overbevisende, at det tog os lang tid at gennemskue, at de ikke er så fysiologisk interessante, som det først lød til, idet flere af dem ikke er målelige og flere af dem er tillagt en betydning, som de i følge modellen ikke er alene om at bestemme. Det er f.eks. ikke τ_C og τ_R , der alene bestemmer hældningen af klokkekurven.

Det er en del af modelleringsprocessen at Mulier har verificeret sin model, idet en del af modelleringen netop har været at finde den bedste funktionsbeskrivelse af givne data. Der er dog flere ting, der gør det svært ud fra hans Ph.D., at se præcist, hvor godt modellen beskriver hans data;

- Mulier har kun benyttet en del af sine data til at fitte sine trykkurver med, og det er muligt, at de valgte data ikke er repræsentative. Med dette menes, at han på figur 1.14 har 25 forskellige klokkeformede kurver svarende til 25 forskellige volumener, men kun 7 af dem bruges til fitningen (figur 1.1).
- I figur 1.1 er der lige streger mellem datapunkterne, selvom det angives, at det er en funktionsforskrift, der har givet kurven. Hvis dette er sandt, må det være fordi det er et meget dårligt program der er benyttet til tegning af graferne, eller fordi der er lavet en algoritme, så punkterne forbindes ved det funktionsudtryk, der passer bedst. Vi mener, at det er meget misvisende, især fordi det ingen steder fortælles hvad der er gjort og hvorfor. Ved at gøre det på Muliers måde, får man det umiddelbare indtryk, at funktionen er meget bedre end den i virkeligheden er.
- Mulier angiver hverken korrelations-koefficient eller anden statistisk dokumentation for, hvor god hans model er. Han anvender kun statistiske beregninger til at udvælge sine delmodellers funktionsbeskrivelser. Det ville være til stor hjælp, om han også havde gjort det for hele modellen.

Hvis vi skal vurdere Muliers model efter de fem kriterier, der blev beskrevet i kapitel 7, må vi sige, at den reproducerer data godt, men vi ved ikke hvordan eller om den kan forudsige data. Modellen forklarer overordnet den fysiologiske sammenhæng, men ikke sammenhængene i delmodellerne. Til gengæld er dens parametre (i de fleste tilfælde) fysiologisk bestemte, selvom de ikke er fysiologisk målelige. Derved lever modellen op til de krav han selv har stillet op; at den skal beskrive trykket i venstre ventrikel ved isovolumetrisk kontraktion med fysiologisk bestemte parametre.

Vi mener dog at modellen kan forbedres, og det har vi så gjort ved at anvende en anden klokkefunktion, som gør det muligt at skalere slagfrekvensen. Dette gør

det igen muligt at reproducere men også forudsige data, hvilket må siges at være en udvidelse af modellen. Vi har antaget, at Muliers model-struktur er god, og har derfor kun modelleret klokkefunktionen. Man kunne derfor forestille sig, at der kunne opnås bedre resultater ved også at modificere andre dele af modellen, men det har vi ikke undersøgt nærmere.

Windkesselmodeller

En windkesselmodel er en lumped model af arteriesystemet. Det er en simplificering af det virkelige arteriesystem, hvor de indgående parametre har fysiologisk betydning i den forstand, at de er midlede størrelser. Idéen med at lave en windkesselmodel er, at man kan beregne systemets samlede compliance mv. ud fra de midlede værdier, og det kan benyttes, hvis man ikke behøver at kende en detaljeret beskrivelse af arteriesystemet. Dette kan måske bruges i andre fysiologiske situationer.[27]

I windkesselmodellen er antallet af parametre reduceret til et minimum. Alle parametre er desuden tillagt en fysiologisk betydning, og de regnes alle som midlede størrelser. Dette er der to gode grunde til: Det er hverken muligt at måle f.eks. compliancen direkte eller indirekte et bestemt sted i systemet, idet det er en rummelig størrelse. Det gør systemet og dermed modellen mere simpel.

At windkesselmodellen er mere simpel, er netop årsagen til, at mange beskæftiget med hjertemodellering vælger at benytte denne beskrivelse af arteriesystemet. De er ikke interesseret i hvad der sker i et specifikt sted i arteriesystemet, men blot en beskrivelse af hvilken betydning systemet har på hjertet. Som Danielsen skriver [12];

'A fundamental requirement in mathematical modeling of physiology is the ability to reduce a complex environment into a tractable form which contains the essential properties of the system under study.'

Windkesselmodellen er verificeret gennem afskillige forsøg, og er beskrevet i en lang række artikler. Af dem, vi har læst, kan nævnes [12, 17, 18, 48, 42].

En vurdering af windkesselmodellen ved brug af vores fem kriterier har som resultat, at den er god til at reproducere data. Vi har ikke undersøgt, om den kan forudsige data. Den kan beskrive fænomener omend kun overordnet, den har få og betydende parametre, og lever op til dens formål, idet den på en simpel måde beskriver et ellers meget komplekst system.

Danielsens cardiovaskulære model

Danielsen cardiovaskulære model er en udbygning af en cardiovaskulær model oprindeligt opstillet af Rideout[44]. Den indeholder en beskrivelse af hjertets mekanismer og en windkesselmodel til at beskrive det arterielle system. Forskellen i Rideout og Danielsens model ligger i den trykgenererende mekanisme i hjertet. Rideout benytter en variabel compliance, hvor Danielsen har indbygget en trykgenerator beskrevet ved Muliers isovolumetriske trykfunktion.

Danielsens model er således en lumped model, idet den består af fysiologisk forklarlige parametre, der er begrundet i empiriske data.

Det nye i Danielsens model er, at den er udbygget til også at tage hensyn til udpumpnings-effekten, hvilket gøres ved at lade Muliers parameter c være afhængig af forskellen mellem det slut-diastoliske volumen og ventrikel-volumenet.

Vores model

Vores model er en ændring og udbygning af Muliers model. Ændringen består i at vi har valgt en anden beskrivelse af det tidsafhængige systoliske tryk end Mulier. Denne udvidelse har vi lavet ved at fitte 5 forskellige klokkefunktioner med hans data, og udbygningen var derfor til at starte med rent empirisk. Efter at have set hvor godt funktionerne fittede dataene, undersøgte vi om parametrene kunne tillægges en fysiologisk betydning, om der var systematiske afvigelser mv. Den bedste klokkefunktion vi fandt, var $n - m$ 'tegrads polynomiet, idet den havde gode korrelationskoefficienter, ingen systematiske afvigelser, og tilmed kun fire parametre, som alle kunne tillægges en fysiologisk betydning. I vores tilfælde er to af parametrene uden målelige. Alt i alt må vi sige, at vores model ligesom de forrige er lumped. Vores model af den isovolumetriske trykkurve indeholder ialt otte parametre ($a, b, c, d, \alpha, \beta, n$ og m), dvs. én mindre end Muliers. De fire første parametre er de samme som Muliers, mens de fire sidste hører til vores normerede klokkefunktion.

Udbygningen af modellen til også at indeholde slagfrekvensen er også en lumped model-udvidelse, idet vi ud fra meget få data har forsøgt at udlede en fysiologisk sammenhæng. Det er derfor tvivlsomt, om denne model passer godt overens med virkeligheden, idet der nok skal flere data til for at kunne lave en præcis modellering. Vores slagfrekvens-udvidelse indeholder også otte parametre ($t_{min}, t_{max}, P_{min}, P_{max}, \nu_t, \nu_p, \theta_t$ og θ_p), men når den kobles sammen med den isovolumetriske trykfunktion udgår β , således at der derefter er 15 parametre i modellen.

Vores kardiovaskulære model er ligesom Danielsens model en udvidet windkesselmodel, der er sat sammen med Muliers model (og vores udvidelser), og er derfor en lumped model. Den kardiovaskulære model er en samlet betegnelse for alle delmodeller, og det er den model, der beskriver virkeligheds-området, dvs. hvordan trykket ser ud i et normalt fungerende hundehjerte, der ikke er isoleret og isovolumetrisk. Når modellen kobles til et ydre system, en windkesselmodel med et indbygget hjerte, kommer der endnu seks parametre. For at kunne beskrive et almindeligt hjerte ved forskellige slagfrekvenser, skal der altså benyttes 21 parametre.

Vi mener dog ikke, at det er specielt afskrækkende, idet det er et ret komplekst system vi beskriver. Vores model er til alle tider i stand til at beskrive trykket i ventriklen, i aorta, i systemet (midlet) og dette ved forskellige volumener og slagfrekvenser, hvilket er ret stærkt. Alle de 21 parametre kan tillægges en fysiologisk betydning, omend de fleste af dem ikke er direkte målelige. For at bestemme størstedelen af parametrene, skal de fittes til eksperimentelle data. Parametrenes betydning ses i tabel E.1.

Diskussion af de opnåede resultater

Vores formål var at bygge en anden klokkefunktion end den, Mulier benyttede i sin Ph.D. afhandling, og derved få mulighed for at skalere slagfrekvensen. Dette lykke-

des, idet vi fandt en klokkefunktion der havde tilnærmelsesvis samme korrelationskoefficient, R^2 , med Muliers data (det er først på fjerde decimal, der er forskel). Da den klokkefunktion vi fandt ikke havde systematiske afvigelser, er den velegnet til at reproducere fysiologiske data.

Denne klokkefunktion har desuden den fordel, at den kun indeholder fire parametre i modsætning til Muliers klokkefunktion som har fem. Modellen er derved gjort enklere. Det er også en fordel, at to af modellens indgående fire parametre er direkte målelige.

Muliers model kan kun beskrive data fra en hund hvis hjerte slår med samme hjerterefrekvens. Vores model er udvidet til også at kunne skalere slagfrekvensen, hvilket er en væsentlig udbygning af modellens gyldigheds område. Denne udvidelse har vi desværre ikke haft et særligt stort datagrundlag for at lave, men vi mener alligevel at have fundet nogle sammenhænge, som vi ud fra fysiologiske betragtninger tror er rigtige.

Da vi i den anden del af projektet har fået koblet vores isovolumetriske trykfunktion til et fuldt kardiovaskulært system, er det blevet muligt at beskrive rigtige trykprofiler ved forskellige slagfrekvenser, hvormed vi mener trykprofiler der passer med eksperimentelle data. Dog har vi ikke har nået at få indbygget udpumpnings-effekten i funktionen. Dette tror vi relativt let kan gøres, idet Danielsen har beskrevet en metode, hvor det blot er Muliers parameter, c , der gøres afhængig af henholdsvis trykket i den diastoliske fase og trykket i ventriklen. Der må findes en bedre beskrivelse, evt. ved at lade det være flowet ud af ventriklen, der modificeres.

Det er normalt, at resultater fra dyr anvendes til en generalisering for mennesker. Det er imidlertid svært at sige, om de beskrevne mekanismer virker på samme måde i mennesket som i hunde, grise, kaniner mv. Det er derfor nødvendigt, at lave en nøje analyse af dette, før modellen overføres til mennesket. Desuden er slagfrekvensen i hunde og mindre dyr almindeligvis meget større end i mennesket (jo mindre dyr jo højere slagfrekvens), og dette må også overvejes.

Vurdering af modellen

Vi vil her lave en samlet vurdering af modellen ud fra de i kapitel 7 beskrevne fem punkter.

1. **Reproduktion af data.** Det er tydeligt, at modellen har været i stand til at reproducere data, idet både den isovolumetriske trykkurve og de plot, vi har lavet af det fulde kardiovaskulære system, stemmer godt overens med de fysiologiske data.
2. **Forudsigelse af data.** Modellen er god til at forudse, hvilken betydning slagfrekvensen har på trykket i ventriklen, og hvilken indflydelse den har på det samlede kardiovaskulære system. Modellen mangler dog at blive verificeret med et større datamateriale.
3. **Forklare sammenhænge.** Modellen beskriver trykket i venstre ventrikel til alle tider ved forskellige volumener og forskellige slagfrekvenser. Derved kan

modellen give en idé om betydningen imellem af parametre – dog kun i modellens gyldighedsområde. Specielt kan vores model forklare, hvad der sker med trykket i ventriklen til forskellige tider, når slagfrekvensen ændres.

4. **Parametre.** Vi har formået at beskrive den isovolumetriske trykfunktion med fire parametre i forhold til Muliers fem. Dermed har vi fået færre parametre. Da alle parametre også har fysiologisk betydning, og to af dem oven i købet er målelige, er den model, vi har lavet, bedre. Antallet af parametre i hele den kardiovaskulære model er 21, hvilket vi ikke vurderer er mange, idet det er et meget komplekst system, vi beskriver.
5. **Kvaliteter i forhold til formål.** Vores formål var i første omgang at opstille en model der skulle være bedre end Muliers model i den forstand, at den skulle være i stand til at skalere slagfrekvensen. Dette formål har vi opfyldt. Det andet formål med projektet var, at få modellen koblet til det fulde kardiovaskulære system, og derfra være i stand til at reproducere data. Dette formål har vi også opfyldt, desværre uden at få indbygget udpumpnings-effekten. Alt i alt synes vi, at modellen lever op til de krav vi stillede, og har de kvaliteter vi ønskede.

Konklusion

Vi mener at have lavet en model, der er bedre end Muliers model, fordi den beskriver de empiriske data lige så godt og indeholder færre parametre, hvoraf to af dem i modsætning til i Muliers model, er målelige fysiologiske størrelser. Endvidere har vi ved hjælp af vores nye funktionsbeskrivelse kunnet indbygge slagfrekvensen. Udbygningen af slagfrekvensen er desværre ikke så veldokumenteret, idet vi ikke har haft adgang til uafhængige empiriske data.

Problemformulering, del 1

- Hvordan kan Muliers model (ligning (1)) ændres, så den kan beskrive trykket i hjertet ved andre slagfrekvenser?

Vi har fundet en ny normeret klokkefunktion, der gør det muligt at skalere slagfrekvensen, idet den indeholder en parameter β , der er direkte relateret til varigheden af hjertets systoliske periode. Desuden har vi fundet en sammenhæng mellem slagfrekvensen og henholdsvis toppunkts-tiden og toppunkts-trykket, som vi har indarbejdet i vores hjertefunktion. Dermed mener vi at have udviklet en hjertemodel, der kan beskrive trykket i venstre ventrikel ved isovolumetrisk kontraktion og ved forskellige slagfrekvenser. Funktionen, der beskriver trykket i venstre ventrikel ved isovolumetrisk kontraktion, er givet ved

$$p_v(t, V_v, h) = a(V_v - b)^2 + (cV_v - d)p_p(h) \begin{cases} \frac{(t-\alpha)^n(\beta(h)-t)^m}{n^n m^m \left(\frac{\beta(h)-\alpha}{m+n}\right)^{m+n}} & \alpha < t < \beta \\ 0 & \text{ellers} \end{cases}$$

hvor $p_p(h)$ er den sigmoide funktion, der beskriver toppunkts-trykket som funktion af h og $\beta(h)$ er en funktion, der beskriver sammenhængen mellem slagfrekvens og den systoliske periode bl.a. vha. en sigmoid funktion, der beskriver toppunkts-tiden som funktion af h . Modellen ses nærmere beskrevet i afsnit 4.4, og vores benyttede parameterverdier ses i appendiks E.

Problemformulering, del 2

- Hvordan kan den ændrede isovolumetriske ventrikeltryksmodel kobles til en model af det arterielle system og derved udgøre en model af det samlede kardiovaskulære system?

Den oftest benyttede metode til beskrivelse af det arterielle system i hjertemodeller er windkesselmodeller. Windkesselmodellen er en meget simpel model, hvor der ikke tages hensyn til at trykket er forskelligt i arterierne. Ved at udvide windkessel-modellen til også at beskrive systemet inde i hjertet, og specielt beskrive den trykgenererende faktor ved en trykfunktion, der angiver det isovolumetriske tryk som funktion af tid og volumen (og evt. slagfrekvens), er det muligt at få en samlet beskrivelse af det kardiovaskulære system. Ved at koble denne udvidede windkessel-model til vores isovolumetriske ventrikulære trykfunktion, er det muligt at få en beskrivelse af trykket i et almindeligt fungerende hjerte.

Det kunne være interessant at skaffe data til at verificere den beskrivelse af sammenhængen mellem slagfrekvensen og toppunkts-tryk og trykpunkts-tid, som vi har benyttet. Vi har indført slagfrekvensen, så det er let at indbygge en anden modellering af sammenhængen mellem slagfrekvens og henholdsvis toppunkts-tiden og toppunkts-trykket.

Det ville også være interessant at få beskrevet udpumpnings-effekten ved fysiologisk bestemte størrelser, og indbygge dette i modellen.

A Skelet- og hjertemuskl

Dette appendiks er en gennemgang af den kraftgenererende mekanisme i skeletmuskler, og med udgangspunkt heri beskrives de væsentlige karakteristika ved hjertet opfattet som en muskel.

Muskler inddeles i tre typer på baggrund af deres strukturer, kontraktile egenskaber og kontrolmekanismer:

- *skeletmuskulatur*
- *glatmuskulatur*
- *hjertemuskulatur*

De fleste skeletmuskler er tilknyttet knogler, og deres kontraktion kontrolleres af det *somatiske nervesystem* (se appendiks C, side 137) [41].

Glatte muskler omgiver forskellige organer og væv som for eksempel maven, tarmene, urinblæren, blodårerne og luftveje i lungerne. Ligesom for hjertemuskl

Selvom der er betydelige forskelle på disse tre typer af muskler, er deres kraftgenererende mekanisme grundlæggende ens [16, 50].

A.1 Skeletmuskelceller

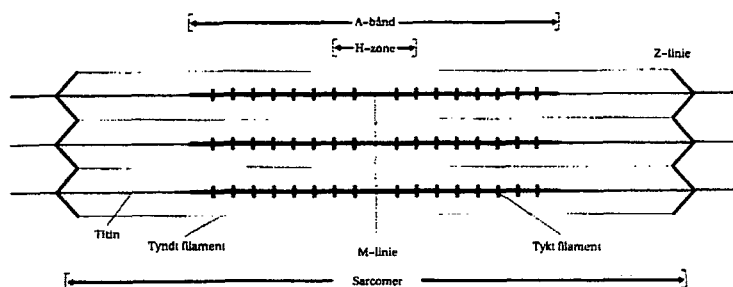
En enkelt skeletmuskelcelle kaldes en *muskelfiber*. Muskelfibre har en diameter på 10-60 μ m og en længde på op til 30cm [2, 16].

En muskel er et antal muskelfibre bundet sammen af bindevæv og normalt påsat knoglerne med bundter af collagenfibre, også kaldet *tendons*, som befinder sig i hver ende af musklen. I nogle muskler strækker de enkelte fibre sig langs hele musklen, men i de fleste muskler er fibrene kortere [16, 50]. Nogle tendons er meget lange med knoglebindingssted langt fra enden af musklen. For eksempel findes nogle af de muskler, der bevæger fingrene, i armen. [50]

Skelet- og hjertemuskl

En myofibril er opbygget af tykke og tynde filamenter, der er arrangeret i et mønster, som er periodisk langs myofibrilen [16, 50]. En enhed af dette mønster kaldes en *sarcomer*, som har en længde på ca. $2,5\mu\text{m}$, se figur A.1 [2, 16]. De tykke filamenter består næsten udelukkende af proteinet *myosin* og de tynde filamenter indeholder proteinerne *aktin*, *tropoin* og *tropomyosin*, hvor myosin og aktin er de proteiner, der foretager kontraktionen, mens tropoin og tropomyosin regulerer kontraktionen [2, 16, 50].

De tynde filamenters diameter er ca. halvt så stor som de tykke filamenters diameter. De tykke filamenter er placeret i midten af hver sarcomer, som indeholder to sæt af tynde filamenter – et i hver ende. [16, 50]



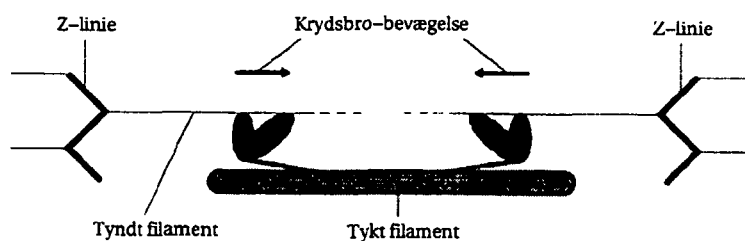
Figur A.1 Skematisk fremstilling af en sarcomer [50, p. 308].

De sorte striber, som ses gennem lysmikroskop, er de tykke filamenter i sarcomererne, og kaldes et *A-bånd* (anisotropisk bånd) [2, 16]. Den ene ende af et tyndt filament er bundet i et net af bindevæv, der kaldes en *Z-linie* (zwichenscheibe), mens den anden ende overlapper en del af det tykke filament [16, 50]. To på hinanden følgende Z-linier definerer udstrækningen af en sarcomer, så en Z-linie har bundet tynde filamenter fra to efterfølgende sarcomer [2, 50]. De hvide striber, også kaldet *I-bånd* (isotropisk bånd), indeholder de dele af de tynde filamenter, som ikke ligger i A-båndet, samt Z-linien [2, 50].

Der er yderligere to bånd tilstede i et A-bånd. En *H-zone* ligger i midten af A-båndet og er det stykke mellem to tynde filamenter, hvor de tykke filamenter ikke overlappes [16, 50]. I midten af H-zonen er en *M-linie*, som er de proteiner, der sammenbinder de centrale regioner af de tykke filamenter [2, 16, 50]. Desuden er der filamenter bestående af proteinet *titin*, der udgår fra Z-linien og er bundet til de tykke filamenter. Således er hverken de tykke eller de tynde filamenter frit flydende i muskelfibrens sarcomerer. [50]

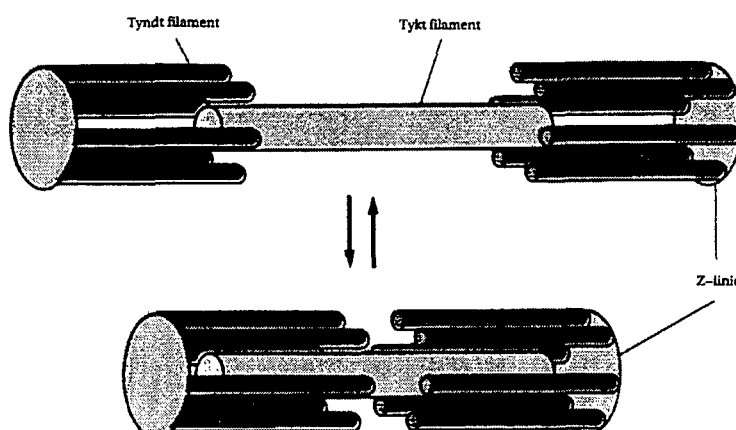
I rummet mellem parallelle tykke og tynde filamenter er der *krydsbroer*, som er dele af myosinmolekyler, der udgår fra overfladen af de tykke filamenter over mod de tynde filamenter [2, 16]. Disse krydsbroer er de kraftgenererende strukturer i en muskelcelle, idet de under muskelkontraktion får kontakt med de tynde filamenter og bevirker, at tykke og tynde filamenter forskydes i forhold til hinanden, se figur A.2 [2, 33, 50]. For at kontraktionen kan foregå, må krydsbroernes kraftpåvirkning på de tynde filamenter være større end den modsat rettede kraftpåvirkning [50].

Under forskydningen af filamenterne er der ingen ændring i længden af hverken de tykke eller de tynde filamenter [2, 50]. Hver krydsbro, som er bundet til et tyndt filament, bevæger sig nærmest som årerne på en båd og flytter de tynde filamenter i hver ende af A-båndet mod centrum af sarcomeren, hvorved længden af sarcomeren



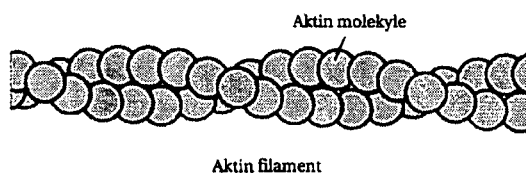
Figur A.2 Princippet i den kraftgenererende mekanisme dannet ved krydsbroer [50, p. 310]. Størrelsesforholdene er ikke korrekte.

mindskes [2, 50]. Mens den kraftgenererende mekanisme er aktiv, gentages krydsbroernes bevægelse mange gange, hvilket resulterer i store forskydninger af filamenterne. Denne mekanisme kaldes *sliding-filament*-mekanismen, se figur A.3 [16, 50].



Figur A.3 Sliding-filament modellen af muskelkontraktion [2, p. 849].

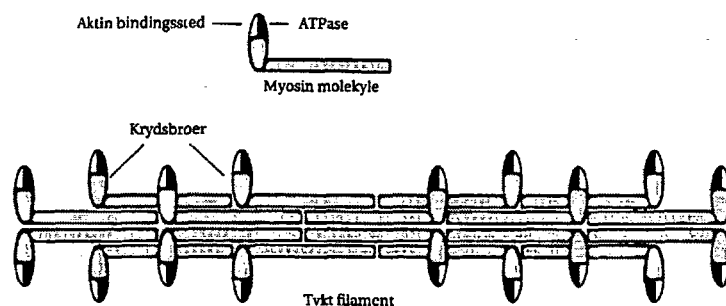
En muskelfibers evne til at generere kraft afhænger af interaktioner mellem de to proteiner myosin og aktin (se figur A.4 og A.5) og energi leveret af ATP (adenosin-trifosfat) [33].



Figur A.4 Skematisk fremstilling af et aktinmolekyle [50, p. 310].

Aktin er et dobbelthelix-molekyle, der udgør kernen af de tynde filamenter. Myosin har et hoved (heavy meromyosin) og en hale (light meromyosin), hvor halen ligger langs det tykke filaments akse og hovedet peger ud til siden og danner krydsbroerne [2, 16]. Hvert hoved har et bindingssted for aktin og et enzymatisk sted, der indeholder enzymet *ATPase*. Dette enzym katalyserer hydrolysen (spaltningen) af ATP til ADP (adenosindifosfat) og uorganisk fosfat, og det er denne reaktion, der frigør den kemiske energi lagret i ATP [2, 33].

Myosinmolekylerne i de to halvdele af hvert tykt filament er orienteret i modsatte retninger, sådan at alle halerne peger mod centrum af sarcomeren og sådan at ret-

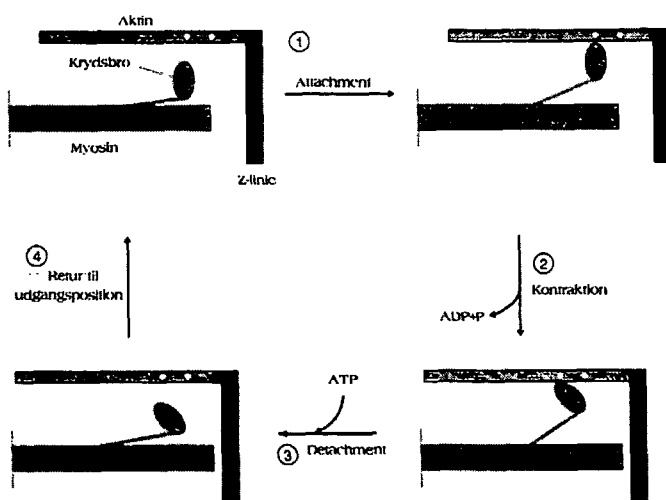


Figur A.5 Skematisk fremstilling af et myosinmolekyle [50, p. 311].

ningen af krydsbroernes forskydning af de tynde filamenter også går imod centrum [2, 16, 50].

Den række af begivenheder, der sker fra det tidspunkt, hvor en krydsbro binder til et tyndt filament, bevæger sig, og slipper igen for at gentage processen kaldes en *krydsbro-cyklus*, se figur A.6. Hver cyklus består af fire skridt [2, 50]:

1. *attachment* af krydsbroen til det tynde filament
2. bevægelse af krydsbroen, hvilket bevirker en tilsvarende bevægelse af det tynde filament (ca. 5nm)
3. *detachment* af krydsbroen fra det tynde filament
4. bevægelse af krydsbroen ind i en position, hvor den er i stand til igen at binde sig til et tyndt filament og gentage cyklussen



Figur A.6 En krydsbro-cyklus [50, p. 312].

Hver krydsbro udfører sin cyklus uafhængigt af andre krydsbroer, og til en given tid under kontraktionen er kun ca. halvdelen af krydsbroerne bundet til et tyndt filament og i bevægelse [2, 50]. Den totale kraft genereret af en muskel til et givet tidspunkt er summen af kræfterne genereret af hver krydsbro [33]. Hvert af de tykke filamenter har ca. 300 krydsbroer og hver krydsbro gennemløber en cyklus ca. 5

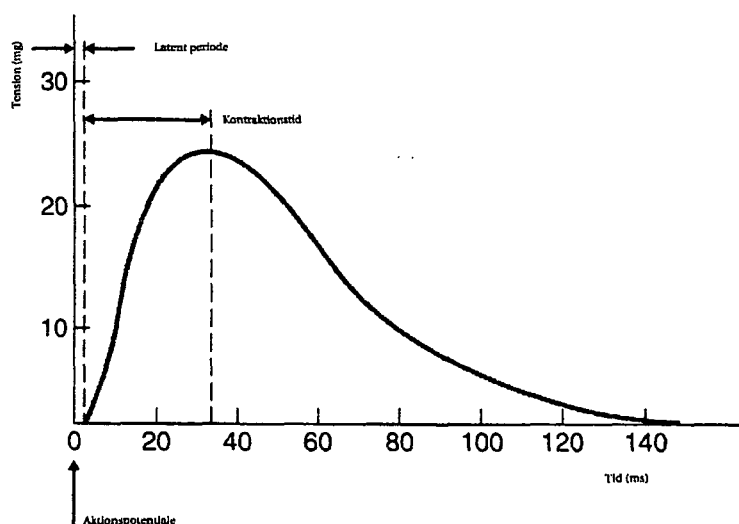
gange i sekundet ved hurtig kontraktion. Så filamenterne forskydes langs hinanden med en hastighed på op til $15 \mu\text{m/s}$ [2].

A.1.1 Muskelfiber-kontraktion

Den kraft, hvormed en kontraherende muskel påvirker et objekt, kaldes *muskel-tension* (spænding), og den kraft, der påvirker en kontraherende muskel ved vægten af et objekt, kaldes *load* (belastning). Tension og load er to modsatvirkende kræfter. Hvorvidt den udviklede kraft medfører forkortelse af muskelfibren afhænger af de relative størrelser af tension og load (i forhold til hinanden). For at muskelfibren kan forkortes og dermed flytte en given vægt, skal muskel-tensionen blive og forblive en smule større end den modsatvirkende load. [50]

Når en muskel udvikler tension, men ikke forkortes eller strækkes, siges kontraktionen at være *isometrisk* (konstant længde). Når en muskels load er konstant, men musklen kontraheres, siges kontraktionen at være *isotonisk*. Muskelfiber-kontraktion kan også forlænge musklen, når load er større end tension. [50]

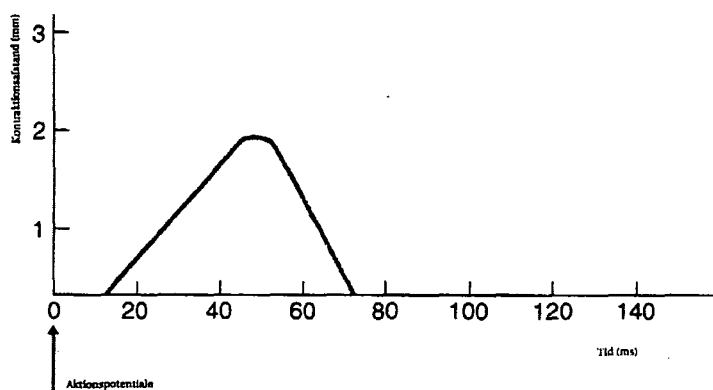
Det mekaniske respons, som en enkelt muskelfiber udfører på et enkelt aktionspotentiale (se appendiks C, side 141), kaldes et *twitch* [16, 50]. I figur A.7 og A.8 er vist henholdsvis et isometrisk og et isotonisk twitch.



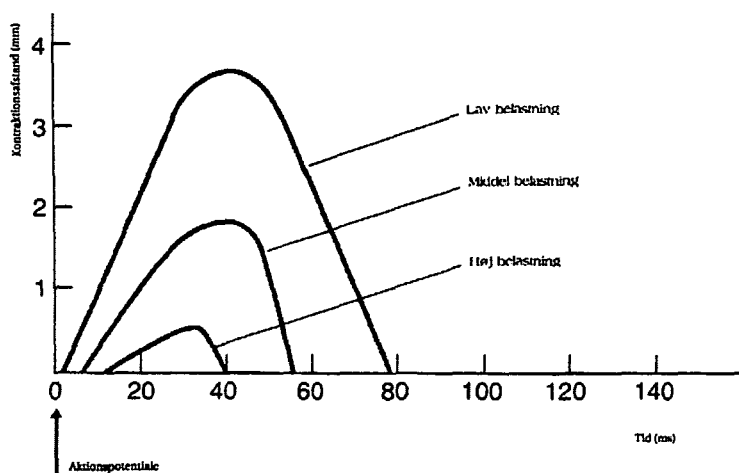
Figur A.7 Et isometrisk twitch af en muskelfiber [50, p. 321].

For det isometriske twitch er der efter aktionspotentialet et tidsinterval på nogle få ms, der kaldes den *latente* periode, før tension i muskelfibren begynder at stige. Intervallet fra tension begynder, til den når sit maksimum, kaldes *kontraktionstiden*. Dette interval varierer fra muskelfiber til muskelfiber. [50]

For det isotoniske twitch er tiden mellem aktionspotentialet og kontraktionen længere end den latente periode ved det isometriske twitch, mens den tid, muskelfibren er kontraheret, er kortere. Det gælder endvidere, at længden af den latente periode, kontraktionshastigheden, kontraktionsafstanden og den tid, et isotonisk twitch varer, alle varierer med størrelsen af den belastning, muskelfibren påføres. [50] Denne variation ses i figur A.9.



Figur A.8 Et isotonisk twitch af en muskelfiber [50, p. 321].

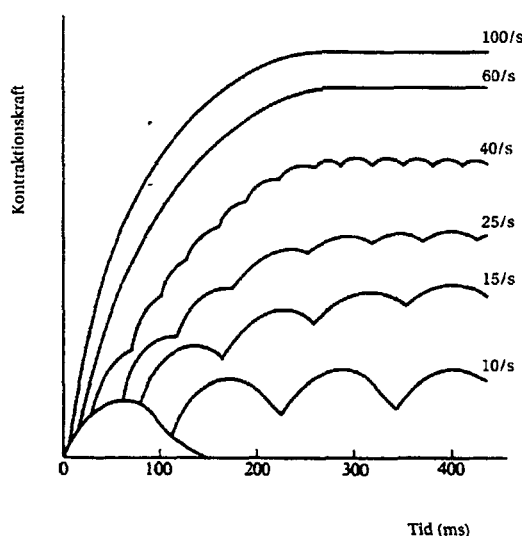


Figur A.9 Isotoniske twitches med forskellige belastninger [50, p. 321].

Når krydsbroerne begynder at udvikle kraft, starter kontraktionen først, når tension overstiger load på muskelfibren. Derfor er der i et isotonisk twitch en periode med isometrisk kontraktion, hvor tension stiger, men fibren ikke forkortes. En tilsvarende periode er der også i slutningen af en isotonisk kontraktion, når tension igen falder. Jo større belastningen er, des længere tid tager det for tension at nå over belastningens værdi, hvor kontraktionen begynder. Hvis belastningen øges tilstrækkeligt, vil vi nå et punkt, hvor musklen er ude af stand til at løfte den påførte vægt, og hvor kontraktionshastighed og -afstand er nul (kontraktionen er fuldstændigt isometrisk). Øges belastningen yderligere vil musklen, på trods af maksimal krydsbro-aktivitet, forlænges. [50]

Frekvens-tension-sammenhæng (bølge-summation)

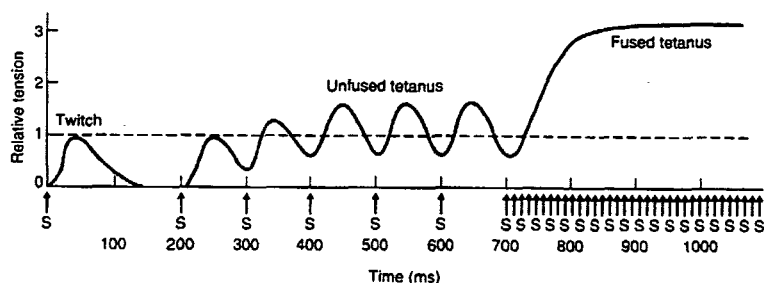
Som det ses på figurerne A.7, A.8 og A.9 varer et enkelt twitch i en enkelt muskelfiber kun en brøkdel af et sekund. Successive twitches kan summeres og producerer dermed et kraftigere respons på et aktionspotentiale [16] (se appendiks C), hvilket er illustreret i figur A.10.



Figur A.10 Muskelfibrens kontraktionskraft som funktion af tid ved bølge-summation [16, p. 398].

Denne summation er mulig, fordi et twitch varer omkring 100ms, mens et aktionspotentiale varer 1-2ms, og der derfor kan startes flere aktionspotentialer under samme mekaniske aktivitetsperiode [50].

Ved twitch-frekvensen 10s^{-1} er det første twitch ikke ovre, når det andet begynder, hvilket resulterer i en stærkere kontraktion. Efterfølgende twitches tilfører yderligere kontraktionskraft, og denne effekt øges med højere twitch-frekvenser. En *kritisk frekvens* nås, hvor de successive kontraktioner ikke længere kan skelnes fra hinanden [16]. Musklen siges da at være i en *tetanized* tilstand, eller *fused tetanus* [16, 50]. For frekvenser højere end ca. 10s^{-1} og lavere end den kritiske frekvens siges musklen at være i *unfused tetanus*, se figur A.11. For frekvenser højere end den kritiske frekvens er der kun en ganske lille stigning i kontraktionskraft [16].



Figur A.11 Isometriske kontraktioner ved forskellige stimulerings-frekvenser [50, p. 323]. S'erne langs førsteaksen angiver stimuleringerne.

Alternativer til sliding-filament mekanismen

Den her beskrevne teori omkring muskel-kontraktion hviler på en række antagelser [16]:

- Længden af aktin- og myosin-filamenterne er uændret under såvel kontraktion som forlængelse af musklen.
- Krydsbroernes aktivitet er indbyrdes uafhængig.
- Til ethvert tidspunkt er hver krydsbro kun tilgængelig for én aktin-binding.
- En krydsbro findes i en bestemt antal biokemiske tilstande, svarende til de fire skridt i krydsbro-cyklussen (beskrevet på side 120). I attachment-tilstanden genererer krydsbroen en kraft, der er proportional med dens afstand til en neutral ligevægtsposition.
- Lad $n(x, t)$ være sandsynlighedsfrekvens-funktionen for antallet af bundne krydsbroer, der er flyttet afstanden x (i forhold til den neutrale ligevægtsposition) til tiden t . Antallet af bundne krydsbroer, hvor x ligger mellem x og dx , er $n(x, t)dx$. Så antages $n(x, t)$ at opfylde følgende ligning

$$\frac{dn}{dt} = \frac{\partial n}{\partial t} - v(t) \cdot \frac{\partial n}{\partial x} = f(x) - [f(x) + g(x)]n,$$

hvor v er forkortelses-hastigheden af en halv sarcomer, $f(x)$ repræsenterer raten af attachment, $g(x)$ repræsenterer raten af detachment og $\frac{dn}{dt}$ er den tidsafledte [16].

- Kraften $F_1(x)$ af hver krydsbro som funktion af afstanden x kan beskrives ved polynomiet

$$F_1(x) = Kx + ax^2 + \dots \quad (\text{A.1})$$

Hvis alle andre led end Kx på højre side forsvinder, så er kraften pr. arealenhed (stress)

$$S(t) = \alpha C_1 \int_{-\infty}^{\infty} xn(x, t)dx,$$

hvor α er en konstant, der repræsenterer aktivationsniveauet og C_1 er en konstant udtrykt ved

$$C_1 = \frac{msK}{2L},$$

hvor m er antallet af krydsbroer pr. volumen-enhed, s er sarcomer-længden, L er afstanden mellem to på hinanden følgende aktin-bindingssteder og K er fjederkonstanten givet i ligning A.1.

Der opstår et konsistens-problem, fordi funktionerne $F_1(x)$, $f(x)$, $g(x)$ og deres inverse ikke er uafhængige, dvs. at krydsbroernes aktivitet ikke er indbyrdes uafhængig. Derfor er denne teori om krydsbro-bevægelsen forsøgt udviklet, bla. ved indførsel af flere skridt i krydsbro-cyklussen [21].

Som repræsentant for et alternativ til sliding-filament modellen af muskelkontraktion står G.H. Pollack, som har foreslået en teori baseret på, at længden af filamenterne ikke er konstant under kontraktionen, men derimod, at der sker en sammentrækning af myosin-filamenterne. Det er så denne sammentrækning, der medfører, at musklen kontraheres [49].

A.1.2 Quick-release eksperimentet

Hills kraft-hastighedsrelation, som er beskrevet i afsnit 1.1.2, repræsenterer en aktiv muskel ved tre elementer:

- Et kontraktile element i serie.
- Et elastisk element i serie.
- Et parallelt elastisk element.

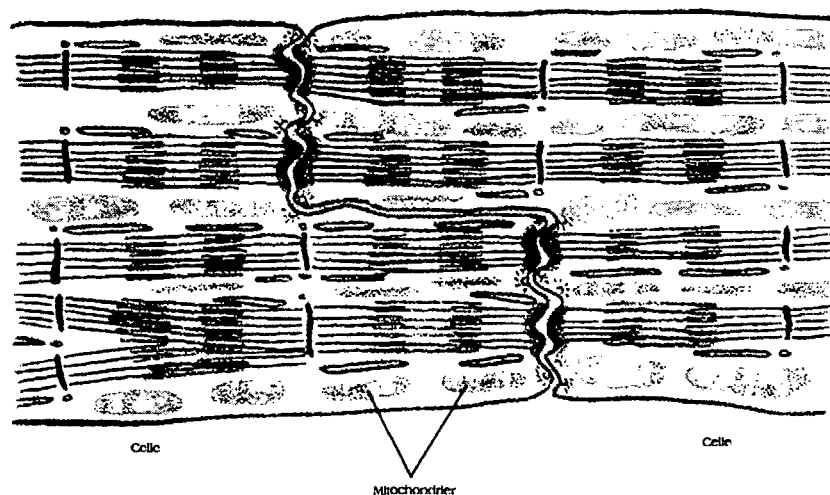
Det elastiske element i serie kan have sin oprindelse i elasticiteten af aktin- og myosinmolekylerne, Z-linien og bindevævet. Den parallelle elasticitet kan også opstå på grund af bindevæv og desuden på grund af celle-membraner og mitochondrier.

Quick-release eksperimentet er en metode til bestemmelse af karakteristika ved det elastiske element i serie [16]. En muskel i ikke-stimuleret tilstand påføres en load indtil muskel-længden L_1 er nået. Uden at musklen har mulighed for at ændre sin længde, stimuleres den indtil tensionen T_1 er nået. Rent praktisk gøres dette ved at lade et lod hænge fra musklen eller spænde den fast. Herefter ændres tensionen pludseligt fra T_1 til T_2 (det vil sige som en stepfunktion). Hypotesen er da, at dette ikke vil ændre længden af overlappet mellem aktin- og myosin-filamenterne, fordi krydsbroerne ikke når at attache og musklen derfor ikke trækker sig sammen. Det vil med andre ord sige, at de kontraktile elementer i Hills kraft-hastighedsrelation ikke ændres under eksperimentet mens de elastiske elementer gør, og et udtryk for disse kan efterfølgende findes.

A.2 Hjertemuskler

Hjertemuskcelle er en slags ellipsoide cylindre med en længde på $80\text{--}100\mu\text{m}$ og en storakse på $10\text{--}20\mu\text{m}$ [46]. Ligesom skeletmuskler er hjertemuskler stribede, hvilket er et udtryk for en meget lignende organisering af tynde aktin-filamenter og tykke myosin-filamenter [2, 16, 50]. Selvom den grundlæggende kontraktionsmekanisme er ens i de to typer celler, er der dog nogle vigtige forskelle:

- Hjertemuskcelle er væsentligt kortere end skeletmuskelfibre og har mange forgreninger [16, 50]. Desuden sidder de i forlængelse af hinanden, bundet af proteiner med samme funktioner som Z-linien for skeletmuskcelle (se figur A.12) [2, 16]. Den elektriske modstand over disse proteiner er minimal [10].
- Der er mange *mitochondrier* i hjertemuskcelle i forhold til i skeletmuskcelle [2, 16]. Mitochondrier er organeller i cellen, der leverer energien til muskelkontraktionen i form af ATP [2, 33, 50].
- Langs kanten af hver hjertemuskcelle løber én eller flere blodårer parallelt med den lange akse af cellen og andre blodårer ligger i kløvningsplanet mellem cellebundter [16, 46]. Disse blodårer leverer oxygen til kontraktionen og transporterer kuldioxid og andre affaldsstoffer væk [16].



Figur A.12 Strukturen af hjertemuskcelle. På figuren er vist to efterfølgende celler, hvor de tynde filamenter fra sarcomererne i de to celler peger ind mod de membraner, der adskiller cellerne, ligesom filamenterne gør ved Z-linier. Derved fortsættes fibrillen henover hjertemusklen og ignorerer cellernes grænser. [2, p. 856].

Hjertemuskcelle er arrangeret i tæt sammenbundne lag og omkranser de fire hjertekamre fuldstændigt (se appendiks B) [50]. Dette samt fibrillernes kontakt mellem forskellige celler har betydning for hjertets kontraktion. De hjertemuskelfibre, der er i kontakt med andre hjertemuskelfibre (omkring 1%) kaldes hjertets *ledningssystem* [10, 50]. Dette system af fibre initierer hjerteslaget i atrium og sørger for hurtig spredning af impulsen gennem hjertet [10]. Fibrene tillader et aktionspotentiale at vandre fra én celle til en anden, hvor enderne mødes, hvorved kontraktionen af hjertemuskcellerne synkroniseres [2]. En depolariseringsbølge (se appendiks C, side 139)

efterfølges af kontraktion af *hele* hjertemusklerv. Derfor sker gradvis kontraktion ikke i hjertemusklerv (som det f.eks. ses for skeletmusklerv) – alle celler eller ingen celler reagerer [16]. Hjertemusklerv arbejder dermed i enkelte twitches.

A.2.1 Hjertets afslapnings-tension

Mekanisk set er der en væsentlig forskel på skelet- og hjertemusklerv, som har at gøre med betydningen af den tension, hjertet har under afslapning. Hvis tension af musklerv regnes ud fra trykket i ventriklen og plottes mod længden af muskel-fibren, kan vi lave en sammenligning af skelet- og hjertemusklerv [16]:

- Afslapningstension er negligérbart for skeletmusklerv, men har stor betydning for hjertemusklerv.
- Som følge heraf har hjertemusklerv en mere begrænset udstrækning af sarcomer-længden ved stigende ventrikulært tryk end skeletmusklerv. Hjertemusklerv i afslappet tilstand er viskoelastisk.

Afslapningstension bestemmer det slut-diastoliske volumen og dermed slagvolumenet af hjertet (se appendiks B afsnit B.3).

A.2.2 Stivhed af hjertemusklerv

Dynamisk muskelstivhed antages at bestå af både aktive og passive komponenter [33]:

- Passive; bidrag til stivhed fra alle de ikke-kontraktile elementer (bindevæv, collagen).
- Aktive; opstår ved interaktioner mellem de kontraktile elementer i musklerv

Da alle krydsbroer virker parallelt bidrager disse kontraktile elementer til stivheden af musklerv. Det betyder, at der er en lineær sammenhæng mellem stivheden af musklerv og den kraft, musklerv udøver, fordi kraften er bestemt af antallet af aktive krydsbroer [33].

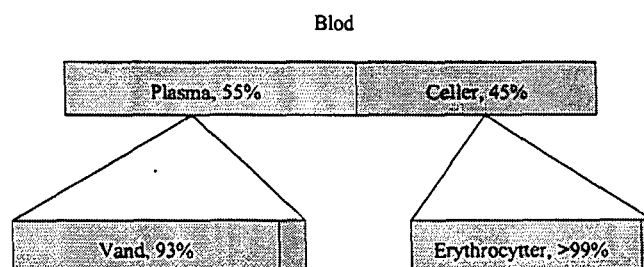
Bindevæv bidrager også til hjertets stivhed. Et øget load på ventriklerne medfører fortykning af ventrikel-væggen og stigning i collagens andel af musklens volumen [46]. Som følge heraf forringes den systoliske mekaniske funktion, og der kræves derfor et yderligere øget load på ventriklen for at opretholde normale fysiologiske behov for det kardiovaskulære system.

B Det cardiovaskulære system

Transport af molekyler over store afstande varetages af det cardiovaskulære system, som består af blod, blodårer (*det vaskulære system*) og hjertet (*cardio*). Dette kapitel er en gennemgang af disse tre dele og koordinationen mellem dem.

B.1 Blod

Blodet transporterer næringsstoffer, affaldsstoffer, antistoffer, signalmolekyler (bl.a. hormoner) og gasser til og fra kroppens væv og organer [10, 32]. Blod består af celler opløst i *plasma*. Langt størstedelen (> 99%) af cellerne er røde blodlegemer (*erythrocytter*), mens resten udgøres af en række hvide blodlegemer (*leukocytter*), samt blodplader [15, 50]. Omkring 55% af blodet er plasma, som består af proteiner, gasser, næringsstoffer, affaldsprodukter, hormoner og elektrolytter opløst i vand (der udgør ca. 93% af plasmaet) [50].



Figur B.1 Fordeling af blodets bestanddele.

Da så relativt stor en del af blodet er vand, sammenlignes blodets hydrodynamiske egenskaber ofte med vands egenskaber. Dette gælder blandt andet med hensyn til laminar og turbulent strømning [15]. Blodet opfører sig ikke som en Newtonsk¹ væske (det har en typisk viskositet på $2,1 \cdot 10^3 \text{ Pa} \cdot \text{s}$), men da en sådan strømning er vanskelig at regne på negligeres dette ofte. Endvidere viser erfaringer, at denne idealisering er brugbar [25].

O. Reynolds fandt den bestemmende parameter for overgangspunktet fra laminar til turbulent strømning i et stift rør. Denne parameter kaldes *Reynolds-tallet*, R :

$$R = \frac{u_m \cdot d}{\nu} \quad (\text{B.1})$$

hvor u_m er middelhastigheden af væsken, d er diameteren af røret og ν er den kinematiske viskositet [15].

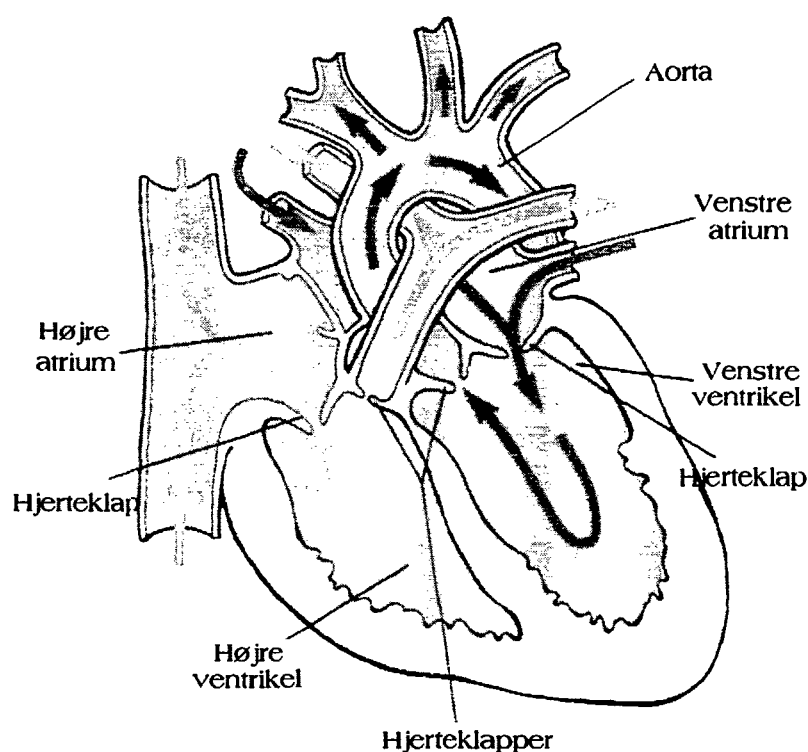
¹For en Newtonsk væske er viskositeten uafhængig af strømningshastigheden og dermed konstant.

En strømning antages at være laminar, hvis $R < 2000$. Hos mennesker er Reynolds-tallet i aorta 2-3000 lige efter åbningen fra ventriklen, men det falder med afstanden fra hjertet [19].

B.2 Hjertet

Hjertet er den dobbelt-pumpe, der sørger for cirkulation af blod i kroppen.

Hjertet opdeles i en *venstre* og en *højre* halvdel, som hver opdeles i to kamre; *atrium* og *ventrikel*. Blodet i atrium tømmes ud i ventrikel på hver side, og der er ingen direkte kontakt mellem de to atria eller de to ventrikler [10, 15], se figur B.2.



Figur B.2 Skematisk fremstilling af hjertet. Pilene angiver retningen af blodstrømningen [50, p. 409].

Venstre atrium og ventrikel pumper blod til de *systemiske arterier* og højre atrium og ventrikel pumper blod til de *pulmonære arterier* [10, 15].

I hver halvdel findes de *atrioventrikulære hjerteklapper* (mellem atrium og ventrikel), som sørger for, at blod kun kan flyde fra atrium til ventrikel, og ikke fra ventrikel til atrium. Den højre hjerteklap kaldes den *tricuspide* klap og den venstre kaldes den *mitrale* klap [10, 15]. Åbning og lukning af de to hjerteklapper er en passiv proces, der opstår ved trykforskelle over klapperne. Når blod flyttes fra atrium til ventrikel skubbes klappen op, men når trykket i ventriklen overstiger trykket i atrium (dvs. når ventriklen trækker sig sammen) tvinges klappen til at lukke [10, 12].

Åbningerne fra ventriklerne til det vaskulære system reguleres også ved klapper; den *pulmonære* klap og *aortaklappen*, som virker på tilsvarende måde [15]. Der er ingen

klapper ved indgangene til atrium fra det vaskulære system, så ved atrial kontraktion pumpes derfor et lille volumen tilbage [50].

B.2.1 Det vaskulære system

Blodet pumpes gennem den *pulmonære* cirkulation fra højre ventrikel og til venstre atrium, og derefter gennem den *systemiske* cirkulation fra venstre ventrikel og til højre atrium. I den pulmonære del oxygeneres blodet i lungerne, mens det deoxygeneres i organer og væv i den systemiske del [50].

I begge kredsløb kaldes blodårer med højt tryk for *arterier*, mens årer med lavt tryk kaldes *vener* [50].

I den systemiske cirkulation forlader blodet ventriklen via en enkelt stor arterie; *aorta*. Denne forgrenes i arterier og de mindre *arterioler*, som forgrenes i et stort antal små blodkar; *kapillærer*. Kapillærene forenes i *venuler*, som forenes i *vener*, der leder blodet tilbage til højre atrium. Den pulmonære cirkulation har et tilsvarende kredsløb [15].

B.3 Hjertets cyklus

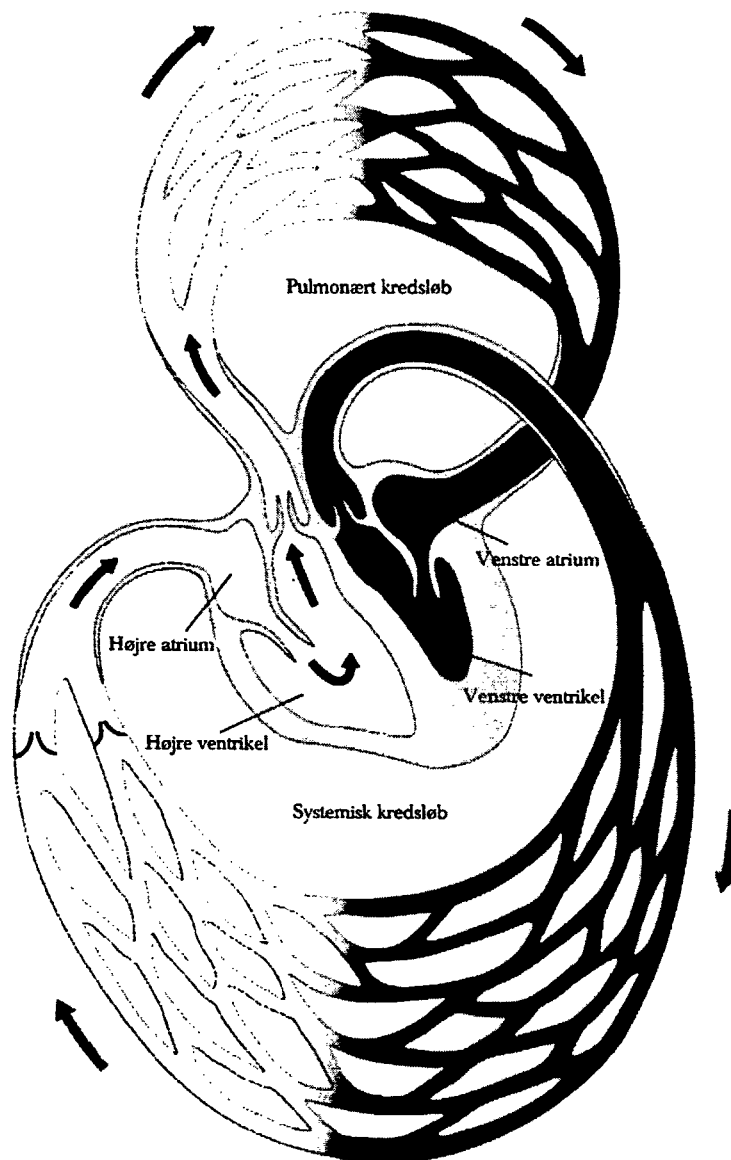
Atrium og ventrikel skiftevis sammentrækkes og afslappes i en cyklus, der inddeles i forskellige perioder. Hovedinddelingen af hjertets cyklus er en skelnen mellem *systole* (ventrikulær kontraktion) og *diastole* (ventrikulær afslapning). Under systolen pumpes blod ud af hjertet, mens hjertet fyldes med blod igen under diastolen [12].

Med en normal slagfrekvens på 72 hjerteslag pr. minut for mennesker varer hver hjertecyklus ca. 0,8s med 0,3s i systolen og 0,5s i diastolen [10].

Systolen og diastolen kan inddeles i flere disjunkte perioder. Den første del af systolen (se figur B.4) kaldes *den isovolumetriske ventrikulære kontraktion*, og er den periode hvor ventriklerne trækker sig sammen mens alle hjerteklapper er lukkede. De lukkede hjerteklapper gør, at hjertets blodvolumen forbliver konstant, og da hjertet trækker sig sammen, stiger trykket i ventriklerne, fordi blodet kan antages at være usammentrykkeligt. Det betyder, at isovolumetrisk ventrikulær kontraktion er analog til en isometrisk skeletmuskel-kontraktion – musklen udvikler tension, men forkortes ikke [50].

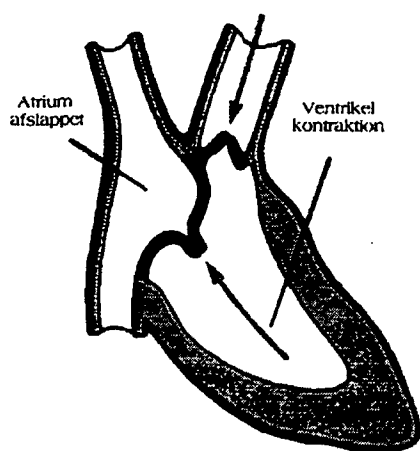
Når trykket i ventriklerne bliver tilstrækkeligt stort til at åbne aortaklappen og den pulmonære klap, starter *den ventrikulære udpumpning* (som er en del af systolen). Blodet presses ud i aorta eller det pulmonære kredsløb, og de ventrikulære muskelfibre forkortes [10]. Det volumen blod, der presses ud ved et hjerteslag kaldes *slagvolumenet* og er på ca. 70ml for mennesker [10].

I starten af diastolen (se figur B.5) afslappes ventriklerne, og aortaklappen og den pulmonære klap lukkes. Da det ventrikulære volumen nu er konstant, kaldes denne periode *den isovolumetriske ventrikulære relaxation*. De atrioventrikulære hjerteklapper åbnes og *den ventrikulære fyldning* begynder, når blod fra atrium strømmer ind i ventriklen [10, 50].

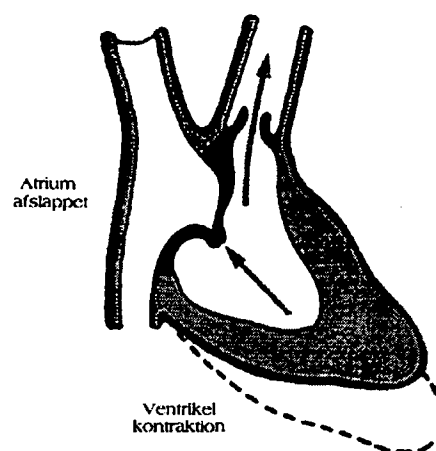


Figur B.3 Den pulmonære og systemiske cirkulation [50].

Isovolumetrisk ventrikulær kontraktion



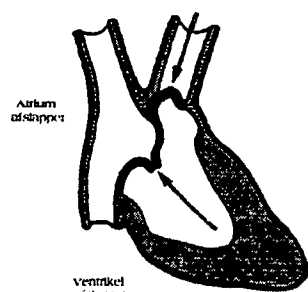
Ventrikulær udpumpning



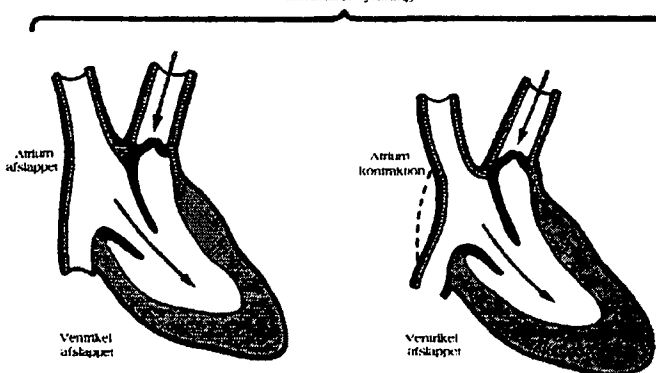
Figur B.4 Systole-delen af hjertets cyklus [50, p. 418]. Kun én atrium og ventrikel er vist, men perioderne er identiske i begge halvdele af hjertet. Pilene angiver den strømningsretning, som tryk-forskellen vil lade blodet flyde i, såfremt de involverede hjerte-klapper er åbne.

Atrial kontraktion sker i slutningen af diastolen, efter at størstedelen af den ventrikulære fyldning er foregået (ca. 80%), og det vil sige, at ventriklen ikke kun modtager blod fra atrium når dennes kontraktion er igang, men også inden [10].

Isovolumetrisk ventrikulær relaxation



Ventrikulær fyldning

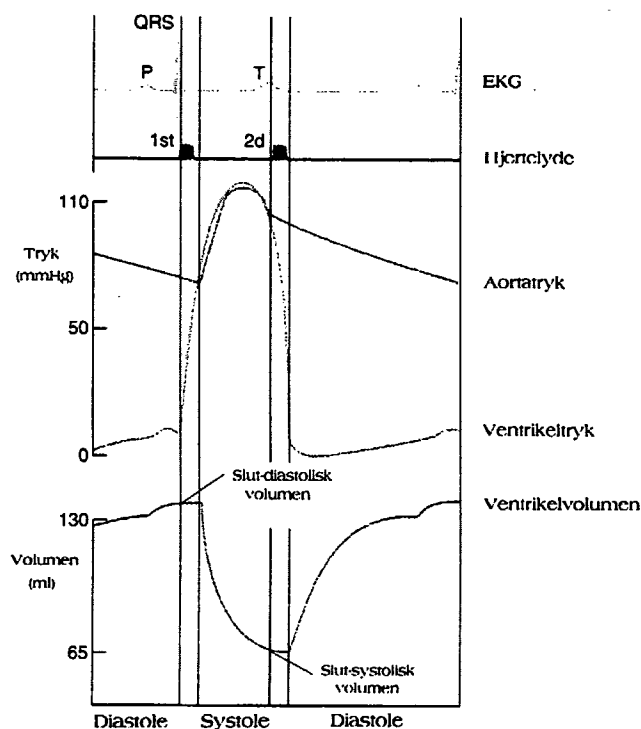


Figur B.5 Diastole-delen af hjertets cyklus [50, p. 418]. Kun én atrium og ventrikel er vist, men perioderne er identiske i begge halvdele af hjertet. Pilene angiver den strømningsretning, som tryk-forskellen vil lade blodet flyde i, såfremt de involverede hjerte-klapper er åbne.

Tryk- og volumenændringer

Vi vil nu beskrive de ændringer i tryk og volumen, der sker i venstre ventrikel og aorta under hjertets cyklus. Vi begynder i diastolen, hvor både venstre atrium og ventrikel er afslappet og trykket i atrium er en smule højere end i ventriklen. På grund af denne tryk-forskel er den atrioventrikulære klap åben, og blod der strømmer ind i atrium fra de pulmonære vener fortsætter direkte ind i ventriklen. Trykket i aorta er nu højere end trykket i ventriklen, og aortaklappen er lukket. Dette punkt

repræsenterer startpunktet på graferne i figur B.6.



Figur B.6 Tryk- og volumenændringer i venstre ventrikel og aorta under hjertets cyklus [50, p. 419].

Under diastolen falder trykket i aorta, fordi blodet strømmer fra arterierne og ud i resten af det vaskulære system. Samtidigt øges trykket i ventriklen, fordi blodet strømmer ind fra atrium, og det ventrikulære volumen øges dermed. Mængden af blod i ventriklen ved slutningen af diastolen kaldes *det slut-diastoliske volumen* [10]. Diastolen afsluttes ved en elektrisk impuls (se appendiks C), der medfører depolarisering af atrium, som trækker sig sammen [50]. De resterende 20% af den ventrikulære fyldning sker ved denne kontraktion af atrium og kan ses på figur B.6 som en lille stigning på graferne for venstre ventrikels tryk og volumen.

Depolariseringsbølgen (ved QRS-komplekset i et elektrokardiogram, se appendiks C) passerer gennem ventriklen og forårsager den ventrikulære kontraktion. Lige før denne kontraktion er aortaklappen lukket og den atrioventrikulære klap er åben. Kontraktionen får det ventrikulære tryk til at stige kraftigt og næsten umiddelbart herefter vil dette tryk overstige trykket i atrium, hvilket får den atrioventrikulære klap til at lukke, så tilbagestrømning ind i atrium undgås. Da trykket i aorta stadig er højere end trykket i ventriklen forbliver aortaklappen lukket, og ventriklen tømmes ikke i denne fase på trods af dens kontraktion [50]. Denne korte fase med isovolumetrisk ventrikulær kontraktion afsluttes, hvor det ventrikulære tryk overstiger aorta-trykket og ses på figur B.6 i den første smalle (lodrette) indramning.

Aorta-klappen åbnes, og udpumpningen af blod fra ventriklen til aorta starter. Som det ses på grafen for det ventrikulære volumen, er denne udpumpning først meget hurtig og derefter lidt langsommere. Ventriklen tømmes ikke fuldstændigt – der ef-

terlades *det slut-systoliske volumen* [10]. Slagvolumenet er beregnet som differensen mellem det slut-diastoliske og det slut-systoliske volumen. Slagvolumenet ganget med slagfrekvensen giver det såkaldte *cardiac output*.

Når blodet pumpes ud i aorta stiger trykket her sammen med trykstigningen for ventriklen. Der er kun ganske lille forskel mellem de to tryk, fordi modstanden mod strømningen gennem aorta-klappen er meget lille [50]. Selvom ventriklens kontraktion fortsættes under hele systolen, så når de to tryk deres maksimale værdier før udpumpningsperioden afsluttes og trykkene falder herefter i en periode på trods af kontraktionen.

Den hastighed, hvormed blodet forlader aorta, er højere end den hastighed, hvormed blodet forlader ventriklen [50]. Derfor begynder trykket og volumenet i aorta at falde.

Diastolen begynder hvor ventrikulær kontraktion stopper, og ventrikel-musklen begynder at slappe af. Det ventrikulære tryk falder kraftigt og bliver lavere end trykket i aorta, hvorved aortaklappen lukkes. På dette tidspunkt er ventrikeltrykket dog stadig højere end trykket i atrium, så den atrioventrikulære hjerteklap forbliver også lukket [10]. Denne tidlige diastoliske fase slutter når ventrikel-trykket bliver lavere end trykket i atrium og en hurtig ventrikulær fyldning begynder.

Den foregående ventrikulære kontraktion pressede de elastiske elementer i hjertekammeret sammen på en sådan måde, at ventriklen er bukket sammen når systolen er ovre. Dette får trykket i ventriklen til at falde hurtigere end det ellers ville have været muligt, og der kan endda dannes et undertryk i ventriklen [50]. Dette undertryk medvirker til at ventriklen fyldes hurtigt igen, og kan betyde at der løber en lille strøm af blod fra aorta tilbage i ventriklen, hvis aortaklappen ikke lukkes tilstrækkeligt hurtigt.

C Neurologisk kontrol af hjertet

I dette appendiks vil vi overordnet gennemgå nervesystemet og de neurale mekanismer, der kontrollerer hjertets kontraktion.

Nervesystemet kan inddeles i to dele:

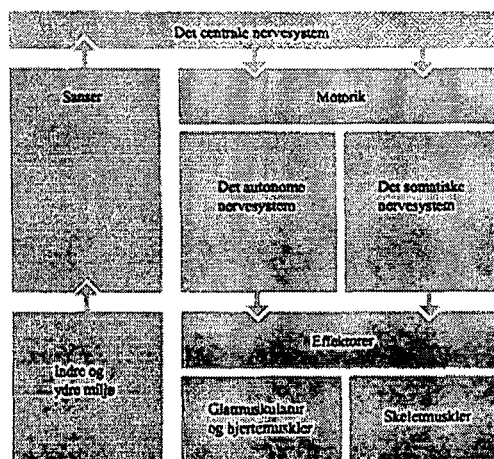
- *det centrale nervesystem* (CNS), der består af hjernen og rygmarven.
- *det perifære nervesystem* (PNS), der består af nerver, der løber fra hjernen og rygmarven til resten af kroppen.

Det perifære nervesystem kan yderligere inddeles i:

- *sanse-nervesystemet*, der skaffer information fra kroppens indre og ydre miljø.
- *motor-nervesystemet*, der responderer på denne information.

Motor-nervesystemet inddeles i det *somatiske* nervesystem og det *autonome* nervesystem. Groft sagt så kontrollerer det somatiske nervesystem skeletmuskulaturen og dermed kroppens frivillige reaktioner, mens det autonome nervesystem kontrollerer glat- og hjertemuskulaturen (se appendiks A) og dermed de funktioner, der ikke er bevidste eller frivillige [41].

Denne organisation af nervesystemet er illustreret i figur C.1.



Figur C.1 Den overordnede inddeling af nervesystemets funktioner.

Da det kun er det autonome nervesystem, der har relevans for vores problemstilling, vil den følgende gennemgang begrænse sig hertil.

C.1 Det autonome nervesystem

Det autonome nervesystem, der kontrollerer kroppens ufrivillige funktioner, har tre dele:

- Det *sympatiske* system.
- Det *parasympatiske* system.
- Den *enteriske* del.

Sidstnævnte er et stort set uafhængigt system, der har at gøre med fordøjelse, og dette vil vi ikke beskæftige os yderligere med.

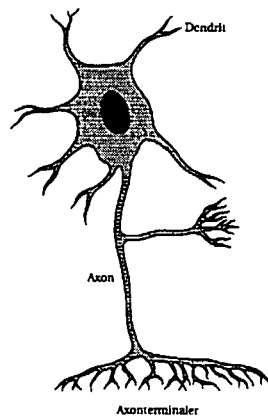
Det sympatiske og det parasympatiske nervesystem består af nerve-kæder, der forbinder CNS med hjerte- og glatmuskulaturen i organer, blodårer, kirtler, hud mv. Det sympatiske nervesystem organiserer de ufrivillige reaktioner, der er involveret i ekstreme krise-situationer, hvor en maksimal kraftudøvelse er krævet af den eller de pågældende muskler [45]. Det parasympatiske nervesystem derimod organiserer de ufrivillige reaktioner, der opretholder kroppens normale funktioner i almindelig afslappet tilstand. De fleste organer (inklusiv hjertet) modtager inputs fra begge systemer. Blodårer modtager dog kun inputs fra det sympatiske nervesystem [41].

C.2 Neuroner

Nerver er individuelle nerveceller (også kaldet *neuroner*), der virker ved at generere elektriske signaler og videresende disse fra ét sted i kroppen til et andet ved at frigive kemiske signalstoffer [41, 50]. De fleste neuroner består af fire dele (se figur C.2):

- cellekrop
- *dendrit*er
- *axon*er (eller nervefibre)
- *axonterminaler*

Dendritter er modtagere af signaler fra andre neuroner. I axoner genereres og transporteres elektriske signaler og i axonterminalerne frigives kemiske stoffer som reaktion på de elektriske signaler. Det sted, hvor to neuroner mødes og den ene påvirker aktiviteten af den anden, kaldes en *synaps*. I de fleste tilfælde overføres herved et kemisk signal, også kaldet en *neurotransmitter* [41]. I det følgende gennemgås, hvordan disse elektriske signaler dannes og transporteres.



Figur C.2 Skematisk fremstilling af en neuron [50, p. 181]. Størrelsesforholdene er ikke korrekte, idet axonerne kan være 5.000-10.000 gange længere end cellekroppen er bred.

C.3 Membranpotentialer

Partikler med samme elektriske ladning frastøder hinanden, mens partikler med modsat elektrisk ladning tiltrækker hinanden. For at adskille to modsatte ladninger forbruges en mængde energi for at imødekomme tiltrækningskraften mellem partiklerne. Det betyder, at adskilte elektriske ladninger af modsat fortegn besidder et potentiale for at udføre et arbejde [10]. Dette potentiale kaldes et elektrisk potentiale eller en potentialeforskel, fordi det bestemmes af ladningsforskellen mellem to partikler. I daglig tale kaldes det dog blot et *potentiale* og måles i volt (V) [50].

Alle celler har i deres afslappede tilstand en potentialeforskel over deres celledmembran, med cellens indre negativt ladet i forhold til det ydre miljø. Per definition sættes potentialet i cellens ydre til 0V og membranpotentialet fastsættes i forhold hertil, således at hvis cellens indre er mere negativt ladet end det ydre, siges membranpotentialet at være negativt. På tilsvarende vis fastsættes et positivt membranpotential [10, 50].

For neuroner ligger membranpotentialet mellem -40mV og -90mV [41]. Dette tal er hovedsageligt bestemt af to faktorer:

- Forskellen i ion-koncentration mellem cellens indre og ydre.
- Forskellen i membranens permeabilitet¹ overfor forskellige ioner.

Ændringer i membranpotentialet fra det niveau, hvor neuronen er i sin normale og afslappede tilstand, producerer elektriske signaler, der kan ændre cellens aktiviteter, og dermed overføre og bearbejde informationer [10]. Disse elektriske signaler forekommer i to former:

- *Gradvise potentialer*, som fungerer i signalering over korte afstande.
- *Aktionspotentialer*, som fungerer i signalering over store afstande.

¹Permeabilitet af en membran siger noget om, i hvilken grad membranen tillader forskellige molekyler (eller et specifikt molekyle) at blive transporteret henover den.

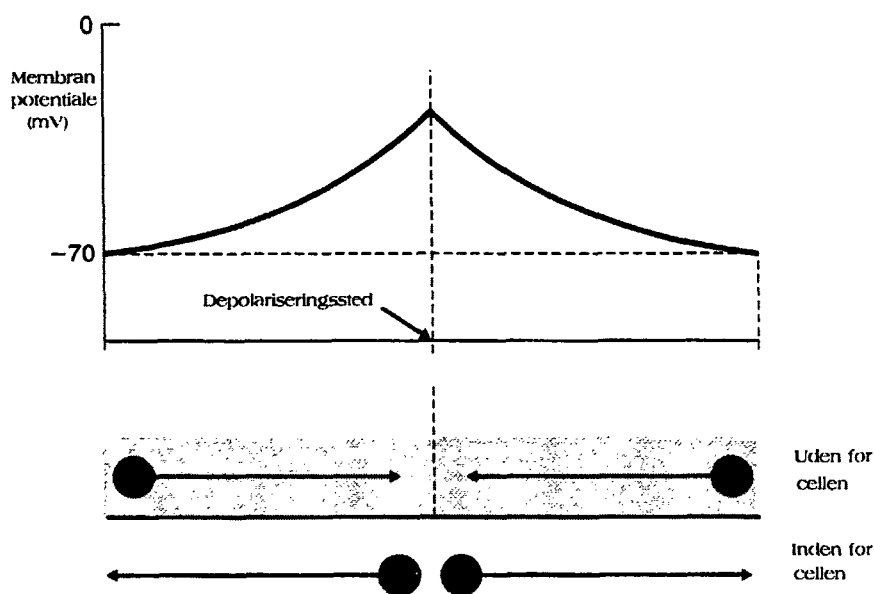
Disse to typer potentialer vil i det følgende blive gennemgået. Inden da vil vi kort definere nogle begreber, der er nødvendige for denne gennemgang.

En membran siges at være *depolariseret*, når dens potentiale er mindre negativt (tættere ved 0) end potentialet ved afslapning. En membran siges at være *hyperpolariseret*, når dens potentiale er mere negativt (længere fra 0) [50]. Når potentialet af en membran, der har været enten depolariseret eller hyperpolariseret, er på vej tilbage mod dens normale niveau, siges det at være *repolariserende* [10].

C.3.1 Gradvise potentialer

Gradvise potentialer er ændringer i membranpotentialer som er begrænset til et relativt lille område af celle-membranen og deres signaler dør ud inden for 1-2mm fra deres start-sted. De kan være enten depolariserende eller hyperpolariserende. De kaldes gradvise potentialer, fordi størrelsen af potentialet er varierende og er afhængig af størrelsen af den stimulus, der fremkaldte potentialet. [50]

Når et gradvist potentiale er startet, løber der en strøm af ladninger mellem potentialets start-sted og de omkringliggende områder på celle-membranen, som har afslapningspotentialer (se figur C.3).



Figur C.3 Et lille område af en celle-membran er blevet depolariseret. I cellens indre vil positive ioner løbe fra depolariseringsstedet mod mere negative områder af membranen. I cellens ydre vil positive ioner løbe fra de omgivende (og mest positive) områder til det mindre positive depolariseringssted. Negative ioner vil samtidigt løbe i de modsatte retninger.

Jo større ændringen i potentiale er, jo større vil denne strøm af ladninger være. Strømmen skaber desuden en depolarisering af de omgivende områder, som før havde afslapningspotentialer, men da der mistes en del ioner undervejs (gennem membranen), er størrelsen af denne depolarisering aftagende med stigende afstand fra det oprindelige depolariseringssted [50].

C.3.2 Aktionspotentialer

Aktionspotentialer er hurtige ændringer i membranpotentialet på omkring 100mV, der kan vare ned til 1ms. Dvs. at der foregår en depolarisering (f.eks. fra -70mV til 30mV) og en efterfølgende repolarisering inden for 1ms. Nerveceller, muskelceller og nogle få andre typer celler har celle-membraner, der er i stand til at producere aktionspotentialer. Det er aktionspotentialer, der forestår kommunikation og signalering over store afstande. [50]

C.4 Koordination af hjerteslag

Hjertemusklens kontraktion sættes igang ved depolarisering af musklens celle-membran. De proteiner, der fungerer som Z-linier i hjertemusklens, lader aktionspotentialer blive transporteret fra én muskel-celle til den næste, da den elektriske modstand i disse proteiner er minimal [10, 50]. Det betyder, at et elektrisk signal til én hjertemuskelcelle medfører et elektrisk signal til alle hjertemuskelceller.

Den startende depolarisering sker som regel i hjertets ledningssystem-celler (se afsnit A.2) i den såkaldte *sinoatriale knude* i højre atrium nær indgangen fra den store vene. Aktionspotentialet spredes fra den sinoatriale knude gennem hjertet på en sådan måde, at først atrium og derefter ventrikel sammentrækkes [50]. Det er den sinoatriale knude, der alene bestemmer *slagfrekvensen* – antal gange hjertet slår i sekundet.

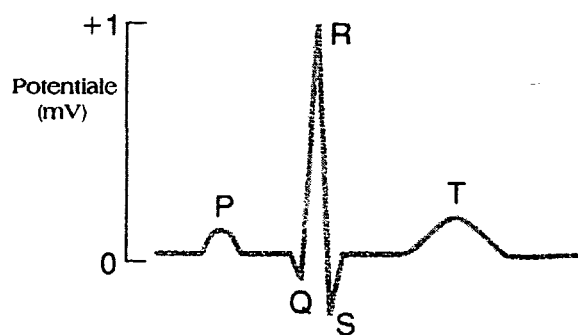
Spredningen af aktionspotentialet sker tilstrækkeligt hurtigt til at de to atria bliver depolariseret samtidigt og derfor trækker sig sammen samtidigt. Fra atrium og videre til ventriklen spredes depolariseringen ved hjælp af *den atrioventrikulære knude*, der sidder for neden af atrium, og denne spredning er relativt langsom (0,1s) [10]. Det er netop denne forsinkelse i spredningen, der gør at volumenet i ventriklen kan stige, mens atrium trækker sig sammen. Fra den atrioventrikulære knude går signalet ind i væggen mellem de to ventrikler, hvor det spredes ud til de ventrikulære muskelfibre, der ikke fører depolariseringen videre, men derimod anvender de frigivne ioner til muskel-kontraktion [10, 50].

C.4.1 Elektrokardiogram

En grafisk afbildning af de elektriske signaler i hjertet kaldes et *elektrokardiogram* (EKG) [10]. Et sådant er vist i figur C.4.

P-bølgen svarer til depolarisering af atrium. Omkring 0,15s senere starter *QRS-komplekset*, hvor ventriklen depolariseres. *T-bølgen* er et resultat af repolarisering af ventriklen, mens repolarisering af atrium ikke er synlig på grafen, fordi dette foregår samtidigt med QRS-komplekset [10, 50]. Denne EKG-graf er også vist i appendiks B i figur B.6, hvor den kan ses i sammenhæng med tryk- og volumenændringerne i hjertet.

For skeletmuskler så vi i appendiks A, at de er istand til at summere de enkelte twitches for at opnå en kraftigere kontraktion. Dette er ikke tilfældet for hjertemusklene. Så længe ventriklen er i en kontraktile tilstand, kan dens volumen ikke øges, og



Figur C.4 Elektrokardiogram (EKG) [50, p. 415]. P: Atrium depolariseres, QRS: Ventriklen depolariseres, T: Ventriklen repolariseres.

dermed ville hjertet ophøre med at fungere som en pumpe, hvis ventriklen var i fused tetanus (se afsnit A.1.1).

Dette forhold skyldes, at hjertemuskler har en obligatorisk afslapningsperiode på størrelse med kontraktionsperioden (begge cirka 250ms), mens skeletmuskler har en obligatorisk afslapningsperiode, der er langt mindre end kontraktionsperioden (1-2ms mod 20-100ms) [10].

D Statistiske tabeller

Dette appendiks indeholder de statistiske tabeller, der er benyttet til beregning af korrelations-koefficienter, samt bedste lineære fit og teststørrelser for τ_R , τ_C , α og $HR(t_P)$.

Parameter	Udregninger	Værdi
n	$\sum i$	35
S_x	$\sum_{i=1}^n x_i$	974,2
$\bar{x}$	S_x/n	27,834
S_y	$\sum_{i=1}^n y_i$	7,425
$\bar{y}$	S_y/n	$2,1214 \cdot 10^{-1}$
SK_x	$\sum_{i=1}^n x_i^2$	28650,7
SK_y	$\sum_{i=1}^n y_i^2$	1,5888
SP_{xy}	$\sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i$	202,98
SAK_x	$SK_x - S_x^2/n$	1534,52
SAK_y	$SK_y - S_y^2/n$	$1,3639 \cdot 10^{-2}$
SAP_{xy}	$SP_{xy} - S_x S_y/n$	-3,6896
a	SAP_{xy}/SAK_x	$-2,4036 \cdot 10^{-3}$
b	$\bar{y} - \bar{x}a$	$2,7904 \cdot 10^{-1}$
teststr.	$a \cdot SAP_{xy}/(SAK_y - a \cdot SAP_{xy})$	1,8589
R^2	$(a^2 \cdot SAK_x)/SAK_y$	0,65116

Tabel D.1 Skema for τ_R til brug ved beregning af det bedste fit, teststørrelse for volumen-uafhængighed samt R^2 . Vi har undladt det punkt, der skiller sig helt ud ved koordinaterne (18; 0,1), da det ligger langt fra de andre. Skemaformen er hentet fra [20] og [29].

Parameter	Udregninger	Værdi
n	$\sum i$	35
S_x	$\sum_{i=1}^n x_i$	947,2
$\bar{x}$	S_x/n	27,834
S_y	$\sum_{i=1}^n y_i$	4,712
$\bar{y}$	S_y/n	$1,3462 \cdot 10^{-1}$
SK_x	$\sum_{i=1}^n x_i^2$	28650,7
SK_y	$\sum_{i=1}^n y_i^2$	0,63819
SP_{xy}	$\sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i$	132,514
SAK_x	$SK_x - S_x^2/n$	1534,52
SAK_y	$SK_y - S_y^2/n$	$3,82017 \cdot 10^{-3}$
SAP_{xy}	$SP_{xy} - S_x S_y/n$	1,35884
a	SAP_{xy}/SAK_x	$8,8551 \cdot 10^{-4}$
b	$\bar{y} - \bar{x}a$	$1,0998 \cdot 10^{-1}$
teststr.	$a \cdot SAP_{xy}/(SAK_y - a \cdot SAP_{xy})$	0,4598
R^2	$(a^2 \cdot SAK_x)/SAK_y$	0,31498

Tabel D.2 Skema for τ_C til brug ved beregning af det bedste fit, teststørrelse for volumen-uafhængighed samt R^2 . Skemaformen er hentet fra [20] og [29].

Parameter	Udregninger	Værdi
n	$\sum i$	11
S_x	$\sum_{i=1}^n x_i$	258,0
$\bar{x}$	S_x/n	23,4545
S_y	$\sum_{i=1}^n y_i$	30,4
$\bar{y}$	S_y/n	2,76363
SK_x	$\sum_{i=1}^n x_i^2$	6355
SK_y	$\sum_{i=1}^n y_i^2$	84,72
SP_{xy}	$\sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i$	706,05
SAK_x	$SK_x - S_x^2/n$	303,7272
SAK_y	$SK_y - S_y^2/n$	0,71045
SAP_{xy}	$SP_{xy} - S_x S_y/n$	-6,9681
a	SAP_{xy}/SAK_x	$-2,2942 \cdot 10^{-2}$
b	$\bar{y} - \bar{x}a$	2,2255
teststr.	$a \cdot SAP_{xy}/(SAK_y - a \cdot SAP_{xy})$	0,2904
R^2	$(a^2 \cdot SAK_x)/SAK_y$	0,225

Tabel D.3 Skema for α til brug ved beregning af det bedste fit, teststørrelse for volumen-uafhængighed samt R^2 . Skemaformen er hentet fra [20] og [29].

Parameter	Udregninger	Værdi
n	$\sum i$	8
S_x	$\sum_{i=1}^n x_i$	1015
$\bar{x}$	S_x/n	126,875
S_y	$\sum_{i=1}^n y_i$	3972
$\bar{y}$	S_y/n	496,5
SK_x	$\sum_{i=1}^n x_i^2$	134125
SK_y	$\sum_{i=1}^n y_i^2$	2084310
SP_{xy}	$\sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i$	479985
SAK_x	$SK_x - S_x^2/n$	5346,875
SAK_y	$SK_y - S_y^2/n$	112212
SAP_{xy}	$SP_{xy} - S_x S_y/n$	-23962,5
a	SAP_{xy}/SAK_x	-4,4816
b	$\bar{y} - \bar{x}a$	1065,1
R^2	$(a^2 \cdot SAK_x)/SAK_y$	0,95703

Tabel D.4 Skema til brug ved beregning af klokketidens afhængighed af slagfrekvensen. Skemaformen er hentet fra [20] og [29].

Parameter	Udregninger	Værdi
n	$\sum i$	8
S_x	$\sum_{i=1}^n x_i$	1355
$\bar{x}$	S_x/n	126,875
S_y	$\sum_{i=1}^n y_i$	1015
$\bar{y}$	S_y/n	169,375
SK_x	$\sum_{i=1}^n x_i^2$	235175
SK_y	$\sum_{i=1}^n y_i^2$	134125
SP_{xy}	$\sum_{i=1}^n x_i \cdot y_i$	166475
SAK_x	$SK_x - S_x^2/n$	5671,875
SAK_y	$SK_y - S_y^2/n$	5346,875
SAP_{xy}	$SP_{xy} - S_x S_y/n$	-5440,625
a	SAP_{xy}/SAK_x	-0,95923
b	$\bar{y} - \bar{x}a$	291,076
R^2	$(a^2 \cdot SAK_x)/SAK_y$	0,9761

Tabel D.5 Skema til brug ved beregning af toppunktstidens afhængighed af slagfrekvensen. Skemaformen er hentet fra [20] og [29].

E De benyttede parameterverdier

Dette appendiks består af en tabel med anvendte parameters værdier og betydning.

navn	Værdi	Betydning
Parametrene i den isovolumetriske trykfunktion		
a	0,007	det diastoliske tryk-volumen forhold
b	5	et udtryk for hjertets størrelse
c	1,44	et udtryk for den kontraktile fase
d	1	tryk ved nul volumen - ikke fysiologisk parameter
α	0,076	tiden hvor den systoliske fase begynder
n	2,050	udtryk for afslapningsfasen - lidt som Muliers τ_R
m	3,687	udtryk for kontraktionsfasen - lidt som Muliers τ_C
Parametrene i udvidelsen af slagfrekvensen		
t_{min}	0,798	den minimale toppunktstid ved forskellige slagfrekvenser
t_{max}	1,202	den maksimale toppunktstid ved forskellige slagfrekvenser
p_{min}	0,842	det minimale toppunktstryk ved forskellige slagfrekvenser
p_{max}	1,158	det maksimale toppunktstryk ved forskellige slagfrekvenser
θ_t	60	den gennemsnitlige toppunktstid
θ_p	60	det gennemsnitlige toppunktstryk
ν_t	9,9	forholdet imellem toppunkts-tid og slagfrekvens
ν_p	17,5	forholdet imellem toppunkts-tryk og slagfrekvens
Parametrene i windkesselmodellen inklusiv hjertet		
R_{in}	0,001	Blodets modstand inden i hjertet
R_0	0,08	Aortaimpedansen
R_s	1,778	Den midlede modstand for transport gennem arterierne
C_s	2,75	Den midlede compliance i arterierne - angiver elasticitet
P_{in}	10	Fyldningstrykket
F_{tf}	80	Angiver tilbageflowet

Tabel E.1 De indgående parametre af vores model, samt angivelse af deres værdier og beskrivelse af deres fysiologiske betydning. Vi gør opmærksom på, at vi i kapitel 3 har anvendt nogle lidt anderledes parametre, da vi fittede de forskellige klokkefunktioner til Muliers data. Disse værdier er vist i tabel 3.1.

Litteratur

- [1] Acheson, D. J. [1990]. *Elementary Fluid Dynamics*, 1st edn, Clarendon Press, Oxford, New York.
- [2] Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. & Watson, J. D. [1994]. *The Molecular Biology of the Cell*, 3rd edn, Garland Publishing, Inc., New York.
- [3] Andersen, G., Borup, R., Friis, L., Gregersen, P. & Veirø, K. [1994]. *Dispersionsmodellering*, IMFUFA, Roskilde Universitetscenter, Danmark. IMFUFA-tekst nr. 276.
- [4] Berger, D. S., Fellner, S. K., Robinson, K. A., Vlasica, K., Godoy, I. E. & Shroff, S. G. [1999]. Disparate effects of three types of extracellular acidosis on the left ventricular function, *Heart and Circulatory Physiology* **276**: 582–594.
- [5] Berger, D. S., Vlasica, K., Quick, C. M., Robinson, K. A. & Shroff, S. G. [1997]. Ejection has both positive and negative effects on left ventricular isovolumetric relaxation, *Heart and Circulatory Physiology* **273**: 2696–2707.
- [6] Borup, A., Jalving, J. S. & Rasmussen, J. [1997]. *Analyse af Hjertemodeller*, IMFUFA, Roskilde Universitetscenter, Danmark.
- [7] Brøns, M. [1987]. *Nonlinear Differential Equations and Compressor Flow Stability Problems*, PhD thesis, Matematisk Institut, Danmarks Tekniske Højskole, Lyngby, Danmark.
- [8] Buoncristiani, J. F., Liedtke, A. J., Strong, R. M. & Urschel, C. W. [1973]. Parameter estimates of a left ventricular model during ejection, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **BME-20**: 110–114.
- [9] Bøggild, S., Hilmer, J. & Postgaard, P. [1995]. *Kompressorer – Analyse af en Matematisk Model for Aksialkompressorer*, IMFUFA, Roskilde Universitetscenter, Danmark. IMFUFA-tekst nr. 302.
- [10] Chandran, K. B. [1992]. *Cardiovascular Biomechanics*, 2nd edn, New York University Press, New York.
- [11] Danielsen, M., Palladino, J., Mulier, J. & Noordergraaf, A. [1998, p. in press]. The left ventricular ejection effect.
- [12] Danielsen, M. [1998]. *Modeling of Feedback Mechanisms which Control the Heart Function in a View to an Implementation in Cardiovascular Models*, PhD thesis, Roskilde Universitetscenter, Danmark, Roskilde. IMFUFA-tekst nr. 358.

- [13] Deswysen, B. A. [1977]. Parameter estimation of a simple model of the left ventricle and of the systemic vascular bed, with particular attention to the physical meaning of the left ventricular parameters, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **BME-24**: 29–38.
- [14] Freeman, G. L., Little, W. C. & O'Rourke, R. A. [1987]. Influence of heart rate on left ventricular performance in conscious dogs, *Circulation Research* **61**: 455–464.
- [15] Fung, Y. C. [1990]. *Biomechanics: Motion, Flow, Stress, and Growth*, 1st edn, Springer-Verlag, Inc., New York.
- [16] Fung, Y. C. [1993]. *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, 2nd edn, Springer-Verlag, Inc., New York.
- [17] Greene, M. E., Jun, J. W. C., Mohr, D. N. & Bourland, H. M. [1973]. A mathematical model of left-ventricular function, *Medical and Biological Engineering* **3**: 126–134.
- [18] Grodins, F. S. & Buoncristiani, J. F. [1970]. General formulation of the cardiovascular control problem - mathematical models of the mechanical system, *Behavioral Science* **15**: 88–100.
- [19] Guyton, A. [1986]. *Textbook of Medical Physiology*, 7th edn, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- [20] Heldt-Hansen, H. P. & Forchhammer, P. [1990]. *Formelsamling til Statistik*, 3rd edn, Samfundslitteratur, Gentofte, Danmark.
- [21] Hill, T., Eisenberg, E., Chen, Y.-D. & Podolsky, R. J. [1975]. Some self-consistent two-state sliding filament models of muscle contraction, *Biophys. J.* **15**: 335–372.
- [22] Hoppensteadt, F. C. & Peskin, C. S. [1992]. *Mathematics in Medicine and the Life Sciences*, 1st edn, Springer-Verlag, Inc., New York.
- [23] Højgaard, J. [1980]. Matematiske modeller - vildledning eller vejledning?, *Naturkampen* **18**: 14–22.
- [24] Jensen, H. E. [1990]. *Matematisk Analyse, bind 4*, 9th edn, Matematisk Institut, DTU, Lyngby, Danmark.
- [25] Kane, J. & Sternheim, M. [1988]. *Physics*, 4th edn, John Wiley & Sons, Inc., Singapore.
- [26] Kessler, R. & Uni, D. [1999]. Glossary of terms.
URL: <http://www.shodor.org/master/biomed/physio/cardioweb/background.html>
- [27] Lambermont, B., D'Orio, V., Gerard, P., Kolh, P., Detry, O. & Marcelle, R. [1998]. Time domain method to identify simultaneously parameters of the windkessel model applied to the pulmonary circulation, *Archives of Physiology and Biochemistry* **106**: 245–252.

- [28] Lambermont, B., Gerard, P., Detry, O., Kolh, P., Potty, P., Defraigne, J., D'Orio, V. & Marcelle, R. [1997]. Comparison between three- and four-element windkessel models to characterize vascular properties of pulmonary circulation, *Archives of Physiology and Biochemistry* **105**: 625–632.
- [29] Lønborg, M. [1993]. *Grundbog i Statistik*, 2nd edn, Forlaget Lønborg, Gylling, Danmark.
- [30] Malmberg, A. C. [1990]. *Erlang S - Statistiske Tabeller*, 2nd edn, Gjellerup og Gad, Viborg, Danmark.
- [31] Mulier, J. P. [1994]. *Ventricular Pressure as a Function of Volume and Flow*, PhD thesis, Katholieke Universiteit Leuven, Faculteit Geneeskunde Dienst Anesthesiologie, Leuven, Holland.
- [32] *Muscles and Muscle Systems*: [n.d.].
URL: <http://www.eb.com:180/cgi-bin/g?DocF=macro/5004/42/52.html>
- [33] Nielsen, P. & Hunter, I. [1991]. Identification of the time-varying properties of the heart, in L. Glass, P. Hunter & A. McCulloch (eds), *Theory of Heart: Biomechanics, Biophysics, and Nonlinear Dynamics of Cardiac Function*, Springer-Verlag, Inc., New York, pp. 77–86.
- [34] Noordergraaf, A. [1978]. *Circulatory System Dynamics*, 1st edn, Cambridge University Press, Cambridge, USA.
- [35] Ohanian, H. C. [1985]. *Physics*, 1st edn, Penguin Books Canada Ltd., Ontario, USA.
- [36] Olufsen, M. [1998]. *Modeling the Arterial System with Reference to an Anesthesia Simulator*, PhD thesis, Roskilde Universitetscenter, Roskilde, Danmark. IMFUFA-tekst nr. 345.
- [37] Palladino, J. L., Mulier, J. P. & Noordergraaf, A. [1997]. Closed-loop circulation model based on the frank mechanism, *Surv. Math. Ind.* **7**: 177–186.
- [38] Palladino, J. L., Mulier, J. P. & Noordergraaf, A. [1998]. Defining ventricular elastance, *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering and Medicine in Biology Society*, Hong Kong, pp. 1–4.
- [39] Palladino, J. L., Rabbany, S. Y., Mulier, J. P. & Noordergraaf, A. [1997]. A perspective on myocardial contractility, *Technology and Health Care* **5**: 135–144.
- [40] Press, W. H., Flannery, B. P., Teukolsky, S. A. & Vetterling, W. T. [1989]. *Numerical Recipes in Pascal: The Art of Scientific Computing*, 1st edn, Cambridge University Press, New York.
- [41] Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S. & McNamara, J. O. [1997]. *Neuroscience*, 1st edn, Sinauer Associates, Inc., Massachusetts.
- [42] Quick, C. M., Berger, D. S. & Noordergraaf, A. [1998]. Apparent arterial compliance, *Heart and Circulatory Physiology* **274**: 1393–1403.

- [43] Regen, D. M., Hove, W. C., Peterson, J. T. & Little, W. C. [1993]. Characteristics of single isovolumetric left-ventricular pressure waves of dog hearts in situ, *Heart and Vessels* 8: 136-148.
- [44] Rideout, V. C. [1991]. *Mathematical and Computer Modeling of Physiological Systems*, 1st edn, Medical Physics Publishing, Madison, USA.
- [45] Robertson, D., Low, P. & Polinsky, R. (eds) [1996]. *Primer on the Autonomic Nervous System*, Academic Press, Inc., San Diego.
- [46] Smaill, B. H. & Hunter, P. J. [1991]. Structure and function of the diastolic heart, in L. Glass, P. Hunter & A. McCulloch (eds), *Theory of Heart: Biomechanics, Biophysics, and Nonlinear Dynamics of Cardiac Function*, Springer-Verlag, Inc., New York, pp. 1-29.
- [47] Spiegel, M. R. [1990]. *Schaums Mathematical Handbook of Formulas and Tables*, 26th edn, Mc.Graw-Hill-inc., NewYork, USA.
- [48] Stergiopulos, N., Westerhof, B. E. & Westerhof, N. [1999]. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model, *Heart and Circulatory Physiology* 276: 81-88.
- [49] Sugi, H. & Pollack, G. H. (eds) [1993]. *Mechanisms of Myofilament Sliding in Muscle Contraction*, Advances in Experimental Medicine and Biology, Plenum Press, New York.
- [50] Vander, A. J., Sherman, J. H. & Luciano, D. S. [1994]. *Human Physiology: the Mechanisms of Body Function*, 6th edn, McGraw-Hill, Inc., New York.

Liste over tidligere udsendte tekster kan rekvireres
 på IMFUFA's sekretariat, tlf. 4674 2263 eller
 e-mail: bs@ruc.dk

- 332/97 ANOMAL SWELLING AF LIPIDE DOBBELTLAG
 Specialerapport af:
 Stine Sofia Korremann
 Vejleder: Dorthe Posselt
- 333/97 Biodiversity Matters
 an extension of methods found in the literature
 on monetisation of biodiversity
 by: Bernd Kuemmel
- 334/97 LIFE-CYCLE ANALYSIS OF THE TOTAL DANISH
 ENERGY SYSTEM
 by: Bernd Kuemmel and Bent Sørensen
- 335/97 Dynamics of Amorphous Solids and Viscous Liquids
 by: Jeppe C. Dyre
- 336/97 PROBLEM-ORIENTATED GROUP PROJECT WORK AT
 ROSKILDE UNIVERSITY
 by: Kathrine Legge
- 337/97 Verdensbankens globale befolkningsprognose
 - et projekt om matematisk modellering
 af: Jørn Chr. Bendtsen, Kurt Jensen,
 Per Pauli Petersen
 Vejleder: Jørgen Larsen
- 338/97 Kvantisering af nanolederes elektriske
 ledningsevne
 Første modul fysikprojekt
 af: Søren Dam, Esben Danielsen, Martin Niss,
 Esben Friis Pedersen, Frederik Resen Steenstrup
 Vejleder: Tage Christensen
- 339/97 Defining Discipline
 by: Wolfgang Coy
- 340/97 Prime ends revisited - a geometric point
 of view -
 by: Carsten Lunde Petersen
- 341/97 Two chapters on the teaching, learning and
 assessment of geometry
 by Mogens Niss
- 342/97 LONG-TERM SCENARIOS FOR GLOBAL ENERGY
 DEMAND AND SUPPLY
 A global clean fossil scenario discussion paper
 prepared by Bernd Kuemmel
 Project leader: Bent Sørensen
- 343/97 IMPORT/EKSPORT-POLITIK SOM REDSKAB TIL OPTIMERET
 UDNYTTELSE AF EL PRODUCERET PÅ VE-ANLÆG
 af: Peter Meibom, Torben Svendsen, Bent Sørensen
- 344/97 Puzzles and Siegel disks
 by Carsten Lunde Petersen
-
- 345/98 Modeling the Arterial System with Reference to
 an Anesthesia Simulator
 Ph.D. Thesis
 by: Mette Sofie Olufsen
- 346/98 Klyngedannelse i en hulkatode-forstøvningsproces
 af: Sebastian Horst
 Vejledere: Jørn Borggren, NBI, Niels Boye Olsen
- 347/98 Verificering af Matematiske Modeller
 - en analyse af Den Danske Eulerske Model
 af: Jonas Blomqvist, Tom Pedersen, Karen Timmermann,
 Lisbet Øhlenschläger
 Vejleder: Bernhelm Booss-Bavnbek
- 348/98 Case study of the environmental permission
 procedure and the environmental impact assessment
 for power plants in Denmark
 by: Stefan Krüger Nielsen
 Project leader: Bent Sørensen
- 349/98 Tre rapporter fra FAGMAT - et projekt om tal
 og faglig matematik i arbejdsmarkedsuddannelserne
 af: Lena Lindenskov og Tine Wedege
- 350/98 OPGAVESAMLING - Bredde-Kursus i Fysik 1976 - 1998
 Erstatter teksterne 3/78, 261/93 og 322/96
- 351/98 Aspects of the Nature and State of Research in
 Mathematics Education
 by: Mogens Niss

- 352/98 The Herman-Swiatec Theorem with applications
by: Carsten Lunde Petersen
- 353/98 Problemløsning og modellering i en almindelig matematikundervisning
Specialerapport af: Per Gregersen og Tomas Højgaard Jensen
Vejleder: Morten Blomhøj
- 354/98 A GLOBAL RENEWABLE ENERGY SCENARIO
by: Bent Sørensen and Peter Meibom
- 355/98 Convergence of rational rays in parameter spaces
by: Carsten Lunde Petersen and Gustav Ryd
- 356/98 Terrænmodellering
Analyse af en matematisk model til konstruktion af terrænmodeller
Modelprojekt af: Thomas Frommelt, Hans Ravnkjær Larsen og Arnold Skimminge
Vejleder: Johnny Ottesen
- 357/98 Cayleys Problem
En historisk analyse af arbejdet med Cayley problem fra 1870 til 1918
Et matematisk videnskabsfagsprojekt af:
Rikke Degn, Bo Jakobsen, Bjarke K.W. Hansen, Jesper S. Hansen, Jesper Udesen, Peter C. Wulff
Vejleder: Jesper Larsen
- 358/98 Modeling of Feedback Mechanisms which Control the Heart Function in a View to an Implementation in Cardiovascular Models
Ph.D. Thesis by: Michael Danielsen
- 359/98 Long-Term Scenarios for Global Energy Demand and Supply Four Global Greenhouse Mitigation Scenarios
by: Bent Sørensen
- 360/98 SYMMETRI I FYSIK
En Meta-projektrapport af: Martin Niss, Bo Jakobsen & Tine Bjarke Bonné
Vejleder: Peder Voetmann Christiansen
- 361/98 Symplectic Functional Analysis and Spectral Invariants
by: Bernhelm Booss-Bavnbek, Kenro Furutani
- 362/98 Er matematik en naturvidenskab? - en udspejling af diskussionen
En videnskabsfagsprojekt-rapport af Martin Niss
Vejleder: Mogens Nørgaard Olesen
- 363/99 EMERGENCE AND DOWNWARD CAUSATION
by: Donald T. Campbell, Mark H. Bickhard and Peder V. Christiansen
- 364/99 Illustrationens kraft
Visuel formidling af fysik
Integreret speciale i fysik og kommunikation af: Sebastian Horst
Vejledere: Karin Beyer, Søren Kjørup
- 365/99 To know - or not to know - mathematics, that is a question of context
by: Tine Wedege
- 366/99 LATEX FOR FORFATTERE
En introduktion til LATEX og IMFUPA-LATEX af: Jørgen Larsen
- 367/99 Boundary Reduction of Spectral invariants and Unique Continuation Property
by Bernhelm Booss-Bavnbek
- 368/99 Kvartalsrapport for projektet
Scenarier for samlet udnyttelse af brint som energibærer i Danmarks fremtidige energisystem
Projektlæder: Bent Sørensen
Opdateret til halvvejsrapport. Den nye udgave Tekst 368bis" kan hentes ned fra internettet fra adressen <http://mmf.ruc.dk/energy/report>
- 369/99 Dynamics of Complex Quadratic Correspondences
by: Jacob Jalving
- 370/99 OPGAVESAMLING
Bredde-Kursus i Fysik 1976 - 1999 (erstatte tekst nr. 350/98)
- 371/99 Bevisets stilling - beviser og bevisførelse i en gymnasial matematikundervisning
Matematikspeciale af: Maria Hermannsson
Vejleder: Mogens Niss
- 372/99 En kontekstualiseret matematikhistorisk analyse af ikke lineær programmering: Udviklingshistorie og multipel opdagelse
Ph.d.-afhandling af Tinne Hoff Kjeldsen
- 373/99 Criss-Cross Reduction of the Maslov Index and a Proof of the Yosida-Nicolaescu Theorem
by: Bernhelm Booss-Bavnbek, Kenro Furutani and Nobukazu Otsuki
- 374/99 Det hydrauliske spring
Et eksperimentelt studie af polygoner
Og hastighedsprofiler
Specialeafhandling af Anders Marcussen
Vejledere: Tomas Bohr, Clive Ellegaard og Bent C. Jørgensen

376/99 Universality of AC conduction in
 disordered solids
 by: Jeppe Dyre, Thomas B. Schrøder

377/99 The Kuhn-Tucker Theorem in
 Nonlinear Programming:
 A Multiple Discovery
 By: Tinne Hoff Kjeldsen