

České
vysoké
učení technické
v Praze

Fakulta elektrotechnická

Diplomová práce

**Model šíření pulsové vlny na vybrané části arteriálního
stromu**

Bc. David Hátle

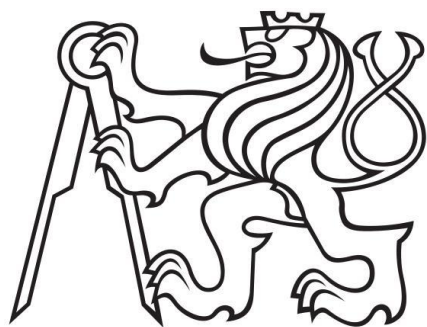
Vedoucí práce: Ing. Antonín Grošpic, CSc.

Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika

Obor: Biomedicínské inženýrství

Katedra: Katedra teorie obvodů

Praha květen 2017



**Czech
Technical
University
in Prague**

Faculty of electrical engineering

Diploma thesis

**A model of a pulse wave propagation in a part of an
arterial tree**

Bc. David Hátle

Supervisor: Ing. Antonín Grošpic, CSc.

Course of study: Biomedical engineering and informatics

Branch of study: Biomedical engineering

Department: Department of circuit theory

Prague May 2017

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. David H á t l e
Studijní program: Biomedicínské inženýrství a informatika
Obor: Biomedicínské inženýrství
Název tématu: Model šíření pulsové vlny na vybrané části arteriálního stromu

Pokyny pro vypracování:

- 1) Úvod: základní fyziologické a anatomické poznatky o krevním oběhu s důrazem na významné centrální a periferní tepny a jejich onemocnění.
- 2) Rešerše modelování proudění v centrálních a hlavních periferních tepnách.
- 3) Diskuze prostudované literatury s odůvodněním výběru modelu.
- 4) Prezentace modelu. Jeho vstupem a výstupem budou lokální časové průběhy tlaků nebo průtoků.
- 5) Validace modelu: průběhy získaných z klinických měření nebo z referenčních průběhů databáze King's College London.
- 6) Závěr: objektivní zhodnocení modelu, možnosti zdokonalení, dalšího výzkumu.

Seznam odborné literatury:

- [1] Dylevský, I: Základy funkční anatomie člověka, Fakulta biomedicínského inženýrství, 1. vydání, květen 2013
- [2] Shi, Y.; Lawford P.; Hose, R: Review of Zero-D and 1-D Models of Blood Flow in the Cardiovascular System, BiomMedical Engineering On Line 2011, 10:33
- [3] Willemet, M.; Chowienczyk, P.; Alastruey, J.: A Database of Virtual Healthy Subjects to Assess the Accuracy of Foot-to-Foot Pulse Wave Velocities for Estimation of Aortic Stiffness, Am. J. of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, 309:H663-675, 5-2015
- [4] Safar M. E., O'Rourke, M. F.: The Brachial-Ankle Pulse Wave velocity, J of Hypertension 27, 2009
- [5] Hlaváč, M.: Windkessel Model Analysis in Matlab, Abstract FEKT VUT Brno
- [6] Gokul Swamy, Da Xu, N. Bari Olivier, Ramakrishma Mukkamala: An Adaptive Transfer Function for Deriving the Aortic Pressure Waveform from a Peripheral Artery Pressure Waveform, Am J. Physiol.- Heart Circ. Physiol. 297, 2009
- [7] Figueroa, C. A.; Humphrey, J. D.: Pressure Wave Propagation in Full-Body Arterial Models: a Gateway to Exploring Aging and Hypertension, Procedia of 23rd International Congress of Theoretical and Applied Mechanics 10 (2014), pp.382-385 (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210983814000340>)
- [8] Stergiopoulos, N.; Westerhof, B. E.; Westerhof, N.: Total Arterial Inertance as the Fourth Element of the Windkessel Model, Am. J. of Physiol. - Heart Circ. Physiol. 45, H81-H88, 1999

Vedoucí diplomové práce: Ing. Antonín Grošpic, CSc.

Platnost zadání: do konce letního semestru 2017/2018

L.S.

prof. Ing. Pavel Sovka, CSc.
vedoucí katedry

prof. Ing. Pavel Ripka, CSc.
děkan

V Praze dne 8. 12. 2016

Prohlášení autora práce

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne

.....

podpis autora práce

Poděkování

Mé největší díky patří vedoucímu práce Ing. Antonínu Grošpicovi, CSc. za velice nadstandardní a výjimečný přístup k vedení diplomové práce, přínosné konzultace, rady, velkou trpělivost a podporu. Dále děkuji Ing. Janu Havlíkovi, Ph.D. za cenné připomínky. Děkuji všem blízkým, kteří mě při psaní této práce podporovali.

Abstrakt

Práce se zabývá vytvořením počítačových modelů kardiovaskulárního systému, ve kterých byla využita hemodynamicko-elektrická analogie. Výstupy modelů jsou napěťové průběhy na konkrétních elektrických odporech, reprezentujících pulsovou vlnu na různých tělní artériích. Existují různé indexy pro určení stavu tepenného systému, ty však popisují řečiště globálně a není možné konkretizovat případné patologické místo. Cílem modelování je maximalizovat shodu modelových pulsových vln se vzorovými průběhy z databáze King's College London. Na začátku byly spolu s vytvořením buzení určeny počáteční podmínky, jako odpor pro horní a dolní končetinu a zbytek těla, ze kterých se při modelování vycházelo. Následná cesta experimentálního a empirického postupu se ukázala jako nejschůdnější. Shoda se vzorovými průběhy je objektivně hodnocena pomocí korelace a RMSE. Nejpresnější je model poslední, s rozprostřenými parametry a hodnotou $RMSE = 9.5747$. Na závěr je ukázáno několik způsobů popisu elektrického obvodu pomocí přenosové funkce. Modely vytvořené v této práci popisují řečiště na nižší úrovni, kdy by mohlo být místo poruchy lokalizováno přesně v místě postižené tepny a následná léčba by mohla být rychlejší, efektivnější. Diplomová práce prokázala, že lze kardiovaskulární systém modelovat pouze s pomocí lineárních elektronických prvků a následně ho matematicky popsat.

Klíčová slova

hemodynamika; krevní oběh; model; modely kardiovaskulárního systému; pulsová vlna; Windkessel

Abstract

The aim of this thesis is to create computational models of cardiovascular system using hemodynamic-electronic analogy. The outputs of the models are voltages on concrete resistors that represent pulse waves at specific arteries. There are several indices for arterial tree description but no one can concretize affected artery. The aim of modelling is to maximize coincidence of model pulse waves and exemplary pulse waves obtained from King's College London database. At the beginning the input was created and initial conditions such as resistance of arm leg and rest of the body were established. Experimental and empirical methods turned out to be the most efficient. Coincidence with exemplary pulse waves was evaluated with correlation and RMSE. The most accurate model is the last one with distributed parameters and $RMSE = 9.5747$. The demonstration of several approaches how to describe an electrical circuit by transfer function is at the end. Models created in this thesis describe arterial tree at a lower level which helps to localize pathological part of the tree and make treatment faster and more effective. Diploma thesis proved that cardiovascular system can be described by linear electronic components and described mathematically.

Key words

hemodynamics; blood circulation; model, models of cardiovascular system; pulse wave; Windkessel

Obsah

Seznam obrázků.....	10
Seznam tabulek.....	10
Seznam zkratk.....	11
ÚVOD.....	12
TEORETICKÁ ČÁST.....	13
1. Kardiovaskulární systém.....	13
1.1. Srdce.....	13
1.2. Převodní systém srdeční.....	15
1.3. Stavba cév.....	15
1.3.1. Tepny.....	15
1.3.2. Žíly.....	16
1.3.3. Vlasečnice.....	16
1.4. Malý oběh.....	17
1.5. Velký oběh.....	17
1.5.1. Tepenné zásobení srdce.....	18
1.5.2. Tepenné zásobení mozku.....	18
1.6. Hemodynamika.....	18
2. Patofyziologie krevního oběhu.....	21
2.1. Onemocnění.....	21
2.1.1. Ateroskleróza.....	21
2.1.2. Diabetes mellitus.....	21
2.1.3. Disekce aorty.....	22
2.1.4. Aneurysma aorty.....	22
2.1.5. Embolie a trombóza.....	22
2.2. Rizikové faktory kardiovaskulárních chorob.....	23
3. Pulsová vlna.....	23
3.1. Detekce pulsové vlny.....	25
3.2. Ankle brachial index.....	25

4.	Literární rešerše o modelování krevního oběhu	26
4.1.	Monokompartmentové modely	30
4.2.	Multikompartmentové modely	31
	Metodika modelování použitá v této práci	34
	PRAKTICKÁ ČÁST	35
5.	Modely kardiovaskulárního systému.....	35
5.1.	Ejekce levé komory	36
5.2.	Úvaha o průtocích krve a průtočných odporech.....	37
5.3.	Vzorové tvary pulsových vln	38
5.4.	Modely se soustředěnými parametry	39
5.4.1.	Model A	39
5.4.2.	Model B.....	41
5.4.3.	Model C.....	43
5.4.4.	Model D	44
5.4.5.	Model E.....	45
5.4.6.	Model F.....	46
6.	Objektivní zhodnocení modelů.....	48
7.	Přenosová funkce modelu	51
7.1.	Přenosová funkce modelu B a E - analytické odvození	52
7.1.	Přenosová funkce modelu B a E - využití Matlabu.....	54
7.2.	Analýza přenosové funkce	56
7.3.	Impulsní a přechodová charakteristika.....	57
8.	Diskuze	58
9.	Závěr.....	59
10.	Literatura.....	61
	Příloha A - obsah CD	64

Seznam obrázků

Obr. 1: Lidské srdce [1].....	13
Obr. 2: Analýza pulsově vlny [18]	24
Obr. 3: Dělení modelů [24].....	26
Obr. 4: Stupně abstrakce modelů [35]	27
Obr. 5: Monokompartimentové modely pro cévní síť [25]	30
Obr. 6: Model kardiovaskulárního systému dle [29]	33
Obr. 7: Průběh tlaku v aortě [32].....	36
Obr. 8: Simulace tlaku v levé komoře	36
Obr. 9: Vzorové průběhy pulsových vln [31].....	38
Obr. 10: Schéma modelu A	39
Obr. 11: Výsledky simulací pro model A.....	40
Obr. 12: Schéma modelu B.....	41
Obr. 13: Výsledky simulací pro model B	41
Obr. 14: Výsledky simulací pro model C	43
Obr. 15: Schéma modelu C.....	43
Obr. 16: Schéma modelu D	44
Obr. 17: Výsledky simulací pro model D.....	44
Obr. 18: Schéma modelu E.....	45
Obr. 19: Výsledky simulací pro model E	46
Obr. 20: Schéma modelu F	47
Obr. 21: Výsledky simulací pro model F.....	48
Obr. 22: Porovnání výsledků modelů A-F se vzorovými průběhy	49
Obr. 23: Odvození přenosové funkce metodou postupného zjednodušování.....	52
Obr. 24: Přechodová charakteristika modelu B (vlevo) a modelu E (vpravo).....	57
Obr. 25: Impulsní charakteristika modelu B (vlevo) a modelu E (vpravo)	57

Seznam tabulek

Tab. 1: Rizikové faktory aterosklerózy	23
Tab. 2: Tabulka parametrů pulsově vlny	24
Tab. 3: Hodnoty ABI	25
Tab. 4: Typy modelů použité v této práci.....	28
Tab. 5: 4 typické segmenty pro tvorbu multikompartimentových modelů	31
Tab. 6: Korelace se vzorovými průběhy.....	48

Tab. 7: RMSE naškálovaných a vzorových dat	50
Tab. 8: RMSE původních a vzorových dat	51
Tab. 9: Analyticky odvozené přenosové funkce modelu B	54
Tab. 10: Analyticky odvozené přenosové funkce modelu E.....	54
Tab. 11: Přenosové funkce modelu B s využitím funkce tfest.....	54
Tab. 12: Přenosové funkce modelu E s využitím funkce tfest.....	55
Tab. 13: Přenosové funkce modelů B a E s využitím Control Design toolboxu.....	55

Seznam zkratk

a.	arterie	HK	horní končetina
ABI	Ankle brachial index	KV	kardiovaskulární
AV	atrioventrikulární	L	induktor
C	kapacitor	LDL	low density lipoprotein
CAVI	cardio ankle vascular index	PS	physical signal
CFD	computed fluid dynamics	PWV	pulse wave velocity
ČVUT	České vysoké učení technické	R	rezistor
DK	dolní končetina	RMSE	root mean square error
DM	diabetes mellitus	SA	sinoatriální
DP	diplomová práce	TAG	triacylglycerol
EKG	elektrokardiogram	x-D	x-dimensionální
FEL	fakulta elektrotechnická		

ÚVOD

Kardiologie a angiologie v moderní medicíně těží z rozvoje lékařské techniky, zobrazovacích metod a dalších poznatků, jejichž vlivem je intervence, diagnostika a terapie bezpečnější a snazší. Existují velká kardiocentra, v nichž probíhá experimentální vývoj a kde teoretický výzkum přechází v praxi a zde můžeme právě vidět jeho reálný dopad na zdraví pacientů. Lékaři využívají mnohé diagnostické metody pro stanovení funkce srdce a kardiovaskulárního systému. Například dnes jsou již velmi dobře zdokumentované elektrické projevy srdce na povrchu tělesného torsa - EKG, z něhož lze vyčíst nejrůznější patologické srdeční pochody. Mnohá tato vyšetření jsou technologicky i finančně náročná, pokud se jedná o zobrazovací metody, například magnetickou rezonanci. Co se však zatím příliš nesleduje a též by mohlo mít svou vypovídací hodnotu v praxi, je stanovení matematického modelu kardiovaskulárního systému. V souvislosti s rozvojem informačních technologií a hardwarových parametrů počítačových komponent, které neustále zvyšují výpočetní rychlost počítačů, je možné během vteřin provádět náročné simulace, které nám pomohou lépe pochopit fungování lidského těla a faktorů ovlivňujících jeho chování.

Simulace pro účely této práce proběhly ve vývojovém prostředí MATLAB a Simulink.

Motivace

Považuji za zajímavé a pro klinickou praxi v budoucnu možná přínosné modelovat pomocí elektrických obvodů hemodynamické pochody v tepnách. Ve srovnání s charakterem typických diplomových prací nepůjdou pravděpodobně výsledky mého zpracování dané problematiky použít přímo v praxi, nicméně mohly by být základnou vhodnou k dalšímu výzkumu v této oblasti. Jednou by realita mohla vypadat tak, že by koeficienty přenosové funkce vyšetřovaného tepenného periferního úseku, konstruované z časových průběhů vstupní a výstupní pulsové (nebo také průtokové) vlny, mohly nést diagnostickou informaci jemnější, než je např. v současnosti používaný brachio-kotníkový index.

Cíle

Tato diplomová práce se zabývá vytvořením modelu šíření pulsové vlny na tepenném úseku mezi levou komorou srdeční na straně jedné a a. radialis nebo kotníkovou částí a. tibialis posterior či anterior na straně druhé. Z toho lze vyvodit šíření pulsové vlny mezi těmito dvěma tepnami. Velký zájem angiologie se váže na dolní končetiny, protože jejich nedokrvení je zdrojem častých onemocnění, zejména ve vyšším věku. V této diplomové práci jsou prezentovány modely šíření pulsové vlny mezi levou komorou srdeční, pažní a. radialis a kotníkovou částí a. tibialis na dolní končetině a následně validovány pomocí databáze King's College London. V závěru je uvedeno objektivní zhodnocení modelů a možnosti zdokonalení a dalšího výzkumu.

TEORETICKÁ ČÁST

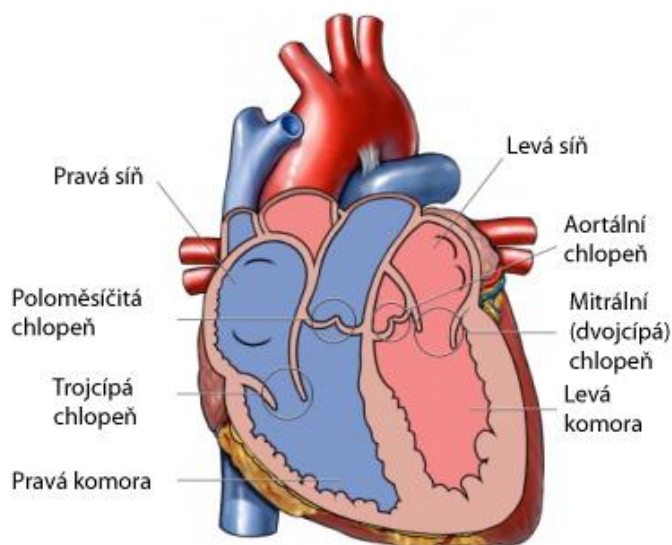
1. Kardiovaskulární systém

Cévní systém člověka je uzavřený, takže krev proudí pouze v tepnách a žilách. Oběhová soustava člověka je tvořena dvěma oběhy, a to malým a velkým. Malý, tzv. plicní oběh, zajistí okysličení krve v plicích a velký systémový oběh rozvádí okysličenou krev dále do těla k orgánům, svalům a ostatním tělním strukturám. Oba oběhy jsou uspořádány sériově a jejich spojovacím orgánem je srdce.

1.1. Srdce

Srdce je dutý svalový orgán, který se rytmicky stahuje po celý život jedince a zajišťuje rozvádění krve do celého těla. Je uloženo v mediastinu - v prostoru mezi pleurálními dutinami. Váží přibližně 300 g a velikostně odpovídá zavřené pěsti dospělého člověka.

Skládá se ze čtyř dutin - dvou síní a dvou komor. Tyto dutiny jsou organizovány do dvou částí (polovin) srdce - na pravé srdce (pravá komora a pravá síň) a levé srdce (levá komora a levá síň). Levé srdce je označováno jako tepenné a pravé srdce jako žilní.



Obr. 1: Lidské srdce [1]

Pravá síň je poslední a konečnou částí žilního návratu krve, která předala živiny a kyslík organismu. Ústí do ní horní, resp. dolní dutá žíla (vena cava superior, resp. vena cava inferior). Pod velmi nízkým tlakem několika torrů (1 torr je tlak vyvíjený sloupcem rtuti o výšce 1 mm), téměř samospádem, vtéká při kontrakci pravé síně žilní krev do pravé komory. Ta se kontrahuje s vrcholovým tlakem typicky 25-30 torrů, zavírá se trikuspidální chlopečí mezi pravou síní a pravou komorou a krev proudí otevřenou pulmonální chlopní do a. pulmonalis, která je vstupem do plic. Krev z nich vychází okysličená pod nízkým tlakem, který ztratila průchodem plicními kapilárami o značném průtočném odporu. To je dění v pravém srdci a v malém oběhu.

Z plic je krev vedena plicními žilami do levé síně tlakem asi 4 torrů. Její kontrakcí se zvýší asi na 10-15 torrů, aby plnila levou síň. Při kontrakci levé síně dostoupí tlak krve 120-150 torrů, patologicky až přes 200 torrů. Přitom se zavře chlopeň mitrální mezi levou síní a levou komorou a otevře chlopeň aortální. To je začátek velkého oběhu. [2]

Srdeční stěna je složena ze tří vrstev: endokardu (vnitřní vrstva), myokardu (střední vrstva), epikardu a perikardu (vnější, povrchová vrstva). Srdce je uloženo do vaku (perikard). Mezi epikardem a perikardem je za fyziologických podmínek slabá vrstva perikardiální tekutiny, která snižuje tření mezi pohyblivým epikardem a blanitým perikardem.

- Endokard: vystýlá endotelem vnitřek srdečních dutin a kryje také srdeční chlopně.
- Myokard: příčně pruhovaná srdeční svalovina, jejíž stavební buňky se nazývají kardiomyocyty, navzájem spojené interkalárními disky. Výběžky myokardu jsou papilární a hřebenaté svaly, držící chlopně a bránící jejich vyvrácení do nepřírozené pozice. Myokard levé komory je nejsilnější, protože je tzv. „vysokotlaký“ a pracuje do systémového řečiště, jehož odpor je dán zejména kapilárním, tepenným a navazujícím žilním řečištěm.
- Epikard: vazivová vrstva pevně spojená s myokardem.
- Perikard: vazivový blánový vak kolem srdce; mezi epi- a perikardem je tenká mezera vyplněná perikardiální dutinou.

Mezi komorami, resp. síněmi se nachází interventrikulární, resp. interatriální septum (přepážka). Mezi cévami vedoucími ze srdce a samotnými srdečními dutinami v levém a pravém srdci se nacházejí srdeční chlopně. Ty se chovají jako jednocestné ventily, které za fyziologického stavu propouštějí krev pouze jedním směrem. Nejsou inervované ani zásobené krví, jejich činnost je zajištěna pouze mechanicky, tlakovým gradientem, měnícím se v průběhu srdečního cyklu. Chlopně se dělí na cípaté a poloměsíčitě. Cípaté chlopně máme dvě: bikuspidální (mitrální), mezi levou komorou a levou síní, a trikuspidální, mezi pravou komorou a pravou síní. Poloměsíčité chlopně jsou mezi srdečními komorami a z nich vystupujícími cévami, v případě levé komory a aorty je to aortální chlopeň a u pravé komory a plicnice mluvíme o pulmonální chlopni.

Srdce obsahuje vlastní skelet, složený z fibrózního vaziva. Jak morfologicky, tak elektricky odděluje myokard komor a síní. Prochází jím také převodní systém srdeční, čímž je zajištěno, že se elektrické vzruchy budou šířit pouze danou cestou. Slouží také jako opora pro srdeční chlopně. Je tvořen dvěma trojúhelníkovými ploténkami, čtyřmi prstenci a vazivovou částí interventrikulárního septa. [2,3,4]

1.2. Převodní systém srdeční

Jedná se o specializovanou srdeční svalovinu, jejíž struktura je převážně složena z myocytů, které nedisponují velkou schopností kontrakce, jsou však schopné spontánně tvořit akční elektrické potenciály, kvůli kterým srdce za fyziologických podmínek pracuje rytmicky a synchronizovaně. Pokud dojde k poruchám tohoto systému, např. k přerušení funkce SA uzlu, přebírá jeho funkci nižší etáž, která je však schopna tvořit akční potenciály pouze s nižší frekvencí - bradykardie.

Části převodního systému srdečního jsou:

- SA (Sinoatriální uzel): Sinusový uzel je přirozený pacemaker, uložený ve stěně pravé předsíně. Ze všech částí převodního systému má dominantní frekvenci rytmu cca 70 - 80 tepů/min.
- AV (Atrioventrikulární) uzel:
Je uložen pod endokardem pravé předsíně.
- Meziuzlové a mezipředsíňové spoje:
Morfologické spojky mezi SA a AV uzlem a mezi SA uzlem a pracovním myokardem levé i pravé předsíně. Přenášejí akční potenciály. Tyto internodální spoje jsou umístěné ve stěně pravé síně.
- Hisův svazek: Představuje přímé pokračování převodního systému srdce.
- Tawarova raménka: Probíhají po obou stěnách interventrikulárního septa pod endokardem komor.
- Purkyňova vlákna: Představují konečný stupeň převodního systému. Jsou přímo napojeny na myocyty pracovního myokardu obou komor. [2,5]

1.3. Stavba cév

Lidský cévní systém je složitá síť vzájemně propojených trubic, které můžeme rozdělit na tepny, žíly a vlásečnice jak tepenné, tak žilní. Srdce pumpuje krev to tepenného systému. Cévní soustava slouží především k transportu dýchacích plynů, živin, hormonů a metabolitů. Nezanedbatelnou funkcí cévní soustavy je funkce obranná, kterou vykonává spolu s lymfatickým systémem. Podílí se také na udržování homeostázy.

1.3.1. Tepny

Tepny neboli arteriemi jsou označovány ty cévy, které vedou okysličenou krev směrem od srdce. Největší tělní tepna - aorta, odstupuje z levé komory srdeční. Obsahují tři vrstvy - vnitřní endotelovou vrstvu (intima), jejímž úkolem je zabránit srážení krve, střední vrstvu obsahující hladkou svalovinu (media) a vnější vazivovou vrstvu (adventicie), tvořenou elastickými a kolagenními vlákny. Vlákna probíhají převážně podélně.

Při vypuzení krve ze srdce se po tepnách šíří pulsová vlna, která je závislá na elasticitě tepen. Právě elasticita je směrodatným ukazatelem toho, v jakém stavu je kardiovaskulární systém daného jedince. Vlivem své roztažitelnosti tepny fungují jako dočasný rezervoár a jsou schopné pojmout bolus krve vypuzený kontrakcí levé srdeční komory. Bolus se posunuje, možno říci peristalticky, tedy určitou rychlostí (rychlost šíření pulsové vlny) distálně do periferie. Existují tepny elastického a muskulárního typu v závislosti na tom, zda obsahují více elastického vaziva, nebo více svaloviny. Směrem od srdce se snižuje tloušťka stěn i vnitřního průměru (lumen) tepen, a ty přecházejí v tepénky, zvané arterioly. Tepny kvůli své muskulatuře disponují schopností vasokonstrikce (zúžení) a vasodilatace (rozšíření). Pověly přicházejí vegetativními nervovými systémy - sympatikem a parasympatikem.

Uvedená vlastnost je důležitá např. při centralizaci oběhu, kdy dojde ke krevní ztrátě a přísun krve do periférií je omezen, aby se maximalizoval objem krve dostupný pro životně důležité orgány. Ovládání průsvitu (lumen) tepen je důležité při reakci na svalovou či emoční zátěž, při regulaci tělesné teploty. Při snížení elasticity tepen zároveň dochází k zúžení jejich lumen, což může být příčinou zvýšení periferní rezistence. Tato rigidita může být způsobena remodelací medie, kdy elastická vlákna mění své uspořádání a mohou vykazovat známky zeslabení nebo fragmentace. Dalším důvodem snížení elasticity artérií je náhrada elastinové složky složkou kolagenní, která není tak pružná. Vzniklá tuhost způsobuje zvýšení rychlosti pulsové vlny. [5,6,7]

1.3.2. Žíly

Úkolem žil je dopravit odkysličenou krev zpět do srdce, aby mohla být v plicích znovu okysličená. Všechna odkysličená krev je sbírána do dvou největších tělních žil - horní a dolní duté žíly, které obě ústí do pravé síně. Velké žíly obsahují totožné vrstvy jako artérie, nikdy však nemají stejné množství svaloviny. Většina žil obsahuje chlopně, které napomáhají toku krve proti gravitaci. Chlopně jsou nejdůležitější v dolních končetinách, kde jejich špatná funkce může způsobit nepříjemné problémy, dokonce až bércové vředy. Chlopně nejsou přítomny v horní a dolní duté žíle, v páteřních žílách, v portální žíle a ve většině žilních splavů. Tepny a žíly probíhají většinou spolu, čemuž odpovídá také anatomické názvosloví.

1.3.3. Vlasečnice

Kapiláry navazují na nejmenší arterioly a jejich přechod často obsahuje prekapilární sfinkter, tvořený spirálně uspořádanou hladkou svalovinou. Kontrakcí a dilatací tohoto sfinkteru je regulována dodávka krve do kapilárního řečiště. Kapiláry zajišťují kontakt mezi krví a tkáněmi a na jejich úrovni probíhá výměna dýchacích plynů O_2 a CO_2 . [4]

1.4. Malý oběh

Malý oběh začíná v pravé komoře srdeční, odkud vystupuje plicnice. Ta vede neokysličenou krev sebranou žilním systémem do plic, kde bude obohacena o kyslík. Rozděluje se na levou a pravou pulmonální arterii, které vedou do příslušné plíce.

Okysličená krev je do srdce vedena čtyřmi plicními žilami, z každé plíce vedou dvě.

1.5. Velký oběh

Velký oběh začíná odstupem největší tělní tepny aorty z levé komory. Jako první odstupují koronární tepny zásobující myokard (viz kapitola 1.5.1.). Dále následuje aortální oblouk se třemi odstupy: levá společná karotida, levá podklíčková tepna a brachiocefalický kmen. Ten je dlouhý cca 2 cm a dále se větví na pravou podklíčkovou tepnu a pravou společnou krkavici. Za těmito odstupy přechází aortální oblouk v hrudní aortu. Po průchodu bránicí se z ní stává břišní aorta. Podél hrudní a břišní aorty je velké množství odstupujících tepen. Aorta končí v břišní dutině bifurkací na dvě velké symetrické tepny - levá a pravá společná kyčelní tepna.

Pravá a levá společná krkavice se dále dělí na vnitřní a vnější krkavici, která vyživuje např. štítnou žlázu, hrtan a orgány hlavy kromě mozku, oka a ucha. Vnitřní krkavice zásobuje mozek, oko a ucho.

Podklíčková tepna vydává odstupy pro zásobení svalů krku a ramenního kloubu. Nejvýznamnějším odstupem je vertebrální tepna, která se podílí na zásobení mozku. Pokračuje jako podpažní tepna a dále volně přechází v pažní tepnu, která představuje hlavní zdroj okysličené krve pro horní končetinu. V kubitální jamce se pažní tepna dělí na loketní a vřetenní tepnu. Obě tepny mají průběh shodný se stejnojmennými kostmi a zásobují svaly předloktí, dlaň a prsty.

Hrudní aorta, zásobující např. hrudník a jícen, přechází v místě průchodu bránicí v břišní aortu, kde odstupují ledvinové tepny, tepny varlat u mužů a vaječnickové tepny u žen. Tyto tři arterie patří mezi párové.

Břišní aorta dále obsahuje nepárové tepny, které vyživují orgány břišní dutiny. Jsou to především útrobní tepna (zásobuje játra, žaludek, slezinu a dvanáctník), horní mesenterická tepna (zásobuje tenké střevo, slepé střevo, vzestupný tračník a polovinu příčného tračníku) a dolní mesenterická tepna (zásobuje druhou polovinu příčného tračníku a celý zbytek tlustého střeva včetně konečníku).

Společná kyčelní tepna se dělí na vnitřní a zevní kyčelní tepnu. Vnitřní je určena pro orgány pánve, např. prostatu, chámovody nebo vejcovody. Zevní kyčelní tepna zásobuje krví dolní končetinu. Pod tříselným vazem přechází ve stehenní tepnu. Ta pokračuje jako zákolenní tepna a ta se dále dělí na přední a zadní tepnu holenní. Nejvýznamnějším odstupem zadní holenní tepny je lýtková tepna. Koncovými stupni holenních tepen jsou tepny nohy, z nich nejvýznamnější je hřbetní tepna nohy. [5,8]

Odkysličenou krev vedou žíly zpět do srdce, které ji má dopravit do plic. Jejich názvosloví a průběh je ve většině případů stejný jako u tepen. Rozdíly můžeme najít například na končetinách, kde na dolní máme malou a velkou safénu, nebo na horní, kde mj. probíhá vena cephalica a vena basilica. Největšími tělními žilami jsou horní a dolní dutá žíla, které ústí do pravé síně srdce.

1.5.1. Tepenné zásobení srdce

Myokard je vyživován koronárními (věnčitými) tepnami, které se postupně dělí z odstupů aorty. Nejdůležitějšími tepnami jsou levá a pravá koronární tepna. Pravá koronární tepna zásobuje pravou síň a část levé, stěnu pravé komory, zadní třetinu interventrikulárního septa, část levé komory, všechny papilární svaly pravé komory a zadní papilární svaly levé komory. Konečný úsek se nazývá ramus interventricularis posterior. Levá koronární tepna vyživuje větší část levé komory, část pravé komory, papilární svaly levé komory a část papilárních svalů pravé komory. Obě koronární tepny zásobují jak interatriální, tak interventrikulární septum. Její nejdůležitější odstupy se nazývají ramus circumflexus a ramus interventricularis anterior. [4]

1.5.2. Tepenné zásobení mozku

Mozek je vyživován dvěma vertebrálními tepnami a dvěma vnitřními karotidami. Vertebrální tepny se spojují v bazilární tepnu a ta v mozku spolu se dvěma vnitřními karotidami vybíhá ve Willisův okruh, ze kterého odstupuje šest velkých cév zásobujících kůru mozku: párové přední, střední a zadní. [2,5]

1.6. Hemodynamika

Srdeční cyklus má dvě fáze: systolu a diastolu. Při systole komor je krev vypuzována do systémového řečiště a plicnice a při diastole dochází k plnění komor krví. Komory se plní do té doby, dokud je komorový tlak menší než tlak v síních a cípaté chlopně jsou otevřeny. Po izometrické fázi, která je také označována jako fáze rychlého plnění komor, dojde k rychlému nárůstu komorového tlaku, který uzavře atrioventrikulární chlopně. Fyziologicky je objem v komorách cca 125-140 ml a tlak v levé komoře je cca 0 - 120 torrů a v pravé komoře dosahuje 0 - 23 torrů. Po naplnění komor dojde ke kontrakci myokardu a otevrou se (ideálně) jednocestné ventily - poloměsíčitě chlopně a krev je vypuzena ven z levé komory do aorty a z pravé komory do plicnice, nastupuje ejekční fáze. Poté, co se zvýší tlak krve v aortě a v plicnici nad komorový tlak, dojde k uzavření aortální a pulmonální chlopně. Následuje fáze izovolumické relaxace a plnicí fáze. [9]

Biomechanika krve se obecně řídí zákony reologie (nauka o tokových vlastnostech kapalin), je však komplikovaná kvůli vlastnostem samotného kardiovaskulárního systému:

- Krevní oběh je pulsatilní.
- Cévní řečiště je větvené, kde se různé cévy o různém průměru jinak roztahují.

- Krev je nehomogenní koloidní disperzní soustava krevních elementů a vysoko/nízkomolekulárních látek, má daleko k vlastnostem ideální kapaliny.

Přes všechny tyto složitosti je možné hemodynamiku popsat základními principy platnými pro proudění kapalin, pouze však přibližně.

Průtok krve Q [$\text{m}^3 \cdot \text{s}^{-1}$] neboli množství protečené průřezem S [m^2] cévy za časovou jednotku, je roven součinu rychlosti proudění krve v [$\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$] a plochy průřezů cévy S :

$$Q = S \cdot v \quad (1.1)$$

Vzhledem ke klesajícímu průměru cévy s rostoucí vzdáleností směrem od srdce platí také známá rovnice kontinuity:

$$S_1 \cdot v_1 = S_2 \cdot v_2 \quad (1.2)$$

Z této rovnice vyplývá, že krev v menších cévách proudí rychleji. Bernoulliho zákon ukazuje, že proudění kapaliny je dáno jako součet tlakové, kinetické a polohové energie. Obsahuje následující veličiny: tlak p [Pa], hustotu ρ [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$], rychlost v , výšku h [m] a gravitační zrychlení g [$\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$]:

$$\sum p + \frac{1}{2} \rho v^2 + h \rho g = \text{const} \quad (1.3)$$

Další zákon charakterizující děje probíhající při průtoku krve v cévě je Hagen-Poiseuilleův zákon. Dle něj můžeme stanovit velikost průtočného odporu a také jeho determinanty: [10]

$$Q = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8 \eta \Delta l} \quad (1.4)$$

Periferní odpor je pak roven $R = \frac{8 \eta \Delta l}{\pi r^4}$. Figurují zde tyto veličiny: poloměr cévy r [m], její délka l [m] a viskozita krve η [$\text{N} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-2}$]. Z tohoto vzorce je patrná značná efektivita řízení průtočného odporu změnou poloměru lumen cévy. Poloměr se ve vzorci vyskytuje ve čtvrté mocnině

Fyziologické proudění krve je převážně laminární, takže proudnice jsou rovnoběžné. Výjimky nastávají u bifurkací nebo distálně od zúžení cévy (stenóza) nebo v důsledku zhrubnutí intimy usazeninami, kde je proudění turbulentní. Poškozuje cévní stěnu, zvyšuje průtočný odpor. Velká smyková napětí v turbulentním prostředí mohou poškozovat krevní částice, způsobovat jejich aglutinaci. Diagnosticky je využívána hlučnost turbulence: šelesty nad tepnou značí patologické zúžení jejího lumen. Turbulentní šelest je základem auskultačního měření diastolického a systolického krevního tlaku. Přibližnou hranici mezi oběma typy proudění stanovuje Reynoldsovo číslo. Je bezrozměrné, empiricky zjištěné a lze jej vypočítat ze znalosti hustoty kapaliny, průměru trubice, rychlosti proudění kapaliny a její viskozity. [11]

$$Re = \frac{\rho d v}{\eta} \quad (1.5)$$

- Laminární proudění: $Re < 2320$
- Přejímová oblast: $2320 < Re < 4000$
- Turbulentní proudění: $Re > 4000$

Na stěny cév působí dvě hlavní složky, a to obvodové a smykové napětí. Lze definovat míru elasticity jako koeficient objemové roztlačnosti E a je dán jako podíl tlaku P a objemu V :

$$E = \frac{\Delta P}{\Delta V} \quad (1.6)$$

E je označován také jako elasticita a jeho převrácená hodnota je rovna parametru compliance. Obecně platí, že stěny cév a jejich nejmenších podjednotek - kapilár, jsou i při relativně vysokém tlaku pevné a za fyziologických podmínek nedochází k jejich ruptuře. Tento jev je vysvětlován Laplaceovým zákonem, který popisuje vztah mezi povrchovým napětím T , tlakem P a poloměry křivosti v kulovitých objektech. [9]

$$P = T \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (1.7)$$

Pravděpodobně nejkompexnější možností, jak modelovat proudění nestlačitelné kapaliny, je použití Navier-Stokesovy rovnice, která je základem pro řešení složitých, vícedimensionálních modelů - viz kapitola 4.

$$\frac{\partial u_i}{\partial t} + u_j \frac{\partial u_i}{\partial x_j} = a_i - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x_i} + \frac{\mu}{\rho} \frac{\partial^2 u_i}{\partial x_j \partial x_j} \quad (1.8)$$

kde $\frac{\partial u_i}{\partial t}$ je lokální zrychlení, $u_j \frac{\partial u_i}{\partial x_j}$ je konvektivní zrychlení, a_i je zrychlení způsobené vnějšími objemovými silami, $\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x_i}$ jsou tlakové síly a $\frac{\mu}{\rho} \frac{\partial^2 u_i}{\partial x_j \partial x_j}$ jsou síly tření způsobené vazkostí.

Dává do souvislosti vlastnosti nestlačitelné kapaliny, její vnitřní tření a Newtonovy zákony. Analyticky se nedá řešit, pouze však za přijetí určitých zjednodušujících podmínek. Lze však poměrně dobře aproximovat použitím techniky CFD - computer fluid dynamics. [12]

2. Patofyziologie krevního oběhu

Onemocnění kardiovaskulárního systému, zejména srdce, jeho krevního zásobení a mozkových tepen, jsou nejčastější příčinou předčasného úmrtí. Vlivem nedostatku pohybu, špatného životního stylu a dalších faktorů se čím dál víc lidí potýká se špatným stavem svých cév. Pacientů, kteří potřebují pomoc lékařů, přibývá.

2.1. Onemocnění

Následující výklad je omezen na nejčastější onemocnění postihující kardiovaskulární systém.

2.1.1. Ateroskleróza

Ateroskleróza je velmi časté onemocnění, které je příčinou téměř poloviny všech úmrtí v západních zemích. Je to pomalu progredující onemocnění, které se vyvíjí během mnoha let vlivem špatného životního stylu. Dochází k ukládání aterosklerotických plátů v cévní stěně, konkrétně v endotelové vrstvě. V místě postižení se mění hemodynamika a dochází k separaci toků a k reverznímu a zpomalenému toku při stěně cévy. Ateroskleróza je označována jako multifaktoriální onemocnění.

Nejčastěji se pláty tvoří v aortě, tepnách dolních končetin, koronárních a renálních artériích. Dochází k omezení toku krve do orgánů, z toho důvodu se do daného orgánu nedostane dostatek kyslíku, dochází k hyperkapnii a může dojít k poškození orgánu. Ateroskleróza je častým důvodem pro vznik infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody. [13]

2.1.2. Diabetes mellitus

DM je označován jako chronické onemocnění, které je ve všech svých typech doprovázeno zvýšenou hladinou krevního cukru. Ten vzniká na základě špatného účinku hormonu insulinu. Pacient trpící DM může mít insulinu buďto nedostatek, v tom případě hovoříme o DM I. typu, nebo si během let vypěstoval resistenci na insulin, kdy jsou poškozeny insulinové receptory v orgánech. Tento typ je označován jako DM II. typu. Dále existuje gestační diabetes mellitus, kdy může dojít k poškození plodu.

U DM I. typu dochází ke zničení β -buněk v Langerhansových ostrůvcích, ve kterých je insulin vytvářen. Etiologie není přesně známa, může však jít o autoimunitní onemocnění. Tento hormon má v těle nezastupitelnou funkci, proto je při jeho nedostatku nutná substituce. Moderní způsob, jak léčit tuto dříve smrtelnou chorobu, je použití insulinové pumpy, která automaticky dávkuje malé množství insulinu po celý den, před jídlem si pacient podá dávku bolusu dle vlastních specifických potřeb. Dalším způsobem léčby je transplantace β -buněk nebo celého pankreatu.

Hlavním problémem u DM II. typu je situace, kdy fyziologická koncentrace insulinu v krvi nevyvolá adekvátní odpověď organismu. Dochází k vysokému zvýšení rizika postižení kardiovaskulárními chorobami, především pak drobných cév (např. retinopatie nebo nefropatie). Dalším

vážným důsledkem DM II. typu je neuropatie soustředěná do dolních končetin, jejich špatného zásobení krví, odumírání tkáně až postupná amputace částí dolních končetin.

V případě gestačního DM dochází vlivem estrogenů a hormonů placenty ke zhoršení citlivosti na insulin, z čehož se u matky může rozvinout DM II. typu. Dochází k fetopatii a u plodu se může rozvinout DM I. typu. Může také trpět vývojovými vadami. [14]

2.1.3. Disekce aorty

Disekce aorty vzniká porušením vnitřní vrstvy tepny - intimy a následným vytvořením falešného lumen, do kterého vtéká krev. Tento proces může být následován rupturou aorty, a pokud se protrhne také adventicie, má fatální následky. Pokud nedojde k protržení adventicie, může se krevní tok vrátit zpět do původního lumen cestou sekundární intimální trhliny (reentry). [15]

2.1.4. Aneurysma aorty

Aneurysma aorty je závažné onemocnění srdečnice, kdy dojde k rozšíření jejího průměru na dvojnásobek normální velikosti. Největší riziko spočívá v možnosti ruptury tohoto rozšíření, kdy je záchrana pacienta prakticky nemožná. Onemocnění je navíc ze začátku ve většině případů asymptomatické, což včasné odhalení nemoci ztěžuje. Diagnostika je možná pomocí ultrasonografického vyšetření, MR, nebo digitální subtrakční angiografie. [16]

2.1.5. Embolie a trombóza

Tato dvě onemocnění často nastávají společně, resp. embolie navazuje na trombózu. Krevní sraženiny mohou za určitých podmínek vznikat i za předpokladu, že není céva poškozena - například při implantaci umělých srdečních chlopní se může stát, že na určitém místě dojde ke zpomalení krevního toku a vznikne zde sraženina - trombus. Tento trombus brání přísunu okysličené krve do příslušného orgánu (viz ateroskleróza). Pokud se trombus odštěpí od cévní stěny, začne se pohybovat cévním řečištěm a stává se z něj embolus. Může se zaseknout v koronárních tepnách a způsobit akutní infarkt myokardu nebo např. může být původcem cévní mozkové příhody či akutního renálního selhání. Pokud se embolus nachází v žilním řečišti, nejčastěji se dostane nějakou z dutých žil, přes srdce až do plic, kde způsobí plicní embolii. Existují další typy embolií, jako např. tuková nebo vzuchová.

2.2. Rizikové faktory kardiovaskulárních chorob

Rizikové faktory, ať už jsou ovlivnitelné, nebo ty, které ovlivnit nemůžeme, působí v zásadě na všechny. Záleží také na tom, do jaké míry a kolika faktory je jedinec ohrožován a co dělá pro to, aby se jim vyhnul a svůj zdravotní stav zlepšil.

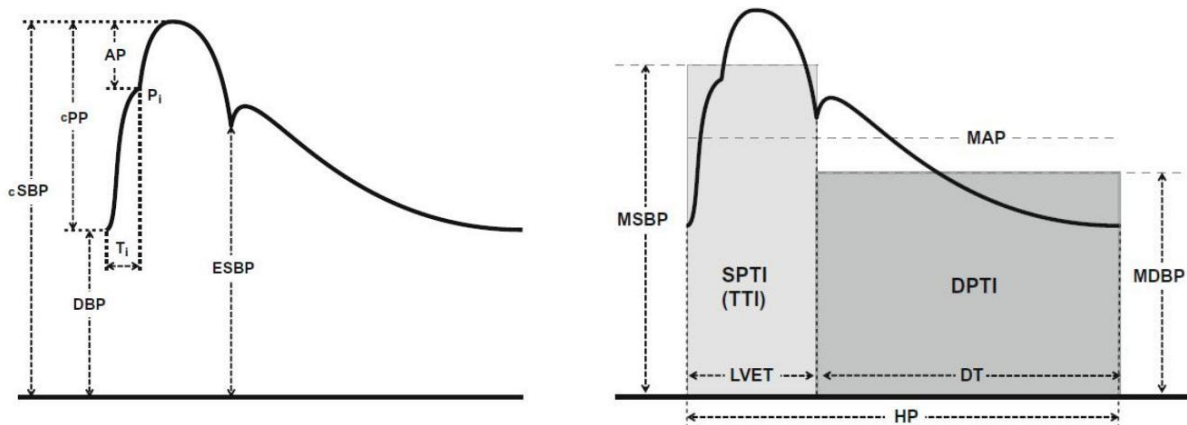
Ovlivnitelné rizikové faktory		Neovlivnitelné
Životní styl	Biochemické a fyziologické charakteristiky	
Špatné stravování (energie, nasycené mastné kyseliny)	Lipidy: Vysoký LDL cholesterol, TAG	Věk (nad 45 let u mužů, ženy po menopauze)
Kouření	Vysoký krevní tlak	Pohlaví (ohroženější jsou muži)
Nadměrná konzumace alkoholu	Vysoký hladina krevního cukru, diabetes mellitus	Rodinná anamnéza
Nedostatek pohybu a přiměřené fyzické námahy	Obezita	

Tab. 1: Rizikové faktory aterosklerózy [17]

3. Pulsová vlna

Při každém stahu je krev vypuzena do aorty a cévním řečištěm se šíří jako tlaková vlna. Elastické vlastnosti cév umožňují jejich lokální roztažení, tím dochází k vytvoření dočasného rezervoáru krevního bolusu vypuzeného levou srdeční komorou a následnému návratu roztaženého cévního úseku do původního stavu. Tímto mechanismem se tlaková vlna šíří od centra do periferie. Kdyby tepny byly rigidní, resp. by postrádaly elasticitu, muselo by srdce, kromě toho, že pracuje proti odporu periferního řečiště, posouvat celou krevní náplň těla (cca pět litrů) při každé srdeční systole, neboť krev je jako kapalina jen nepatrně stlačitelná. Tlaková vlna se v podobě lokálního rozšíření lumen tepny pohybuje od zdroje do periferie a je detekovatelná i palpačně, pokud céva vede v těsné blízkosti kůže. Tlaková vlna se projevuje jako **pulsová vlna**. S rostoucím věkem cévy ztrácí svou elasticitu, stávají se rigidnějšími a vlivem nezdravého životního stylu dochází k ukládání cholesterolových plátů do stěny cév

Pro diagnostiku stavu tepenného řečiště se velmi často používá právě pulsová vlna, která je také klíčová pro účely této práce. Vlna se cévním řečištěm šíří různou rychlostí, je však mnohem rychlejší než posun samotné krve v cévách. Její rychlost závisí na elasticitě cévy a poměru tloušťky její stěny k vnitřnímu poloměru. Rychlost pulsové vlny se zvyšuje se vzdáleností od srdce. V centrální tepenné části je 6-8 m/s a na periférii 10-20 m/s. Z časového průběhu pulsové vlny se dá určit stav cév. Na obr. 2 můžeme vidět typický tvar pulsové vlny a v tabulce 2 parametry, které se hodnotí. [10]



Obr. 2: Analýza pulsové vlny [18]

V tabulce 2 jsou popsány všechny parametry, jež lze na pulsové vlně zkoumat.

cSBP	maximální tlak v systole	MAP	střední arteriální tlak
DBP	diastolický tlak	MPP = MAP - DBP	střední pulsní tlak
cPP = cSBP - DBP	pulzní tlak	MSBP	střední systolický tlak
ESBP	tlak na konci systoly	MDBP	střední diastolický tlak
T _i	zpoždění odražené vlny	LVET	čas ejekce levé komory
P ₁	tlak ve zlomovém bodě	DT	trvání diastoly
AP = cSBP - P ₁	tlak zesíleny odraženou vlnou	HR	srdeční perioda

Tab. 2: Tabulka parametrů pulsové vlny [18]

Tvar pulsové vlny je dán superpozicí dvou oddělených vln - postupné (dopředné), šířící se od srdce do periférií a zpětnou - postupující opačným směrem. Při šíření pulsové vlny po povrchu tepen směrem k perifériím se tato vlna odráží na každém rozhraní, se kterým interaguje a odražená vlna se šíří proximálně - zpět k srdci. Parametry postupné vlny jsou závislé na ejekci levé komory a elasticitě artérií. Parametry reflexní vlny ovlivňuje elasticita daného arteriálního úseku a ta rozhraní, která jsou schopna odrážet dopřednou vlnu (odstupy větších tepen, aterosklerotické pláty atd.) U jedince se zdravým tepenným řečištěm se vlivem elasticity tepen velká část energie této zpětné vlny pohltí. Pokud pacient trpí rigiditou arteriálního řečiště (např. aterosklerózou), jeho tepny tuto schopnost nemají a zpětnou vlnu nepohltí. Nad tepnou lze snímat pulsovou vlnu složenou ze složky dopředné a odražené. U vln fyziologického charakteru je zřetelně vidět dikrotický zářez, který svědčí o mírném zakolísání tlaku při uzavření aortální chlopně. [19,20,21]

3.1. Detekce pulsové vlny

Pulsová vlna se v dnešních angiologických ambulancích měří nejčastěji pomocí neinvazivních metod - pletysmografie, sfygmografie, případně i pomocí duplexní sonografie.

Pletysmografie slouží k zobrazení objemových změn krve. Nejčastěji používanou metodou v angiologických ambulancích je metoda fotopletysmografická. Snímač je umístěn na prstu u ruky nebo ušním lalůčku. Tkáň je prosvěcována infračerveným zářením, jehož pohltivost se mění v závislosti na množství krve a na dalších faktorech. Reaguje spíše na difuzní vlasečnicové prokrvení měkké tkáně. Pletysmografie může být také kapacitní, tenzometrická a impedanční.

Sfygmografie je metoda založená na umístění snímače nad danou tepnu, na který jsou přenášeny geometrické změny sledované tepny při průchodu pulsové vlny. Měření je synchronizováno s elektrokardiogramem.

Duplexní sonografie je kombinované vyšetření, které zahrnuje dvourozměrné zobrazení vyšetřované cévy v podélném nebo příčném řezu a zobrazení krevního proudění pomocí Dopplerova principu.

Rychlost šíření pulsové vlny (PWV) se dá měřit umístěním čtyř sfygmografických manžet na každou končetinu. Nejčastěji se zjišťuje rychlost pulsové vlny mezi horní a dolní končetinou. K tomu potřebujeme znát vzdálenost mezi manžetami a dobu šíření vlny od manžety na paži k manžetě na noze [22]. Tuto dobu vyčteme ze simultánního záznamu pulsové vlny z horní a dolní končetiny.

3.2. Ankle brachial index

Ankle brachial index (ABI) nebo také index kotníkových tlaků je jedna z hojně používaných diagnostických metod pro zjištění stavu cévního řečiště dolních končetin. Index ABI je poměr maxima vlny kotníkové k maximu vlny pažní. Diagnostické využití indexu je založeno na odrazu pulsové vlny, v tomto případě zejména na konci cévního řečiště zásobujícího dolní končetinu na úrovni kotníku (a. tibialis posterior nebo anterior). Při působení mechanismu odrazu a za fyziologického stavu je maximální pulsová výchylka v oblasti kotníku vyšší než na paži (a. brachialis nebo a. radialis) a $ABI > 1$. S věkem cévy ztrácí svou pružnost a pulsová vlna se po jejich povrchu šíří jinak. Na hodnotu ABI má též vliv jakákoli překážka proudění krve (stenóza nebo úplné uzavření některé z tepen zásobujících dolní končetinu). To se projevuje v poklesu ABI, dokonce do hodnot menších než 1 (viz tabulka). Ideální ABI by měl být rovný 1 nebo více. Pokud je menší než 1, může to naznačovat cévní chorobu.

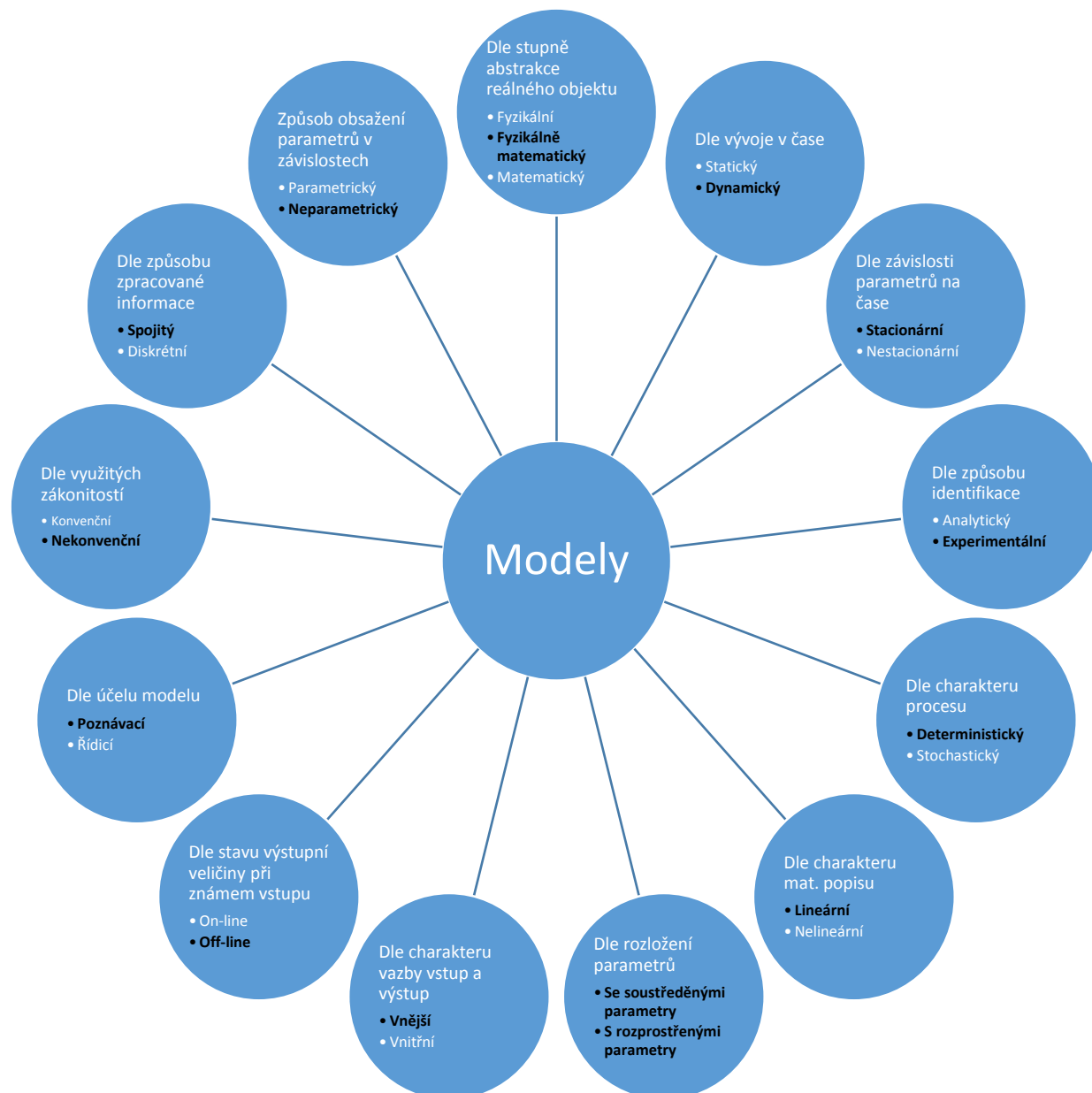
ABI	Stav perfuze
> 1,3	Nestlačitelné cévy
> 1	Norma
≤ 0,9	ICHDK
≤ 0,8	Hraniční pásmo
≤ 0,5	Vážná ischemie
≤ 0,4	Kritická ischemie, ohrožení končetiny

Tab. 3: Hodnoty ABI [23]

4. Literární rešerše o modelování krevního oběhu

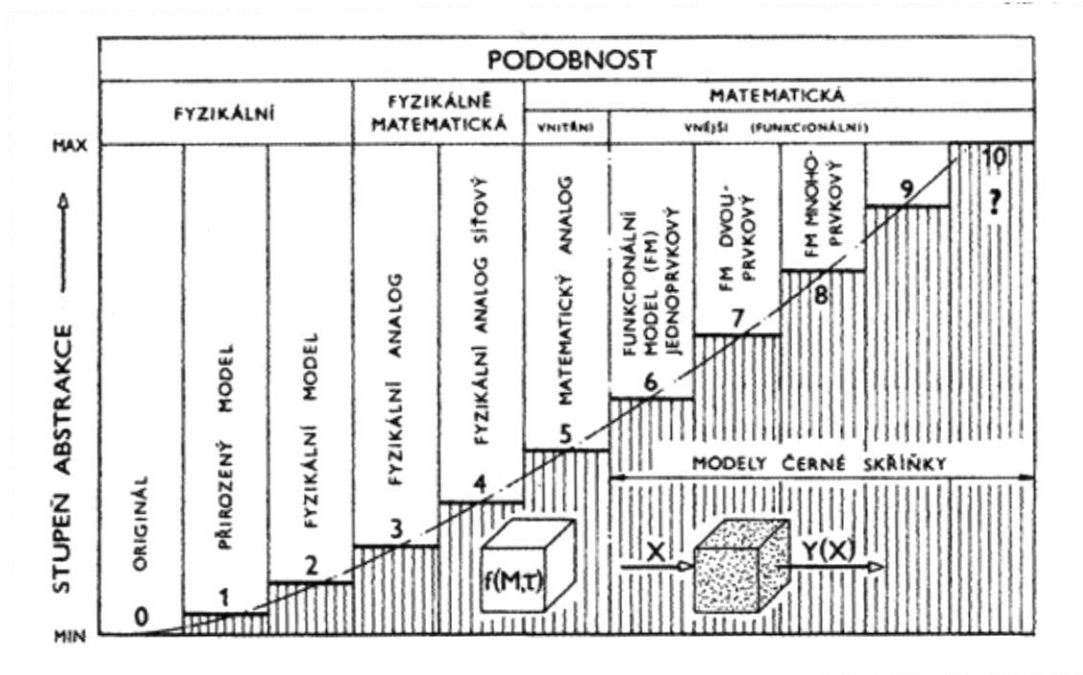
Modely představují jistou abstrakci reálného systému, jejichž prostřednictvím můžeme lépe pochopit zákonitosti a pravidla platící v modelovaném objektu. Dělení můžeme vidět v diagramu na obr.

3.



Obr. 3: Dělení modelů [24]

Jiné dělení modelů existuje na základě podobnosti s realitou a stupně abstrakce od reálného světa, kdy se zvyšujícím se stupněm klesá korelace s realitou:



Obr. 4: Stupně abstrakce modelů [35]

Na obr. 3 je zobrazeno dělení modelů a tučným černým písmem jsou zdůrazněny ty kategorie, do kterých spadají modely tvořené v rámci této diplomové práce. V tabulce 4 můžeme vidět popis modelů, jež spadají do záběru DP.

Typ modelu	Vysvětlení
Fyzikálně matematický	fyzikální proces hydrodynamický se nahrazuje analogií s fyzikálním procesem elektrickým, využívají se matematické vztahy
Dynamický	sleduje se vývoj veličin v čase
Stacionární	parametry modelů jsou časově invariantní
Experimentální	chování modelu není přesně popsáno matematicky, ale bylo induktivně ověřováno pomocí experimentů - empirickými postupy
Deterministický	chování experimentálně „doladovaného“ modelu a tím i vztah mezi vstupem dokážeme matematicky popsat, například přenosovou funkcí
Lineární	vyskytují se pouze lineární prvky (rezistor, kapacitor, induktor)
Soustředěné/rozprostřené parametry	vlastnosti a chování elektrického modelu jsou určeny: vlastnostmi prvků (rezistor, kapacitor, induktor)/vlastnostmi elektrického vedení. Tedy popis je možný buď pomocí diferenciálních rovnic (Laplaceovy transformace) nebo pomocí parciálních diferenciálních rovnic

Vnější	sledujeme závislosti mezi vstupy a výstupy modelu
Off-line	struktura modelu zůstává po dobu simulace neměnná
Poznávací	slouží k pozorování, ne však k řízení procesu
Nekonvenční	využívá subjektivních lidských zkušeností a heuristik
Spojité	operace jsou prováděny spojitě
Neparametrický	parametry modelů nejsou obsaženy v soustavě rovnic, nýbrž v přechodových, impulsních nebo frekvenčních charakteristikách

Tab. 4: Typy modelů použité v této práci

Některé kategorie se mohou překrývat, doplňovat a mísit. Pro ostatní kategorie z výčtu modelu většinou platí, že jsou opakem toho, co uvádí tabulka 4, např. pokud model není lineární, je nelineární nebo je-li model on-line, nemůžeme ho označit jako off-line [24]

Modelování proudění krve v lidském těle je poměrně diskutované téma, kterým se dnes zabývá množství výzkumníků a institucí. Modelování může pomoci lépe pochopit lidskou fyziologii, kdy můžeme zkoumat chování lidského těla, aniž bychom měli přístup ke všem jeho částem. Moderní diagnostické metody umožňují provádět různá měření a následně je zahrnout do modelu, který nám může pomoci pochopit další zákonitosti a procesy probíhající v lidském těle. Při tvorbě modelů je třeba mít na paměti, že žádný model nelze zkonstruovat tak, aby postihl všechny pochody probíhající v modelovaném objektu.

Například při modelování kuličky kmitající na pružině respektujeme pouze základní fyzikální zákony a pravděpodobně nebudeme řešit prostorové proudění vzduchu mezi závitů pružiny nebo vliv teploty na chování materiálu, ze kterého je pružina vyrobena. Všechny tyto faktory však přispívají svým dílem k chování modelu. Tato zjednodušení obzvláště platí při modelování chování živých organismů, kdy je zahrnutí všech parametrů vyloučeno. Vždy je potřeba se ptát, co chceme od daného modelu vědět a dle toho stanovit hloubku, kterou musí model postihnout. Každý organismus je unikátní, a když chceme modelovat například tok krve v malém úseku cévního řečiště, což se na první pohled může zdát poměrně jednoduché, v průběhu přijdeme na to, že zvážit všechny okolnosti je prakticky nemožné.

Vytvoření přijatelného modelu, zkonstruovaného vhodným způsobem tak, aby postihl jen ty nejdůležitější zákonitosti, může být přínosné. Rozhodně neplatí, že složitější model automaticky poskytne lepší výsledky. Například v souvislosti s modelováním kardiovaskulárního systému (konkrétně tlaku nebo průtoku) můžeme do modelu zahrnout neuroregulaci, což bude sice složitý model, nicméně ve výsledku nám pravděpodobně přesnější výsledky neposkytne.

Tolik k obecné metodologii modelování, v níž byl tabulkou 4 vymezen přístup k modelu šíření arteriální pulsové vlny. Třídít modely a zavádět pro ně nomenklaturu lze i podle jiných hledisek, dokonce hledisek speciálních, jak je tomu právě v modelování krevního oběhu.

Zero-D, 1D, 2D a 3D modely

Oběhové modely můžeme dělit dle několika kritérií. V první řadě si musíme uvědomit, jak složitý model potřebujeme pro pochopit dané problematiku. Modelování v lidském těle je složité z toho důvodu, že se zde vyskytuje mnoho nelineárních prvků s časovou proměnlivostí. Jako příklad si můžeme představit levou komoru srdeční, která nemá pořád stejný objem, průtok se v ní mění nelineárně dle stavu otevření/zavření aortální a mitrální chlopně a na základě Frank-Starlingova zákona, který dává do souvislosti míru protažení srdečního svalu a následnou sílu, se kterou je krev vypuzena do systémového řečiště. Jako všechny fluidní systémy i kardiovaskulární systém dodržuje zákony zachování hmoty, hybnosti a energie. Jedno z možných dělení KV modelů je následující:

- 0D
- 1D
- 2D
- 3D

0D modely berou KV systém jako celek a provádějí simulace v globálu - lze se jen obtížně zaměřit na konkrétní části cévního řečiště. Jedná se o modely se soustředěnými parametry, takže jsou popsány obyčejnými diferenciálními rovnicemi. Často se používá hydraulicko-elektrická analogie. Spočívá v tom, že zdroj tlaku je nahrazen elektrickým napětím, veličina průtok je představována elektrickým proudem, průtočný odpor je nahrazen elektrickým odporem, poddajnost cév je simulována kapacitorem a setrvačnost hmoty (krve) modelujeme pomocí induktoru. Navzdory své jednoduchosti tato analogie poměrně věrohodně kopíruje realitu. Proud krve je tlačěn do oběhu stejně tak, jako teče proud vynucený v elektrickém obvodu napětím. Pokročilejší možností je přidání cívky, která simuluje inertanci krve. Lineární elektrický obvod není schopný postihnout nelinearity v podobě například vztahu mezi tlakem a objemem v reálné cévě. Nejznámějším představitelem tohoto vztahu je Windkessel model. Od nejjednoduššího dvouprvkového Windkessel modelu můžeme přejít ke Guytonovu modelu, který sestává z více než 350 bloků a je nesložitejším představitelem této skupiny. Zahrnuje hlavní arteriální a venózní větve, kde je oběh krve regulován hormonální soustavou. [25,26]

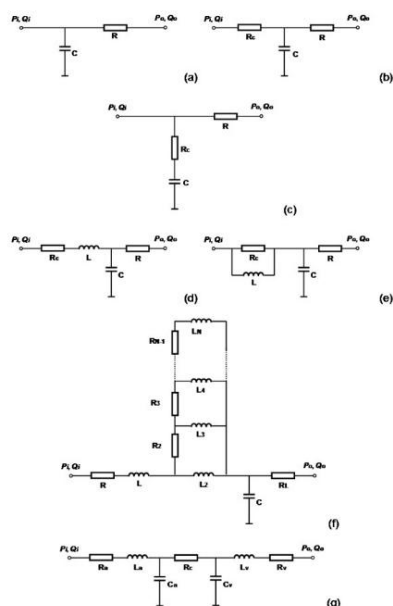
1D modely charakterizuje to, že k matematickému popisu reálné předlohy využívají parciálních diferenciálních rovnic. V elektrotechnice je tímto aparátem popsáno dlouhé vedení neboli obvody s rozprostřenými (nebo rozloženými) parametry. V řešení těchto rovnic se vyskytují hyperbolické funkce. Výhodou těchto modelů je skutečnost, že je integrována rychlost vůči příčnému průřezu cévy, z čehož lze za určitých zjednodušení získat představu o krevním toku. Důležitou vlastností je také schopnost zahrnout šíření tlakové vlny, což je pro velké cévy důležité.

2D a 3D modely jsou nejkompexnějším odvětvím studia kardiovaskulárních modelů, ve kterých je počítána silně nelineární Navier-Stokesova rovnice, která vede na soustavu nelineárních parciálních diferenciálních rovnic, jejichž chování může být parabolické, hyperbolické nebo eliptické, což závisí na

podstatě studovaného problému. Při tomto přístupu bývá využívána metoda CFD, která má vysokou výpočetní náročnost. Tento přístup se používá například při studiu krevních vírů, vznikajících při implantaci umělé chlopně. Pro stanovení omezujících podmínek pro 3D modely se používají 0D modely. Spolu se zobrazovacími metodami jako kontrastní angiografie, Dopplerovského ultrazvuku a zobrazování pomocí magnetické rezonance, začalo být možné uvažovat o spojení CFD s modelováním in vivo procesů a v nynější době představuje toto spojení technologický vrchol v této oblasti. [27]

4.1. Monokompartmentové modely

Modely mohou být monokompartmentové a multikompartmentové. V monokompartmentových modelech dochází ke sdružování vlastností celé arteriální sítě do několika prvků RC, případně RLC v různých kombinacích. Příklady můžeme vidět na obr. 5.



Obr. 5: Monokompartmentové modely pro cévní síť [25]

RC a RCR model nese v literatuře označení Windkessel model a je nejjednodušší abstrakcí kardiovaskulárního systému, představuje intuitivní cestu, jak modelovat prvek uchovávající energii ve velkých a periferních cévách. Kondenzátor coby prvek akumulující elektrický náboj má hydromechanickou analogii v některých pružných cévách schopných měnit objem (průměr) v závislosti na tlaku krve v nich. Jinak řečeno jedná se o akumulaci statické energie. Není schopen napodobit efekt měnící se tepové frekvence a nedokáže tvořit tlakové a průtočné křivky. RC model se soustřeďuje pouze na arteriální řečiště a jako venózní tlak uvažuje nulu, což znemožňuje jakékoliv modelování v žilním řečišti. Ve své monokompartmentové podobě také znemožňuje pozorovat chování v různých částech arteriálního řečiště. Windkessel model byl rozšířen o další lineární prvek - cívku, která má reprezentovat inertanci krve.

RRC model poskytuje reálnější pohled než RC model. Bývá hojně využíván v modelování kardiiovaskulárních systémů a pro svou jednoduchost ke sledování srdečních pochodů ve fyziologických i patologických podmínkách. Představuje dobrou reprezentaci afterloadu (odpor kladený systémovým řečištěm proti systole). Nicméně kvůli své jednoduchosti také není schopen postihnout všechny faktory, jako například tlakové a průtočné křivky. [28] RLCR model po přidání indukčního prvku dokáže simulovat různá zpoždění. Vyšší počet prvků však s sebou přináší komplikaci při odhadu parametrů modelu. RLCRCLR je nejkomplexnější z těchto jednoduchých modelů, kde už lze simulovat tlakové fluktuační. [25]

Se zvyšujícím se počtem prvků je odhad parametrů modelu náročnější a pro jejich určení je nutná nelineární regrese nebo CFD. Z toho důvodu se častěji využívají modely s menším počtem prvků za cenu oddálení od reality. Monokompartmentové modely je možné dále rozšiřovat přidáváním dalších R, L nebo C prvků.

4.2. Multikompartmentové modely

V těchto modelech je oproti monokompartmentovým možné rozdělení cévní sítě do sekcí, kde každá je reprezentována svou sadou prvků (R, L, C). Jako kompartmenty lze použít kombinace prvků z 4.1. Toto rozdělení přináší výhodu v možnosti sledování různých parametrů v odlišných sekcích reprezentujících odlišné orgánové soustavy nebo tělní části. Při výběru typu modelování pomáhá tomuto způsobu skutečnost, že je v literatuře možné dohledat vlastnosti různých tepen, jako je odpor, compliance a další hodnoty, přepočtené do elektrické analogie. [29]

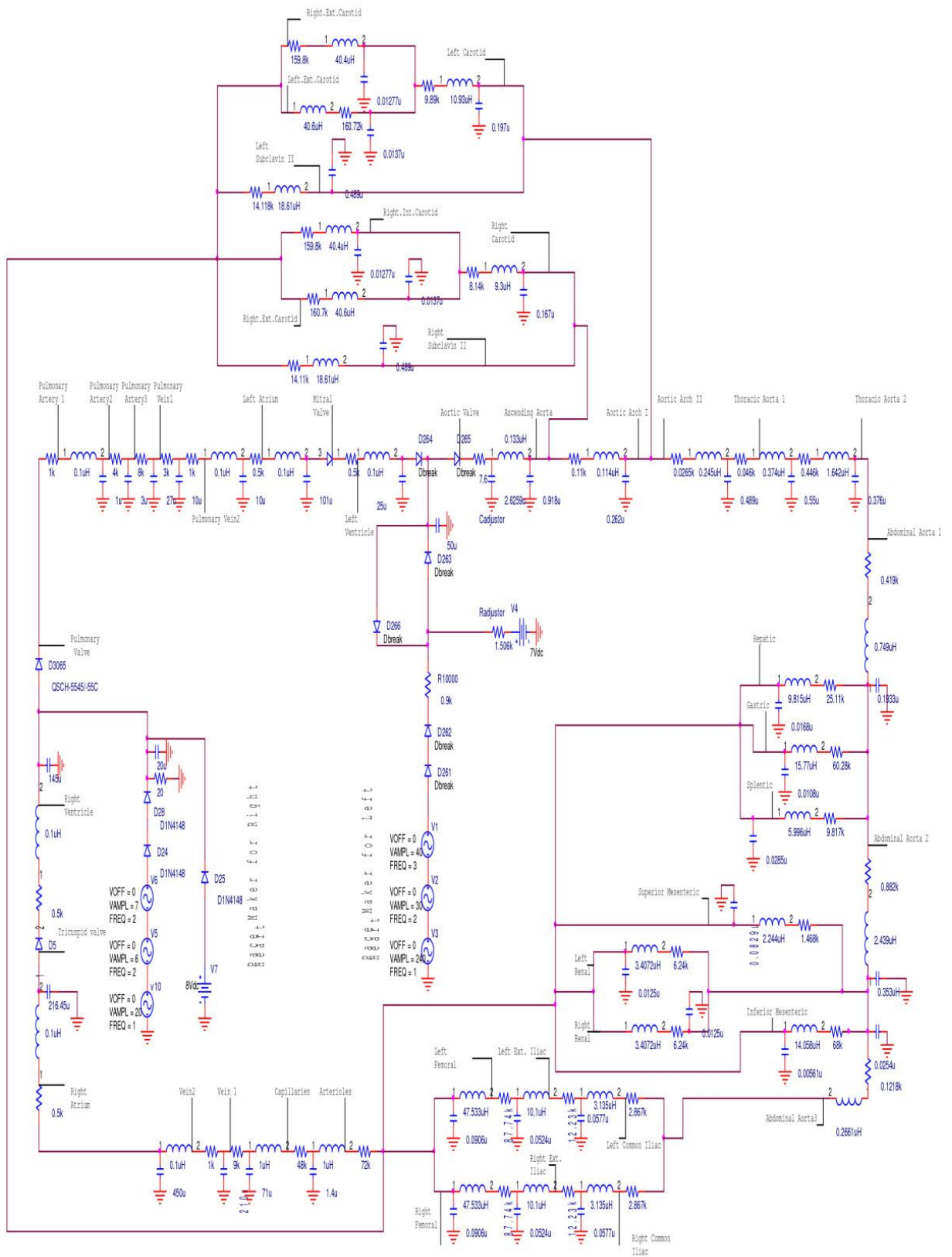
Invertovaný L element	
L element	
T element	
π element	

Tab. 5: 4 typické segmenty pro tvorbu multikompartmentových modelů [25,30]

Modelování hemodynamických parametrů, jako je například proudění v centrálních a periferních tepnách, je rozhodně perspektivní téma, které s vývojem nových terapeutických metod, nových léčiv, protetických pomůcek a cévních i orgánových náhrad bude nabývat na významu ještě více a klinický výzkum a praxe se bez něj neobejdou. Je to široké téma, které vyžaduje silnou matematickou základnu s přechodem do fyziky kapalin a mechaniky. S rozvojem simulačních nástrojů se tato práce zjednodušuje, nicméně hluboké a komplexní pochopení problematiky je nezbytné.

Vzhledem k uvedeným modelům od nejjednodušších 0D po nejsložitější 3D a modelů s proměnlivým počtem kompartmentů je nutné si předem stanovit, co od daného modelu očekáváme, s jakou věrohodností má aproximovat skutečnost a jaké máme prostředky pro modelování.

Na obr. 6 je typický příklad multikompartimentového modelu, který obsahuje čtyřicet dva kompartmentů. Tělní části jsou zde reprezentovány elektronickými prvky, jako jsou rezistory, kapacitory, indukory, diody a další. Funkce levého a pravého srdce modelují tři zdroje napětí s různou amplitudou a frekvencí, přičemž výsledný signál (reprezentující tlak v komorách) vzniká jejich skládáním. Autoři se omezili na významné tělní cévy a každá je reprezentována kompartmentem, obsahujícím rezistor, kapacitor a induktor. Tyto prvky opět slouží pro simulaci průtočného odporu, compliance a inertance. Odhadnutí parametrů pro všechny elementy by bylo extrémně složité, a proto autoři využívají metodu CFD. Obdobný způsob reprezentování tepen byl použit i v této diplomové práci s tím rozdílem, že se nevyužívalo CFD, ale byly odhadnuty odpory reprezentující dolní končetinu, horní končetinu a trup spolu s břichem (kapitola 5.2.).



Obr. 6: Model kardiovaskulárního systému dle [29]

Metodika modelování použítá v této práci

Programové prostředí Matlab a Simulink nabízí bohaté množství nejrůznějších algoritmů pro zpracování signálů, optimalizaci, simulaci (nejen) elektrických obvodů a mnoho dalšího. Při uvážení široké podpory, kvalitně zpracované dokumentace a zařazení výuky tohoto jazyka do studijních programů na FEL ČVUT byl pro účely zpracování této diplomové práce zvolen právě Matlab a Simulink.

Zadání diplomové práce vyžaduje vytvoření modelu šíření pulsové vlny na určité části arteriálního stromu. Pulsová vlna má charakteristické grafoelementy, které je nutné vytvořit a dodržet. Hydraulicko-elektrická analogie se jeví jako ideální pro využití v této oblasti, protože elektrické prvky jsou dobře matematicky popsány, jejich interakce jde často řešit analyticky a chování obvodu lze dobře simulovat. Čistě matematický model není v tomto případě vhodný, protože jeho složitost by pravděpodobně nepřinesla výrazně lepší výsledky než analytické/numerické řešení elektrického obvodu. Hydraulicko-elektrická analogie aproximuje skutečnost poměrně věrohodně, bylo by možné použití také nelineárních prvků, ale tato práce bude omezena na použití lineárních elektronických prvků, jako je rezistor, kapacitor, induktor nebo další. Vzhledem k tomu, že 2D a 3D modely vyžadují komplexní pochopení a umění použít CFD v praxi, což samo o sobě tvoří podstatu určitých studijních programů a oborů (často doktorských), nebudou zmíněné dva typy modelů v rámci této práce zkoumány.

Klasický windkessel model by byl pravděpodobně nejjednodušší na tvorbu, simulování a odhad parametrů by byl relativně snadný, ale dostatečně by nepostihl šíření pulsové vlny a nebylo by možné sledovat šíření vlny např. z horní na dolní končetinu. V praktické části je pozornost věnována modelům se soustředěnými parametry, které jsou určeny kombinací analytického a empirického odvozování. Jako první je řešen rozšířený multikompartmentový elektrický model, kde jednotlivé kompartmenty budou představovat různé tělní celky (ruka, břicho, noha, ...). V další fázi se praktická část práce zaměří na model s rozprostřenými parametry a využití dlouhého vedení, které bude simulovat šíření vlny horní a dolní končetinou. Při této příležitosti se nabízí simulovat také fyziologický a patologický stav kardiovaskulárního systému a tento stav určit pomocí ABI. Věrohodnost simulace se bude objektivně posuzovat pomocí korelačních koeficientů shody (popř. jinými metodami) se vzorovými průběhy v databázi King's College London. Pomocí algoritmu sestaveného na tamější univerzitě, bylo vygenerováno více než 3000 virtuálních subjektů, u kterých jsou k dispozici data měřená na několika částech arteriálního řečiště. K vytvoření databáze použili autoři 1D model, který vytvořil velké množství fyziologických průběhů pulsových vln. Tato práce se zabývá některými pulsovými vlnami, které máme k dispozici z míst, jako jsou aortální kmen, vzestupná aorta, karotida, brachiální tepna, radiální tepna, sestupná aorta, hrudní aorta, bifurkace, kyčelní tepna, femorální tepna a tibiální tepna. [31]

PRAKTICKÁ ČÁST

5. Modely kardiovaskulárního systému

Tato část pojednává o elektrických modelech vytvořených v rámci diplomové práce s využitím prostředí Matlab a Simulink. Vychází se z jednoduchého Windkessel RC modelu, který byl následně upravován. Buzení „levou komorou“ je popsáno v kapitole 5.2.

Pod označením Windkessel se rozumí uzavřená pevná nádoba se vzdušným polštářem, která je svým jediným hrdlem spojená s hydraulickou soustavou. Tekutina může do nádoby vnikat nebo z ní unikat podle svého momentálního tlaku. Vzduchový polštář, disponující stlačitelností, zavádí do soustavy poddajnost (compliance) $\frac{\Delta V}{\Delta p}$, tedy podíl změny objemu ke změně tlaku. V elektrické analogii odpovídá poddajnosti kapacita $C = \frac{\Delta Q}{\Delta U}$ (Q je elektrický náboj, U je napětí).

Dalším prvkem elektrického modelu Windkessel RC je odpor R. Může reprezentovat průtočný odpor cévy nebo periferní rezistenci představující spotřebu krve, pokud modelujeme zcela periferní část tepenného řečiště v úrovni malých tepen, tepének, vlásečnic.

Model obsahující pouze tento prvek však nestačí k vystižení dynamiky pulsové vlny tvarově srovnatelné s předlohami databáze King`s College London. Zprvce není schopen imitovat její zpoždění na cestě od aorty do periferie, zadruhé není schopen napodobit její tvar hlavně v rané diastolické fázi, kde se uplatňují odrazy. Jejich vlivem sestupná diastolická část pulsové vlny nesleduje pouze vybíjecí křivku typickou pro přítomnost prvku vydávajícího dříve akumulovanou energii (Windkessel a elektrický kondenzátor), nýbrž obsahuje ondulaci silně tlumených zákmitů o vyšší frekvenci, než je frekvence pulsová.

Složitější modely uváděné v této práci princip „Windkessel“ neopouštějí, avšak přibírají indukčnost coby představitele „inerce hmoty“, tedy setrvačnou sílu působící na bolus krve, který je e젝cí LK do oběhu puzen, urychlován a elasticitou tepen v něm distribuován. Na konci modelové řady stojí pokus o využití obvodu s rozloženými parametry nabízeného v prostředí Simulink.

Modely budí generátor napětí imitující e젝ci levé komory - více v kapitole 5.1. Modelování procesů probíhajících v lidském těle je obecně považováno za náročné. Vzhledem k tomu, že během rešerše nebylo nalezeno dostatečné množství pramenů, které pojednávají o elektrických analogiích dynamických vlastností tepen, postup byl zčásti empirický a experimentální. Při stanovování prvků akumulačních (L, C) se takový přístup ukázal být nejschůdnějším. Měřítkem úspěšnosti každého pokusu je blízkost experimentálního průběhu pulsové vlny k průběhu vzorovému z databáze King`s College London. Je to logické, protože byly modelovány vstupní nebo výstupní časové průběhy pulsové vlny, nikoli struktura modelovaného systému (Tab. 4).

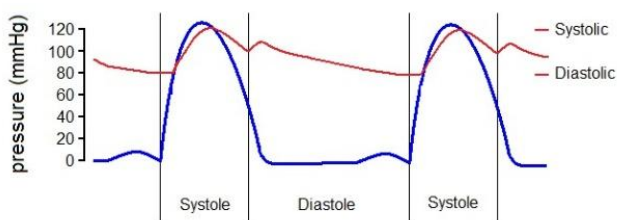
Zato periferní odpory (paže, nohy a zbytku těla) figurující v modelech, jsou kalkulovány z údajů nalezených v několika literárních a internetových pramenech.

V první části je pozornost věnována modelům se soustředěnými parametry, druhá část obsahuje příklad použití modelů s rozprostřenými parametry.

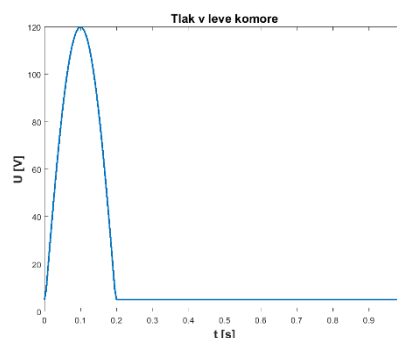
5.1. Ejekce levé komory

Matlab nabízí mnoho možností, jak vytvořit určitý signál a dále ho zpracovávat, upravovat nebo ho podrobit statistickému testování. Jako první bylo potřeba vytvořit buzení modelu. Buzení začíná v levé komoře, ze které je při systole vypuzena krev do aorty a systémového řečiště. Může mít dvojitou podobu:

- Buzení ve formě napětí: V hydraulicko-elektrické analogii odpovídá zdroj napětí zdroji tlaku. V simulacích pro účely této práce bylo vycházeno z předpokladu, že $1 \text{ V} = 10 \text{ mmHg}$.
- Buzení ve formě proudu: Elektrický proud odpovídá průtoku a v provedených simulacích se předpokládá, že $1 \text{ ml/s} = 4 \text{ mA}$



Obr. 7: Průběh tlaku v aortě [32]



Obr. 8: Simulace tlaku v levé komoře

Představu levé komory, která vyvíjí vnější silou tlak na krev v ní obsaženou a vhání ji do aorty, poměrně dobře napodobuje zdroj napětí, a proto byl také využit ve většině simulací. Buzení je vytvořeno zdrojem napětí (prvek z knihovny Simscape - Simulink), které je možné budít definovanou funkcí. Až na výjimku se používá ideální zdroj napětí.

Časový průběh napětí ideálního napěťového zdroje z knihovny Simscape-Simulink lze definovat buď matematickou funkcí času, nebo tabulkou „výchylka vs. čas“. V případě potřeby může být ideální napěťový zdroj snadno „změkčen“ předřadným odporem.

Poměrně věrně napodobuje časový průběh tlaku levé komory v její vypuzovací fázi kladná půlvlna sinusovky o dvojnásobné frekvenci než je frekvence tepová $f_T = \frac{1}{T}$ nastavená na 1 Hz, tedy na 60 stahů za minutu.

Předpoklad je, že tento poměr platí také pro jejich prokrvení.

9. Odhady odporů R1, R2, R3

V maximu systoly teče v modelovém elektrickém obvodu $I_m = 262 \text{ mA}$ při napětí 12 V.

V lineárním modelu je celková rezistence nezávislá na tlaku a průtoku:

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} \quad (5.5)$$

$$R = \frac{U}{I} = \frac{12}{0.262} = 46 \Omega \quad (5.6)$$

Oblasti nahrazené odporem R1: hlava, srdce, plíce, ledviny, játra, slinivka,
svaly trupu cca 1/4 z celkového svalstva, spotřeba
kostí a kůže zanedbáme

Oblasti nahrazené odporem R2: horní končetina, svalová a kostní spotřeba

Oblasti nahrazené odporem R3: dolní končetina, svalová a kostní spotřeba

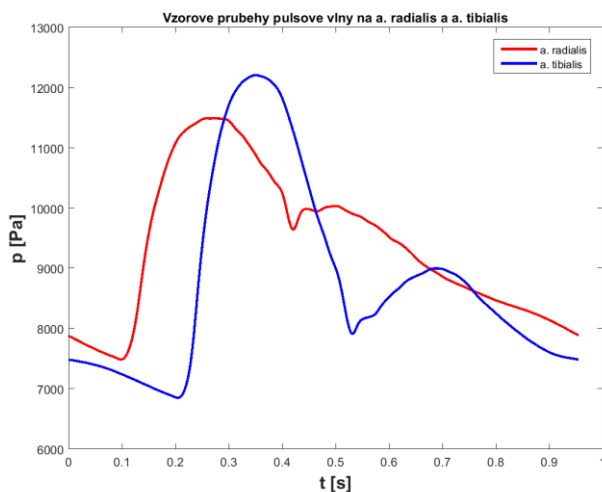
Dle bodu 8 a 9 byl stanoven výsledný poměr pro odpory R1, R2 a R3:

$$\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} = 2205 : 90 : 205 \quad (5.7)$$

$$\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} = \frac{1}{R} = 0,022 \text{ S} \quad (5.8)$$

Výsledky: R1 ≈ 50 Ω R2 ≈ 1300 Ω R3 ≈ 550 Ω

5.3. Vzorové tvary pulsových vln



Obr. 9: Vzorové průběhy pulsových vln [31]

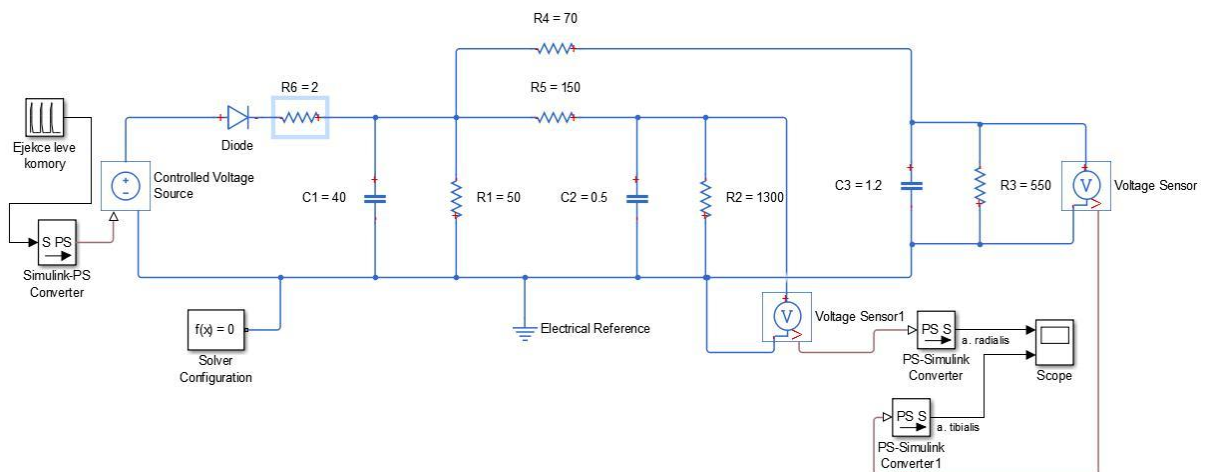
Hlavním cílem práce je maximálně přiblížit tvar pulsových vln modelů vzorovým průběhům, měřeným na radiální a tibiální artérii. Takové záznamy existují např. v databázi King's College London [31]. V průbězích lze pozorovat vyšší amplitudu vlny tibiální oproti amplitudě vlny radiální, což odpovídá $ABI > 1$, tedy fyziologickému stavu. Projevuje se také efekt šíření pulsové vlny, a to jejím zpožděním nad a. tibialis oproti vlně na a. radialis, viz kapitola 3.2. Zpoždění činí zhruba 100 ms. Za předpokladu, že paže a kotník mají mezi sebou vzdálenost přibližně 1m, vychází rychlost šíření pulsové vlny 10 m/s.

5.4. Modely se soustředěnými parametry

Následují prezentace jednotlivých modelů. První model je popsán podrobně, každý jeho prvek. Z důvodu následného rozšiřování modelů z tohoto prvního (původního), se popis omezuje pouze na prvky, které proti předchozímu modelu přibyly. Odporů R_1 , R_2 , R_3 mají v každém modelu stejný význam a hodnoty vypočítané v 5.2.

Jednotky v hodnotách prvků na schématech: odpory v Ω , kapacity v μF , indukčnosti v H.

5.4.1. Model A



Obr. 10: Schéma modelu A

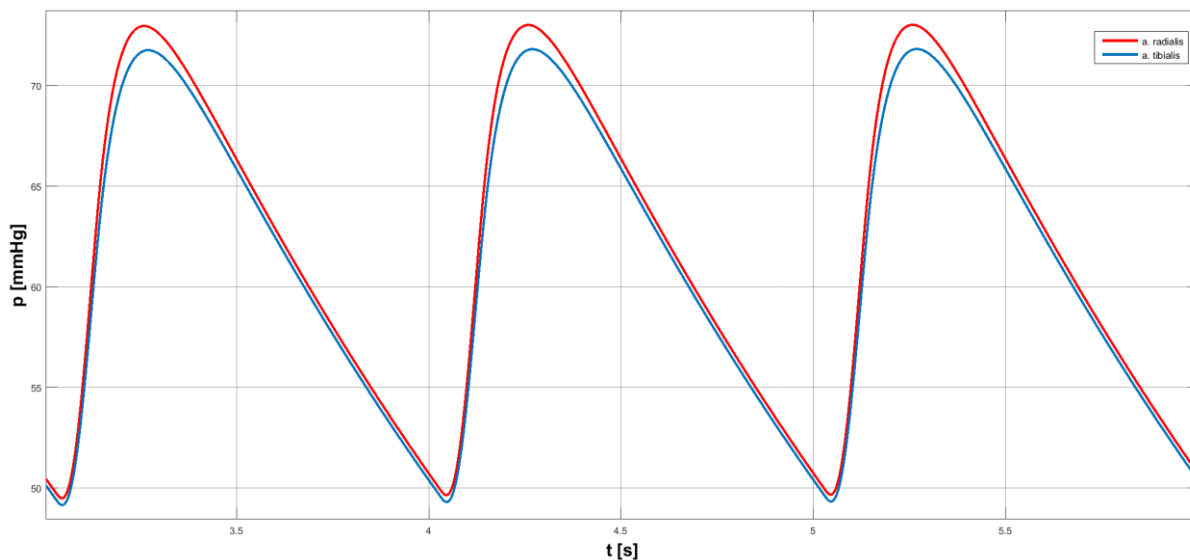
Obr. 10 obsahuje tři kompartmenty typu „Windkessel“ tvořené paralelním spojením R-C.

Dvojice R_1 - C_1 reprezentuje cévní systém poloviny těla kromě horní a dolní končetiny (HK, DK). R_2 - C_2 představuje tepenný systém HK, zatímco R_3 - C_3 tepenný systém DK. Odporů R_1 , R_2 , R_3 simulují spotřebu krve a mají hodnoty, vypočtené v 5.2.

Odporů R_4 , R_5 od sebe oddělují jednotlivé kompartmenty a mají představovat průtočné odpory příslušných tepenných cest.

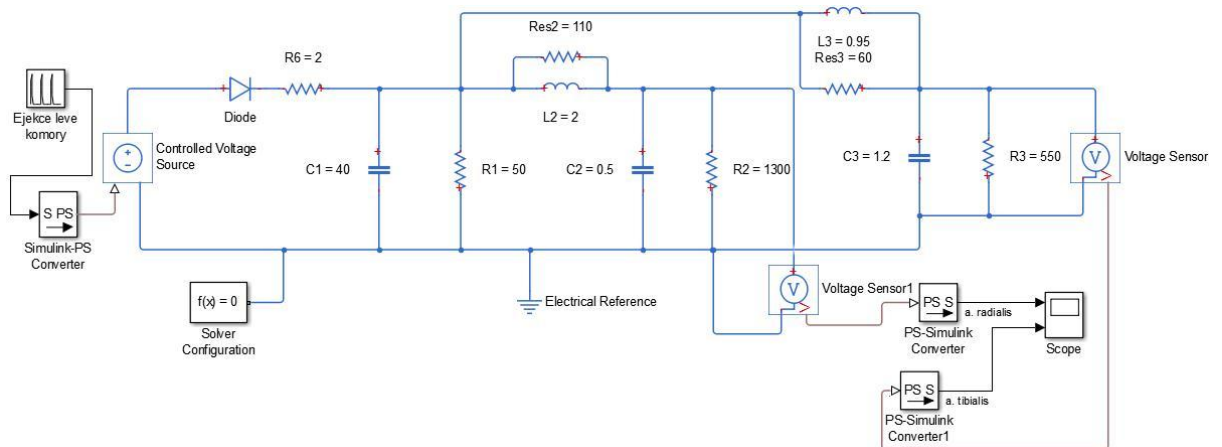
Schéma obsahuje další prvky, jako je Simulink-PS converter, který převádí signál (z Matlab workspace) do „fyzického“ signálu, jenž lze použít jako vstup do sítě elektrického obvodu. Protikladným prvkem je PS-Simulink converter, který plní opačnou funkci. Používají se prvky pro měření napětí (Voltage sensor) nebo např. uzemnění (Electrical reference), to musí mít zastoupení ve všech elektrických modelech pro jeho správnou funkčnost. Nedílnou součástí je prvek Solver configuration, který má ve svých parametrech uloženy informace o solveru, řešícím dané diferenciální rovnice a provádí samotnou simulaci. Příkladem lze v jeho vlastnostech nalézt, v jak velkých časových intervalech je prováděn výpočet, který je následně zobrazován blokem Scope.

Od RC modelu nelze očekávat simulaci zpoždění v šíření pulsové vlny od centra do periferie ani efekty odrazů. Proces uzavření diody v roli aortální chlopně je ve srovnání s hemodynamickou skutečností „de facto“ nekonečně rychlý, takže nemůže dojít k úkazu způsobujícímu dikrotický zářez. Oba časové průběhy pulsové vlny („ruka“, „noha“) na grafu 1 odpovídají poznatkům teorie obvodů - nabíjení, resp. vybíjení kondenzátoru, které probíhá podle funkce $1 - e^{-\frac{t}{RC}}$, resp. $e^{-\frac{t}{RC}}$



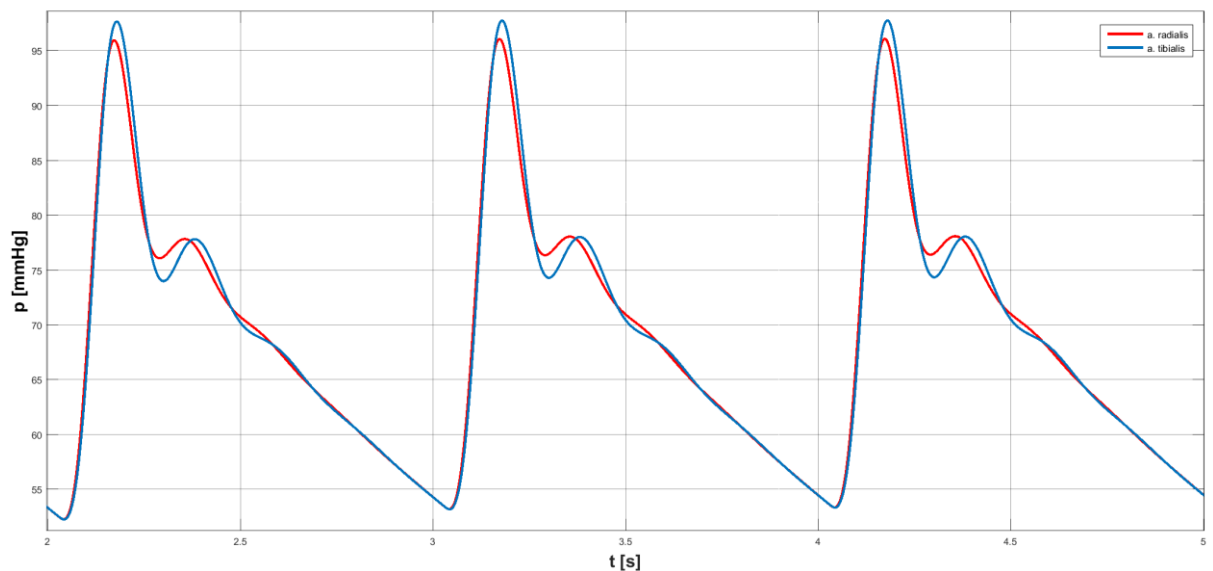
Obr. 11: Výsledky simulací pro model A

5.4.2. Model B



Obr. 12: Schéma modelu B

Oproti Modelu A přibyly indukčnosti L2, resp. L3, dodávající kompartmentu „ruka“, resp. „noha“ vlastnost, která v hemodynamice znamená setrvačnost hmoty krve. S kapacitami C2, C3 tvoří tyto indukčnosti kmitavý obvod. Podle volby jeho rezonanční frekvence a volbou tlumení lze obohatit pulsově vlny o zákmit imitující dikrotický zářez a další grafoelementy modifikující vybíjecí křivku, zejména superpozici odražené vlny. Přídavné tlumení LC obvodu odporem Res 2 a Res 3 (snížení jakosti cívky) je nutné, neboť jinak je dokmitávání příliš dramatické, s vysokou výchylkou. Hodnoty prvků R1C1, R2C2 a R3C3 zůstávají totožné a reprezentují stejné části těla jako v předchozím modelu. Při těchto konkrétních hodnotách prvků vypadají průběhy na „ruce“ a „noze“ následovně:



Obr. 13: Výsledky simulací pro model B

Sériový rezonanční obvod, v němž je k indukčnosti L připojen paralelně odpor Res a ke kapacitě C odpor R , má přenosovou funkci (Laplaceův obraz)

$$\frac{U_{výst}(p)}{U_{vst}(p)} = \frac{p + \frac{r}{L}}{C \cdot Res \cdot (p^2 + \frac{1}{R_{par} \cdot C} \cdot p + (2 \cdot \pi)^2 f_{res}^2)} \quad (5.9)$$

$$f_{res} = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}} \quad (5.10)$$

$$R_{par} = \frac{R \cdot Res}{R + Res} \quad (5.11)$$

Póly přenosové funkce

$$p_{1,2} = \frac{-\frac{1}{R_{par} \cdot C} \pm \sqrt{(\frac{1}{R_{par} \cdot C})^2 - 16 \cdot \pi^2 \cdot f_{res}^2}}{2} = \frac{-\frac{1}{R_{par} \cdot C} \pm \sqrt{(\frac{1}{R_{par} \cdot C})^2 - \frac{4}{LC}}}{2} \quad (5.12)$$

Pokud není obvod přetlumen tak, aby $\frac{1}{R_{par} \cdot C} > \frac{2}{\sqrt{LC}}$, jsou kořeny komplexně sdružené se zápornou reálnou částí, tj. obvod je kmitavý s tlumením $\frac{1}{2 \cdot R_{par} \cdot C}$. Rezonanční frekvence f_{res} ideálního bezeztrátového sériového rezonančního obvodu je poněkud posunuta o člen $\frac{1}{2 \cdot R_{par} \cdot C}$. To však není podstatné, vyhovující rezonanci nastavujeme pokusně tak, abychom dosáhli žádaného tvarového efektu na pulzové vlně. Z rozboru také vyplývá, že jak odpor Res , tak odpor R se na tlumení rezonančního obvodu podílejí stejně. R je však určen spotřebou krve té části těla, kterou kompartment představuje, takže k regulaci tlumení zbývá odpor Res .

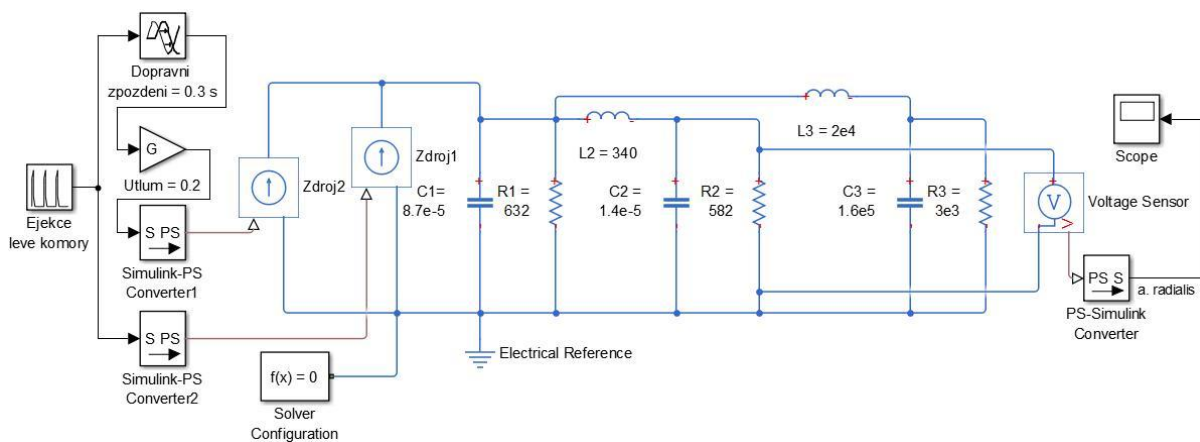
K nastavení rezonanční frekvence jsou k dispozici reaktanční prvky L a C . Hodnota kondenzátoru je však vázána na poměr tlaku systola:diastola, sledující hodnotu 120:80. Zbývá tedy indukčnost představující stupeň volnosti k experimentálnímu nastavení rezonance.

V modelu B je rezonance 1 Hz. Tvar vlny lze měnit volbou rezonanční frekvence umístěné kdekoli na některou vyšší harmonickou nebo mezi dvěma sousedními harmonickými frekvencemi,

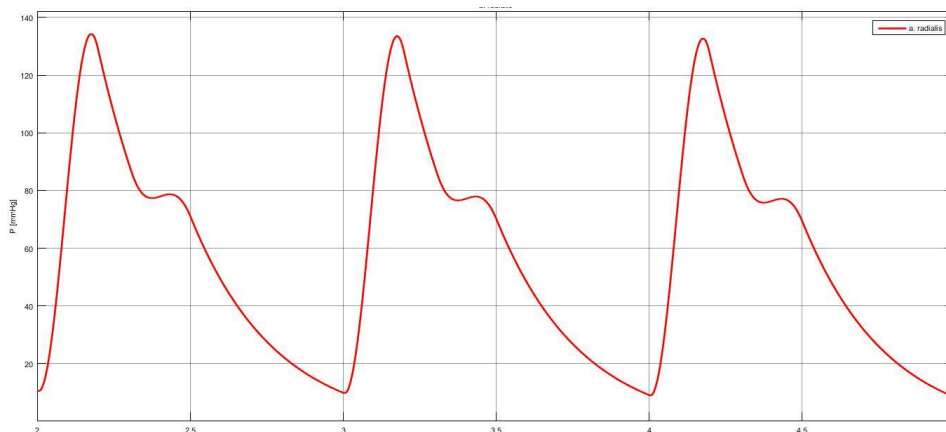
Dosavadní modely však postrádají schopnost reprodukovat dopravní zpoždění coby důsledek distálního postupu pulzové vlny.

5.4.3. Model C

V tomto modelu byl jako zdroj buzení použit proud, který má simulovat ejekci bolusu krve levou komorou do aorty. Zdroj proudu je duální ke zdroji napětí a dodává do obvodu konstantní proud, který je nezávislý na napětí na něm. Ideální zdroj proudu dodává do obvodu jakékoli napětí pro to, aby udržel proud určený zátěží. Rozložení prvků je stejné jako v předchozím modelu, ale bez tlumení indukčnosti. V tomto případě se jedná o modelování průtoku, v elektrické analogii elektrickým proudem. Důvodem použití tohoto modelu je modelování dikrocie tím, že máme dva zdroje proudu. Jeden zdroj simuluje průtok pocházející z levé komory, zatímco druhý představuje efekt odrazu pulsové vlny na distální části arteriálního řečiště. Dále byly přidány prvky zmenšující amplitudu „odražené“ vlny a způsobující dopravní zpoždění.



Obr. 15: Schéma modelu C



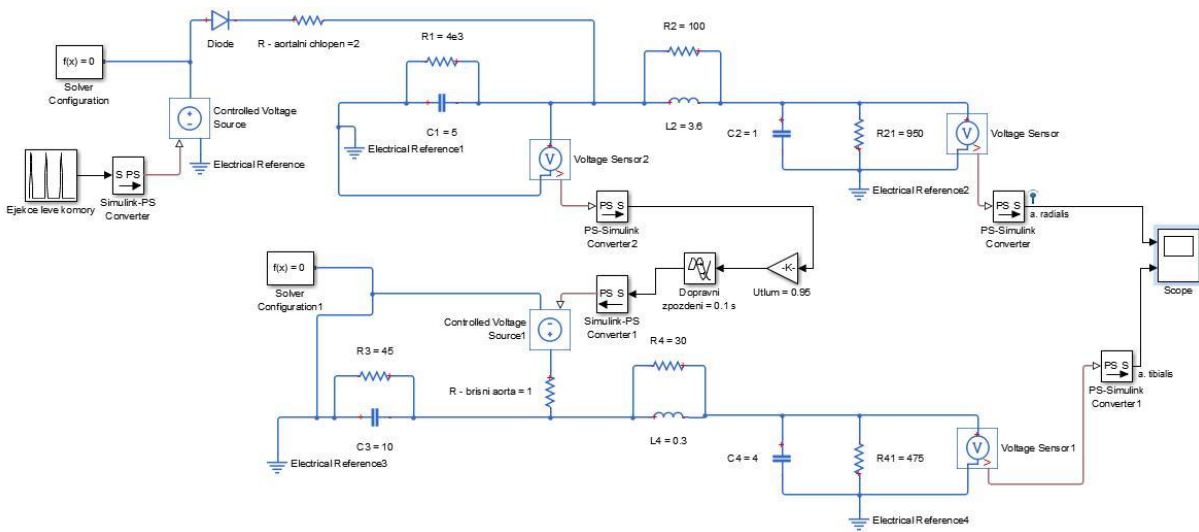
Obr. 14: Výsledky simulací pro model C

Vidíme, že křivka připomíná skutečnou pulsovou vlnu i s dikrotickým zářezem. Nicméně je však tento model více vzdálen realitě než model A a B, ale v tomto případě bylo cílem dostupnými simulačními nástroji napodobit tvar fyziologické pulsové vlny na radiální arterii bez ohledu na podobnost s realitou tepenného řečiště.

5.4.4. Model D

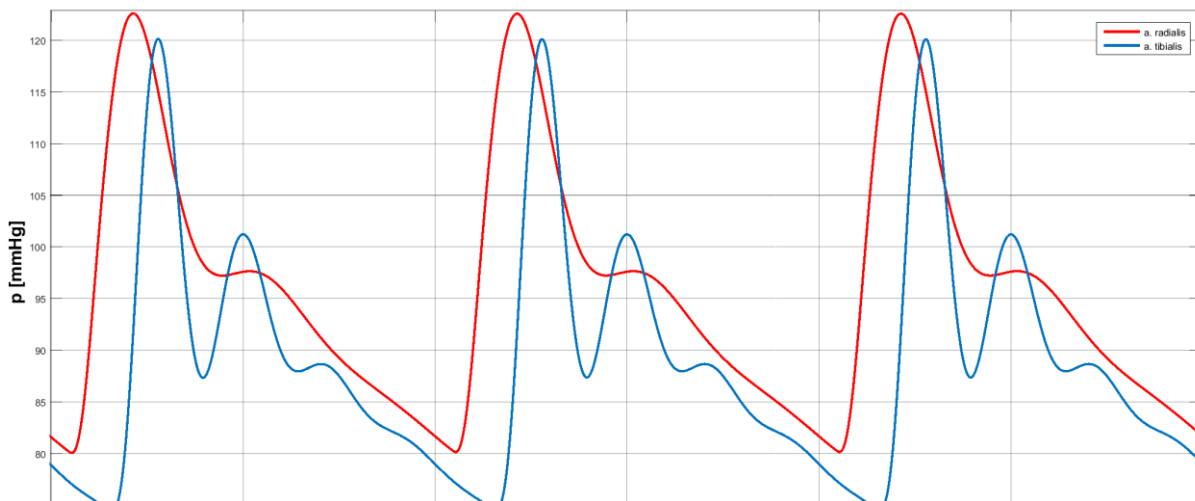
Jiný možný přístup k multikompartmentovému elektrickému modelu je oddělení některých kompartmentů, aby se neovlivňovaly retrográdně proti směru proudění krve. Usnadní to aproximační úlohy. Lze vytvořit model o stovkách prvků, bylo by to však časově a výpočetně náročné a dá se říct, že i zbytečné. Nejmenší tepenné odstupy se do výsledné morfologie křivky promítnou pouze minimálně.

Model D tvoří více kompartmentů a sice: aortalní chlopeč (dioda a R-aortalni chlopen), aorta (R1C1), horní končetina (R2L2C2R21), břišní aorta s orgány břicha (R - brisni aorta a R3C3) a dolní končetina (R4L4C4R41). Uspořádání modelu můžeme vidět na následujícím schématu.



Obr. 16: Schéma modelu D

Uvedený model již poskytuje poměrně uspokojivé výsledky. Můžeme vidět fyziologickou pulsovou vlnu a. radialis, ale tibiální vlna má více zákmitů (čas cca 2,7 s), než by měla mít. Jak už z popisu modelu vyplývá a ze schématu je očividné, model je rozdělen na dva oddělené elektrické

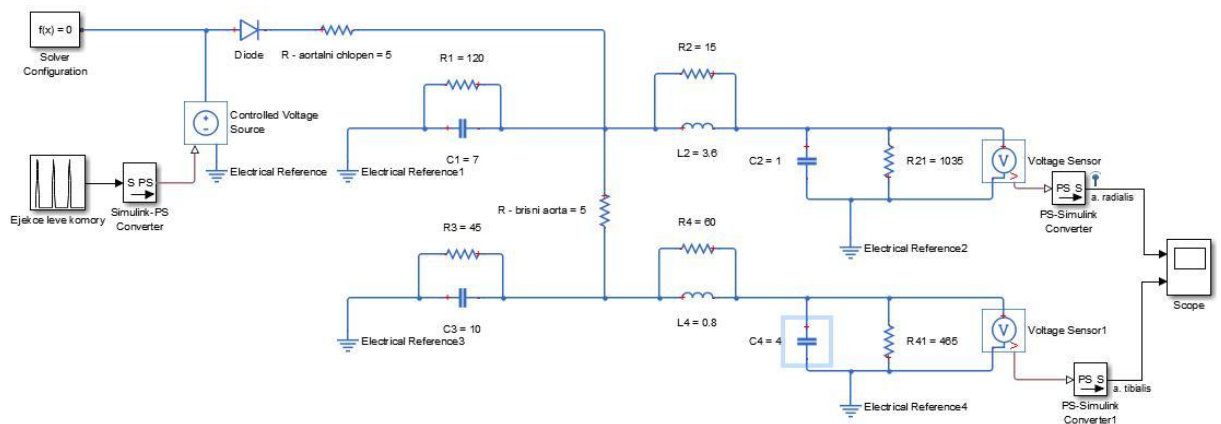


Obr. 17: Výsledky simulací pro model D

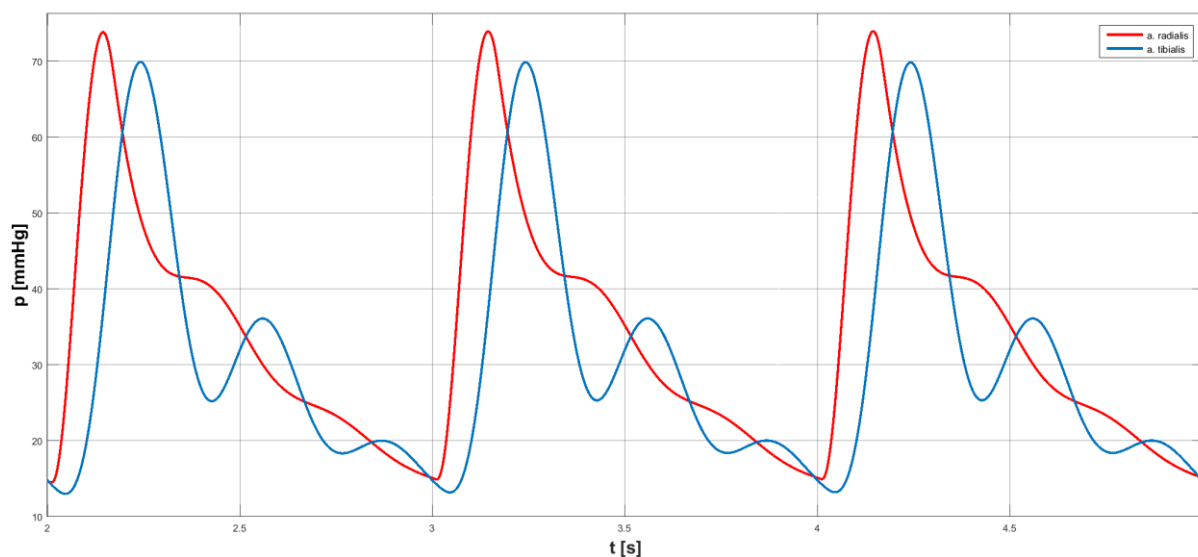
obvody, což je výhodné z toho důvodu, že můžeme snadno upravovat zesílení/zeslabení a také dopravní zpoždění signálu, který představuje vstup do spodního elektrického obvodu. Zde je třeba si uvědomit, že to v lidském těle takto nefunguje, protože tlaky, průtoky a další vlastnosti se navzájem ovlivňují, zvlášť ve větších tepenných celcích.

5.4.5. Model E

Model E je variací modelu D s tím rozdílem, že umělé prvky (zpožďovací člen a zesilovač) jsou odstraněny. Postupně získávaná experimentální zkušenost a odvození přenosových funkcí modelů pomohly osvětlit, že přenosové funkce (jejich Laplaceovy obrazy) těch složitějších obvodů jsou racionální rýze lomené, až 6. řádu. Z teorie je známo, že takové systémy reagují na jednotkový skok podobně, jako reaguje prostší systém, avšak obdařený vlastností dopravního zpoždění. Odezva systému vyššího řádu se nejprve jen mírně zvedá (má malou kladnou první derivaci), potom teprve rychle stoupá, aby se v závěru pomalu ustalovala na nové hodnotě dané vstupním skokem. Jinak řečeno, odezva má esovitý tvar a inflexní bod. Kompartmenty modelu, jejich popis a význam zůstávají stejné jako v předchozím modelu.



Obr. 18: Schéma modelu E



Obr. 19: Výsledky simulací pro model E

Ze simulovaných křivek vidíme, že ačkoli došlo ke spojení celého obvodu, křivky to výrazně nezměnilo a k eliminaci nadbytečného zákmitu nedošlo ani při zhoršení jakosti indukčnosti (zmenšení paralelního odporu k ní), jež je původcem zákmitů.

5.4.6. Model F

V rámci diplomové práce byl také testován model s rozprostřenými parametry s použitím prvku Transmission Line v prostředí Simulink. Model F se od ostatních odlišuje tím, že patří do skupiny 1D. Jednotlivé prvky nejsou spojeny ideálními vodiči s nulovým odporem, nýbrž tak jako v reálném světě mají samy o sobě indukčnost, vzájemnou indukčnost (obojí vyjádřené indukčností L), kapacitu mezi sebou nebo proti zemi (C), odpor (R), avšak také se mezi nimi nebo mezi jedním z nich a zemí může vyskytnout svod, čili nenulová vodivost (G). Tyto parametry jsou kontinuální, rozprostřené po celé délce vedení (odtud pojem „obvod s rozprostřenými parametry“), ale udávají se na jednotku jeho délky. Takovému náhledu na cestu šíření elektrického signálu se blíží vedení, jehož délka je srovnatelná nebo větší, než je délka vlny časově proměnného signálu vedením postupujícího. Odtud druhý pojem - „dlouhé vedení“, kde přívlástek značí, že jeho délku poměrujeme délkou vlny.

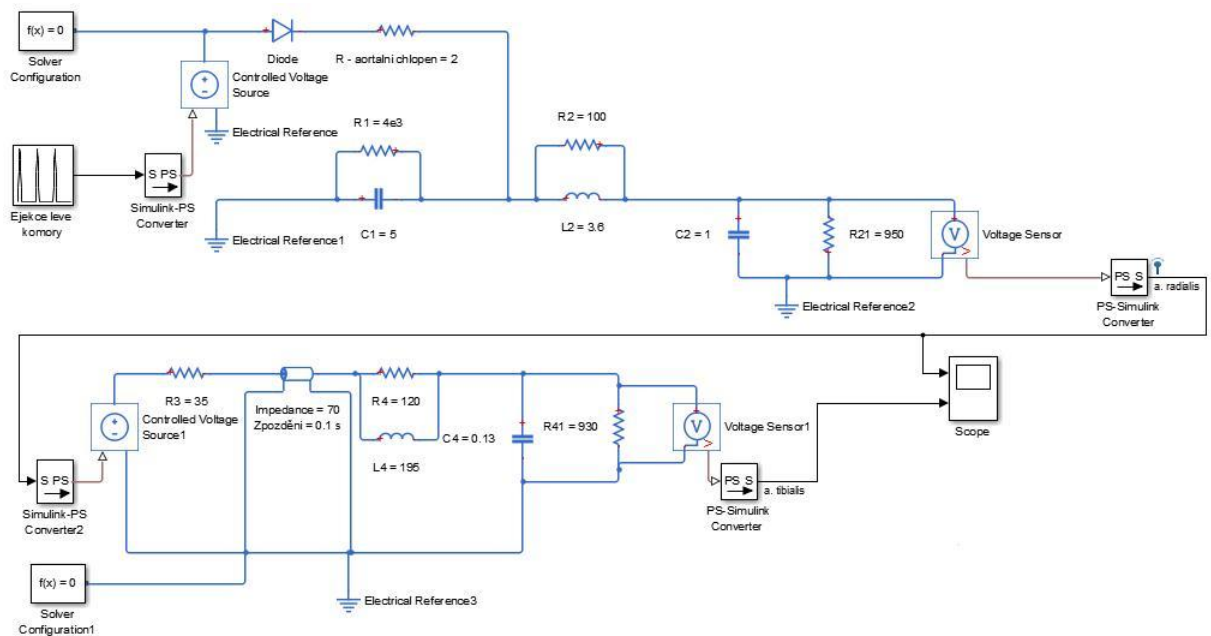
Knihovna Simulink nabízí dva druhy tzv. „dlouhého vedení“: buď „delay-based and lossless“, kde definovatelné jsou charakteristická impedance a zpoždění signálu, případně „delay-based and lossy“, což je totéž, avšak s útlumem realizovaným sériovým odporem nebo tzv. „Lumped parameter L-section“, případně „Lumped parameter pi-section“, což je obvod (čtyřpól) ve struktuře L-, případně pí-článku s podélnou indukčností L a odporem R a s příčnou kapacitou C a vodivostí G . U obou těchto „Lumped parameter...“ lze nastavit různé kombinace parametrů vztažených na jednotku délky, avšak vždy tak, aby nedošlo k přeurčení, protože jsou vázány vzájemnými vztahy. Jak „delay“, tak „lumped“ prvky lze kaskádově řadit. Čím více jich je, tím více se tato kaskáda, vlastně realizovaná z článků se

soustředěnými parametry (cívky, kondenzátoru, odporu), blíží svými vlastnostmi skutečnému dlouhému vedení, např. dvěma paralelně běžícím vodičům nebo jednomu vodiči v zemi nebo nad ní.

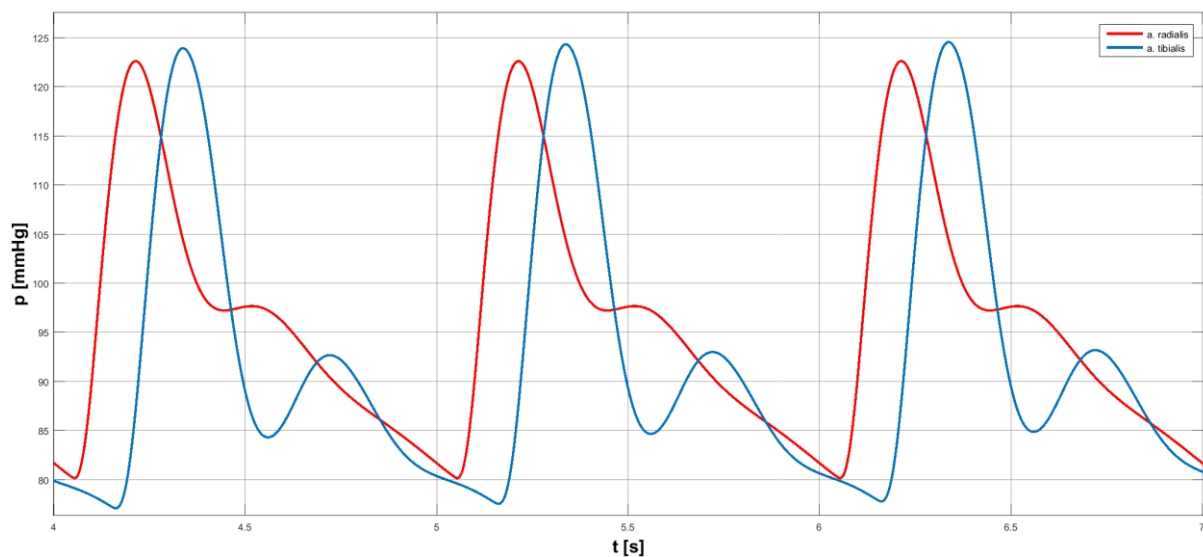
Analogie s cévami: Podélný odpor R odpovídá průtočnému odporu cévy, indukčnost setrvačným vlastnostem krevní hmoty (druhý Newtonův zákon), kapacita compliance cévy, příčná vodivost G odpovídá odtokům do odboček v modelované cévní cestě.

V modelu F je použito prvku „delay-based and lossless“. Z provedených rekognoskačních pokusů vyplývá, že tento prvek je širokopásmový, nezkrsluje vstupní signál, jinými slovy zpoždění není frekvenčně závislé, což je vlastnost bezztrátového vedení nebo vedení ztrátového, avšak splňujícího Haeviseideovu podmínku.

Na obr. 21 vidíme, že průběhy jsou na první pohled velice podobné těm vzorovým (bude objektivně testováno). Můžeme vidět fyziologickou radiální i tibiální pulsovou vlnu s časovým zpožděním, převýšením a bez nadbytečných zákmitů. Model je však opět poněkud vzdálený skutečné struktuře v tom, že se jedná o dva oddělené elektrické obvody. Ukazuje však použití dlouhého vedení, které simuluje postup dopředné pulsově vlny a její interferenci s vlnou odraženou mezi distálními částmi paže a dolní končetiny. Je dodržena také amplituda - 120 mmHg (V) systolický tlak (napětí) a 80 mmHg (V) diastolický tlak (napětí). Jedná se o fyziologickou dvojici křivek, protože tibiální vlna převyšuje radiální, tzn. $ABI > 1$.



Obr. 20: Schéma modelu F



Obr. 21: Výsledky simulací pro model F

6. Objektivní zhodnocení modelů

Pro vyčíslení shody výsledků simulací se vzorovými průběhy byla použita korelace. Jedná se o často používanou metodu ve zpracování signálů pro stanovení míry shody mezi dvěma signály. Pro výpočet byl použit standardní vzorec, kde zjišťujeme poměr mezi kovariancí dvou signálů a součinem jejich směrodatných odchylek. Rozsah hodnot je $\langle -1; 1 \rangle$, kdy 1 znamená stoprocentní shodu signálů, -1 znamená stoprocentní shodu s tím rozdílem, že signály jsou závislé nepřímo úměrně. Výsledek roven 0 znamená žádnou shodu.

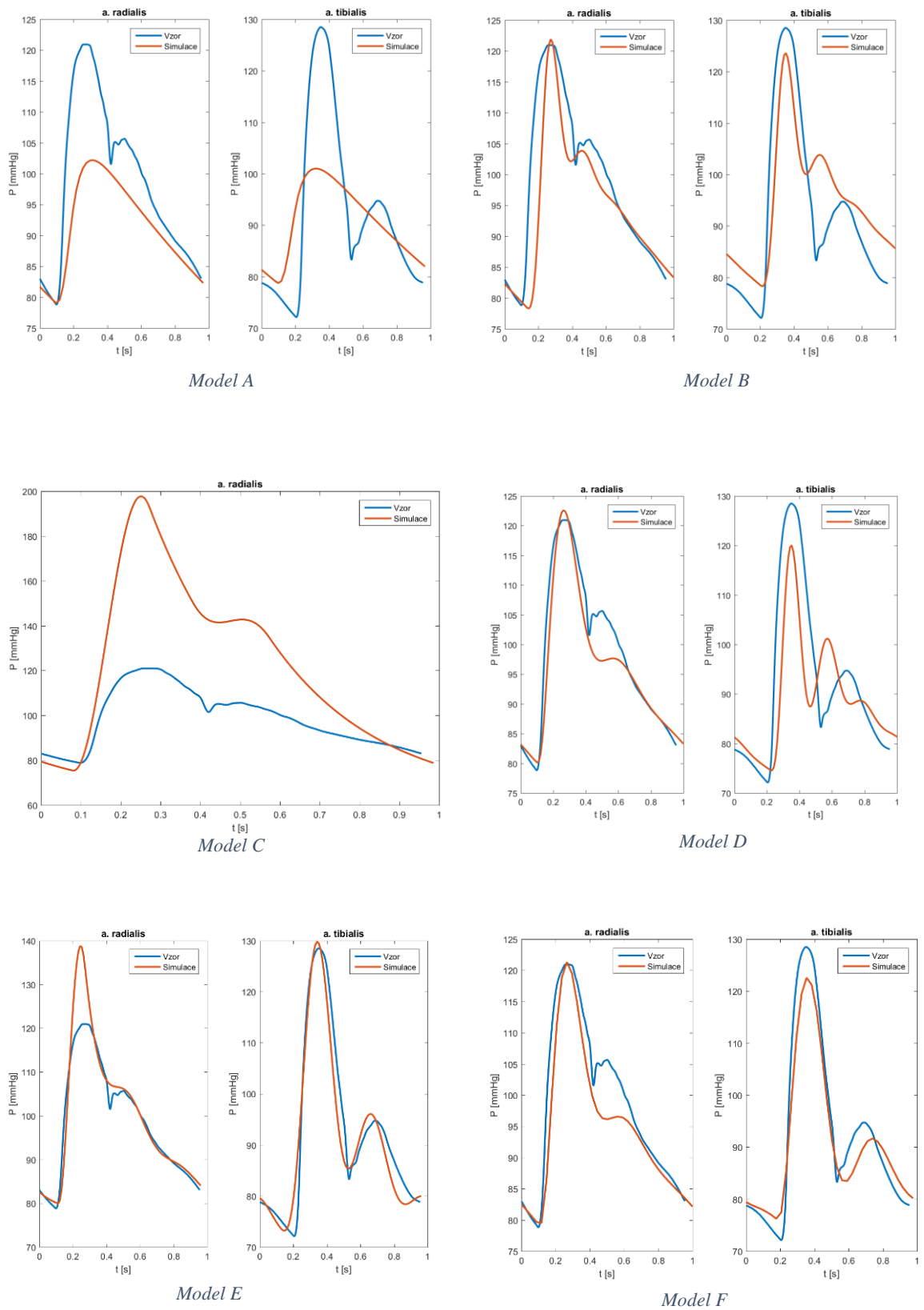
$$r = \frac{\text{cov}(X, Y)}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (6.1)$$

V následující tabulce jsou porovnávány vlny coby výstupní data vytvořených modelů s vlnami vzorovými z databáze King's College London. V rámci shody byla sledována pouze morfologie křivky.

	Korelace s radiální vlnou	Korelace s tibiální vlnou
Model A	0.8574	0.8264
Model B	0.9160	0.6180
Model C	0.9855	neprováděno
Model D	0.9589	0.8154
Model E	0.9741	0.9590
Model F	0.9636	0.9881

Tab. 6: Korelace se vzorovými průběhy

Pro ucelení přehledu o tvarové podobnosti časových průběhů pulsových vln jsou níže přiloženy výsledky simulací v porovnání se vzorovými průběhy.



Obr. 22: Porovnání výsledků modelů A-F se vzorovými průběhy

Korelace evidentně není vhodným nástrojem, jak hodnotit shodu výsledků simulací se vzorovými průběhy. Např. protože tabulkový údaj pro model A, a. radialis svědčí pro značnou podobnost, ale podle obr 22 (Model A) vidíme, že podobnost je vzdálená. Je to způsobeno tím, že korelační analýza ignoruje měřítko, které je v tomto případě velmi důležité. Korelace hodnotí pouze časovou souběžnost signálů (jestli rostou/klesají zároveň), ale nepodává validní informaci o jejich amplitudové shodě. Proto je nutné použít jinou metodu pro hodnocení míry shody průběhů a v tomto případě byla vybrána metoda RMSE (root mean square error). Tato metoda porovnává vzorky obou signálů v jednotlivých časových okamžicích a integruje jejich rozdíly do výsledného bezrozměrného čísla. Tento způsob je vhodným nástrojem, jako hodnotit diferenci dvou signálů. Vzorec výpočtu je následující:

$$RMSE = \sqrt{(E(Y_{vzor} - Y_{simulace}))^2} \quad (6.2)$$

	RMSE [-]		Σ
	Radiální vlna	Tibiální vlna	
Model A*	7.5843	1.8735	5.3340
Model B *	4.4695	1.8270	6.2965
Model C	33.0486	neprováděno	33.0486
Model D	4.3295	10.4842	14.8137
Model E*	5.1924	4.0706	9.2630
Model F	4.6791	4.8956	9.5747

Tab. 7: RMSE naškálovaných a vzorových dat

Z provedené analýzy v tabulce (tabulka RMSE) vyplývá, že nejlepší by měl být model A s hodnotou RMSE = 5.3340. Je však nutné si uvědomit, že v tomto případě byla hodnocena pouze shoda průběhu a tvaru vlny (viz str. 48). Ale původní průběhy napětí v elektrických obvodech mají určitou amplitudu, která byla pro účely vizualizace a následné analýzy posunuta (u modelů označených hvězdičkou v tabulce RMSE) na hodnotu amplitudy vzorových průběhů, tzn. oscilující mezi 8 a 12 V - 80 a 120 mmHg. Porovnání neškálovaných (data bez úprav amplitud, tedy původních) výstupů modelů se vzorovými průběhy můžeme vidět v následující tabulce. Toto srovnání je čistě objektivní.

	RMSE [-]		Σ
	Radiální vlna	Tibiální vlna	
Model A	37.5483	31.8735	69.4218
Model B	30.4965	24.1793	54.6758
Model C	33.0486	neprováděno	33.0486
Model D	4.3295	10.4842	14.8137
Model E	65.7608	60.3690	126.1298
Model F	4.6791	4.8956	9.5747

Tab. 8: RMSE původních a vzorových dat

Z provedené analýzy v tabulce je vidět, že nejlepší shodu se vzorovými průběhy vykazuje výstup modelu G s hodnotou $RMSE = 9.5747$. Výsledky je nutné hodnotit z více hledisek, jak dle shody číselné - objektivní, tak je nutné pohlížet na výsledky subjektivně a konstatovat, jestli konkrétní vlna obsahuje například dikrotický zářez, protože jeho absence/přítomnost se do vyčíslené shody promítne poměrně málo.

7. Přenosová funkce modelu

Při technickém modelování dějů v živém organismu můžeme pracovat s představou, že modelovaný systém se chová jako zobecněný objekt v elektrotechnice, tzv. „černá skříňka“, která má vstup a výstup signálu. Aniž bychom znali její vnitřní strukturu a děje, můžeme ze vstupního a výstupního signálu určit její vlastnosti. Tyto vztahy lze popsat matematicky - pomocí přenosové funkce. Přenosová funkce popisuje vztah mezi vstupem a výstupem systému a je definována jako poměr Laplaceových obrazů výstupní ku vstupní veličině při nulových počátečních podmínkách.

$$G(p) = \frac{Y(p)}{U(p)} = \frac{b_m p^m + \dots + b_1 p + b_0}{p^n + a_{n-1} p^{n-1} + \dots + a_1 p + a_0} \quad (7.1)$$

V tomto případě je vstup roven Laplaceovu obrazu vstupní funkce - tlak v levé komoře srdeční. Výstupem je L. obraz napětí na příslušném odporu, reprezentující krevní spotřebu horní nebo dolní končetiny.

Tento způsob matematického popisu úseku tepenného řečiště by mohl mít vypovídací hodnotu o stavu daného arteriálního úseku. Určit přenosovou funkci cév je však nemožný úkol, protože nemůžeme znát všechny parametry jednotlivých článků řetězce. Nabízí se možnost popsat arteriální systém elektrickým obvodem, jak bylo ukázáno v této práci, a určit jeho přenosovou funkci, což možné je. Následná analýza této funkce, např. určení jejich koeficientů, pólů (kořeny rovnice ve jmenovateli) nebo

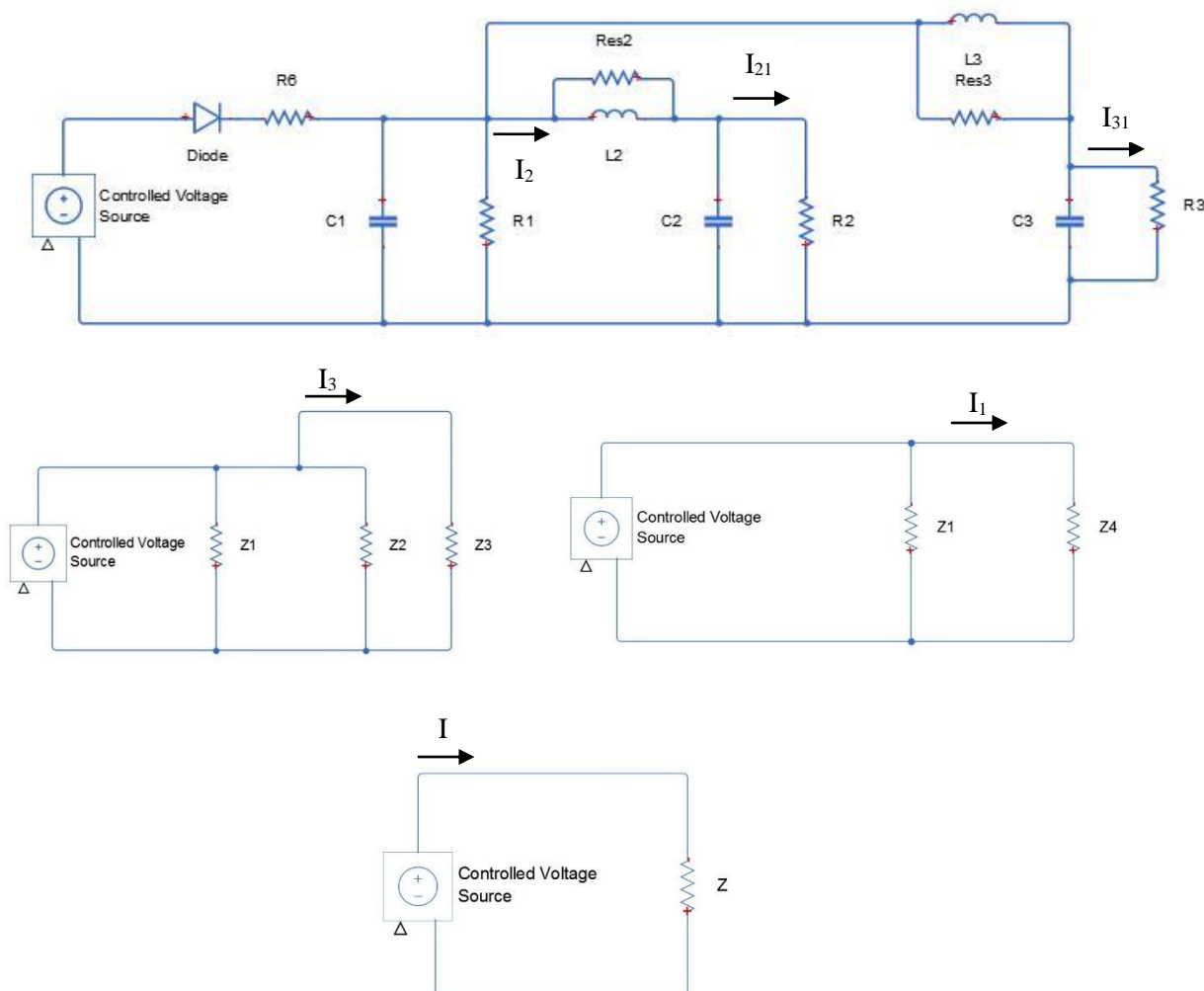
nul (kořeny rovnice v čitateli), by mohla pomoci v diagnostice. Přenosová funkce může být také vyjádřena v součinném tvaru, v němž jsou kořeny q_j polynomu čitatele (nuly) a w_i polynomu jmenovatele (póly) zjevné:

$$G(p) = \frac{(p - q_1)(p - q_2) \dots (p - q_m)}{(p - w_1)(p - w_2) \dots (p - w_n)} \quad \text{kde } q_j, j = 1 \dots m \text{ a } w_i, i = 1 \dots n \quad (7.2)$$

Všechny přenosové funkce v následujících kapitolách budou uvedeny v tomto tvaru - s nulami a póly. Existuje několik způsobů, jak určit přenosovou funkci, buďto standardními postupy řešení elektrických obvodů (smyčkové proudy, uzlová napětí, zjednodušování pomocí Théveninovy nebo Nortonovy poučky - pracnější způsob), nebo lze využít nástrojů Matlabu, který nabízí několik možností, jak toho dosáhnout. Je prezentováno také porovnání těchto jednotlivých postupů.

7.1. Přenosová funkce modelu B a E - analytické odvození

V této kapitole bude ukázán analytický postup určení přenosové funkce modelů B mezi rukou a srdcem, nohou a srdcem a rukou a nohou. Odpor R2 reprezentuje průtočný odpor horní končetiny, R3 plní stejnou úlohu na dolní končetině.



Obr. 23: Odvození přenosové funkce metodou postupného zjednodušování

$$Z_1 = R_6 + \frac{R_1 \frac{1}{pC_1}}{R_1 + \frac{1}{pC_1}} \quad (7.3) \quad I_{31} = I_2 \frac{\frac{1}{pC_3}}{R_3 + \frac{1}{pC_3}} \quad (7.11)$$

$$Z_2 = \frac{Res_2 pL_2}{Res_2 + pL_2} + \frac{R_2 \frac{1}{pC_2}}{R_2 + \frac{1}{pC_2}} \quad (7.4) \quad U_3 = R_3 I_3 \quad (7.12)$$

$$Z_3 = \frac{Res_3 pL_3}{Res_3 + pL_3} + \frac{R_3 \frac{1}{pC_3}}{R_3 + \frac{1}{pC_3}} \quad (7.5) \quad H_1(p) = \frac{U_3(p)}{U_i(p)} \quad (7.13)$$

$$Z_4 = \frac{Z_2 Z_3}{Z_2 + Z_3} \quad (7.6) \quad I_2 = I_1 - I_3 \quad (7.14)$$

$$Z = \frac{Z_1 Z_4}{Z_1 + Z_4} \quad (7.7) \quad I_{21} = I_{20} \frac{\frac{1}{pC_2}}{R_2 + \frac{1}{pC_2}} \quad (7.15)$$

$$I = \frac{U_i}{Z} \quad (7.8) \quad U_2 = R_2 I_{21} \quad (7.16)$$

$$I_1 = I \frac{Z_1}{Z_1 + Z_4} \quad (7.9) \quad H_2(p) = \frac{U_2(p)}{U_i(p)} \quad (7.17)$$

$$I_3 = I_1 \frac{Z_2}{Z_2 + Z_3} \quad (7.10) \quad H_3(p) = \frac{U_3(p)}{U_2(p)} \quad (7.18)$$

Přenosové funkce jsou uvedené v závislosti na frekvenci, resp. v závislosti na operátoru p , kde platí, že $p = j\omega$. H_1 reprezentuje přenosovou funkci mezi srdcem a nohou, H_2 mezi srdcem a nohou a nakonec H_3 mezi horní a dolní končetinou. Funkce byly vyjádřeny analyticky, numerické dosazení a výpočty proběhly pomocí programu Matlab. Koeficienty uvedených přenosových funkcí jsou výsledkem dosazení konkrétních hodnot prvků modelu (odpory, kapacity, indukčnosti). Výsledky můžeme vidět v následující tabulce:

	Přenos - model B
H_1 - srdce → ruka	$\frac{p + 55}{(p + 9.86 - 30.04i)(p + 9.86 + 30.04i)}$
H_2 - srdce → noha	$\frac{p + 6.25}{(p + 7.70 - 28.60i)(p + 7.70 + 28.60i)}$
H_3 - ruka → noha	$\frac{(p + 63.16)(p + 9.86 - 30.04i)(p + 9.86 + 30.04i)}{(p + 55)(p + 7.70 - 28.60i)(p + 7.70 + 28.60i)}$

Tab. 9: Odvozené přenosové funkce modelu B - bez použití Matlab

Odvození přenosových funkcí pro model E probíhalo stejným způsobem, zde jsou však uvedeny pouze samotné výsledky. Ve všech přenosových funkcích se vyskytují koeficienty s vysokými řády. Je to dáno výskytem prvků s velkými hodnotami parametrů a při vzájemném násobení koeficienty takto vycházejí.

Přenos Model E	H_1 - srdce → ruka
	$\frac{(p + 4.67 - 18.47i)(p + 4.67 + 18.47i)(p + 19.25)(p + 4.17)}{(p + 94.95)(p + 48.49)(p + 4.18 - 19.43i)(p + 4.18 + 19.43i)(p + 8.03)(p + 4.39)}$
	H_2 - srdce → noha
	$\frac{(p + 75)(p + 63.24)(p + 4.39)}{(p + 94.95)(p + 48.49)(p + 4.18 - 19.43i)(p + 4.18 + 19.43i)(p + 8.03)(p + 4.39)}$
	H_3 - ruka → noha
	$\frac{(p + 73)(p + 65.19)(p + 4.38)}{(p + 4.61 - 18.49i)(p + 4.61 + 18.49i)(p + 19.19)(p + 4.16)}$

Tab. 10: Odvozené přenosové funkce modelu E - bez použití Matlab

7.1. Přenosová funkce modelu B a E - využití Matlabu

Tvořit přenosové funkce v Matlabu je možné několika způsoby, zde budou uvedeny dva. Jako první bude uvedeno využití funkce *tfest*, která odhaduje přenosovou funkci na základě znalosti časových průběhů signálů na vstupu a na výstupu. Se samotným elektrickým obvodem nijak nesouvisí.

Přenos Model B	H_1 - srdce → ruka
	$\frac{p - 0.0067}{(p + 0.0052)(p + 0.000000000035)}$
	H_2 - srdce → noha
	$\frac{p + 0.019}{(p + 0.011)(p + 0.0071)}$
	H_3 - ruka → noha
	$\frac{(p + 0.05 - 0.13i)(p + 0.05 + 0.13i)}{(p + 2.05)(p + 0.043 - 0.14i)(p + 0.043 + 0.14i)}$

Tab. 11: Přenosové funkce modelu B s využitím funkce *tfest*

Přenos Model E	H_1 - srdce → ruka
	$\frac{(p + 0.68)(p + 0.014 - 0.078i)(p + 0.014 + 0.078i)(p + 0.013 - 0.049i)(p + 0.013 + 0.049i)}{(p + 0.26 - 0.14i)(p + 0.26 + 0.14i)(p + 0.015 - 0.075i)(p + 0.015 + 0.075i)(p + 0.029)(p + 0.000000047)}$
	H_2 - srdce → noha
	$\frac{(p + 0.038 - 0.059i)(p + 0.038 + 0.059i)(p - 0.036 - 0.043i)(p - 0.036 + 0.043i)(p - 0.0032)}{(p + 0.032 - 0.2i)(p + 0.032 + 0.2i)(p - 0.015 - 0.08i)(0.015 + 0.08i)(p + 0.0072)(p + 0.000000000056)}$
	H_3 - ruka → noha
$\frac{(p + 31.89)(p + 1.14)(p + 0.035 - 0.093i)(p + 0.035 + 0.093i)(p + 0.033)}{(p + 16.41)(p + 0.022 - 0.16i)(p + 0.022 + 0.16i)(p + 0.034 - 0.093i)(p + 0.034 + 0.093i)(p + 0.033)}$	

Tab. 12: Přenosové funkce modelu E s využitím funkce tfest

Dalším způsobem je využití toolboxu v Simulink, konkrétně Control Design toolbox – Linear analysis. Ten odhaduje přenosovou funkci tak, že se jako vstup označí budicí signál a jako výstup napětí, v tomto případě měřené voltmetrem v daném místě (ruka nebo noha). Tímto způsobem lze zjistit přenosovou funkci pouze mezi srdcem a nohou/rukou.

Model B	H_1 - srdce → ruka
	$\frac{(p + 2)(p + 0.025)(p + 0.000000055)(p + 0.0000000077 + 0.000000028i)}{(p + 9.96 - 30.24i)(p + 9.96 + 30.24i)(p + 7.9 - 28.97i)(p + 7.9 + 28.97i)(p + 0.54)}$
Model E	H_2 - srdce → noha
	$\frac{(p + 8.33)(p + 0.25)(p + 0.00000063)(p + 0.000000098 - 0.00000003i)(p + 0.000000098 + 0.00000003i)}{(p + 9.96 - 30.24i)(p + 9.96 + 30.24i)(p + 7.9 - 28.97i)(p + 7.9 + 28.97i)(p + 0.54)}$
Model E	H_1 - srdce → ruka
	$\frac{1e9 * (p + 1.00007)(p + 0.14)(p + 0.000000046 - 0.00000018i)(p + 0.000000046 + 0.00000018i)(p + 0.000000019)(p + 0.000000042)}{(p + 85.49)(p + 39.18)(p + 3.44 - 19.33i)(p + 3.44 + 19.33i)(p + 4.37)(p + 1.58)}$
Model E	H_2 - srdce → noha
	$\frac{1e8 * (p + 2.5)(p + 1.43)(p + 1)(p + 0.00000075)(p + 0.00000063)(p + 0.00000044)}{(p + 85.49)(p + 39.18)(p + 3.44 - 19.33i)(p + 3.44 + 19.33i)(p + 4.36)(p + 1.58)}$

Tab. 13: Přenosové funkce modelů B a E s využitím Control Design toolboxu

Při porovnání těchto tří způsobů získání přenosových funkcí vidíme, že se poměrně hodně liší. Zůstává otázkou, jak určit, které koeficienty generované Matlabem nesou validní informaci a které jsou pouze numerickou chybou. Dle nápovědy Matlabu jsou sice dvě poslední metody částečně popsány, nicméně úkolem DP nebylo zjistit, jak tyto metody fungují, proto jsou zde uvedeny pouze pro porovnání. Z tohoto důvodu se v následujícím výkladu omezíme pouze na přenosové funkce získané analyticky. Jejich získání je sice zdouhavější a pro složité obvody může být jejich určení náročné, ale postup je přesně daný a průhledný

7.2. Analýza přenosové funkce

V této kapitole budou zkoumány pouze analyticky získané přenosové funkce obou modelů B a E určující vztah mezi odpory, které reprezentují horní a dolní končetinou, tzn. v obou případech H_3 .

Model B

$$\frac{(p + 63.16)(p + 9.86 - 30.04i)(p + 9.86 + 30.04i)}{(p + 55)(p + 7.70 - 28.60i)(p + 7.70 + 28.60i)}$$

Nuly: -63.15

$$-9.86 + 30.04i$$

$$-9.86 - 30.04i$$

Póly: -55

$$-7.7 + 28.6i$$

$$-7.7 - 28.6i$$

Analýza:

- $n_{póly} = 3 \rightarrow$ systém je 3. řádu
- $n_{nuly} \leq n_{póly} \rightarrow$ přenos je ryzí
- *póly* mají záporné reálné části \rightarrow systém je stabilní
- existuje dvojice komplexně sdružených *pólů* s nenulovou reálnou částí \rightarrow periodický průběh
- systém má záporné (stabilní) *nuly* \rightarrow systém je minimálně fázový

Model E

$$\frac{(p + 73)(p + 65.19)(p + 4.38)}{(p + 4.61 - 18.49i)(p + 4.61 + 18.49i)(p + 19.19)(p + 4.16)}$$

Nuly: -73

$$-65.19$$

$$-4.38$$

Póly: -4.61 + 18.49i

$$-4.61 - 18.49i$$

$$-19.19$$

$$-4.16$$

Analýza

- $n_{póly} = 4 \rightarrow$ systém je 4. řádu
- $n_{nuly} < n_{póly} \rightarrow$ přenos je striktně ryzí
- *póly* mají záporné reálné části \rightarrow systém je stabilní
- existuje dvojice komplexně sdružených *pólů* s nenulovou reálnou částí \rightarrow periodický průběh
- systém má záporné (stabilní) *nuly* \rightarrow systém je minimálně fázový

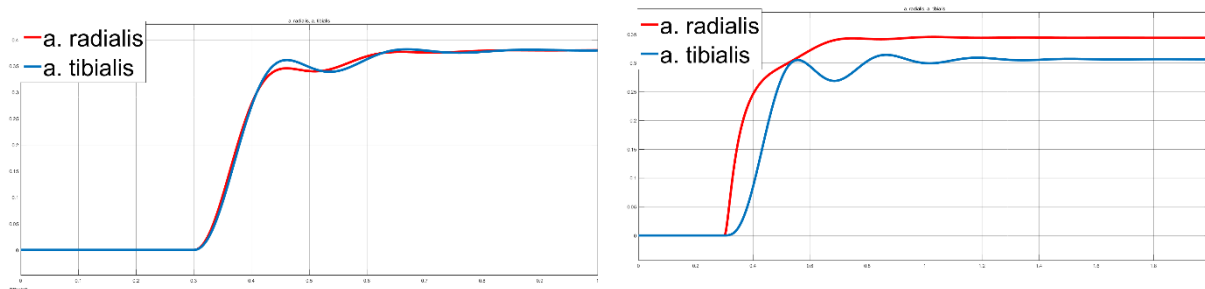
7.3. Impulsní a přechodová charakteristika

Tyto dvě charakteristiky jsou další nástroje, pomocí nichž je možné popsat a hodnotit lineární, časově invariantní systém, v tomto případě lineární elektrický obvod.

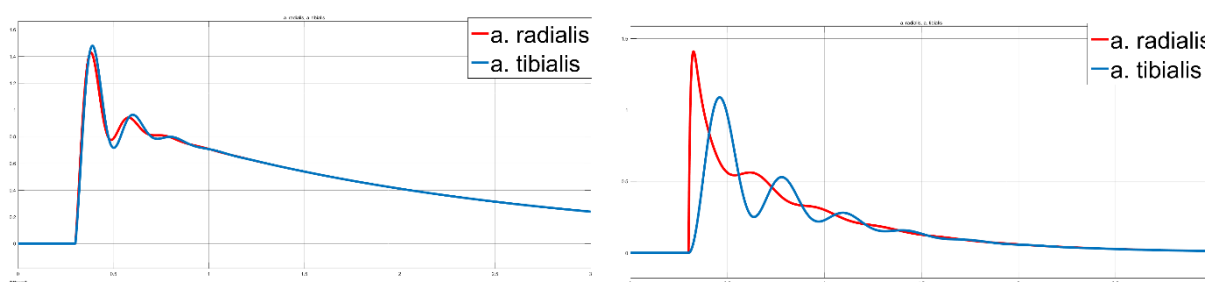
Impulsní charakteristika je odezva na jednotkový impuls. Ten se obecně považuje za matematickou abstrakci, kterou fyzikálně není možné vytvořit. Druhým názvem je Diracův impuls. Jeho šířka se limitně blíží nule, amplituda má limitu v nekonečno a časový integrál Diracova impulsu je rovný jedné. Fyzikálně to není možné vytvořit, proto se jako budicí funkce používá pouze obdélníkový impuls o trvání co nejkratším vzhledem k předpokládané době odezvy zkoumaného systému a s co možná největší výškou, vše s ohledem na možnosti simulačního nástroje. Jakýkoliv lineární časově invariantní systém může být popsán impulsní odezvou a při znalosti vstupu a této odezvy může být výstup vypočítán.

Přechodovou charakteristikou se nazývá reakce systému na jednotkový (Heavisideův) skok. Prakticky musí trvat alespoň tak dlouho, dokud se odezva systému neustálí. Tato charakteristika znázorňuje, jak rychle (a jestli vůbec) se systém vrátí do ustáleného stavu, z čehož lze vyvodit jeho stabilitu. Systém je buzen jednotkovým skokem, který v definovaném čase změni svou amplitudu z 0 na 1. Přechodová charakteristika může být získána konvolucí jednotkového skoku a impulsní odezvou systému.

Oba průběhy byly aplikovány na místo buzení levou komorou a sleduje se průběh na radiální a tibiální arterii.



Obr. 24: Přechodová charakteristika modelu B (vlevo) a modelu E (vpravo)



Obr. 25: Impulsní charakteristika modelu B (vlevo) a modelu E (vpravo)

8. Diskuze

První otázka, kterou si při modelování musíme klást, je, co od daného modelu očekáváme a chceme. Můžeme požadovat buď model s výsledky aproximujícími chtěné průběhy bez ohledu na vnitřní strukturu, nebo respektovat vnitřní uspořádání modelovaného systému za cenu toho, že výsledky nemusí být tak přesné. V této práci jsou ukázány oba přístupy. Model C příliš nerespektuje reálné kardiovaskulární pochody, ale výsledky jsou uspokojivé. Ze všech vytvořených je model E nejbliž skutečnosti, protože jako vstup využívá zdroj napětí aproximující tlak v levé komoře a všechny jeho části spolu interagují. Dále je třeba mít na paměti, že model je pouze nástroj, jak se přiblížit realitě, a nikdy nepůjde vytvořit dostatečně detailní model, který by zohlednil všechny vlivy působící na modelovaný systém. Zjednodušeně lze říct, že modely jsou vždy špatné - ale některé z nich jsou užitečné.

Jako první byla v praktické části řešena otázka funkce buzení. Použita byla půlsinusovka s amplitudou 120 mmHg a v užití analogii 12 V. V případě reálného nasazení této metody modelování v praxi by bylo nutné zjišťovat tlak v levé komoře, což je možné pomocí srdeční katetrizace, která je invazivní a pacienta zatěžuje. Tento zpracovaný signál by byl vstupem do následného elektrického modelu.

Náročné by bylo zjištění jednotlivých parametrů prvků, které reprezentují tělní části. Periferní rezistenci lze při znalosti viskozity krve, délky cévy a jejího poloměru určit pomocí Hagen-Poiseuilleova zákona. Poloměr cévy lze relativně snadno zjistit ultrazvukovým měřením. Postup použitý v této práci je aplikován na idealizovanou cévní soustavu s parametry rovným těm uváděným v literatuře. Pro zjištění elasticity (převrácená hodnota compliance) slouží vyšetření elastografie, k čemuž lze rovněž použít ultrasonograf nebo finančně a především technologicky náročnější magnetickou rezonanci. Asi nejtěžší by bylo určení inertance krve, kdy je nutné užití mechaniky kontinua a v případě kardiovaskulárního systému nepochybně komplexního matematického aparátu. Všechny tyto metody lze uplatnit na idealizované elastické potrubí, což tepny nejsou. Tyto zákonitosti nelze zobecnit, proto by bylo nutné využít principů personalizované medicíny a určovat parametry pro každého pacienta individuálně.

Další výzkum v této oblasti by se mohl ubírat směrem určení signifikance jednotlivých tepenných odstupů centrálních a hlavních periferních tepen, které ať už méně, či více ovlivňují např. šíření pulsových vln. Následné měření pro jednotlivé úseky a určení jejich parametrů (R , L , C , ...) je dalším podnětem pro bádání. Z těchto poznatků by vyplývalo, do jaké úrovně by se modely tvořily, resp. kolik RC/RLC prvků by se vyskytovalo. Samozřejmě se zvyšujícím se počtem prvků je jejich určení náročnější.

Existují mnohá zařízení používaná v angiologických ambulancích pro určování stavu tepenného řečiště, jedním z nich je přístroj VaSera od firmy Fukuda. Ten umí změřit indexy CAVI, ABI a „tepenný

věk“. Tento popis však může být příliš obecný. Největší předností modelů vytvořených v této práci je skutečnost, že popisují cévní systém na nižší úrovni - na úrovni jednotlivých cév. To může být výhodné při řešení inverzní úlohy, kde by hemodynamicko-elektrické modelování mohlo mít klíčovou roli při hledání patologií v cévním systému. Při znalosti časových průběhů pulsových vln pacienta měřených na několika místech by bylo možné proložit (fitovat) modelové křivky na ty měřené. To by vyžadovalo použití rychlých optimalizačních algoritmů, které by iteračně měnily jednotlivé parametry předpřipraveného modelu a proložení provedly v přesně definovaných konfidenčních intervalech, přičemž by se porovnávala míra shody. Následně by se porovnávaly jednotlivé prvky obvodu s tabelovanými hodnotami nebo byl vytvořen souhrnný popis elektrického obvodu - např. přenosová funkce (resp. její koeficienty). Zde se nabízí spíše zhodnocení parametrů na úrovni jednotlivých elektronických prvků, protože by tímto způsobem mohlo být možné zjistit postižení tepny na konkrétním místě. Předně by bylo nutné zjistit, jaké jsou ony konfidenční intervaly a tabulkové hodnoty, které by určovaly, jaké hodnoty jsou (ne)fyziologické, což je dalším podnětem ke zkoumání. Bylo by nutné porovnávat několik pulsových vln zároveň, aby se zvýšila věrohodnost a spolehlivost celého procesu.

9. Závěr

Cíle vycházející se zadání mé diplomové práce s názvem „Model šíření pulsové vlny na vybrané části arteriálního stromu“ byly naplněny ve všech jeho bodech. Provedené simulace ukázaly, že lze modelovat pulsovou vlnu s využitím lineárních elektronických prvků.

První kapitoly teoretické části pojednávají o medicínských základech kardiovaskulárního systému, jejichž znalost je nutná pro komplexní uchopení problematiky. Jedna kapitola řeší také určité oblasti patofyziologie tepenného systému s důrazem na ABI, což je v medicínské praxi hojně využívaný index pro stanovení arteriální tuhosti. Samotná kapitola je věnována pulsové vlně, jako ústřednímu pojmu, jímž se zabývá většina praktické části práce. Je zde popsána její geneze, šíření, jednotlivé parametry a jsou zde také nastíněny metody její detekce. Poměrně velká část je věnována rešerši modelování proudění s důrazem na kategorizaci modelů s následným zařazením modelů vytvořených v rámci této práce.

Praktická část zahrnuje vytvoření modelů, kde výchozím byl tzv. Windkessel model, který je ve svém nejjednodušším provedení reprezentován pouze odpory a kondenzátory. Zprvu bylo nutné vytvořit buzení modelu, jež představuje křivka aproximující tlak v levé komoře. Nezbytné bylo určit počáteční podmínky, ze kterých budou simulace vycházet - určení průtočných odporů horní a dolní končetiny a trupu spolu s hlavou. Tento postup má devět kroků, na jejichž konci stojí jednotlivé tělní odpory. Celkem bylo vytvořeno šest modelů, z toho pět se soustředěnými parametry a jeden model pracuje s rozprostřenými parametry. V neposlední řadě bylo třeba ověřit shodu modelových křivek se vzorovými průběhy. Zprvu byla určována korelace, ta se však neukázala jako vhodný nástroj pro hodnocení tohoto

charakteru. Jako druhá byla vyžita metoda RMSE (root mean square error), která již vykazuje uspokojující míru objektivity. Dle provedené analýzy je nejméně Model F s rozprostřenými parametry.

Poslední kapitola obsahuje analýzu obvodů pomocí přenosové funkce. Pro model B a E jsem funkce odvodil analyticky a postup jsem porovnal s přenosovými funkcemi vytvořenými pomocí nástrojů Matlabu. Výsledky jsou značně odlišné, někdy se shodují pouze v řádu. Pro ucelení přehledu o vytvořených elektrických modelech byla určena přechodová a impulsní charakteristika dvou z nich.

Výsledky diplomové práce pravděpodobně nepůjdou použít přímo v praxi, nicméně jako autora práce mě uspokojuje fakt, že vidím možné využití výstupů této diplomové práce, které by mohly poskytnout vhodný základ pro další výzkum v této oblasti. Jednou by budoucnost mohla vypadat tak, že by se u pacienta pomocí měření a vyšetření vytvořil model podobný mému, jehož využitím by bylo možné konkretizovat místo poruchy, např. umístění aterosklerotického plátu, stenózu, aneuryzma a další patologické jevy.

10. Literatura

- [1] *Thukot srdce: Plicní hypertenze: když onemocní plicní cévy* [online]. [cit. 3. 3. 2017]. Dostupné na: http://www.thukotsrdce.cz/tinymce/uploaded/anatomie_srdce.jpg
- [2] GANONG, William F. *Přehled lékařské fyziologie*. H+H 1999, ISBN 978-80-85787-36-8.
- [3] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie III*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-5636-3.
- [4] NAŇKA, Ondřej a ELIŠKOVÁ, Miloslava. *Přehled anatomie*. Praha: Galén, 2015. ISBN 978-80-7492-206-0.
- [5] POSPÍŠILOVÁ, Blanka a ŠRÁM, Jaroslav a PROCHÁZKOVÁ, Olga. *Anatomie pro bakaláře II.: systém kardiovaskulární, systém nervový, smyslové orgány, soustava kožní, žlázy s vnitřní sekrecí*. V Liberci: Technická univerzita, 2012. ISBN 978-80-7372-849-6.
- [6] STRAČINA, Tibor. *Fyziologie I* [online]. Brno: Přednášky Masarykova univerzita, 2016 [cit. 5. 3. 2017]. Dostupné na: <https://is.muni.cz/el/1411/podzim2015/ZLFY0321c/um/Praktika-ukolXII.pdf?lang=en>
- [7] SCHMIDT-TRUCKÄSS, Arno a BURKHARD, Weisser. *Stárnutí cév, arteriální hypertenze a tělesná aktivita* [online]. Přeložil P. DOBŠÁK, [cit. 15. 3. 2017]. Dostupné na: <http://www.tribune.cz/clanek/25924>
- [8] DYLEVSKÝ, Ivan. *Základy funkční anatomie*. Olomouc: Poznání, 2011. ISBN 978-80-87419-06-9.
- [9] NAVRÁTIL, Leoš. *Medicínská biofyzika*. Praha: Grada, 2005. ISBN 978-80-247-1152-2.
- [10] TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
- [11] FABIÁN, Vratislav. *Biofyzika*. Praha: Přednášky ČVUT, 2016.
- [12] PAŘÍLKOVÁ, Jana. *Základní vztahy hydrodynamiky, proudění vody v potrubí, ztráty* [online]. [cit. 29. 3. 2017]. Dostupné na: <http://slideplayer.cz/slide/2989475/>
- [13] SILBERNAGL, Stefan a LANG, Florian. *Color Atlas of Pathophysiology*. Thieme Publishers, New York, Stuttgart. 2016. ISBN: 9783131165534
- [14] DOLEŽALOVÁ, Barbora. *Specializované ošetřovatelství v diabetologii*. Pardubice: Přednášky UPCE, 2017.

- [15] ŠTÁSTEK, Jose a NĚMEC, Petr a VÍTOVEC, Jiří: *Summary of the 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Prepared by the Czech Society of Cardiology* [online], *Cor et Vasa* 57 (2015) e297–e319. [cit. 13. 3. 2017]. Dostupné na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865015000466>
- [16] CHOCHOLA, Miroslav. *Aneuryzma břišní aorty* [online]. [cit 13. 3. 2017]. Dostupné na: <http://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/02/10.pdf>
- [17] MATĚJKA, Jan. *Specializované ošetřovatelství v kardiologii*. Pardubice: Přednášky UPCE, 2017.
- [18] SALVI, Paolo. *Pulse waves how vascular hemodynamics affects blood pressure*. Springer International Publishing, 2017. ISBN 9788847024397
- [19] DVOŘÁK, Jan a HAVLÍK, Jan a FABIÁN, Vratislav. *Zařízení pro měření hemodynamických parametrů* [online]. *Urgentní medicína*, 2012. [cit. 15. 3. 2017]. Dostupné na: http://bmeg.fel.cvut.cz/wp-content/uploads/2014/04/Dvorak-Zarizeni_pro_mereni_hemodynamickych_parametru.pdf
- [20] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie I*. Praha: Grada, 2001. ISBN 80-7169-970-5.
- [21] NAVRÁTIL, Kamil. *Analýza periferní pulsově vlny v měření bolesti*. Olomouc, 2008. Disertační práce. Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci. Vedoucí práce Jan HÁLEK.
- [22] HLÁSENSKÝ, Jiří a MIHALOVÁ, Zuzana a ŠPINAR, Jindřich a LUDKA, Ondřej. *Vyšetření pulzu*. *Acta medicae*, Brno: ERA Média, 2015, roč. 2015, č. 3, s. 14-16. ISSN 1805-398X
- [23] WOCN Wound Committee. *Ankle Brachial Index: Quick Reference Guide for Clinicians*. 2011. doi: 10.1097/WON.0b013e3182478dde
- [24] VROŽINA, Milan a JANČÍKOVÁ, Zora a DAVID, Jiří. *Identifikace systémů*. Ostrava: Vysoká škola báňská - Technická univerzita, 2012. ISBN 978-80-248-2594-6.
- [25] SHI, Yubing a LAWFORD, Patricia a HOSE, Rodney. *Review of Zero-D and 1-D Models of Blood Flow in the Cardiovascular System* [online]. *BioMedical Engineering OnLine* 2011. [cit. 10. 3. 2017]. Dostupné na: <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-925X-10-33>
- [26] GUYTON, C. Arthur a COLEMAN, G. Thomas a GRANGER, J. Harris. *Circulation: overall regulation* [online]. University of Mississippi 1972. [cit. 8. 3. 2017]. Dostupné na: http://patf-biokyb.lf1.cuni.cz/wiki/_media/workshopy/guyton_circulation_an_overall_regulation.pdf

- [27] STEINMAN, A. David. *Image-Based Computational Fluid Dynamics Modeling in Realistic Arterial Geometries* [online]. University of Western Ontario 2002. [cit. 17. 3. 2017]. Dostupné na: <https://link.springer.com/article/10.1114/1.1467679>
- [28] BURKHOFF, Daniel a kol. *Assessment of Windkessel as a model of aortic input impedance* [online]. Johns Hopkins Medical School 1988. [cit. 17. 3. 2017]. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3177666>
- [29] HASSANI, Kamran a NAVIDBAKHS, Mahdi a ROSTAMI, Mostafa. *Modeling of the aorta artery aneurysms and renal artery stenosis using cardiovascular electronic system*. BioMedical Engineering OnLine 2007. doi: 10.1186/1475-925X-6-22
- [30] FORMAGGIA, Luca a VENEZIANI, Alessandro. *Reduced and multiscale models for the human cardiovascular system*. Polytechnic University of Milan 2003. doi: 10.13140/RG.2.1.3668.8088
- [31] WILLEMET, Marie a CHOWIENCZYK, Phil a ALASTRUEY, Jordi. *A database of virtual healthy subjects to assess the accuracy of foot-to-foot pulse wave velocities for estimation of aortic stiffness*. American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology, 309:H663-675, 2015. Dostupné na: <http://haemod.uk/virtual-database>
- [32] GORDON, Michael. *Medical Pharmacology* [online]. University of Kansas School of Medicine. [cit. 3. 3. 2017]. Dostupné na: http://www.pharmacology2000.com/Cardio/antihyper/Antihyper2/Hypertension_1.htm
- [33] BOGREN, G. Hugo a BUONOCORE, H. Michael a GU, Wei-Zhong. *Carotid and Vertebral Artery Blood Flow in Left and Right Handed Healthy Subjects Measured with MR Velocity Mapping*. University of California 1994. doi: 10.1002/jmri.1880040110
- [34] MARTINÍK, Karel. *Fyziologie srdce a krevního oběhu* [online]. [cit. 17. 3. 2017]. Dostupné na: www.profmasinik.cz/up-content/soubory/fyziologie-srdce-a-krevniho-obehu.pdf
- [35] RŮŽIČKOVÁ, Kateřina. *Modelování a simulace v geovědách*. Ostrava: Přednášky Vysoká škola báňská - Technická univerzita, 2015

Příloha A - obsah CD

