

Metabolikus és miogenikus szabályozás modellezése emberi vérkeringésben

Modelling the metabolic and myogenic control in human blood circulation

VIHAROS Márta¹ hallgató, Dr. WÉBER Richárd¹ adjunktus, Dr. PAÁL György¹ egyetemi tanár

Hidrodinamikai Rendszerek Tanszék

Budapest Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Gépészmérnöki Kar, 1111 Budapest, Műegyetem rakpart 3.
Email: rweber@hds.bme.hu, viharos.marti@gmail.com

Abstract

Realistic blood flow modeling could aid the work of physicians in the future, contributing to the preservation of people's health. An accurate simulation requires the modeling of certain control processes. Autoregulation is responsible for maintaining a constant blood supply to organs and tissues, regardless of changes [1]. The goal of this work is to introduce mathematical models that describe processes related to autoregulation within the framework of low-dimensional hemodynamic simulations. These include the myogenic and metabolic responses.

Keywords: autoregulation, hemodynamics, low-dimensional simulation, vascular system model

Kivonat

A véráramlás valóságos modellezése segítheti az orvosok munkáját a jövőben, ezzel hozzájárulva az emberek egészségének megőrzéséhez. A pontos szimulációhoz szükséges bizonyos szabályozó folyamatok modellezése is. Az autoreguláció felelős azért, hogy a szervek és szövetek vérellátása állandó maradjon, függetlenül a változó körülményektől [1]. A cél jelen munkával az autoregulációhoz kapcsolódó folyamatokat leíró matematikai modellek bemutatása alacsony dimenziós hemodinamikai szimulációk keretében. Ezek közé tartozik a miogén és a metabolikus válasz.

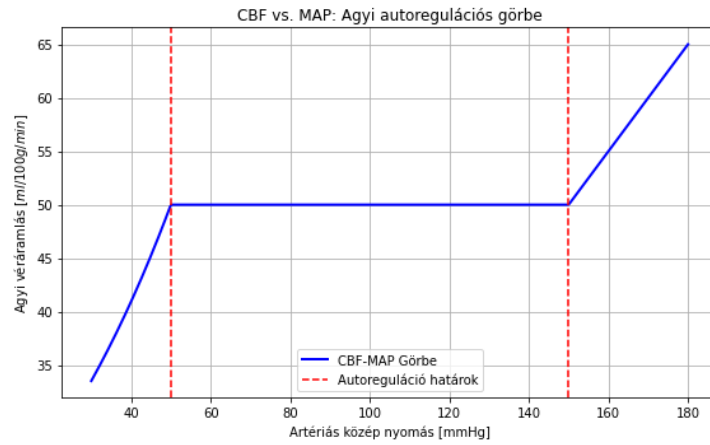
Kulcsszavak: autoreguláció, hemodinamika, alacsony dimenziós szimuláció, érrendszeri modell

1. BEVEZETÉS

A miogén válasz az arteriolák összehúzódását jelenti a megnövekedett intravaszkuláris nyomás hatására, és az autoreguláció egyik kulcselemeként biztosítja a szervek egyenletes véráramlását [2]. Hasonlóképpen, a metabolikus válasz a szövetek anyagcsere-igényei alapján módosítja az érfali tónust [1]. A háromdimenziós szimulációs modellek részletesek, azonban gyakran számításigényesek és nem praktikusak egyszerre több érszakaszban az áramlás szimulációjára. Ezért a kutatás célja olyan alacsony dimenziós hemodinamikai modellek fejlesztése, amelyek számítási szempontból hatékonyak, ugyanakkor kellően pontosak ahhoz, hogy megragadják a miogén és metabolikus válaszok lényeges jellemzőit és azok hatását a véráramlás dinamikájára.

Egy pontos alacsony dimenziós szimuláció egyik lehetséges alkalmazása lehet annak eredményeit peremfeltételekként magasabb dimenziós szimulációkhoz használni, különösen akkor, amikor a pontos közvetlen mérések nehezen elvégezhetők, vagy klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Egy példa erre a carotis artéria, az egyik fő ér, amely oxigéndús vért szállít a fejbe, így kiemelt fontosságú kutatási terület. A megfelelő peremfeltételek előírása kulcsfontosságú, mivel befolyásolhatja a szimuláció eredményeit [3].

Az autoreguláció szemléltetésére orvosok általában az 1. ábrán lévő görbéhez hasonlót mutatnak, ami az agy vérellátása és az átlagos vérnyomás közti kapcsolatot mutatja.



1. ábra. A klasszikus autoregulációs görbe. Az agyba jutó vér mennyisége az átlagos vérnyomás függvényében. Újabb kutatások azt mutatják, hogy a vízszintes rész szélessége eltérő, a plató sokkal keskenyebb, körülbelül 5-10 mmHg [4].

2. A VÉRÁRAMLÁSTANI SZIMULÁCIÓ

Az alacsony dimenziós szimulációk előnye, hogy számításigényük kisebb, így lehetővé teszik a véráramlás szimultán modellezését szinte az egész érrendszerben. Ez a megközelítés minden nagyobb érszakaszt tengelyszimmetrikus csőként kezel, amelyek együtt alkotják az érrendszer hálózatát.

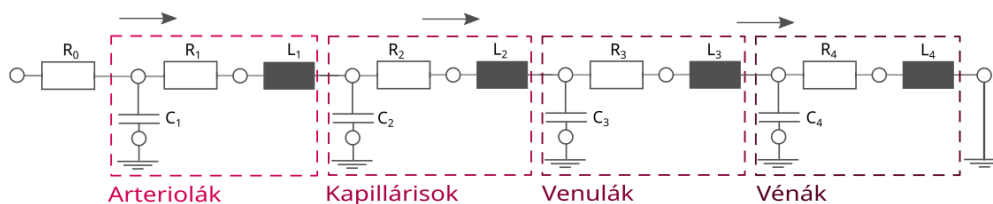
A áramlástan két alapvető egyenletét, a mozgásegyenletet és a folytonosság egyenletet numerikusan oldja meg az alkalmazott first_blood megoldó 1D-ben modellezett érszakaszokra [5]. Mivel az érfalak nem merevek, egy harmadik független egyenletre is szükség van az érszakaszok időben változó keresztmetszete és a transzmurális nyomás közötti kapcsolatot meghatározásához. Az erek a valóságban nem egyszerűen elasztikusak, hanem viszkoelasztikusak. A viszkozus hatás azonban kicsi, így annak elhanyagolásával a kapcsolat elasztikus modellel megadható [6].

$$\frac{\partial A}{\partial t} + v \frac{\partial A}{\partial x} + A \frac{\partial v}{\partial x} = 0 \quad (1)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} + v \frac{\partial v}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{8\pi v}{A} v = 0 \quad (2)$$

A fenti egyenletekben A a keresztmetszet, t az idő, x a hossz koordináta, v a sebesség, ρ a sűrűség p a nyomás és ν a kinematikai viszkozitás. A parciális differenciálegyenlet rendszert numerikusan a MacCormack-séma és a karakterisztikák módszerének segítségével oldjuk meg. A MacCormack-sémát a belső rácspontoknál alkalmazzuk, míg a karakterisztikák módszerét a peremfeltételeknél használjuk. A matematikai módszertan részletes leírása külön cikkben olvasható [7].

Az érrendszeri modell nulla dimenziós részekkel is rendelkezik, amelyeket olyan elemek felhasználásával építenek fel, mint ellenállások, induktivitások, kapacitások, diódák és elasztanciák. A nulla dimenzió azt jelenti, hogy a modellben nincs térbeli koordináta. A kisebb ereket (arteriolák, kapillárisok és venulák), valamint esetenként a vénákat csomóponti modellek segítségével reprezentálják, ahol az érszakaszok egy-egy csoportja külön RLC áramkörökként vehetők figyelembe az egyes perifériákon [8]. A perifériák felépítése látható a 2. ábrán.



2. ábra. 0 dimenziós perifériamodellek.

3. A MIOGÉN VÁLASZ MODELLEZÉSE

A szimuláció az arteriolák viselkedését úgy modellezi, hogy a perifériás modellek paraméterei függenek az élettani állapottól, pl. nyomástól. Például az ellenállások a geometriától függenek, ahol a kisebb átmérő nagyobb ellenállást eredményez. Ebben az összefüggésben a cél a perifériás ellenállások és a nyomás közötti kapcsolat meghatározása, mivel a miogén válasz a vérnyomás változásaira reagál. A levezetés a következő feltételezéseket használja fel:

- Az arteriolákat vastag falú csövekként modellezzük, mivel a belső sugár és az érfal vastagságának aránya körülbelül $\frac{3}{4}$ [9].
- Az érfalak Poisson-együtthatója közel 0,5 [5], ami azt jelenti, hogy jó közelítéssel összenyomhatatlannak tekinthetők.
- Az erek rövidülését a megnövekedett nyomás hatására elhanyagoljuk. Ez az összenyomhatatlansággal együtt azt eredményezi, hogy a gyűrűs keresztmetszet területe állandó marad.
- Az erek a mechanikai feszültségre reagálnak, és a cél a nyomásváltozások ellenére fenntartani az állandó tangenciális feszültséget [1]. További információ hiányában feltételezzük, hogy a szervezet arra törekszik, hogy az érfalban ébredő feszültség az ér belső átmérőjén állandó maradjon.
- Az arteriolákon kívüli nyomás megegyezik a légköri nyomással.

Levezethető egy elméleti kapcsolat, ami az érfalak ideális viselkedését írja le. Ez a viselkedés akkor valósulhatna meg, ha határok nélkül tudnák az átmérőt változtatni az arteriolák. Mivel ez nem reális, ezért a levezetett görbét figyelembe véve egy reálisabb szigmoid kapcsolatot feltételezünk a továbbiakban. Így a szorzótényező, ami a szimuláció futása közben módosítja a periférián a megfelelő ellenállásokat a következő egyenlettel adható meg:

$$R_{fact} = \frac{R_{max} + R_{min}e^{-f x_{myo}}}{1 + e^{-f x_{myo}}} \quad (3)$$

R_{max} R_{fact} maximális és R_{min} a minimális értéke aktuálisan. x_{myo} a szigmoid görbe független változója, amit a kapilláris lokális nyomásból egy aluláteresztő szűrővel kapunk:

$$\tau_{myo} \frac{dx_{myo}}{dt} = -x_{myo} + G_{myo}(\bar{p} - p_{ref}) \quad (4)$$

τ_{myo} a szűrő időállandója, G_{myo} a statikus nyereség, p_{ref} a referencia vérnyomás, ami a homeosztázist jellemzi, $\bar{p}$ pedig a szimulációban a nyomás utolsó szív ciklusát jellemző átlagos nyomás. R_{max} és R_{min} meghatározható a következő egyenletekkel:

$$R_{max} = \begin{cases} 2 - sat_{min}, & \text{ha } x_{myo} > 0 \\ sat_{max}, & \text{ha } x_{myo} \leq 0 \end{cases} \quad (5)$$

$$R_{min} = \begin{cases} sat_{min}, & \text{ha } x_{myo} > 0 \\ 2 - sat_{max}, & \text{ha } x_{myo} \leq 0 \end{cases} \quad (6)$$

$sat_{min} = 0.772[1]$ és $sat_{max} = 1.773[1]$ R_{fact} minimális és maximális értéke, orvosok által mért adatokból lettek levezetve. A miogén válasz határait az irodalomban fellelhető adatok alapján becsültük meg, figyelembe véve az arteriolák átmérőváltozását a nyomás függvényében.

4. A METABOLIKUS VÁLASZ MODELLEZÉSE

A metabolikus válasz modellezéséhez először szükséges az O_2 transzportot szimulálni, ugyanis a szervezet a kis artériák átmérőjét a szövetek O_2 szint alapján változtatja. Egy korábbi munka eredményeként a szövetek O_2 szintjét már lehet számolni, így ezt felhasználva a metabolikus szabályozás modellezése lehet a következő lépés.

A szervezet igyekszik fenntartani a megfelelő oxigénellátást. Ha az O_2 szintje a szükségesnél alacsonyabb, az erek kitágulnak, csökkentve a vaszkuláris ellenállást, ami nagyobb véráramlást biztosít a szövetekhez, ezáltal növelve az oxigénellátást. A következő szakasz egy matematikai modellt mutat be, amely leírja a C_t és R_{fact} közötti kapcsolatot, célja pedig a szervezet vaszkuláris válaszáinak megragadása.

A miogén szabályozáshoz hasonlóan a szöveti oxigénszint és a perifériás ellenállások közötti kapcsolatot egy szigmoid görbével írjuk le. A szigmoid görbe telítési szintjei megegyeznek a miogén

szabályozásnál alkalmazott értékekkel, mivel ugyanazok az erek felelősek ezen mechanizmusokért, és a szerző tudomása szerint nincs olyan irodalmi adat, amely ennek ellenkezőjét állítaná. A miogén válasz modelljéhez hasonlóan a referencia a szabályozási mechanizmusokat nem tartalmazó alapszimuláció. Az (5) és (6) egyenletek érvényesek, a (3) és (4) egyenletek pedig a következőképpen módosulnak:

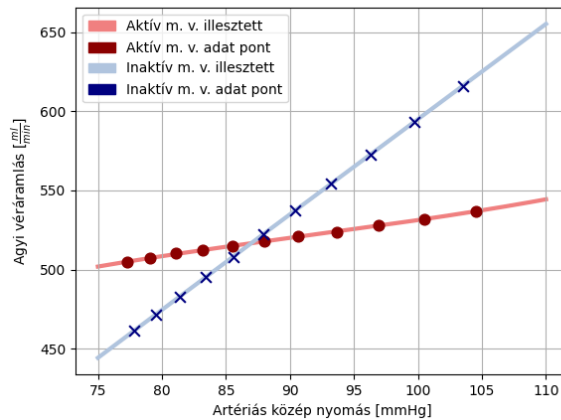
$$R_{fact} = \frac{R_{max} + R_{min}e^{-f x_{met}}}{1 + e^{-f x_{met}}} \quad (7)$$

$$\tau_{met} \frac{dx_{met}}{dt} = -x_{met} + G_{met}(\bar{C}_t - \bar{C}_{t,ref}) \quad (8)$$

x_{met} a szigmoid görbe független változója, amit a szövet O_2 koncentrációjából kapunk egy aluláteresztő szűrővel amit a (8) egyenlet ad meg. $\bar{C}_{t,ref}$ a referencia O_2 koncentráció, $\bar{C}_t$ a szövet átlagos O_2 koncentrációja az utolsó szív ciklusban és G_{myo} a statikus nyereség.

5. EREDMÉNYEK

Az orvosok által széles körben alkalmazott autoregulációs ábrázolás a CBF-MAP (cerebral blood flow -mean arterial pressure) görbe. Ezt figyelembe vettük a miogén válasz kiértékelése során. A CBF-MAP görbéket a miogén válasz modellel aktivált és deaktivált állapotban is kiszámítottuk a szimulációban. Különböző MAP értékeket a szívmodell bal kamrájának minimális elasztanciájának módosításával állítottunk elő. Ez a megközelítés betekintést nyújt a szimuláció pontosságába.



3. ábra. Szimulált CBF-MAP görbe eredmények aktív és inaktív miogén válasz esetén. m. – miogén, v. – válasz,

A 2. ábra a szimulált CBF-MAP görbéket mutatja a miogén válasz jelenlétében és annak hiányában az agyi perifériák esetében (minden szimuláció során a többi periféria miogén válasza ki volt kapcsolva). A MAP értékeket a szívmodell bal kamrájának elasztancia-függvényének minimumának módosításával változtattuk, amely a szív összehúzódását modellezi. A közép-artériás nyomás az orvosok által gyakran monitorozott mutató, a CBF az intracraniális rendszert ellátó artériákon keresztüli véráramlás időbeli átlagos térfogatárama.

Annak ellenére hogy a pontok egyenes mentén helyezkednek el, az orvosok bevett szokását követve mindkét esetben harmadfokú polinomot illesztettünk az adatpontokra [10]. Ahogy az várható volt, a miogén válasz ellaposítja a CBF-MAP görbét. A szimuláció sikeresen utánozza a szervezet viselkedését, vagyis igyekszik fenntartani az állandó véráramlást változó körülmények között.

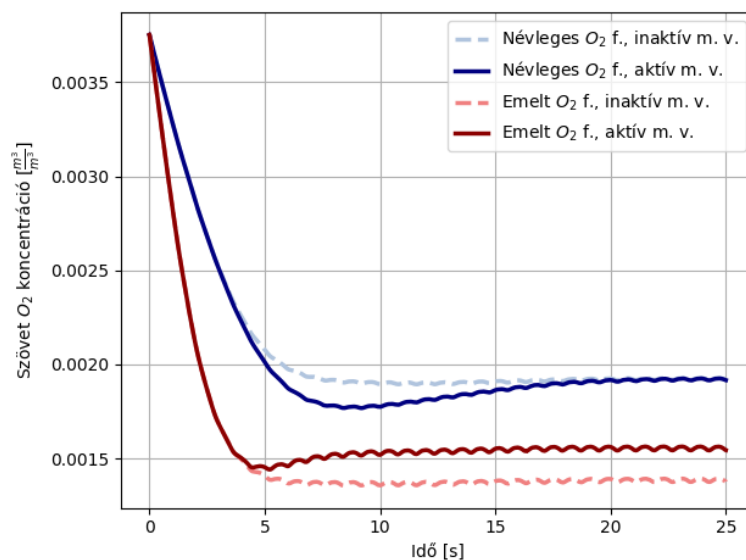
Ahogy korábban említettük, a miogén mechanizmus a vérnyomás változásaira reagál, de a szervezetnek több mechanizmusa is van a vérnyomás szabályozására, például a baroreflex. Ez azt jelenti, hogy az orvosok által megfigyelt CBF-MAP görbére számos tényező hatással van [11]. Mivel ezek a folyamatok nincsenek figyelembe véve, a szimulált CBF-MAP görbe nem fog pontosan megegyezni az embereken való méréshez kapott görbével. Ráadásul az emberi szervezetben a miogén válasz hatása önmagában nem mérhető, mivel a többi szabályozási mechanizmust nem lehet külön-külön ki- vagy bekapcsolni.

Ezen túlmenően a szakirodalomban jelentős eltérések találhatók a különböző CBF-MAP görbék között. A CBF mérési módszerei (például mágneses rezonanciás képalkotás és transzkranialis Doppler-ultrahang) jelentős bizonytalanságokat hordoznak magukban [4], ami azt jelenti, hogy a MAP-CBF görbére vonatkozóan egyelőre ezek a legmegbízhatóbb információk. Mivel a modell kvalitatívan helyes

eredményeket ad, elfogadhatónak tekinthető. A modell természetesen a paraméterek további hangolásával javíthatók, akár populáció szinten, akár betegspecifikus keretek között.

A való életben a metabolikus válasz akkor figyelhető meg, amikor egy szerv O_2 igénye megnövekszik, például testmozgás során. A szervezet arterioláinak tágításával reagál, ami fokozza a véráramlást az adott szervhez. A megnövekedett oxigénigény modellezhető az egyenletekben szereplő O_2 fogyasztási tag módosításával. Annak tesztelésére, hogy a metabolikus válaszmodell pontosan utánozza-e a szervezet viselkedését, négy szimulációt végeztünk.

Először az autoregulációt kikapcsoltuk, és minden modell paramétert változatlanul hagytunk. A második esetben az autoregulációt bekapcsoltuk, de a paraméterek változatlanok maradtak. A harmadik esetben a maximális oxigénfogyasztási rátát megdupláztuk, de a metabolikus választ kikapcsolva hagytuk. A negyedik esetben a maximális oxigénfogyasztási ráta szintén megduplázódott, de ezúttal a metabolikus választ is bekapcsoltuk. Ezen szimulációk eredményei a 3. ábrán láthatók.



3. ábra. A metabolikus válasz kiértékelése. f. - fogyasztás, m. – metabolikus, v. - válasz

Az első két esetben a szöveti oxigénkoncentráció (C_t) ugyanazon a szinten stabilizálódott, ahogyan az várható volt. Amikor azonban az oxigénfogyasztás nőtt (harmadik eset), (C_t) csökkent. A metabolikus válasz aktiválásakor (negyedik eset) C_t emelkedett, és az első két, illetve a harmadik eset közötti értékek között stabilizálódott. Ezek az eredmények összhangban vannak az elvárásokkal. Ha a metabolikus választ pontosan leíró numerikus adatok válnak elérhetővé, a modell paraméterei tovább finomíthatók annak jobb illesztése érdekében.

6. ÁTTEKINTÉS

A cikkben először a miogén válasz matematikai modelljének megalkotásához egy elméleti, idealizált összefüggést vezettünk le a perifériás ellenállás és a nyomás között, az arteriolákat vastag falú csövekként modellezve. Ezután egy realisabb, szigmoid kapcsolatot definiáltunk, figyelembe véve a szervezet élettani korlátait. Az utóbbi kapcsolat az előzőre épül, és paramétereit úgy választottuk meg, hogy azok a telítési értékeket megfelelően közelítsék. Továbbá a metabolikus válasz modellezéséhez felhasználtuk a korábbi munkánk oxigénterjedés szimulátorát, és a miogénikus szabályozáshoz hasonló megfontolások alapján írtuk fel a matematikai egyenleteket.

A szimulációk eredményeit kiértékelve és azokat a meglévő szakirodalommal összevetve azok megfelelőeknek bizonyultak. Az eredmények azt sugallják, hogy a szimulációk képesek utánozni a vizsgált szabályozó mechanizmusok működését, a miogén és metabolikus válasz modellek kvalitatíve helyes eredményeket adnak. A jövőbeni tervek között szerepel a modellek validálása, amint megfelelő mérési adatok rendelkezésre állnak.

IRODALMI HIVATKOZÁSOK

- [1] R. N. Pittman, *Regulation of tissue oxygenation*, Second edition. San Rafael, California: Morgan & Claypool, 2016.
- [2] W. F. Jackson, 'Myogenic Tone in Peripheral Resistance Arteries and Arterioles: The Pressure Is On!', *Front. Physiol.*, vol. 12, p. 699517, Jul. 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.699517.
- [3] U. Morbiducci *et al.*, 'Outflow Conditions for Image-Based Hemodynamic Models of the Carotid Bifurcation: Implications for Indicators of Abnormal Flow', *J. Biomech. Eng.*, vol. 132, no. 9, p. 091005, Sep. 2010, doi: 10.1115/1.4001886.
- [4] M. Jones-Muhammad and J. P. Warrington, 'Redefining the cerebral autoregulatory range of blood pressures: Not as wide as previously reported', *Physiol. Rep.*, vol. 9, no. 17, p. e15006, Sep. 2021, doi: 10.14814/phy2.15006.
- [5] R. Wéber, D. Gyürki, and G. Paál, 'First blood: An efficient, hybrid one- and zero-dimensional, modular hemodynamic solver', *Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng.*, vol. 39, no. 5, p. e3701, May 2023, doi: 10.1002/cnm.3701.
- [6] M. S. Olufsen, 'Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries', *Am. J. Physiol.*, vol. 276, no. 1, pp. H257-268, Jan. 1999, doi: 10.1152/ajpheart.1999.276.1.H257.
- [7] W. Richárd, V. Márta, and P. György, 'Improvement for the hemodynamic solver, First Blood, using the MacCormack scheme', *Biomech. Hung.*, vol. 17, no. 1, pp. 17–23, Jan. 1970, doi: 10.17489/biohun/2024/1/594.
- [8] F. Y. Liang, S. Takagi, R. Himeno, and H. Liu, 'Biomechanical characterization of ventricular–arterial coupling during aging: A multi-scale model study', *J. Biomech.*, vol. 42, no. 6, pp. 692–704, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.01.010.
- [9] B. Müller *et al.*, 'High-resolution tomographic imaging of microvessels', presented at the Optical Engineering + Applications, S. R. Stock, Ed., San Diego, California, USA, Aug. 2008, p. 70780B. doi: 10.1117/12.794157.
- [10] P. Brassard *et al.*, 'Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation', *Physiol. Rep.*, vol. 9, no. 15, Aug. 2021, doi: 10.14814/phy2.14982.
- [11] K. Tlalka *et al.*, 'Local Sensitivity Analysis of a Closed-Loop in Silico Model of the Human Baroregulation', in *Computational Science – ICCS 2024*, vol. 14835, L. Franco, C. De Mulatier, M. Paszynski, V. V. Krzhizhanovskaya, J. J. Dongarra, and P. M. A. Sloot, Eds., in Lecture Notes in Computer Science, vol. 14835. , Cham: Springer Nature Switzerland, 2024, pp. 173–187. doi: 10.1007/978-3-031-63772-8_17.