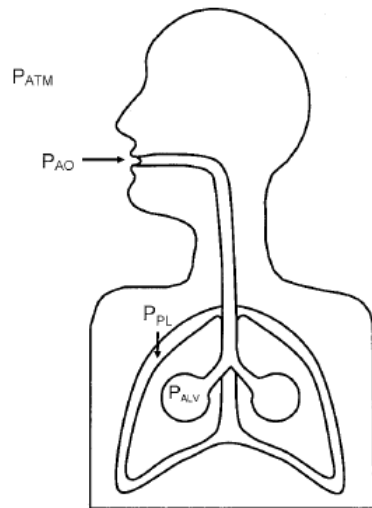


Μοντελοποίηση αναπνευστικού συστήματος

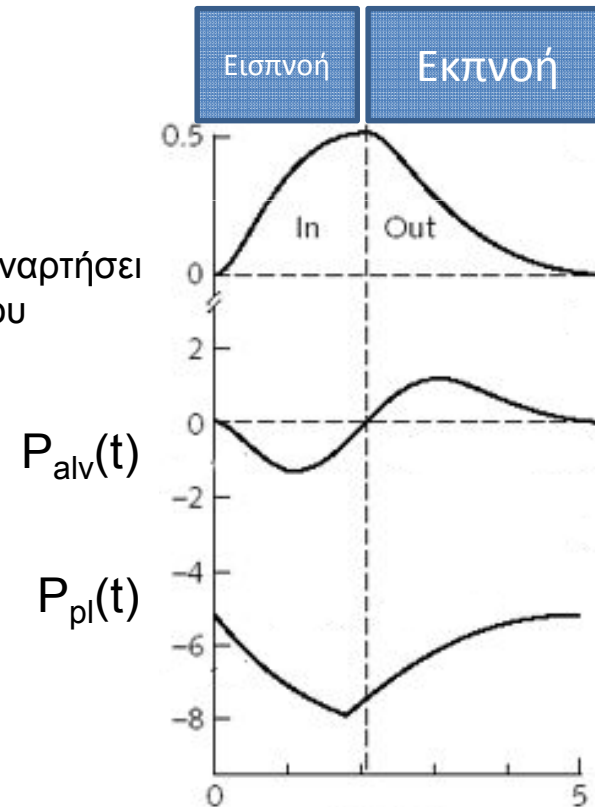
Κ. Δελήμπασης

- Οι πνεύμονες και το πλευρικό τοίχωμα είναι ελαστικοί. Μεταξύ τους υπάρχει ο πλευριτικός χώρος που οριοθετείται από μία μεμβράνη, γεμάτη με μία λεπτή στοιβάδα υγρού. Η τάση των πνευμόνων να συρρικνωθούν διατηρεί τον πλευριτικό χώρο με μη μηδενικό όγκο και αρνητική πίεση σε σχέση με την ατμοσφαιρική.
- Ενδοπλεύρια Πίεση (pleural pressure P_{pl}): η πίεση στον πλευριτικό χώρο, η οποία είναι αρνητική $< 1\text{Ατμ.}$, -2.5 mmHg (εκπνοή) , -6 mmHg (εισπνοή). Ισχυρή προσπάθεια εισπνοής αυξάνει την P_{pl} σε -30 mmHg .
- Εισπνοή: Οι αναπν. μύες αυξάνουν τον όγκο του θώρακα \rightarrow αυξάνει ο πλευριτικός όγκος \rightarrow μειώνεται η ενδοπλεύρια πίεση σε -6mmHg
 \rightarrow δημιουργείται δύναμη προς τα έξω \rightarrow αυξάνει ο όγκος των πνευμόνων
 \rightarrow μειώνεται η πίεση στις πνευμονικές κυψελίδες σε -1mmHg \rightarrow ρέει αέρας στους πνεύμονες.

- P_{pl} : ενδοπλεύρια πίεση
- P_{alv} : πίεση πνευμονικών κυψελίδων
- P_{ao} : πίεση εισόδου αεραγωγών
- P_{atm} : ατμοσφαιρική πίεση



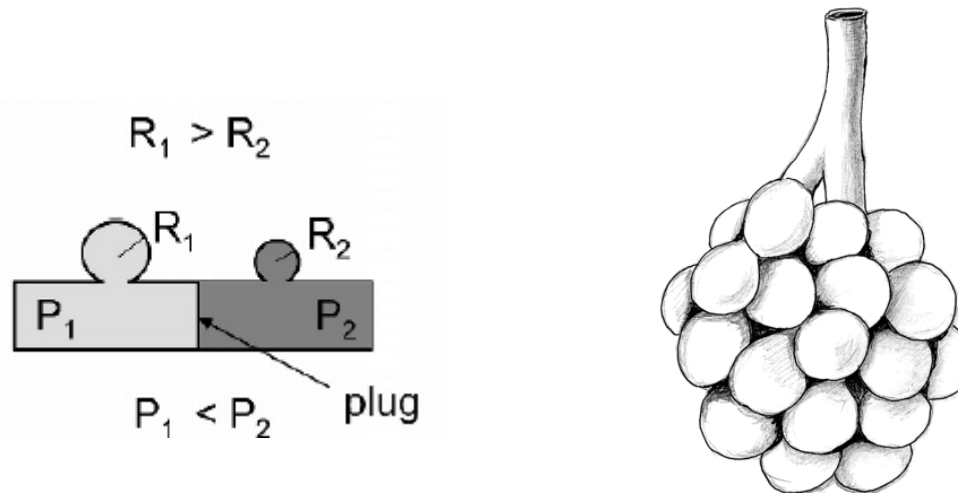
Όγκος συναρτήσει του χρόνου



- Αναπνευστικοί μύες: διάφραγμα (75% της μεταβολής του θωρακικού όγκου), μεσοπλεύριοι (25%)
- Η παθητική εκπνοή: Η χαλάρωση των αν. μυών επιτρέπει στον θώρακα να επανέλθει στον αρχικό του όγκο → ενδοπλεύρια πίεση προσεγγίζει -2.5 mmHg → μειώνεται ο όγκος των πνευμόνων → αυξάνει η πίεση στις πνευμονικές κυψελίδες $+1$ mmHg → ο αέρας ρέει εκτός.
- Ενεργητική εκπνοή: εκούσια χαλάρωση των αναπν μυών ώστε η ενδοπλεύρια πίεση > -2.5 mmHg.

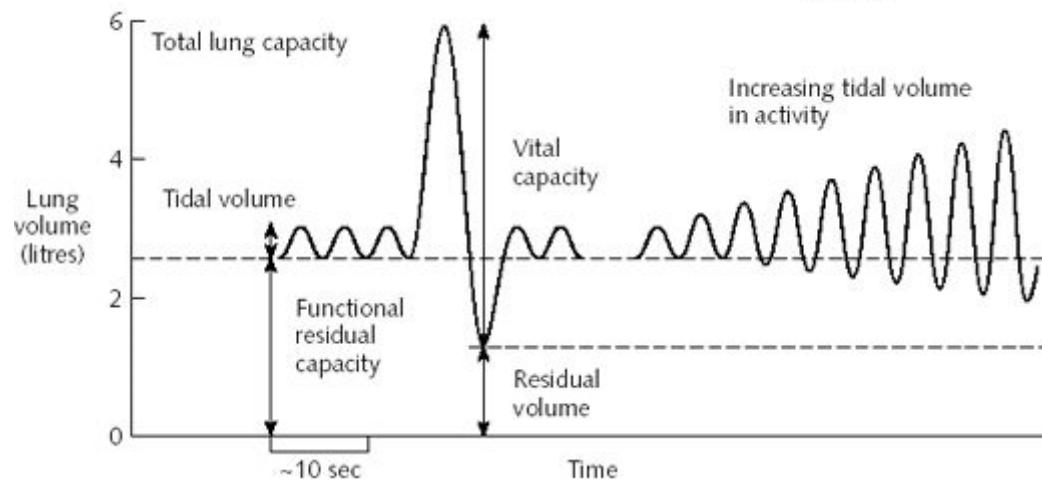
Πνευμονικές κυψελίδες και ο νόμος του Laplace

- Εστω 2 σφαίρες σε περιβάλλον εξωτερικής πίεσης P_0 , με πίεση στο εσωτερικό τους P_1, P_2 . Αν $P_1 < P_2 \rightarrow R_1 > R_2$ (Laplace).
- Αν οι 2 σφαίρες έρθουν σε επαφή, τότε ο αέρας θα ρεύσει από την 2 στην 1.
- Ο νόμος Laplace δεν μπορεί να εφαρμοστεί στην περίπτωση των πνευμονικών κυψελίδων, διότι το τοίχωμα τους λεχει τέτοια μοριακή δομή ώστε να διατηρούν το σχήμα και το μέγεθός τους.
- Αν εφαρμόζετο, τότε από πλήθος κυψελίδων θα έρεε αέρας προς την μεγαλύτερη, μα αποτέλεσμα την δραστική μείωση ου πλήθους των ενεργών κυψελίδων.



Ογκοι πνευμόνων

- Αναπνεόμενος όγκος αέρα (tidal volume $\sim 1\text{L}$): ο όγκος αέρα που εισπνέεται/εκπνέεται σε ηρεμία.
- Ζωτικός όγκος αέρα (vital capacity): ο όγκος που εκπνέεται με μεγάλη προσπάθεια ($\sim 5\text{L}$).
- Εφεδρικός όγκος αέρα: ο όγκος που εισπνέεται και εκπνέεται με μεγάλη προσπάθεια, επιπλέον του εισπνεόμενου και εκπνεόμενου μετά την κανονική εισπνοή και εκπνοή
- Υπολοιπόμενος όγκος (residual volume): ο όγκος που παραμένει στους πνεύμονες μετά από μεγάλη προσπάθεια εκπνοής ($\sim 1\text{L}$).



Νόσοι

- *Εμφύσημα*: Τα τοιχώματα των πνευμονικών κυψελίδων καταστρέφονται, δημιουργούνται λιγότερες και μεγαλύτερου μεγέθους κυψελίδες.
- *Ασθμα*: συστολή μικρών αεραγωγών, υπερπαραγωγή βλένας → αύξηση της αντίστασης των αγωγών
- *Ινωση*: απώλεια της ελαστικότητας των πνευμόνων → αύξηση της προσπάθειας για εκπνοή
- *Πνευμονοθώρακας*: εισαγωγή αέρα στον πλευριτικό χώρο → επικρατεί ατμοσφαιρική πίεση → δυσκολεύεται η εισπνοή και εκπνοή
- *Αιμοθώρακας*: συλλογή υγρού στον πλευριτικό χώρο → επικρατεί ατμοσφαιρική πίεση → δυσκολεύεται η εισπνοή και εκπνοή

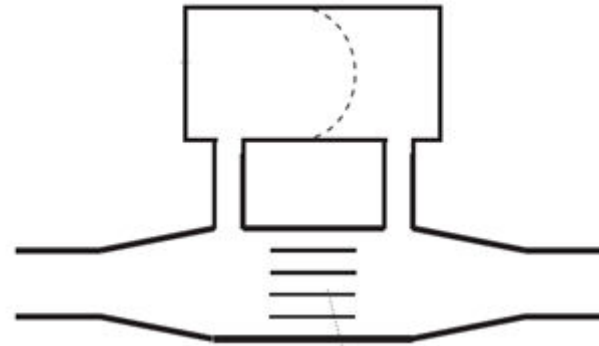
Μέτρηση ροής και όγκου αέρα: Σπιρομετρία



Επιτραπέζιο σπιρόμετρο



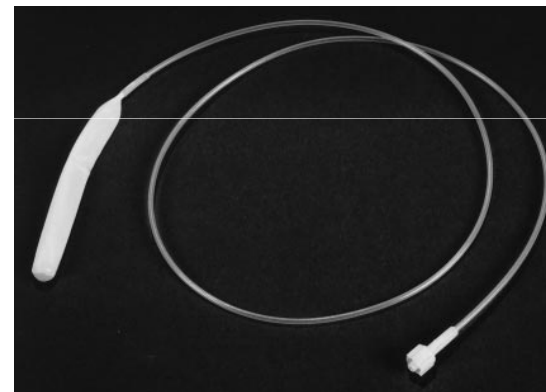
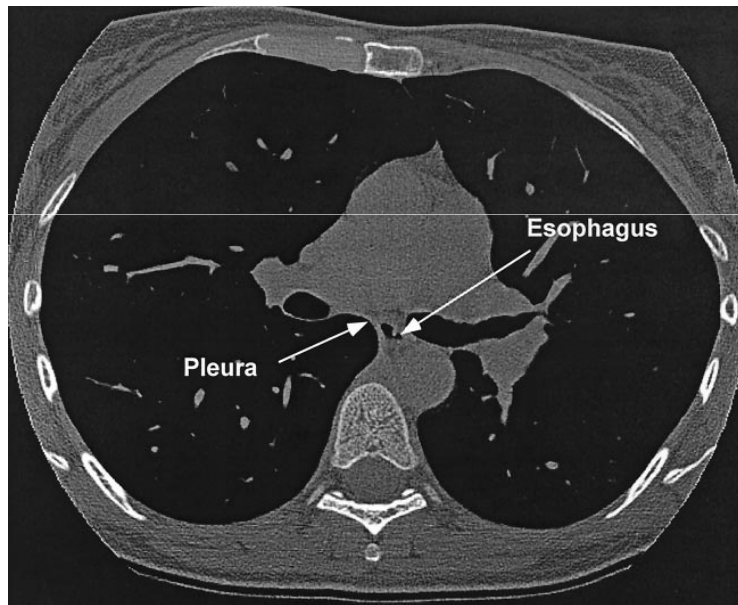
Σπιρόμετρο χειρός



Βασική αρχή μέτρησης ροής: σε αγωγό με γνωστή αντίσταση μεταξύ 2 σημείων (και τέτοιες διαστάσεις ώστε η ροή να είναι στρωτή), μετράται η διαφορά πίεσης. Από αυτή υπολογίζεται η ροή.

- Παράμετροι του αναπνευστικού συστήματος που μετρούνται στην κλινική πρακτική:
 - forced expiratory volume in one second (FEV1): ο όγκος του αέρα που μπορεί να εκπνευθεί σε 1 sec μετά από μέγιστη εισπνοή
 - *Forced vital capacity (FVC)*: ο συνολικός όγκος του αέρα που μπορεί να εκπνευθεί μετά από μέγιστη εισπνοή

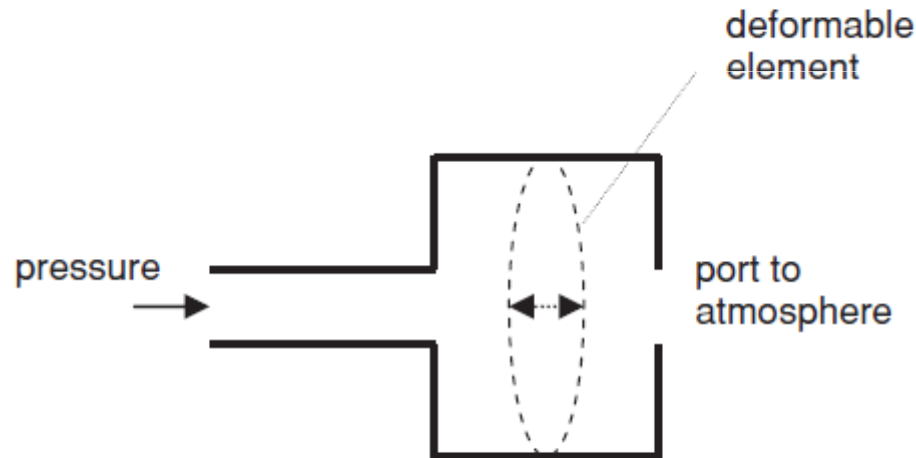
- Πλευριτική πίεση (pleural pressure): μετριέται με εισαγωγή transducer στο χώρο των πλευρών (επεμβατική και επικίνδυνη διαδικασία). Εναλλακτικά, υπολογίζεται βάσει της οισοφαγικής πίεσης.



- Πίεση πνευμονικών κυψελίδων (Alveolar pressure P_{ALV}): μετράται μόνο επεμβατικά

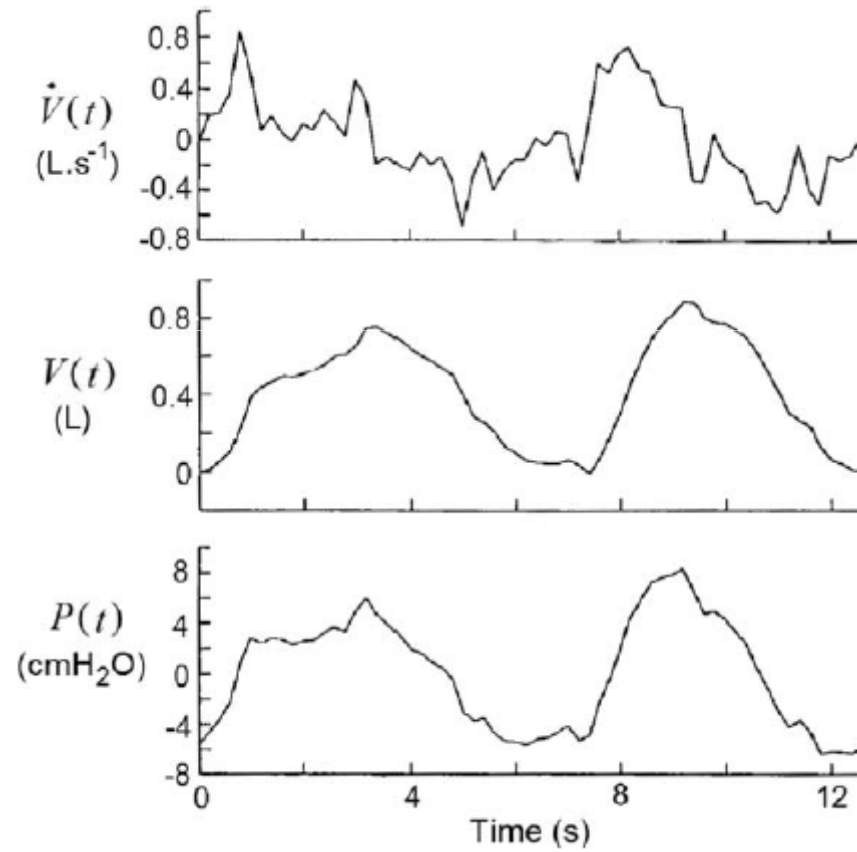
Transducer μέτρησης πίεσης

- Πιεζοηλεκτρικό υλικό: μεταβάλλει την αγωγιμότητα του σαν συνάρτηση της μηχανικής παραμόρφωσης του.
- Το υλικό συνδέεται σε μία γέφυρα *Wheatstone*, ενώ ταυτόχρονα εκτίθεται στην πίεση που πρέπει να μετρηθεί.



Gauge configuration

- Παράδειγμα μέτρησης πίεσης, όγκου και ροής



Αρχικό μηχανικό γραμμικό μοντέλο ενός διαμερίσματος

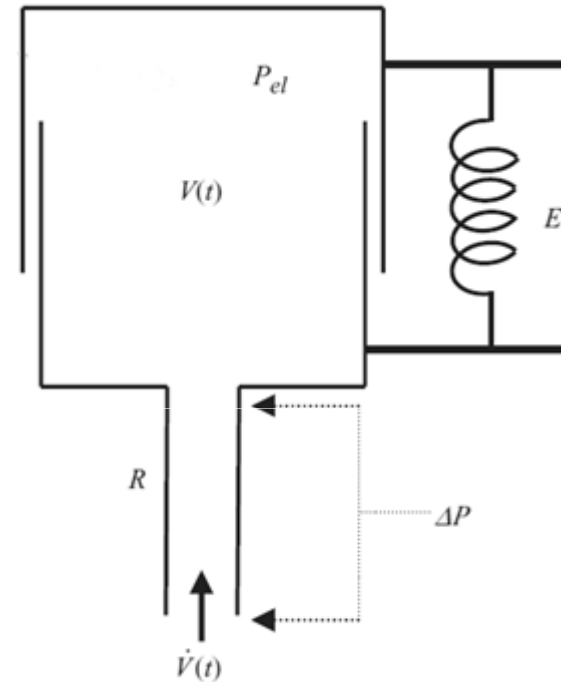
- Εστω διαμέρισμα με ελαστικά μεταβαλλόμενο όγκο $V(t)$ όπως στο σχήμα, με σταθερά ελαστικότητας E και εσωτερική πίεση P_{el} , το οποίο συνδέεται με άκαμπτο αγωγό.
- Η σταθερά ελαστικότητας είναι ο αντίστροφος της χωρητικότητας C του πνεύμονα
- Αν P η διαφορά πίεσης μεταξύ της εισόδου του αγωγού και του εξωτερικού τοιχώματος του διαμερίσματος, τότε:

$$P_{el} = EV$$

$$\Delta P = R\dot{V}$$

$$P = VE + R\dot{V}$$

- Η τελευταία αποτελεί μία γραμμική ΔE 1^{ης} τάξης.

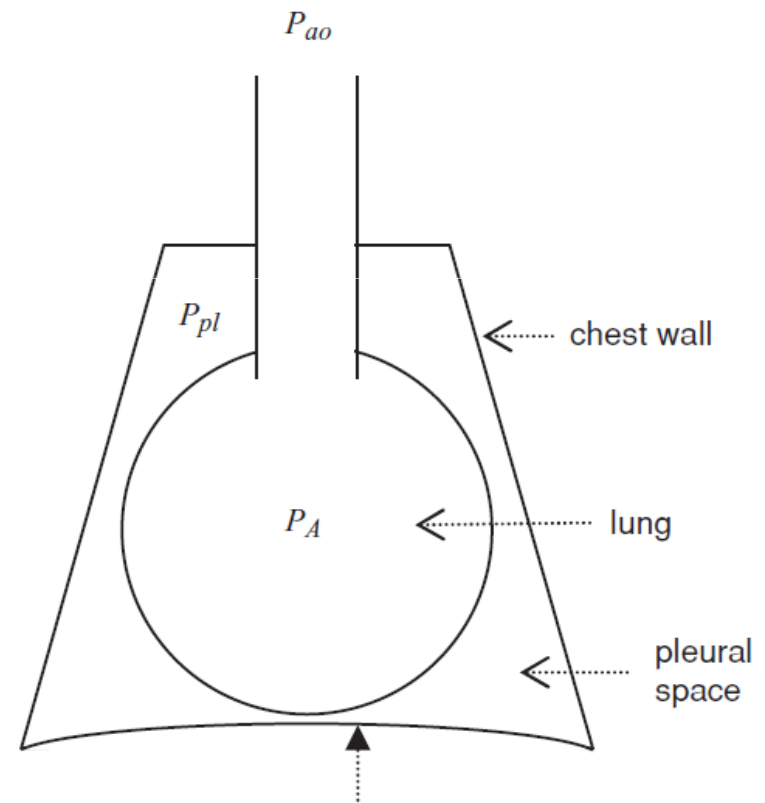


Μηχανικό γραμμικό μοντέλο πνεύμονα με ένα θάλαμο

- Στην προηγούμενη εξίσωση θέτουμε:
 - V : Ογκος πνεύμονα – λειτουργικό υπολειπόμενο όγκο αέρα
 - Transpulmonary P , (Διαπνευμονική πίεση $P_{tp} = P_{ao} - P_{pl}$).
 - Επειδή κατά το τέλος της ακούσιας εκπν $V \rightarrow 0$, ενώ $P_{tp} > 0$ (για να εμποδίζεται η ατελεκτασία και να αρχίσει να εισέρχεται αέρας στους πνεύμονες), προστίθεται άλλος ένας σταθερός όρος P_0 .

- Όπου E_L , R_L η ελαστικότητα και η αντίσταση του πνεύμονα

$$P_{tp} = E_L V + R_L \dot{V} + P_0$$



- Μετρήσεις:
 - P_{ao} εύκολα
 - P_{pl} Ενδο-οισοφαγικό μπαλόνι (ή απευθείας στον πλευριτικό χώρο σε πειραματόζωα)
- Ζητούμενες παράμετροι του μοντέλου: E_L, R_L, P_0 .
- Αν αντικαταστήσουμε το P_{tp} με το P_{ao} , τότε οι παράμετροι του μοντέλου: E_{rs}, R_{rs}, P_0 αντιστοιχούν όχι στον πνεύμονα αλλά σε ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα, δηλ. προστίθεται η ελαστικότητα του θώρακα.

$$P_{ao} = E_{rs} V + R_{rs} \dot{V} + P_0$$

Εφαρμογή του μοντέλου, λύση της εξίσωσης

- Επίλυση της

$$\text{Επίλυση της } \Delta E \quad P_{ip} = E_L V + R_L \dot{V} + P_0$$

$$V(t) = V_h(t) + V_p(t)$$

$$\text{Ομογενής λύση: } V_h(t)$$

Ορίζουμε το χαρακτηριστικό πολυώνυμο ΧΠ της ΔΕ και βρίσκουμε τις ρίζες του

$$V + \frac{R_L}{E_L} = 0 \Rightarrow V = -\frac{R_L}{E_L}$$

$$V_h(t) = A e^{-\frac{R_L}{E_L} t}$$

Η σταθερά Α υπολογίζεται από τις αρχικές συνθήκες: $V(t=0) = A$

Η μερική λύση $V_p(t)$ καθορίζεται από τον όρο P_{tp} .

$$\text{IF } P_{tp}(t) = \cos(\omega t) \Rightarrow V_p(t) = K_c \cos \omega t + K_s \sin \omega t.$$

Οι σταθερές υπολογίζονται με αντικατάσταση της $V_p(t)$ στην ΔE .

$$P_{tp} = E_L (K_c \cos \omega t + K_s \sin \omega t) + R_L (-\omega K_c \sin \omega t + \omega K_s \cos \omega t)$$

Υπολογισμός παραμέτρων του μοντέλου μέσω ελαχίστων τετραγώνων

$$LS = \sum_i (P_i - \tilde{P}_i)^2 = \sum_i (P_i - EV_i - R\dot{V}_i)^2$$

$$\frac{\partial(LS)}{\partial E} = -2 \sum_i V_i (P_i - EV_i - R\dot{V}_i) = 0 \Rightarrow \sum_i V_i P_i = E \sum_i V_i^2 + R \sum_i V_i \dot{V}_i$$

$$\frac{\partial(LS)}{\partial R} = -2 \sum_i \dot{V}_i (P_i - EV_i - R\dot{V}_i) = 0 \Rightarrow \sum_i \dot{V}_i P_i = E \sum_i \dot{V}_i V_i + R \sum_i \dot{V}_i^2$$

Οι παράμετροι του μοντέλου E, R μπορούν να υπολογιστούν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο γραμμικών ελαχίστων τετραγώνων, χωρίς τη χρήση της λύσης της ΔΕ (πίεση συναρτήσει όγκου και ροής), εφόσον υπάρχει μία σειρά μετρήσεων πίεσης όγκου και ροής).

Οι 2 εξισώσεις που προέκυψαν μπορούν να επιλυθούν σαν γραμμικό σύστημα ώστε να υπολογιστούν οι παράμετροι E,R.

Μηχανικό γραμμικό μοντέλο πνεύμονα με 2 θαλάμους παράλληλα - Περιγραφή

- Θεωρούμε το μοντέλο 2 πνευμόνων με ελαστικότητες E_1, E_2 , 2 βρόγχων με ωμικές αντιστάσεις R_1, R_2 , και τραχεία με ωμική αντίσταση R_c .
- Εστω $P_1(t), P_2(t), V_1(t), V_2(t)$ οι πιέσεις και οι όγκοι των πνευμόνων (συναρτήσεις του χρόνου) και $P_j(t)$, η πίεση στην συμβολή των βρόγχων με την τραχεία.
- Θεωρούμε ότι πριν την αρχή του πειράματος το άτομο έχει εισπνεύσει και κρατά την αναπνοή του.
- Κατά τη χρονική στιγμή $t=0$ αφήνεται σε παθητική εκκνοή.
- Μετράμε την $P(t), V(t)$ πίεση και τον όγκο κατά την έξοδο από τον αεραγωγό (στόμα / μύτη) και θέλουμε να προσδιορίσουμε τις παραμέτρους του μοντέλου.

Μηχανικό γραμμικό μοντέλο πνεύμονα με 2 θαλάμους παράλληλα

Βάσει της ελαστικότητας των πνευμόνων:

$$P_1(t) = E_1 V_1(t) = \frac{1}{C_1} V_1(t), P_2(t) = E_2 V_2(t) = \frac{1}{C_2} V_2(t)$$

Θεωρώντας τις ωμικές αντιστάσεις των 3 αγωγών:

$$P_j(t) - P_1(t) = P_j(t) - E_1 V_1(t) = R_1 \dot{V}_1(t)$$

$$P_j(t) - P_2(t) = P_j(t) - E_2 V_2(t) = R_2 \dot{V}_2(t)$$

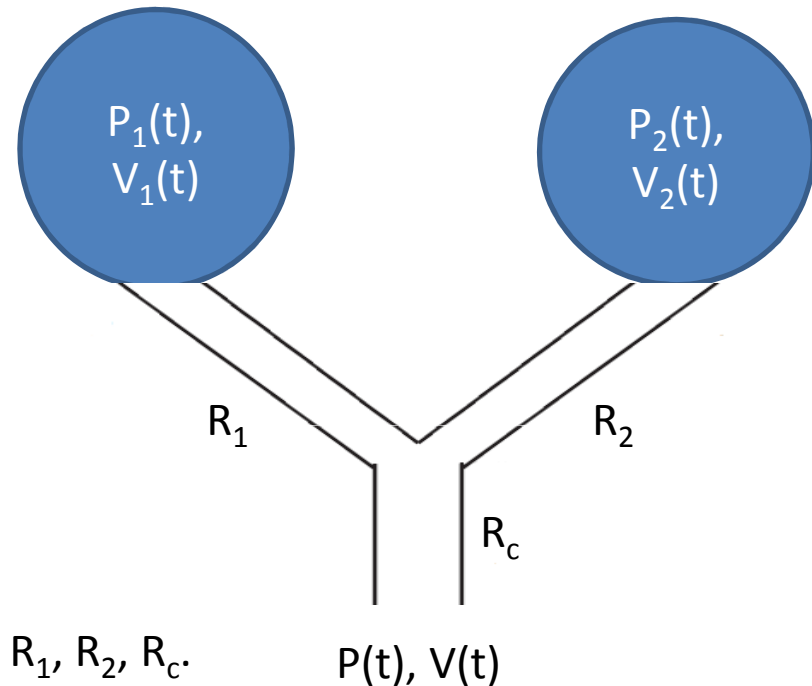
$$P(t) - P_j(t) = R_c (\dot{V}_1(t) + \dot{V}_2(t))$$

Δεδομένα / μετρήσεις: $P(t), V(t)$

Ζητούμενα: οι παράμετροι του μοντέλου E_1, E_2, R_1, R_2, R_c .

Κατά συνέπεια, οι συναρτήσεις $P_1(t), P_2(t), P_j(t), V_1(t), V_2(t)$ πρέπει να απαλειφθούν. Μετά από αλγεβρικές πράξεις καταλήγουμε στην ακόλουθη 2βάθμια ΔΕ:

$$(R_1 + R_2) \dot{P}(t) + (E_1 + E_2) P(t) = (R_1 R_2 + R_c (R_1 + R_2)) \ddot{V}(t) + ((R_2 + R_c) E_1 + (R_1 + R_c) E_2) \dot{V}(t) + E_1 E_2 V$$



- Σύμφωνα με την περιγραφή του πειράματος, μας αρκεί η μεταβατική κατάσταση (δηλ. η ομογενής λύση της ΔΕ) η οποία γράφεται ως:

$$V(t) = A_1 \exp(t/\tau_1) + A_2 \exp(t/\tau_2)$$
 - Οι παράμετροι τ_1, τ_2 είναι οι αντίστροφες ρίζες του χαρακτηριστικού πολυωνύμου της ΔΕ.
 - Οι παράμετροι A_1, A_2 προσδιορίζονται ως εξής:

Βάσει του ορισμού της ελαστικότητας:

$$V(0) = A_1 + A_2 = P(0) \left(\frac{1}{E_1} + \frac{1}{E_2} \right)$$

Ροή για $\tau=0$ από τους πνεύμονες:
$$\dot{V}(0) = \frac{P(0)}{R_1 + R_c} + \frac{P(0)}{R_2 + R_c}$$

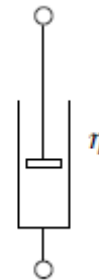
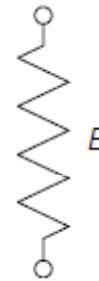
Ετσι οι $A_1 + A_2$ γράφονται συναρτήσει των παραμέτρων του μοντέλου:

$$R_1, R_2, R_c, E_1, E_2, P_0.$$

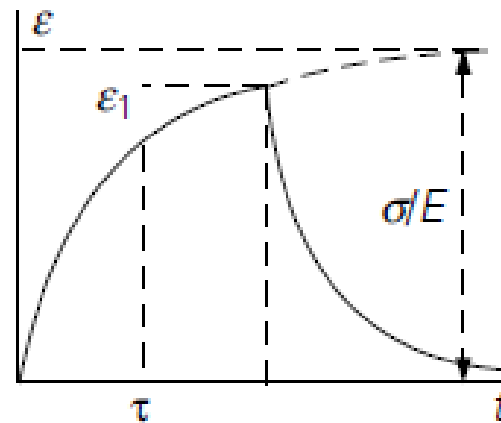
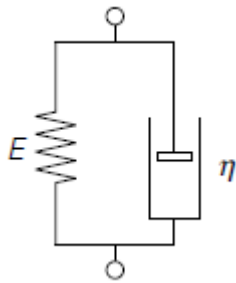
- Υπολογισμός παραμέτρων του μοντέλου: Οι συντελεστές της ΔΕ υπολογίζονται με ελαχιστοποίηση ελαχίστων τετραγώνων
- Οι παράμετροι του μοντέλου δεν μπορούν να υπολογιστούν μονοσήμαντα από τους συντελεστές της ΔΕ (πχ οι παράμετροι των πνευμόνων είναι εναλλάξιμοι)

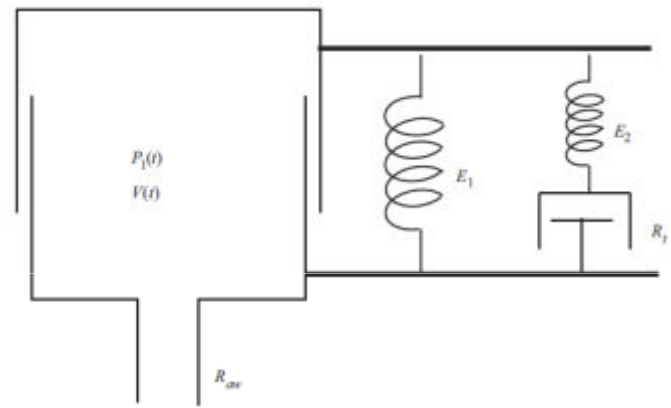
Viscoelastic μοντέλο αναπνευστικού συστήματος

- Ένα σώμα παρουσιάζει Viscoelasticity όταν συμπεριφέρεται σαν ιδανικό ελατήριο και ταυτόχρονα σαν ρευστό με ιξώδες:
 - Ιδανικό ελατήριο: όταν ασκηθεί δύναμη, το ελατήριο παραμορφώνεται ακαριαία σύμφωνα με το νόμο του Hook. Όταν η δύναμη μηδενιστεί, το ελατήριο επανέρχεται ακαριαία.
 - ρευστό με ιξώδες: όταν ασκηθεί διαφορά πίεσης, ο υγρό αρχίζει να ρέει όχι ακαριαία, αλλά σύμφωνα με το ιξώδες του. Ρευστομηχανικό ανάλογο: ένα έμβολο που κινείται εντός κυλίνδρου με ιδανικό Νευτονικό υγρό με ιξώδες η .



- Αν συνδέσουμε σε σειρά ή παράλληλα Viscoelastic μοντέλο, τότε η παραμόρφωση ϵ του ελατηρίου (strain in Young's modulus) θα επιτευχθεί όχι άμεσα αλλά σύμφωνα με τη ιξώδες του υγρού του κυλίνδρου.
 - Όταν μηδενιστεί η δύναμη, τότε η επαναφορά του ελατηρίου θα γίνει ομοίως όχι ακαριαία





Υπολογισμός της εμπέδησης του συστήματος

- Η εμπέδηση ενός μοντέλου μπορεί να υπολογιστεί με 2 τρόπους:
 - Χρησιμοποιώντας το ηλεκτρικό ανάλογο:
 - Όπου πυκνωτής: $Z = -j/(\omega C)$, πηνίο: $j\omega L$, αντίσταση: R
 - Συνδυάζοντας τα παραπάνω:
 - Σε σειρά: $Z = Z_1 + Z_2$,
 - Παράλληλα $1/Z = 1/Z_1 + 1/Z_2$.
 - Καταλήγοντας στη ΔE που συνδέει πίεση και ροή και
 - Υπολογίζοντας το FT κάθε μέλους της ΔE
 - Εφαρμόζοντας την ιδιότητα της παραγωγίσισης: $-jn_x(n) = d/d\omega(X(\omega))$
 - Γράφοντας το αποτέλεσμα της εφαρμογής του FT ως πιλήκο $P(\omega)/Q(\omega)$

- Παράδειγμα: Εστω η εξίσωση στην οποία καταλήξαμε για το Μηχανικό γραμμικό μοντέλο πνεύμονα με 2 θαλάμους παράλληλα.

$$(R_1 + R_2)\dot{P}(t) + (E_1 + E_2)P(t) = (R_1R_2 + R_c(R_1 + R_2))\ddot{V}(t) + ((R_2 + R_c)E_1 + (R_1 + R_c)E_2)\dot{V}(t) + E_1E_2V$$

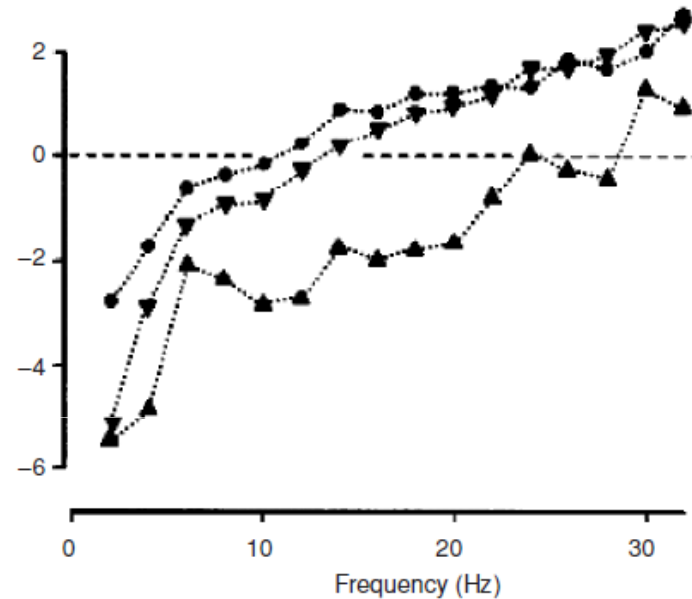
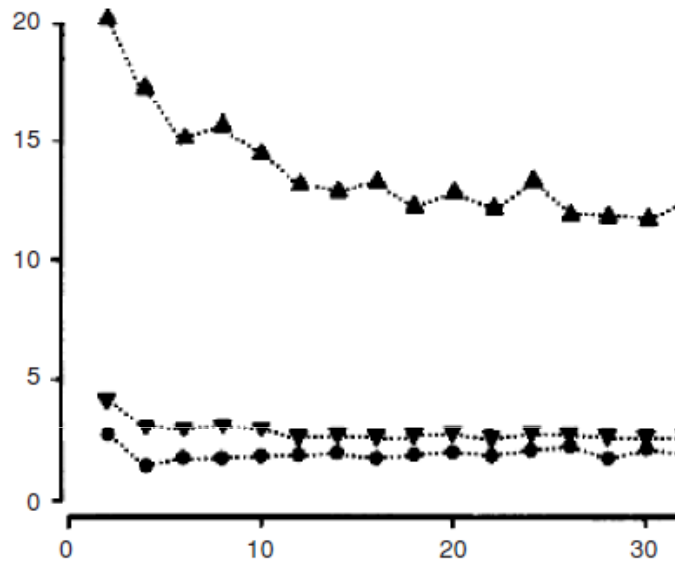
Εφαρμόφουμε το FT στα δύο μέλη της εξίσωσης:

$$j\omega(R_1 + R_2)P(\omega) + (E_1 + E_2)P(\omega) = j\omega(R_1R_2 + R_c(R_1 + R_2))\dot{V}(\omega) + ((R_2 + R_c)E_1 + (R_1 + R_c)E_2)\dot{V}(\omega) - \frac{j}{\omega}E_1E_2\dot{V}(\omega)$$

(Χρησιμοποιήσαμε την ιδιότητα: $V(t) \leftrightarrow V(\omega) \Rightarrow \dot{V}(t) \leftrightarrow j\omega V(\omega)$)

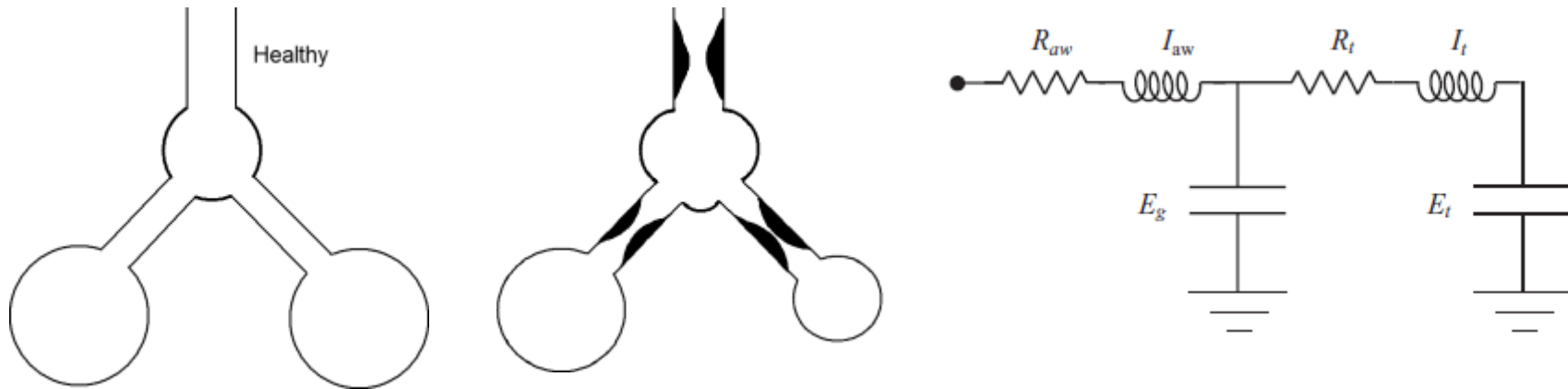
$$Z(\omega) = \frac{P(\omega)}{\dot{V}(\omega)} = \frac{j\omega(R_1R_2 + R_c(R_1 + R_2)) + ((R_2 + R_c)E_1 + (R_1 + R_c)E_2) - \frac{j}{\omega}E_1E_2}{j\omega(R_1 + R_2) + (E_1 + E_2)}$$

Η επίδραση των πνευμονικών νόσων στην εμπέδηση του αναπνευστικού συστήματος



- Υπολογισμός της αντίστασης και του φανταστικού μέρους της εμπέδησης για διάφορες τιμές της συχνότητας για υγιή και ασθενή άτομα.
- Παρατηρείστε την μεγάλη διαφορά στην αντίσταση για τον ασθενή με άσθμα, καθώς και την συχνότητα συντονισμού (τέτοια ώστε το φανταστικό μέρος της εμπέδησης να είναι 0).

Ρεαλιστικό μοντέλο αναπνευστικού συστήματος 6 στοιχείων



- Το μοντέλο αποτελείται από:
 - Τον αέρα των κυψελίδων με συνολική ελαστικότητα E_g (ο όρος εξομοιώνει ότι ο αέρας είναι συμπιεστό ρευστό σε αντίθεση με το αίμα)
 - Τους αεραγωγούς που παρουσιάζουν αδράνεια I_{aw} , και αντίσταση R_{aw}
 - Τους ιστούς των πνευμόνων που παρουσιάζουν αντίσταση, αδράνεια και ελαστικότητα R_t , I_t , E_t αντίστοιχα.

- Ο υπολογισμός της εμπέδησης είναι πολύ σημαντικός. Στην περίπτωση του μοντέλου 6 στοιχείων, η ΔE είναι 4^{ης} τάξης και ο υπολογισμός της εμπέδησης συναρτήσει της συχνότητας είναι αλγεβρικά πολύ δύσκολος.
- Έτσι χρησιμοποιείται ο τρόπος που περιγράφηκε προηγούμενα, με χρήση του ηλεκτρικού ανάλογου.