



Politechnika Wroclawska  
Instytut Materiałoznawstwa i Mechaniki Technicznej

mgr inż. Elżbieta Gabryś

Rozprawa doktorska

# **Modelowanie rozplywu krwi w sieciach naczyń człowieka**

Promotor

dr hab. inż. Marek Rybaczuk, prof. nadzw. PWr

Wroclaw, 2005

Niniejszym chciałabym podziękować mojemu Promotorowi,  
prof. dr hab. inż. **Markowi Rybaczkowi**  
za zaproponowanie interesującej problematyki, cenne uwagi w trakcie przygotowywania pracy oraz życzliwe wsparcie.

Jestem również bardzo wdzięczna Pani kierownik Katedry i Zakładu Anatomii Prawidłowej we Wrocławiu prof. dr hab. n. med. **Alicji Kędzia** za pomoc w uzyskaniu materiału do prowadzonych wspólnie badań interdyscyplinarnych i fachową weryfikację uzyskanych wyników.

## SPIS TREŚCI:

1. Wstęp. Powiązania mechaniki z fizjologią układu krążenia .....	5
2. Analiza modeli układu naczyniowego.....	9
2.1 Modele geometryczne układu naczyniowego.....	9
2.2 Fraktalne właściwości układu naczyniowego.....	11
2.3 Symulacje przepływu krwi przez naczynia .....	13
3. Cel i zakres prowadzonych badań .....	15
4. Zarys anatomii i fizjologii układu krążenia.....	18
4.1 Budowa i czynność serca.....	19
4.2 Podział i funkcje naczyń krwionośnych .....	20
5. Mechanizm tworzenia naczyń krwionośnych w organizmach żywych .....	23
6. Rola i właściwości krwi.....	25
6.1 Podstawowe składniki krwi .....	25
6.2 Właściwości krwi.....	26
7. Przepływ krwi w układzie naczyniowym człowieka.....	28
7.1 Właściwości krwi przepływającej w układzie naczyniowym.....	28
7.2 Regulacja przepływu krwi .....	29
8. Podstawy geometrii układu naczyniowego .....	31
8.1 Optymalny dobór średnic i długości naczyń krwionośnych.....	31
8.2 Kąt bifurkacji .....	32
8.3 Geometria naczyń mózgowych.....	33
9. Zastosowanie fraktali do modelowania drzew naczyniowych .....	35
9.1 Właściwości zbiorów fraktalnych.....	36
9.2 Teoria miary.....	36
9.3 Wymiar fraktalny .....	37
9.3.1 Wymiar Hausdorffa.....	38
9.3.2 Wymiar pudełkowy (box-counting).....	40
9.3.3 Wymiar Minkowskiego .....	41
9.4 Porównanie własności wymiarów .....	43
10. Fraktalny model drzewa naczyniowego .....	44
11. Klasyfikacja naczyń według hipotezy Strahlera.....	50

12. Wpływ geometrii na rozkład przestrzenny naczyń .....	52
12.1 Rozkład przestrzenny naczyń końcowych .....	52
12.2 Rozrzut rozkładu naczyń końcowych .....	55
12.3 Wymiar fraktalny struktury naczyń końcowych .....	58
13. Wpływ geometrii naczyń na transport .....	60
14. Zastosowanie równań hydrodynamiki do układu krążenia .....	63
14.1 Równanie ciągłości strugi .....	64
14.2 Równania Naviera- Stokesa .....	64
15. Przepływ krwi w otoczeniu węzłów naczyniowych .....	69
16. Symulacje przepływu krwi przez fraktalne modele drzew naczyniowych .....	71
16.1 Analiza parametrów hemodynamicznych .....	71
16.2 Porównanie uzyskanych wartości prędkości przepływu z danymi dla obiektów rzeczywistych .....	74
16.3 Długość formowania parabolicznego profilu prędkości .....	75
17. Właściwości biomechaniczne naczyń krwionośnych .....	79
18. Wnioski .....	85
19. Literatura .....	89
<b>Dodatek</b>	
A. Schemat blokowy programu symulacyjnego .....	95
B. Spis rysunków .....	104
C. Spis tabel .....	107
D. Dissertation summary .....	108

## 1. WSTĘP. POWIĄZANIA MECHANIKI Z FIZJOLOGIĄ UKŁADU KRAŻENIA

Biomechaniczne podejście do fizjologii układu krążenia umożliwia poznanie właściwości krwi i naczyń krwionośnych, a wykorzystanie mechaniki płynów wyjaśnienie zjawisk związanych z przepływem krwi w układzie naczyniowym. Zastosowanie równań mechaniki płynów do układu krążenia daje sprawdzony i poprawny opis ruchu krwi i jest powszechnie akceptowalne [12, 72].

Komórki wyższych organizmów żywych i zbudowane z nich tkanki i narządy przystosowane są do pełnienia różnych czynności homeostatycznych, których utrzymanie uwarunkowane jest stałą pracą układu krążenia. Układ krążenia zapewnia dostawę środków odżywczych do tkanek oraz usuwanie z nich końcowych produktów przemiany materii. Prawidłowe jego funkcjonowanie zależy od pracy serca, pełniącego rolę pompy tłoczącej krew do naczyń tętniczych oraz obecności różnych typów naczyń krwionośnych, przez które ustawicznie płynie krew.

Z punktu widzenia mechaniki, w pierwszym przybliżeniu, układ krążenia możemy traktować jako rozgałęziony system hydrauliczny. Należy jednak zaznaczyć, iż w układzie naczyniowym krew płynie w złożonym geometrycznie układzie lepkościwych przewodów, naczyń krwionośnych, o bardzo dużej liczbie rozgałęzień. Budowa ścian poszczególnych naczyń krwionośnych jest zbliżona, jednak ich właściwości mechaniczne istotnie zależą od rozmiaru i typu naczynia. W zależności od tego czy rozpatrywanymi naczyniami są duże tętnice, mniejsze tętniczki, naczynia włosowate czy żyły, zmienia się istotnie procentowy udział poszczególnych składników tworzących ścianę naczynia krwionośnego. Największy wpływ na właściwości mechaniczne ścian naczyń krwionośnych mają białka o właściwościach sprężystych, takie jak elastyna i kolagen oraz włókna mięśni gładkich. Pozostałe składniki tworzące ścianę naczyniową to głównie płyny ustrojowe, które wykazują pomijalnie mały wpływ na mechaniczne właściwości naczyń [23, 25]. Z punktu widzenia własności wytrzymałościowych, istotny wpływ ma również stosunek procentowy grubości ściany naczynia do jego promienia wewnętrznego.

W trakcie analizy przepływu krwi w układzie naczyniowym istotnym zagadnieniem jest dobór odpowiedniego modelu cieczy. Zawartość we krwi elementów płynnych, osocza oraz upostaciowanych krwinek, wpływa istotnie na właściwości mechaniczne krwi. Ponadto, właściwości te zależą od wysycenia krwi tlenem, prędkości przepływu, temperatury oraz stosunku procentowego krwinek do osocza. Właściwości krwi zmieniają się istotnie podczas

przepływu krwi w naczyniach. W trakcie przepływu elementy upostaciowane ustawiają się w środkowej części strumienia. Zjawisko to nosi nazwę **akumulacji osiowej krwinek** i spowodowane jest wolnym ruchem obrotowym krwinek pod wpływem momentu siły, powstającego w wyniku różnicy w prędkości liniowej poszczególnych warstw płynącej krwi. Na skutek akumulacji osiowej w warstwach obwodowych, stykających się bezpośrednio ze ścianą naczynia, płynie wyłącznie osocze o lepkości zbliżonej do lepkości wody. W warunkach prawidłowych akumulacja osiowa występuje we wszystkich naczyniach [6, 22, 25, 31, 39,72].

Ruch krwi w układzie krążenia możliwy jest dzięki obecności tzw. **ciśnienia napędowego** będącego różnicą ciśnień pomiędzy układem tętniczym i żylnym, które to podtrzymywane jest nieustanną pracą serca. W warunkach rzeczywistych układ naczyń krwionośnych znajduje się w polu sił ciężkości, w związku z tym ciśnienie krwi sumuje się z ciśnieniem hydrostatycznym. Efekt hydrostatyczny wpływa jednak tylko nieznacznie na przepływ krwi. Na skutek występowania sił ciężkości zarówno ciśnienie tętnicze jak i żyłne zmieniają się o tą samą wartość, tak więc różnica pomiędzy nimi nie ulega zmianie.

Podczas ruchu krwi w układzie krążenia główną rolę odgrywają siły lepkości. Cecha ta jest szczególnie widoczna w przypadku przepływów w małych naczyniach, gdzie wszelkie powstające przypadkowo zaburzenia są tłumione, a przepływ jest laminarny. Przepływy turbulentne występujące w rzeczywistym układzie naczyniowym, kojarzone są głównie z pracą serca oraz ze stanami patologicznymi w chorobowo zmienionych naczyniach.

Lepkość przepływającej krwi przyczynia się do występowania zjawiska dyssypacji energii. Pojawiają się również dodatkowe straty energii spowodowane podziałami naczyń w węzłach naczyniowych. Dyssypacja energii po podziale naczynia związana jest z formowaniem parabolicznego profilu prędkości, podczas przepływu laminarnego. Straty energetyczne związane z obecnością samych węzłów naczyniowych są natomiast pomijalnie małe, w porównaniu do strat związanych z rozwijaniem profilu prędkości w przyległych do węzła segmentach naczyniowych.

Analizując przepływ krwi w układzie naczyniowym, krew traktujemy jak płyn lepki płynący w przewodach pod ciśnieniem. Korzystamy wówczas z podstawowych równań mechaniki płynów.

Naczynia krwionośne tworzą zamknięty obieg, do opisu właściwości takiego układu można stosować prawo ciągłości strugi. Należy jednak pamiętać, iż prawo to stosuje się tylko dla średnich prędkości przepływu krwi w naczyniach. Prędkość przepływu w naczyniach,

zwłaszcza w dużych tętnicach, zmienia się w rytmie czynności serca. Cecha ta nie jest tak istotna w obrębie małych tętniczek, dla których promień naczyń nie zmienia się istotnie w trakcie przepływu krwi, a impulsowy początkowo strumień krwi staje się strumieniem ciągłym.

Uzupełnieniem równań ruchu płynu lepkiego są równania Naviera-Stokesa, uwzględniające oprócz naprężeń normalnych, naprężenia styczne pojawiające się w trakcie przepływu krwi w układzie naczyniowym. Największe wartości tych naprężeń pojawiają się w warstwie przyściennej, pomiędzy krwią, a ścianą naczyń. Naprężenia styczne są szczególnie istotnym parametrem decydującym o patologiach układu krążenia. Nieprawidłowe wartości naprężeń stycznych mogą powodować nieodwracalne zmiany powierzchni wewnętrznej naczyń i przyczyniać się do powstawania chorób naczyniowych. Z punktu widzenia fizjologii, istotne jest poznanie wartości naprężeń stycznych oraz ustalenie warunków występowania zmian w wartościach tych naprężeń. W warunkach fizjologicznych wartości naprężeń ścinających powinny być jednakowe wzdłuż całego drzewa naczyniowego, niezależnie czy rozpatrywanymi naczyniami są duże tętnice czy małe tętniczki [24, 25]. Zmiany wartości naprężeń ścinających obserwowane są jednak podczas przejścia przepływu laminarnego w niepożądany przepływ turbulentny, jak i pod wpływem zmian geometrii układu naczyniowego. Szczególnie podatne na występowanie chorób naczyniowych są miejsca, w których następuje spadek wartości naprężeń ścinających.

Czynnikiem, który ma podstawowe znaczenie dla przepływu krwi w układzie krążenia jest geometria układu naczyniowego. Skomplikowana struktura układu naczyniowego powoduje, iż trudno ją opisać przy pomocy tradycyjnej geometrii. Pomocne w tym przypadku jest zastosowanie fraktali. Modele fraktalne stanowiące pewne geometryczne uproszczenie, są z powodzeniem stosowane do analizy geometrycznej drzew naczyniowych [1-5, 12, 26-27, 44, 57-58, 80, 87, 90-91]. Fraktale dużo lepiej opisują złożoną geometrię układu krążenia, niż proste konstrukcje z geometrii klasycznej, umożliwiając jednocześnie przewidywanie wzrostu układu naczyniowego w czasie.

**Zastosowanie fraktali umożliwia stworzenie poprawnego modelu obserwowanych struktur naczyniowych, a w konsekwencji symulowanie przepływu krwi w sieciach naczyń krwionośnych.**

Badania mające na celu poznanie warunków występowania patologii układu naczyniowego są szczególnie istotne, jeśli zważyć na fakt, iż przyczyną 60% zgonów na świecie są zaburzenia pojawiające się na poziomie układu krążenia [25]. Jedną z poważnych

i powszechnie spotykanych patologii układu naczyniowego jest miażdżycza naczyń krwionośnych, która kojarzona jest ze skomplikowaną geometrią naczyń, dużymi wartościami liczby Raynolda i niższymi niż przeciętne, wartościami naprężeń ścinających. Przepływ w takich obszarach staje się nieustalony, turbulentny, a rozkład naprężeń ścinających niejednolity. Ponadto deficyt przepływu krwi przez chorobowo zmienione naczynia może być przyczyną nieodwracalnych uszkodzeń narządów, a w życiu prenatalnym przyczyniać się do deformacji lub obumierania płodów. Oprócz procesów miażdżycowych, powodujących miejscową blokadę naczyń ogromną rolę odgrywają procesy rozrostowe, powodujące ucisk i utrudniające przepływ krwi, urazy oraz wrodzona nieprawidłowa geometria układu naczyniowego.

W trakcie analizy układu naczyniowego napotykamy na szereg problemów mechanicznych, takich jak: brak równań konstytutywnych opisujące mechaniczne właściwości krwi i naczyń krwionośnych, których wyniki byłyby zgodne z danymi eksperymentalnymi, jak również: zjawisko przenoszenie ciepła, transportu przez membrany zachodzącego na poziomie naczyń włosowatych, rozchodzenie się fali tętna i wiele innych. Biomechanika umożliwia rozwiązanie klinicznych problemów dotyczących układu krążenia oraz badanie zachowania się układu w symulowanych warunkach patologicznych.

W przedstawionej dysertacji zaproponowano stworzenie fraktalnego modelu drzewa naczyniowego, który umożliwiłby badanie wpływu zmiany parametrów skalowania średnic, długości naczyń i kątów rozgałęzień pomiędzy naczyniami na geometrię układu i przepływ krwi. Do modelowania geometrii układu i symulacji przepływu, opartej na wygenerowanym fraktalnym modelu drzewa naczyniowego, zaproponowano wykorzystanie środowiska Matlab.



## 2. ANALIZA MODELI UKŁADU NACZYNIOWEGO

Anatomia i fizjologia układu krążenia zarówno człowieka jak i zwierząt była objaśniana stopniowo przez wiele wieków. Już Arystoteles (384–322 p.n.e) wskazywał na rolę naczyń krwionośnych w przenoszeniu ciepła. Claudius Galen (130–200 n.e) lekarz greckiego pochodzenia dowiódł, opierając się na doświadczeniach na zwierzętach, że serce jest miejscem dopływu i odpływu płynu, który rozprowadzany jest naczyniami do krążenia obwodowego. Nowożytną fizjologię krążenia zapoczątkowały badania angielskiego lekarza, praktyka i anatoma, Williama Harveya (1578 – 1658), który dostarczył doświadczone dowody na ustawiczne krążenie krwi w układzie sercowo-naczyniowym. Galileo Galilei (1564–1642) wnioskował, iż do ustawicznego krążenia niezbędna jest praca serca. Leonhard Euler (1707–1783) badał propagację fali tętna w arteriach. Stephen Hales (1677–1761) przedstawił znaczącą rolę ciśnienia krwi w krążeniu i jako pierwszy dokonał jego pomiaru. Wskazał również na ważny fakt, że im dalej od serca tym mniejsza jest pulsacja i łagodniejsze zmiany przepływu. Caro (1978) [10] fakt ten utożsamiał ze zjawiskiem elastyczności naczyń. Znaczenie ustawicznego krążenia krwi dla organizmu docenił Claude (1850), który stwierdził, że środowisko wewnętrzne organizmu obejmuje krążąca krew, stale wymieniającą na poziomie kapilar swoje składniki odżywcze z płynem wewnątrznaczyniowym. Poiseuille (1797–1869) francuski fizyk i doktor medycyny wyznaczył doświadczalnie zależność przepływu krwi przez sztywną rurkę jako funkcję różnicy ciśnień pomiędzy jej końcami. Stworzył on równanie opisujące tę zależność zwane odtąd prawem Poiseuille’a.

### 2.1 Modele geometryczne układu naczyniowego

Modelowanie układu naczyniowego sprowadza się do znalezienia uniwersalnej charakterystyki opisującej drzewa naczyniowe, która byłaby niezależna od rozrzutu osobniczego, pomiędzy ssakami należącymi do tego samego gatunku.

Opierając się na prawie Poiseuille’a, Murray [47, 48] postulował jedną z fundamentalnych zasad, iż organizacja naczyń w układzie krążenia zarówno u ludzi jak i zwierząt, oparta jest na minimalizacji energii, niezbędnej do zapewnienia przepływu krwi na odpowiednim poziomie. Według teorii Murray’a, proces wzrostu układu naczyniowego oparty jest na zależności objętościowego natężenia przepływu  $Q$  od średnicy naczyń  $d$ :  $Q = bd^x$ , gdzie  $b$  jest pewną stałą, taka samą przed i po bifurkacji, a  $x$  dodatnim wykładnikiem potęgowym.

Murray dowodził, iż całkowity wydatek energetyczny związany z przepływem jest minimalizowany, gdy wykładnik potęgowy  $x = 3$ .

Zakładając stałą średnicę naczyń na całej jego długości, podział naczyń macierzystego na dwa naczynia potomne oraz korzystając z równania ciągłości strugi dochodzi się do zależności:  $Q_0 = Q_1 + Q_2$ , opisującej objętościowe natężenie przepływu w naczyniu macierzystym  $Q_0$  oraz w dwóch naczyniach potomnych,  $Q_1, Q_2$ , z czego wynika, iż:  $d_0^x = d_1^x + d_2^x$ . Zależność ta była wielokrotnie testowana i została uznana za uniwersalną dla większości rozgałęzień w układzie krążenia zarówno u ludzi, jak i u zwierząt: [12-16, 26, 28, 32-33, 40, 43, 45, 47-48, 53-55, 59-64, 66, 76, 80, 84-89, 92].

Na optymalną wartość wykładnika potęgowego  $x = 3$  wskazywali m.in. Murray [47, 48], Schreiner [60-64], Zamir [80]. Jednak z badań przeprowadzonych dla rzeczywistych układów naczyniowych wynika, iż wartość wykładnika potęgowego nie zawsze jest równa 3. Suwa [68-70] oszacował zakres zmienności wykładnika potęgowego dla układu tętniczego w zakresie  $x = 2.66 - 2.82$ . Caro [10] wykazał, iż dla większości naczyń o średnicy 5-15 mm, wykładnik potęgowy osiąga wartość  $x \approx 2$ . Uylings [73] wskazywał na zależność wartości wykładnika potęgowego od rodzaju przepływu. Optymalna wartość wykładnika miałyby wynosić  $x = 2.33$  dla naczyń, gdzie przepływu jest turbulentny oraz  $x = 3$  dla naczyń, przez które obserwuje się laminarny przepływ krwi. Kurz [40] na podstawie badań własnych wyznaczył wartość wykładnika potęgowego  $x = 2.7$ . Lubashevsky [43] potwierdził optymalną wartość wykładnika  $x \approx 2.33$  dla dużych naczyń, gdzie przepływ może być turbulentny. Changizi [11] analizując arteriogramy z 33 zdrowych serc ludzkich potwierdził teorię Murray'a, ze wskazaniem wartości wykładnika potęgowego  $x \approx 2.6$ . Reasumując, przeprowadzone badania wskazują na zakres zmienności wykładnika potęgowego od  $x \approx 2$  dla dużych arterii do  $x \approx 3$  w pobliżu naczyń włosowatych.

Klasyczna teoria Murray'a zakładała symetrię naczyń po bifurkacji. Według danych uzyskanych dla rzeczywistych układów naczyniowych [72], większość naczyń po bifurkacji jest asymetryczna, a naczynia rozgałęziają się w stosunku przekrojów 1:1.2-1:1.7. Na asymetrię naczyń po bifurkacji wskazują również prace [26, 35, 60, 62, 82-83, 86].

Na proces rozwoju geometrii układu naczyniowego w organizmie żywym wpływ ma wiele czynników. Z jednej strony proces ten jest zaprogramowany genetycznie, jednak jako układ dynamiczny, stale poddawany jest działaniu sił hemodynamicznych. Na rolę sił hemodynamicznych w procesie wzrostu i przebudowy układu naczyniowego wskazywali

Roux (1878) i Thoma (1892). Teoria ta została potwierdzona przez Caro [9], Fung'a [22], [24-25], Kamiya [34], Karau [36], Kurtz'a [40], LaBarbera [42], Schreiner'a [63-64], Zamir'a [81], Zarins'a [93]. Najważniejszym parametrem regulującym proces wzrostu i przebudowy układu naczyniowego są naprężenia styczne. Wartości tych naprężeń wpływają na architekturę całego układu naczyniowego zarówno w czasie procesu angiogenezy, czyli tworzenia naczyń, jak i przebudowy naczyń, tzw. remodelingu, kojarzonego z chorobami naczyniowymi.

Pomimo, iż rozwój metod diagnostycznych w medycynie umożliwił odwzorowanie geometrii naczyń, nadal nie są do końca poznane mechanizmy ich tworzenia w organizmach żywych. Obserwuje się również brak modeli odzwierciedlających geometrię całych drzew naczyniowych.

Najdokładniejszą i jednocześnie najmniej inwazyjną metodą wizualizacji naczyń jest angiografia rezonansu magnetycznego. Wstrzykując środek kontrastowy można otrzymać obraz naczyń krwionośnych i ocenić ich ewentualne patologie. Metoda ta stosowana jest jednak głównie do badania dużych naczyń o średnicy rzędu 3 mm i umożliwia ocenę jedynie fragmentu drzewa naczyniowego. Metoda Dopplerowska w połączeniu z badaniem ultrasonograficznym, pozwala na obserwowanie naczyń krwionośnych oraz kierunku i prędkości, z jaką przepływa przez nie krew. Stosując tą metodę można precyzyjnie zobrazować naczynie krwionośne zarówno w konkretnym, wybranym miejscu, jaki i również na całej jego długości. Metoda ta w mniejszym stopniu nadaje się do obserwowania drobnych naczyń i nie umożliwia oceny przepływu w całych drzewach naczyniowych [12].

Naczynia w układzie krążenia rozwijają się tworząc struktury drzewiaste, w których poszczególne segmenty naczyniowe są czynnościowo ściśle ze sobą połączone. Zastosowanie fraktali umożliwia stworzenie drzew naczyniowych, zawierających tysiące naczyń oraz badanie wpływu zmiany parametrów skalowania naczyń na geometrię i właściwości hemodynamiczne całego układu.

## **2.2 Fraktalne właściwości układu naczyniowego**

Na fraktalne właściwości układu naczyniowego jako pierwszy wskazał Mandelbrot [44], który uzależnił wartości wykładnika potęgowego  $x$ , we wzorze Murray'a, od wymiaru fraktalnego drzewa naczyniowego  $D$ . Wprawdzie układ naczyniowy nie jest idealnym, samopodobnym fraktalem w sensie matematycznym. W przypadku struktur drzewiastych, fraktale odpowiadają nieskończenie wielu poziomom rozgałęzień, podczas gdy układu

tętniczy ma skończoną ilość poziomów rozgałęzień. Dlatego też zastosowanie fraktali do modelowania układu naczyń tętniczych odnosi się jedynie do odpowiednich skal długości, wynikających z obecności naczyń końcowych i przechodzenia układu tętniczego w układ żylny. Układ naczyń tętniczych ma sprecyzowany rozmiar naczyń końcowych, stały dla wszystkich ssaków [45, 77].

Ze względu na fakt, iż przedstawione prawo potęgowe odzwierciedla hierarchiczną strukturę układu naczyniowego, język fraktali może być z powodzeniem stosowany do opisu układu naczyniowego [1-5, 12, 17, 26-27, 44, 57-58, 80, 87, 90-91].

Fraktalna natura hierarchicznego systemu naczyniowego jest wynikiem ewolucji, która przez naturalną selekcję ukształtowała strukturę optymalną do powierzonych jej funkcji transportowej [76-78]. Przeprowadzone, szczegółowe anatomiczne badania naczyń wskazują na pomijalne odchylenia wykładnika potęgowego  $x$  od wartości średniej, dla określonego typu naczyń oraz zgodność z prawem potęgowym określonym przez Murray'a. Fraktalne struktury naczyniowe obserwowane są również podczas rozwoju embrionalnego, podczas którego zachodzą ciągłe zmiany geometrii układu krwionośnego, związane ze wzrostem osobniczym. Z każdym miesiącem życia płodowego obserwowany jest wzrost wymiaru fraktalnego struktur naczyniowych, który świadczy o geometrycznej komplikacji struktury naczyniowej i wzroście objętości tkanek odżywianych przez dane drzewo naczyniowe [57-58]. Zastosowanie fraktali umożliwia ustalenie kierunku wzrostu naczyń, jak i struktur tkankowych, których rozwój uzależniony jest od rozbudowy drzewa naczyniowego w czasie życia płodowego.

Zastosowanie fraktali do analizy układu krążenia, umożliwia opis złożonego obiektu geometrycznego, jakim są naczynia krwionośne, przy zastosowaniu stosunkowo niewielkiej ilości parametrów i prostych metod matematycznych [79]. Podstawowymi charakterystykami fraktali są miary i wymiary różnych rodzajów. Miary opisują wielkość obiektów geometrycznych, wymiary stanowią natomiast liczbową charakterystykę stopnia komplikacji obiektu geometrycznego.

Analiza funkcji układu krążenia wskazuje na kilka istotnych cech, które mają wpływ na konstrukcję drzewa naczyniowego. Sieć naczyń krwionośnych musi docierać do wszystkich części ciała, a transport substancji odżywczych i tlenu musi odbywać się przy minimalnym nakładzie energetycznym ze strony organizmu. Wiele prac poświęconych modelowaniu naczyń skupia się na fragmencie układu naczyniowego, jednak dopiero przyjrzenie się układowi krążenia jako całości umożliwia wyodrębnienie jego fraktalnych cech.

### 2.3 Symulacje przepływu krwi przez naczynia

Aplikację do symulacji przepływu oparto na wygenerowanym, fraktalnym modelu drzewa naczyniowego. Wykorzystano przy tym standardowe, hydrauliczne oszacowanie procesu przepływu cieczy w sieci rur. Istotnym zagadnieniem okazuje się sam model cieczy. Krew jest płynem nienewtonowskim, a jej właściwości zależą od wartości hematokrytu, temperatury, prędkości przepływu. Wprawdzie powstały równania konstytutywne opisujące właściwości krwi, wśród których najczęściej używane jest równanie Cassona [12]. Równanie Cassona pokrywają się jednak z danymi eksperymentalnymi jedynie w wąskim zakresie.

Badania [65] wskazują, iż w trakcie przepływu krwi przez proste, zdrowe naczynie krew zachowuje się jak płyn typowo newtonowski. Zjawisko to spowodowane jest akumulacją osiową krwinek, która powoduje, iż w warstwach obwodowych, stykających się bezpośrednio ze ścianą naczynia płynie prawie wyłącznie osocze. Natomiast krwinki, które w głównej mierze decydują o lepkości krwi skupiają się w środkowej części strumienia.

Przedstawione w literaturze symulacje przepływu krwi opierają się na ogół na modelach dużych tętnic. Badania symulacyjne obejmują wówczas swym zasięgiem pojedynczy, dobrze odwzorowany segment naczyniowy lub pojedynczą bifurkację. Numeryczne symulacje przepływu uwzględniają wówczas właściwości elastyczne naczyń, rozchodzenie się fali tętna oraz umożliwiają wizualizację przepływu w punktach charakterystycznych, podatnych na powstanie chorób takich jak: węzły naczyniowe, zwężenia czy wygięcia naczyń [29, 52]. Analiza taka w odniesieniu do całych drzew naczyniowych, dla modelu trójwymiarowego jest trudna do wykonania ze względu na złożoność obliczeniową.

W trakcie symulacji przepływu krwi przez mniejsze tętniczki pomijałnym staje się zjawisko tętnienia naczyń. Naczynia na tym poziomie nie są tak elastyczne jak duże tętnice i nie mają możliwości zmiany objętości w takim zakresie, jak ma to miejsce w przypadku dużych arterii. Dodatkowo większa odległość od serca sprawia, iż przepływ na tym poziomie staje się laminarny.

Modelowaniem drzew naczyniowych i przepływów na poziomie drobnych naczyń tętniczych zajmowali się głównie Schreiner, Neumann, End, Roedlers, Karch [49, 59-64]. Wykorzystywali oni przy tym skonstruowany algorytm optymalizacyjny CCO (Constrain Constructive Optimzation), który umożliwia modelowanie całych drzew naczyniowych przy użyciu wybranej funkcji optymalizacji. Zmiana funkcji kryterialnej lub jej parametrów wpływa na wyodrębnienie różnic w strukturze drzewa naczyniowego.

Geometryczne modele naczyń włosowatych są stosunkowo rzadko spotykane. Gęsta sieć drobnych naczyń okazuje się na ogół trudna do odtworzenia. Dla naczyń włosowatych, ze względu na porównywalne wymiary średnic naczyń i wielkości krwinki, traci sens stosowanie modelu ośrodka ciągłego, na którym opiera się klasyczna mechanika płynów. Problemem staje się również analiza przepływu na tym poziomie.

Rozwiązanie problemów związanych z modelowaniem, implementacją oraz symulacją przepływu przez naczynia o średnicy zbliżonej do średnicy krwinki zaproponował Boryczko [7]. Podstawę zaproponowanego modelu stanowiły nowoczesne modele oddziałujących cząstek: dyssypatywna dynamika cząstek (DPD) oraz model cząstek płynu (FPM), pozwalające na symulację zjawisk zachodzących w skalach czasowo-przestrzennych. Zaproponowany model może być wykorzystywany nie tylko do symulacji samego procesu przepływu, ale również do innych procesów towarzyszących przepływowi jak np. agregacja krwinek. Istotną wadą tego typu podejścia jest jednak brak możliwości zastosowania modelu dla sieci naczyń krwionośnych ze względu na dużą złożoność obliczeniową.

Do dnia dzisiejszego nie są dokładnie poznane mechanizmy tworzenia naczyń krwionośnych w organizmach żywych. Brak jest również modeli odwzorowujących rzeczywistą geometrię układu naczyniowego, dla których można by doświadczalnie zaobserwować zależności geometryczne i funkcjonalne układu krążenia.

### 3. CEL I ZAKRES PROWADZONYCH BADAŃ

Układ krążenia jest niezmiernie złożonym obiektem, zarówno pod względem geometrycznym, jak i ze względu na zachodzące w nim procesy biologiczne, w związku z tym niemożliwe jest jednoczesne szczegółowe badanie całego układu krążenia. Zachodzi konieczność wyboru uproszczonego sposobu postępowania, który umożliwiłby rozwiązanie konkretnego problemu badawczego.

Celem prowadzonych badań było stworzenie trójwymiarowego modelu struktury naczyń mózgowych, umożliwiającego testowanie wpływu zmiany współczynników skalowania średnic, długości naczyń oraz kątów rozgałęzień i stopnia asymetrii układu, na geometrię i przepływ krwi. Na podstawie przeanalizowanej literatury dotyczącej badań układu krążenia, zaobserwowano brak modeli drzew naczyniowych, testujących wpływ parametrów skalowania naczyń na strukturę geometryczną i przepływ równocześnie.

Zakres badań obejmował przybliżenie trójwymiarowej struktury drzewa naczyniowego, reprezentującej tętniczki o rozmiarze od 20  $\mu\text{m}$  do 400  $\mu\text{m}$ . Wartości parametrów skalowania naczyń uzyskano z badań własnych, prowadzonych na preparatach naczyń mózgowych otrzymanych metodą Picwortha. Metoda Picwortha polega na nastrzykiwaniu naczyń odpowiednimi kontrastami, które umożliwiają wybarwienie pojedynczych erytrocytów, a następnie obróbkę otrzymanych preparatów w komputerowym systemie przetwarzania obrazów. Zweryfikowanie wyników, otrzymanych z bezpośrednich obserwacji preparatów naczyń mózgowych, możliwe było dzięki konsultacją z ekspertem<sup>1</sup> oraz poprzez ich porównywanie z dostępnymi danymi literaturowymi.

Proces tworzenia geometrii drzewa naczyniowego przebiegał zgodnie z prawem Murray'a  $d_0^x = d_1^x + d_2^x$ . Poszczególne zamodelowane drzewa naczyniowe różniły się wartością wykładnika potęgowego  $x$  oraz stopniem asymetrii układu  $a$ ,  $d_1 = ad_2$ . Wartości  $x$  oraz  $a$  ustalono zgodnie z danymi uzyskanymi dla układów rzeczywistych.

Do modelowania geometrii układu naczyniowego wykorzystano fraktale. Fraktale odpowiadają nieskończenie wielu poziomom rozgałęzień, co jest dobrym przybliżeniem dla skomplikowanych układów naczyń zawierających wiele poziomów bifurkacji<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Prof. dr hab. Alicja Kędzia. Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej. Akademia Medyczna - Wrocław.

<sup>2</sup> Bifurkacja – podział naczynia macierzystego na dwa naczynia potomne.

Proces tworzenia i wizualizacji fraktalnych drzew naczyniowych oraz analizę przepływu krwi, przez stworzone układu naczyniowe, oparto o opracowane, dedykowane narzędzie symulacyjne, zrealizowane w środowisku Matlab.

Małe tętniczki o rozmiarze rzędu mikrometrów są bardzo interesującym obszarem badań, ze względu na fakt, iż znajdują się na granicy struktur hierarchicznej i sieciowej. Obszar ten, ze względu na wymiary naczyń, jest trudny do identyfikacji przy pomocy dostępnych metod pomiarowych *in vivo*. Ponadto stworzenie modelu naczyń reprezentującego drobne tętniczki, może zostać wykorzystane jako narzędzie do działań terapeutycznych. Przykładowo, model taki może ułatwić dobór odpowiedniego cewnika naczyniowego, wykorzystywanego w trakcie zabiegów operacyjnych.

Układ krążenia na poziomie drobnych tętniczek ma za zadanie dostarczenie krwi do naczyń włosowatych, gdzie następuje transport substancji odżywczych i tlenu przez ścianę naczyń do każdej komórki organizmu. Ze względu na proces transportu, uznano, iż istotne jest poznanie przestrzennego rozkładu naczyń końcowych, poszczególnych fraktalnych drzew naczyniowych. Parametry geometryczne stworzonych drzew naczyniowych, a zwłaszcza stopień asymetrii układu, powinny mieć znaczący wpływ na rozkład przestrzenny naczyń. Zaproponowano podział przestrzeni, w której znajdują się zamodelowane drzewa naczyniowe, na jednakowe sześciiany oraz zbadanie ilości naczyń końcowych w każdym z sześcianów. Ze względu na funkcje transportowe ważne jest, aby naczynia były jednorodnie rozmieszczone w przestrzeni.

Do oszacowania wypełnienia przestrzeni przez fraktalne drzewa naczyniowe zaproponowano wykorzystanie ogólnie dostępnego w sieci programu FD3. Program FD3 wylicza wymiar fraktalny. Oszacowanie wymiaru fraktalnego rozkładu naczyń końcowych, umożliwia charakterystykę stopnia złożoności obiektu geometrycznego oraz wnosi dodatkowo informacje o tym, jak dane drzewa naczyniowe wypełniają przestrzeń, w której się znajdują.

Kolejną istotną cechą układu naczyniowego są wartości naprężeń ścinających, pojawiające się wzdłuż drzewa naczyniowego. O ich wartościach decyduje w głównej mierze geometria układu naczyniowego. Jak wynika z danych literaturowych, w warunkach fizjologicznych wartości naprężeń ścinających powinny być jednakowe wzdłuż całego drzewa naczyniowego [23-24]. Ze względu na istotną rolę naprężeń ścinających zaproponowano przetestowanie wpływu geometrii naczyń na wartości naprężeń ścinających.



Modelowanie przepływu krwi przez fraktalne drzewa naczyniowe zrealizowano w skali pojedynczych segmentów naczyniowych, przy założeniu nieodkształcalnych ścian naczyń krwionośnych. Właściwości sprężyste ścian naczyń krwionośnych, mają duży wpływ na zachowanie dużych tętnic, zwłaszcza głównych arterii. Dla mniejszych naczyń pominięcie sprężystych właściwości ścian nie jest już aż tak istotne. Charakter przepływu na poziomie drobnych tętniczek zmienia się z pulsacyjnego na ciągły, a przepływ odbywa się przy stałym ciśnieniu. Sprężystość naczyń ma istotny wpływ na zmiany ciśnienia, lecz przy stałym ciśnieniu nie ma ona żadnego wpływu na przepływ. Dodatkowo założenie, iż krew ma charakter jednorodnej cieczy newtonowskiej powoduje, iż przepływ krwi w układzie naczyniowym można rozpatrywać jako przepływ zgodny z prawem Poiseuille'a. Przyjęcie powyższych założeń na poziomie drobnych naczyń tętniczych, daje poprawny i sprawdzony opis ruchu cieczy i jest powszechnie akceptowalne [12, 25, 72].

W trakcie modelowania przepływu krwi uwzględniono dodatkowe starty energii, spowodowane formowaniem się profilu prędkości, następującym po podziale naczyń, w węzłach naczyniowych. Nieuwzględnione zostały natomiast straty wynikające z obecności samych węzłów, gdyż są one pomijalnie małe, w porównaniu do strat związanych z formowaniem parabolicznego profilu prędkości.

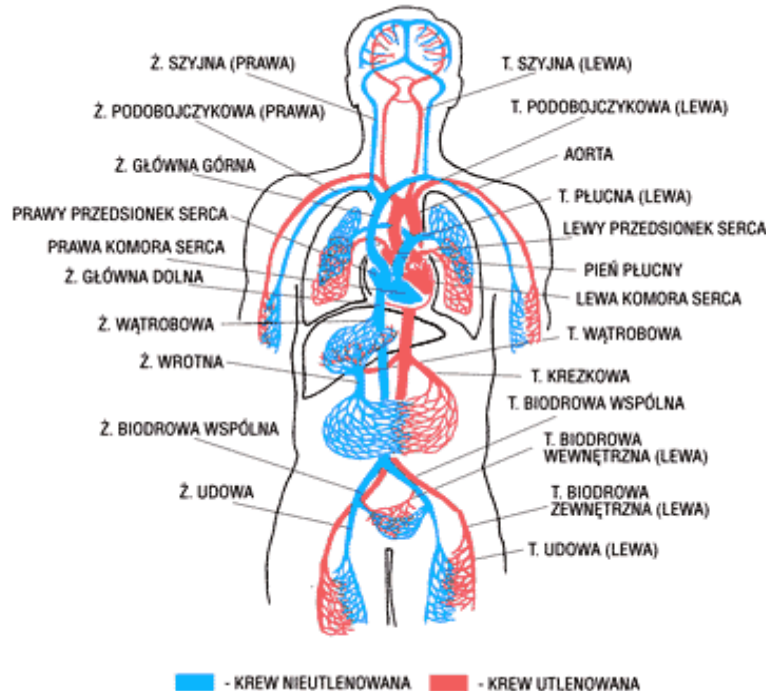
Zaproponowane podejście do zagadnienia przepływu umożliwia prostą analityczną ocenę parametrów hemodynamicznych całych drzew naczyniowych zawierających tysiące naczyń.

Wprowadzenie dodatkowych przybliżeń modelu do układu rzeczywistego wymagałoby wykorzystania metod numerycznych np. metody elementów skończonych. Zastosowanie metod numerycznych umożliwia uwzględnienie właściwości elastycznych naczyń, badanie propagacji fali tętna itp. Jednak wówczas analiza przepływu jest możliwa jedynie dla pojedynczych naczyń lub pojedynczych poziomów bifurkacji. Analiza taka w odniesieniu do całych drzew naczyniowych jest trudna do wykonania ze względu na złożoność obliczeniową.

#### 4. ZARYS ANATOMII I FIZJOLOGII UKŁADU KRĄŻENIA [25], [39], [67]

Układ krążenia składa się z zestawu rur – naczyń krwionośnych, przez które dzięki pracy serca, ustawicznie przepływa krew. Krążenie krwi obejmuje zamknięty obieg, a właściwie dwa obiegi, rozpoczynające się i kończące w sercu. Serce podzielone jest podłużną przegrodą na dwie czynnościowo odmienne połowy: serce prawe i serce lewe. Krew tłoczona przez prawą komorę do krążenia małego, zwanego płucnym, przepływa przez płuca i po utlenieniu wraca do lewej połowy serca. Stąd jest wyrzucana do krążenia dużego docierając do wszystkich tkanek i narządów zaopatrując je w tlen i środki odżywcze. W obu układach krew odpływa z serca naczyniami tętniczymi, a dopływa do niego naczyniami żylnymi.

Krążenie krwi zapewnia ustawiczną odnowę środowiska wewnętrznego organizmu i utrzymanie jego homeostazy, dzięki zapewnieniu stałej dostawy tlenu i środków odżywczych do tkanek oraz usuwaniu z nich końcowych produktów przemiany materii, zwłaszcza dwutlenku węgla i toksycznych związków azotowych. Zatrzymanie krążenia krwi załamuje homeostazę środowiska wewnętrznego, w następstwie zużycia tlenu i produktów odżywczych oraz nasycenia komórek końcowymi produktami przemiany materii. Ustanie czynności serca i krążenia oznacza zatrzymanie reakcji chemicznych i śmierć organizmu.

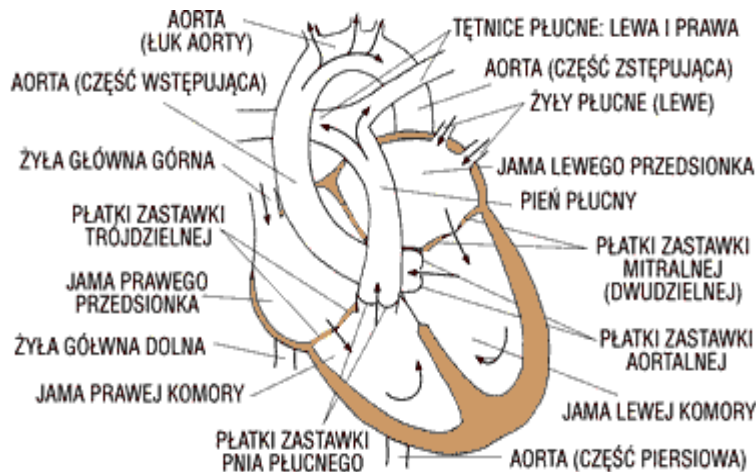


Rys.4.1 Układ krążenia krwi (Ż-żyła, T-tętnica)<sup>3</sup>

<sup>3</sup> [http://www.zdrowie.med.pl/uk\\_krazenia/anat\\_i\\_fizjo/a\\_uk.html](http://www.zdrowie.med.pl/uk_krazenia/anat_i_fizjo/a_uk.html)

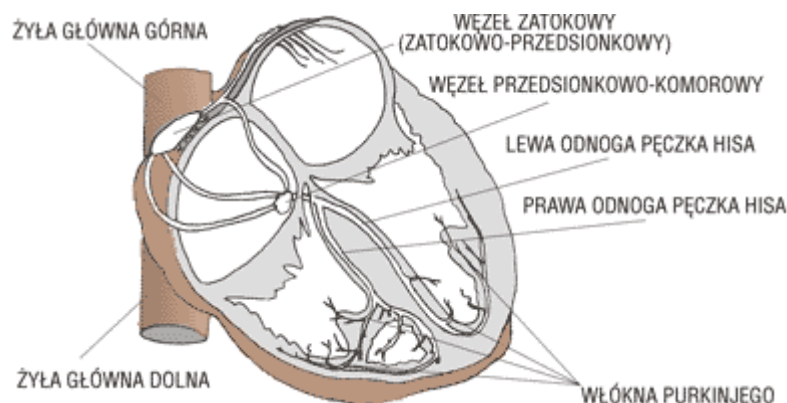
#### 4.1 Budowa i czynność serca

Serce jest dobrze umięśnionym narządem położonym w klatce piersiowej. Spełnia rolę podwójnej pompy tłoczącej krew do naczyń krwionośnych. Serce składa się z czterech jam: dwóch komór i dwóch przedsionków. Przedsionki odgrozione są od komór zastawkami, które nie pozwalają na cofanie się krwi. Podobne, jednokierunkowe zastawki znajdują się pomiędzy komorami, a wychodzącymi z nich tętnicami.



Rys.4.2 Schemat budowy serca<sup>4</sup>

Jedyną siłą napędową ruchu krwi w dużym i małym krwioobiegu są skurcze mięśnia sercowego, które wywierają ucisk na zawartą w komorach krew i wyciskają ją do naczyń krwionośnych. Skurcz mięśnia sercowego jest odpowiedzią na bodziec generowany przez własne<sup>4</sup> ośrodki tkanki bódźcowo-przewodzącej.



Rys.4.3 Układ przewodzący serca<sup>4</sup>

<sup>4</sup> [http://www.zdrowie.med.pl/uk\\_krazenia/anat\\_i\\_fizjo/a\\_uk.html](http://www.zdrowie.med.pl/uk_krazenia/anat_i_fizjo/a_uk.html)

Wyspecjalizowana w układ przewodzący tkanka mięśnia sercowego, tzw. tkanka nerwowo-mięśniowa, układa się w dwa węzły: zatokowo-przedsionkowy i przedsionkowo-komorowy i odchodzące od nich włókna (rys. 4.3). W warunkach fizjologicznych bodźce do skurczów mięśnia sercowego powstają w węźle zatokowo-przedsionkowym. Jest on głównym rozrusznikiem serca, a impulsy w nim powstałe rozchodzą się do przedsionków i następnie przez węzeł przedsionkowo-komorowy do komór, pobudzając je do skurczu. Impulsy te przewodzone są również przez inne tkanki, aż na powierzchnię skóry, gdzie można je rejestrować w postaci elektrokardiogramu.

Bodźce elektryczne powodując skurcz przedsionków wypychają krew przez otwarte zastawki (mitralną po lewej stronie i trójdzielną po prawej) do komór. Następnie impuls elektryczny przechodzi do komór, które kurcząc się wypychają krew odpowiednio do aorty i do tętnicy płucnej. W tym czasie zastawki na granicy komór i przedsionków są już zamknięte, dzięki temu krew nie cofa się do przedsionków. Zastawki półksiężycowate aorty i tętnicy płucnej nie pozwalają również na cofanie się krwi z dużych naczyń do serca.

Całkowitą energię generowaną przez mięsień sercowy, w czasie jego skurczu, można podzielić na energię potencjalną ( $E_p$ ), zużywaną na przesunięcie określonej objętości krwi i pokonanie oporu obwodowego oraz energię kinetyczną ( $E_k$ ) niezbędną do nadania krwi prędkości liniowej.

#### 4.2 Podział i funkcje naczyń krwionośnych

Ze względu na zróżnicowanie strukturalne i czynnościowe układu naczyniowego, naczynia krwionośne dzielimy na tętnice, żyły i naczynia włosowate.

**Tętnice** rozprowadzają krew od serca do obwodowych naczyń krwionośnych. Naczynie początkowe wychodzące z serca – **aorta**, rozgałęzia się na początkowo grube **tętnice**, które z kolei dzielą się na coraz drobniejsze gałązki, zwane **tętniczkami**. Podczas skurczu, serce wyrzuca krew do tętnic pod dużym ciśnieniem, co powoduje rozciąganie ich ścian. Stąd ściany tętnic charakteryzują się dużą grubością i sprężystością. Podczas rozkurczu, rozszerzona tętnica stopniowo się kurczy przesuwając krew do dalszych naczyń. W ten sposób zredukowane zostają gwałtowne skoki ciśnienia i w małych tętniczkach krew płynie już praktycznie strumieniem ciągłym. Rytmiczne kurczenie się ścian tętnic wpływające na zmianę średnicy naczynia, wywołuje charakterystyczny efekt tętnienia.

W układzie krążenia tętnice transportują krew z serca w kierunku naczyń włosowatych oraz utrzymują ciśnienie krwi na odpowiednim poziomie. Małe tętniczki, dzięki swojej silnej warstwie mięśniowej, mogą zwęzić światło naczynia powodując znaczny opór przepływu krwi przez naczynia włosowate i dlatego są określane mianem naczyń oporowych.

**Tabela 4.1** Dane dla układu naczyniowego psa [51]

Rodzaj naczyń	Średnice naczyń [mm]	Liczba naczyń	Całkowita powierzchnia przekroju [cm <sup>2</sup> ]	Długość naczyń [cm]	Prędkość przepływu krwi [cm/s]	Spadek ciśnienia krwi [mmHg/cm]
<b>AORTA</b>	10	1	0,8	40	50	0,028
<b>TĘTNICZKI</b>	0,02	$4 \cdot 10^7$	125	0,2	0,32	43
<b>KAPILARY</b>	0,008	$120 \cdot 10^7$	600	0,1	0,07	57
<b>ŻYŁA GŁÓWNA</b>	12,5	1	1,2	40	33,4	0,01

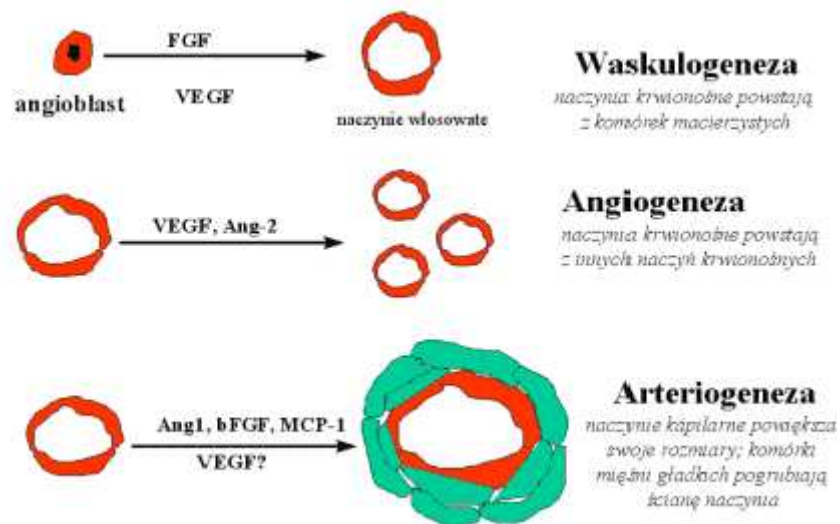
**Naczynia włosowate** powstają z rozgałęziających się tętniczek tworząc gęstą sieć drobnutkich naczyń, które łączą układ tętniczy z żylnym. Zasadnicze funkcje układu krążenia realizują się właśnie na poziomie naczyń włosowatych. Przez cienkie ścianki tych naczyń łatwo przenikają cząsteczki wody, jony, a nawet cząsteczki niektórych białek. Naczynia włosowate stanowią jedyną drogę przenikania witamin i składników odżywczych oraz są miejscem wymiany gazowej między krwią a komórką. Przez ściany naczyń włosowatych przechodzą do krwi dwutlenek węgla i inne produkty wydalone przez komórki do płynu tkankowego. Wolny ruch krwi w naczyniach włosowatych (0,07 cm/s) sprzyja procesom dyfuzji i wzajemnego wyrównania składu chemicznego krwi, ze składem przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Naczynia kapilarne są bardzo drobne, rozmiar ich jest w przybliżeniu taki sam jak rozmiar krwinki czerwonej, czyli ok.  $7,5 \mu\text{m}$ . Często krwinki czerwone muszą się zginać, a krwinki białe ścisnąć, aby przejść przez kapilarę.

**Żyły** są naczyniami, które prowadzą krew z obwodu w kierunku serca. W układzie krążenia pełnią głównie funkcję transportową. We wnętrzu żył znajdują się tzw. zastawki żyłne, które zapobiegają cofaniu się krwi, zapewniając jej jednokierunkowy transport od naczyń obwodowych do serca. Grubość ścian żył jest niewielka, gdyż krew płynie w nich pod małym ciśnieniem.

## 5. MECHANIZM TWORZENIA NACZYŃ KRWIONOŚNYCH W ORGANIZMACH ŻYWYCH [8], [18]

Poznanie mechanizmów tworzenia naczyń krwionośnych jest istotnym czynnikiem umożliwiającym zrozumienie ich funkcji w układzie krążenia. Może też być przydatne w opracowaniu nowych, skutecznych sposobów leczenia wielu chorób takich jak np. nowotwory.

W organizmie żywym nowe naczynia krwionośne powstają w taki sposób, aby optymalizować powierzone im funkcje, co wiąże się głównie z zabezpieczeniem komórek i tkanek przed niedotlenieniem. Naczynia krwionośne mogą powstawać w wyniku trzech procesów: waskulogenezy, angiogenezy i arteriogenezy.



Rys.5.1 Mechanizm tworzenia naczyń w organizmach żywych [18]

**Waskulogeneza** to początkowy sposób tworzenia naczyń w okresie rozwoju zarodkowego. Naczynia krwionośne powstają wówczas z komórek macierzystych. Komórki macierzyste biorą także udział w tworzeniu nowych naczyń w dorosłym organizmie. Zlokalizowane

w szpiku kostnym komórki macierzyste mogą np. zainicjować pojawienie się nowych naczyń w gojącej się ranie, a także brać udział w cyklicznym pojawianiu się i zaniku naczyń w jajniku.

**Angiogeneza** jest procesem tworzenia nowych naczyń krwionośnych na bazie istniejących struktur. Rozgałęzianie naczyń na drodze angiogenezy zachodzi zarówno w okresie zarodkowym jak i po urodzeniu. Angiogeneza jest dominującym sposobem powstawania naczyń. Obserwować można ją także w licznych procesach chorobowych, takich jak

miażdżycy, procesy nowotworowe czy w zjawiskach fizjologicznych, jak owulacja i przekrwienie ściany macicy w cyklu menstruacyjnym. Wyjaśnienie procesów regulujących angiogenezę niesie ogromne korzyści w zakresie zapobiegania i leczenia licznych chorób. Rozwój guzów nowotworowych jest często uzależniony od powstawania nowych naczyń krwionośnych. Sytuacja staje się szczególnie niepokojąca, gdy dodatkowy napływ tlenu i substancji odżywczych przyspiesza wzrost guza.

**Arteriogeneza** to tworzenie dojrzałych, dużych naczyń o rozwiniętej ścianie i obszernym świetle naczynia, na bazie istniejących naczyń złożonych z pojedynczej warstwy śródbłonna.

Fraktalna analiza mechanizmu tworzenia naczyń krwionośnych odgrywa istotną rolę w zrozumieniu, w jaki sposób układ biologiczny dostosowuje się do powierzonych mu funkcji. Tworzenie fraktalnego modelu naczyń krwionośnych symuluje proces angiogenezy oraz umożliwia przeprowadzenie analizy geometrycznej i funkcjonalnej całych drzew naczyniowych, również przy uwzględnieniu wzrostu i rozbudowy tychże drzew.



## 6. ROLA I WŁAŚCIWOŚCI KRWI [31, 38]

Naczynia krwionośne wypełnione są krwią. Krew jest płynną tkanką odgraniczoną od innych tkanek i narządów warstwą komórek śródbłonna naczyniowego. Dzięki ciągłemu ruchowi, krew zapewnia ścisłą więź między różnymi narządami i komórkami organizmu.

Zasadnicza funkcja krwi polega na:

- ✓ Nieustannym dostarczaniu komórkom i tkankom substancji odżywczych i tlenu.
- ✓ Usuwaniu z komórek i tkanek produktów przemiany materii.
- ✓ Utrzymaniu stałości składu środowiska wewnętrznego ustroju, niezależnie od ciągle zachodzących zmian pod wpływem czynników zewnętrznych i wewnętrznych.
- ✓ Zapewnieniu łączności pomiędzy poszczególnymi narządami ustroju.
- ✓ Ochronie ustroju przed różnymi czynnikami szkodliwymi przenikającymi do niego z zewnątrz (ciałami obcymi, drobnoustrojami).

### 6.1 Podstawowe składniki krwi

W skład krwi wchodzi elementy upostaciowane oraz osocze. Do elementów upostaciowanych należą krwinki czerwone, krwinki białe oraz płytki krwi.

**Krwinki czerwone** (erytrocyty) mają kształt dwuwklęsłych krążków o średnicy 7,5-8 $\mu$ m i grubości ok. 2 $\mu$ m. Pełnią one ważną rolę w przenoszeniu tlenu do komórek, dzięki zawartemu w nich barwnikowi – **hemoglobinie**. Hemoglobina wiąże tlen tworząc oksyhemoglobinę, nadając żywoczerwone zabarwienie krwi tętniczej. Krwinki czerwone stanowią ok. 40% objętości całej krwi.

**Krwinki białe** wielkości ok. 2,5  $\mu$ m, odpowiedzialne są za ochronę organizmu przed infekcjami. Dzielą się na granulocyty, limfocyty i monocyty. Granulocyty mają zdolność przedostawania się przez ścianę naczyń krwionośnych do zakażonych tkanek, otaczania bakterii i ich niszczenia. Limfocyty mają zdolność do wytwarzania przeciwciał. Monocyty wykazują zdolności żerne. Pochłaniają znaczne ilości bakterii i fragmenty martwych tkanek.

**Płytki krwi** są stosunkowo małe (średnica 2-4 $\mu$ m), biorą udział w procesie krzepnięcia krwi, zawierają dużą ilość substancji obkurczającej naczynia krwionośne tzw. serotoniny. Płytki krwi gromadzą się w miejscu uszkodzenia naczynia, gdzie przylegają do uszkodzonej ściany naczyniowej powodując jej miejscowy skurcz i zmniejszenie krwawienia.

**Osocze** składa się w 90% z wody oraz pozostałych substancji głównie białek. Dzięki dużej wielkości cząsteczek, białka osocza praktycznie nie przenika przez ścianę naczyń włosowatych, a ich zasadniczą funkcją jest wiązanie wody, dzięki tzw. ciśnieniu onkotycznemu. Zmniejszenie stężenia białek osocza, powoduje ucieczkę wody z łożyska naczyniowego do tkanek i powstanie obrzęków. Białka osocza pełnią także funkcje nośnika dla innych substancji, np. hormonów.

Osocze stanowi objętościowo ok. 55% krwi. Samo osocze zachowuje się jak płyn newtonowski [46], o nienewtonowskich właściwościach krwi decydują krwinki. Stosunek objętościowy osocza do elementów upostaciowanych oznaczamy za pomocą specjalnego przyrządu zwanego hematokrytem.

## 6.2 Właściwości krwi

Pełna krew pod względem reologicznym wykazuje bardzo złożone właściwości. Jest to typowa ciecz nienewtonowska.

Wśród wielu istniejących równań konstytutywnych opisujących właściwości krwi najczęściej używane jest równanie Cassona:

$$\tau_{ij}^{\frac{1}{2}} = \tau_y^{\frac{1}{2}} + s \left[ -\dot{\gamma}_{ij} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (6.1)$$

gdzie:  $\tau_{ij}$  to składowe tensora naprężenia ścinającego,  $\dot{\gamma}_{ij} = \frac{\partial V_i}{\partial x_j}$  oznacza zmianę prędkości w zależności od kierunku,  $\tau_y$  to empirycznie wyznaczana, granica płynności (stała dla krwi),  $s$  jest tzw. lepkością Cassona.

Przy założeniach prezentowanych w przedstawionej pracy składowe tensora ścinania mogą zmieniać się tylko radialnie, przepływ w każdym naczyniu ma symetrię osiową (poza punktami rozgałęzień), oraz wzdłuż osi naczynia.

Równanie Cassona pokrywają się z danymi eksperymentalnymi jedynie dla małych wartości naprężeń ścinających. Przy wyższych wartościach naprężeń ścinających cała krew zachowuje się jak płyn newtonowski. Ponadto przeprowadzone badania wskazują, iż dla modelu krwi Cassona nie zaobserwowano istotnych różnic w obrazach pól prędkości w stosunku do cieczy newtonowskiej [12].

Najważniejszym parametrem decydującym o właściwościach krwi jest poziom hematokrytu. Przy założeniu, iż w warunkach prawidłowych wartość hematokrytu jest stała i równa około 45%, możemy przyjąć też stałą lepkość krwi równą  $\eta = 4 \cdot 10^{-3}$  [Pa\*s] [12, 31].

## **7. PRZEPIY W KRWI W UKŁADZIE NACZYNIOWYM CZŁOWIEKA [72, 22-25]**

Krew w układzie krążenia wprawiana jest w ruch siłą, wytwarzaną przez gradient ciśnienia, zwany ciśnieniem napędowym. Gradient ciśnienia, w krążeniu systemowym, jest różnicą ciśnienia pomiędzy początkiem tego krążenia w aorcie, a jego końcem w prawym przedsionku i utrzymywany jest dzięki nieustannej pracy serca. Średnie ciśnienie krwi w aorcie wynosi ok. 100 mmHg, w prawym przedsionku ok. 5 mmHg, wartość gradientu ciśnienia w dużym krążeniu wynosi więc 95 mmHg. Ciśnienie napędowe przewyższa tarcie i nadaje ruch krwi.

Przy założeniu nieodkształcalnych ścian naczyń krwionośnych, przepływ możliwy jest tylko wówczas, gdy występuje ciśnienie napędowe. W momencie ustania pracy pompy (serca), gdy ciśnienie napędowe spada do zera, ustaje także przepływ. Natomiast w naczyniach krwionośnych, dzięki sprężystym właściwościom naczyń, przepływ możliwy jest również w czasie przerwy występującej między skurczami serca.

Przepływ krwi w układzie krążenia jest na ogół przepływem laminarnym. Płynącą wewnątrz naczynia krew można wyobrazić sobie jako szereg warstw ułożonych jak rulony jedna w drugiej i przesuujących się względem siebie. Profil prędkości przepływu krwi w naczyniu ma kształt paraboli, zwróconej szczytem w kierunku przepływu. Prędkość poszczególnych cylindrycznych warstw zmniejsza się stopniowo ku obwodowi strumienia, w kierunku ściany naczynia. Tam także powstaje największe tarcie. Przepływ burzliwy kojarzony jest głównie z aortą i rozgałęzieniem dużych tętnic. Turbulencje pojawiają się również w patologicznie zmienionych naczyniach.

### **7.1 Właściwości krwi przepływającej w układzie naczyniowym**

Podczas przepływu krwi w układzie naczyniowym, przez proste zdrowe naczynie, krew zachowuje się jak płyn newtonowski. W trakcie przepływu krwi, krwinki czerwone, które w głównej mierze decydują o nienewtonowskich właściwościach krwi, ustawiają się w środkowej części strumienia, a warstwy obwodowe stykające się bezpośrednio ze ścianą naczynia zawierają wyłącznie osocze. Zjawisko to spowodowane jest akumulacją osiową krwinek. Siła tarcia wewnętrznego jest wprawdzie największa w warstwach obwodowych, ale dzięki akumulacji osiowej płynie tam wyłącznie osocze. W warunkach prawidłowych akumulacja osiowa krwinek jest całkowita we wszystkich naczyniach krwionośnych.

Ponadto w trakcie przepływu krwi przez naczynia, krwinki mogą zmieniać swój kształt dopasowując się do przekrojów nawet najdrobniejszych naczyń. Zeszywnienie błony erytrocytów i utrata zdolności do zmiany kształtu, spotykane w niektórych chorobach np. niedokrwistości sierpowatej, zwiększają lepkość krwi i utrudniają krążenie. Kiedy krwinki tracą zdolność zmiany kształtu, to lepkość krwi wielokrotnie zwiększa się i już przy wartości wskaźnika hematokrytu 60% ruch krwi ustaje. Natomiast krew prawidłowa, nawet przy wartości wskaźnika hematokrytu 80–90%, może jeszcze przepływać przez naczynia, chociaż jej lepkość także zwiększa się istotnie. Lepkość krwi zwiększa się również wraz ze spadkiem temperatury. W temperaturze 0°C jest 2,5 razy większa, niż w temperaturze ciała 37°C [72].

Podczas analizy przepływu krwi przez modele naczyń krwionośnych, krew traktowana jest na ogół jako płyn jednorodny. Sytuacja zmienia się na poziomie naczyń o średnicy 4–10  $\mu\text{m}$ , dla których średnica naczyń zbliżona jest do średnicy pojedynczej krwinki. Na tym poziomie traci sens stosowanie modelu ośrodka ciągłego.

## **7.2 Regulacja przepływu krwi**

Ze względu na ważne funkcje, jakie ma do spełnienia układ krążenia, koniecznym jest utrzymanie przepływu na takim samym poziomie, pomimo znacznych wahań ciśnienia systemowego krwi. Zdolność ta nazywana jest autoregulacją przepływu krwi. Autoregulacja przepływu krwi jest jedną z fundamentalnych własności układu naczyniowego. Mechanizm jej jest złożony, bierze w nim udział wiele czynników, odmiennych w różnych obszarach naczyniowych. Autoregulacja działa w obu kierunkach, zapobiega ona nie tylko zwiększaniu przepływu przy wzroście ciśnienia tętniczego, ale także chroni przed zmniejszeniem przepływu przy spadku ciśnienia.

Najsilniejszym odruchem stabilizującym wartość średniego ciśnienia systemowego, jest odruch pochodzący z baroreceptorów tętniczych. Baroreceptory znajdujące się w ścianach niektórych tętnic, informują ośrodek naczynioruchowy o wielkości ciśnienia. W zakończeniu baroreceptorów są zlokalizowane kanały mechano-wrażliwe. Kanały te otwierają się pod wpływem deformacji ściany, wywołanej zmianami ciśnienia. Im wyższe ciśnienie, tym większa liczba otwartych kanałów. Zwiększona aktywność baroreceptorów hamuje ośrodek naczynioruchowy, co powoduje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich tętnic. Tętnice rozszerzają się i w efekcie ciśnienie krwi spada. Odwrotnie, niska częstotliwość impulsów wysyłanych przez baroreceptory, pobudza czynność ośrodka naczynioruchowego, który wysyła bodźce do mięśni gładkich tętnic zwiększając ich napięcie. Układ regulacyjny działa

tu na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Wysoka sprawność regulacji ciśnienia krwi przez baroreceptory powoduje, iż nie zmienia się ono istotnie w pozycji leżącej ani stojącej. Niekiedy baroreceptory mogą utracić swoją sprawność, np. po długim przebywaniu w pozycji poziomej.

Czynność ośrodka naczynioruchowego zależy nie tylko od impulsów napływających z baroreceptorów, ale również od szeregu innych czynników, do których zaliczamy m.in.:

- ✓ stężenie dwutlenku węgla we krwi,
- ✓ wysycenie krwi tlenem,
- ✓ czynność ośrodka oddechowego,
- ✓ działanie układu nerwowego.

Istotną rolę w miejscowej regulacji przepływu krwi przez tkanki odgrywają czynniki metaboliczne. Zwiększenie aktywności metabolicznej tkanek i narządów poprawia przepływ przez nie krwi, mimo że efektywne ciśnienie perfuzyjne w tym obszarze naczyniowym się nie zmienia. Dla czynności ośrodka naczyniowego, ważne znaczenie ma prawidłowy poziom dwutlenku węgla we krwi. Zwiększona jego zawartość pobudza czynność ośrodka i podnosi ciśnienie krwi, jego zmniejszenie hamuje funkcje ośrodka naczynioruchowego. Podobnie zmniejszone wysycenie krwi tlenem, pobudza czynność ośrodka naczynioruchowego bezpośrednio i za pośrednictwem specjalnych czujników zwanych chemoreceptorami. Chemoreceptory, podobnie jak baroreceptory leżą w ścianach niektórych tętnic i informują ośrodek naczynioruchowy o spadku stężenia tlenu we krwi.

Działanie ze strony układu nerwowego uaktywnia się przede wszystkim w stanach silnego napięcia emocjonalnego, które pobudza ośrodek naczynioruchowy, jak również oddziałuje na pracę serca. Ilość krwi, jaką serce przetłacza w jednostce czasu, sterowana jest przez układ nerwowy, który działa pobudzająco lub hamująco na układ bodźcowo-przewodzący w sercu.

## 8. PODSTAWY GEOMETRII UKŁADU NACZYNIOWEGO

Podstawową jednostką geometryczną struktur naczyniowych jest gałąź i węzeł. Gałąź obejmuje pojedynczy segment naczyniowy, węzeł natomiast jest miejscem podziału, bądź połączeń segmentów naczyniowych. Cechą geometryczną segmentów naczyniowych jest ich wymiar tj. długość, średnica, kształt itp. Topologiczną cechą węzłów jest natomiast liczba koordynacyjna (tj. liczba gałęzi wychodzących z węzła). Najczęściej obserwowane są **bifurkacje** naczyń (98% przypadków), czyli podział naczynia macierzystego na dwa naczynia potomne [12].

Biologiczne struktury naczyń krwionośnych są zorganizowane zarówno w struktury hierarchiczne, jak i sieciowe. W przedstawionych rozważaniach skupiono się jedynie na strukturach hierarchicznych. Charakterystyczną cechą struktur hierarchicznych jest wielostopniowy podział naczyń. Długości i średnice naczyń kolejnych generacji sukcesywnie maleją w miarę rozrastania się struktury naczyniowej. Taki sposób połączeń naczyń implikuje jednakowy i zgodny z gradientem ciśnienia systemowego kierunek przepływu. Istotną wadą takiego systemu jest jednak to, iż niedrożność pojedynczej gałęzi powoduje zanik przepływu we wszystkich gałęziach z niej wychodzących. W przypadku naczyń zorganizowanych w struktury sieciowe można wyróżnić wiele ścieżek łączących dwa węzły. Struktury sieciowe dotyczą na ogół drobnych naczyń włosowatych.

### 8.1 Optymalny dobór średnic i długości naczyń krwionośnych

Proces tworzenia geometrii układu naczyniowego, uwzględnia takie dobranie parametrów geometrycznych, aby zminimalizować prace układu krążenia. Tworzenie drzewa naczyniowego organizmów żywych jest oparte na pewnych prawach skalowania średnic i długości naczyń kolejnych generacji [12]. Prawa te określają, jak muszą zmieniać się średnice kolejnych pięter drzewa naczyniowego, aby energia wydatkowana na utrzymanie krążenia była minimalna, przy jak najefektywniejszym zaopatrywaniu tkanek w substancje odżywcze i tlen. Ponadto geometria naczyń powinna odpowiadać minimalnej wartości rezystancji hydrodynamicznej całego systemu naczyniowego [72].

Klasyczną pracą z tego zakresu są rozważania Murray'a [47–48], który zakładał, iż system biologiczny wydatkuje energię na podtrzymanie krążenia oraz przemiany metaboliczne, a miarą jego efektywności jest utrzymanie ciągłości przepływu na prawidłowym poziomie, przy minimalnym wydatkowaniu energii. U podstaw teorii Murray'a leży założenie, iż system biologiczny dobierając średnice naczyń kolejnych generacji, musi dokonać bilansu

energetycznego. Według hipotezy Murray'a, związek pomiędzy średnicami naczyń kolejnych generacji optymalnego drzewa naczyniowego wynosi:

$$d_0^x = d_1^x + d_2^x \quad x = 3 \quad (8.1)$$

Gdzie  $d_0$  jest średnicą pnia, naczynia macierzystego, a  $d_1, d_2$  średnicami naczyń potomnych.

Prawo określone przez Murray'a nosi nazwę prawa trzecich potęg i było wielokrotnie potwierdzone eksperymentalnie, dla różnych narządów zarówno u ludzi jak i zwierząt [11, 17, 35, 40, 42, 54, 66, 69-70, 83-86, 88-89]. Przeprowadzone badania popierają tezę Muray'a, wskazując jednocześnie na rozrzut wartości wykładnika potęgowego w zakresie  $x \in (2.0;3.0)$ . Według badań [11, 40, 44, 68-70], wartość wykładnika potęgowego dla układu naczyniowego człowieka waha się w przedziale od 2.6 - 2.7. Dla dużych arterii, w których przepływ krwi jest na ogół turbulentny, wykładnik potęgowy jest równy około 2.33 [73]. Dla kapilar tworzących gęstą sieć naczyniową wykładnik potęgowy osiąga wartość bliską 3 [11]. W układzie naczyniowym długości poszczególnych naczyń są proporcjonalne do ich średnic [12]. Zależność ta wyraża się wzorem:

$$L = k * d \quad (8.2)$$

gdzie  $k$  jest pewną stałą, dla określonych typów naczyń. Dla małych arterii wartość  $k \approx 60$  [75].

## 8.2 Kąt bifurkacji

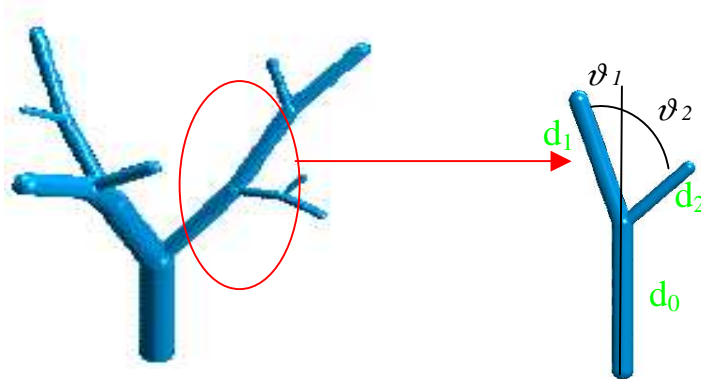
Według hipotezy Murray'a, energia wydatkowana na utrzymanie krążenia jest minimalna, gdy wartości kątów jakie tworzą po podziale naczynia z osią pnia,  $\vartheta_1$  i  $\vartheta_2$  wynoszą odpowiednio[12]:

$$\cos \vartheta_1 = \frac{d_0^4 + d_1^4 - d_2^4}{2(d_0 d_1)^2} \quad (8.3)$$

$$\cos \vartheta_2 = \frac{d_0^4 - d_1^4 + d_2^4}{2(d_0 d_2)^2} \quad (8.4)$$



Kąt  $\vartheta$ , jaki tworzą ze sobą naczynia po podziale ( $\vartheta = \vartheta_1 + \vartheta_2$ ), jest nazywany **kątem bifurkacji**. Zależność ta jest spełniona przy założeniu, iż naczynia po bifurkacji i naczynie macierzyste leżą w jednej płaszczyźnie.



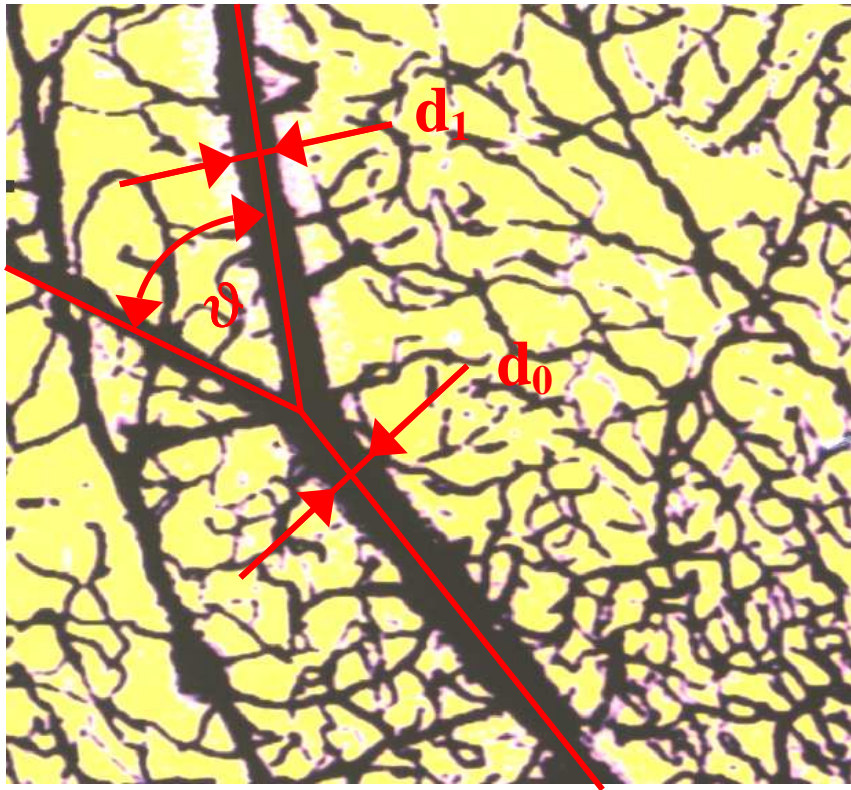
**Rys.8.1** Kąt bifurkacji

W układzie naczyniowym wartość kąta bifurkacji zmienia się w zakresie od  $60^\circ$  do  $80^\circ$ . Dla naczyń kapilarnych jest on na ogół większy i może dochodzić do  $90^\circ$  [11, 12].

Minimalna wartość kąta bifurkacji występuje wówczas, gdy naczynia potomne są jednakowe ( $d_1 = d_2$ ).

### 8.3 Geometria naczyń mózgowych

Wartości współczynnika skalowania naczyń uzyskano z badań własnych, prowadzonych na preparatach naczyń mózgowych, otrzymanych metodą Picwortha. Badanymi naczyniami były drobne tętniczki o rozmiarze rzędu  $[\mu\text{m}]$ . Wybierając odpowiednie zdjęcia, z bezpośrednich obserwacji wyznaczono współczynniki skalowania średnic i długości naczyń oraz parametry kątowe. Otrzymane wyniki weryfikowano poprzez konsultacje z ekspertem oraz porównanie ich z dostępnymi w literaturze danymi eksperymentalnymi.



Rys. 8.2 Zdjęcie preparatu naczyń mózgowych otrzymanych metodą Pickowrtha<sup>5</sup>

Dla testowanych naczyń, zakres zmienności wartości wykładnika potęgowego wahał się od  $x \in (2.5; 2.7)$ . Średnia wartość parametru  $k$ , ze wzoru (8.2) wynosiła  $k \approx 70$ . Stopień asymetrii struktury naczyniowej wahał się od 1:1.1 do 1:1.5. Wartość kąta rozgałęzień wynosiła od  $55^\circ$  do  $70^\circ$ .

Do modelowania drzew naczyniowych zaproponowano wykorzystanie fraktali. Zakres zmienności parametrów skalowania naczyń ustalono zgodny ze zweryfikowanymi danymi obserwowanymi dla naczyń mózgowych.

<sup>5</sup> Zdjęcie otrzymane przez prof. dr hab. Alicję Kędzie z Zakładu Anatomii Prawidłowej AM we Wrocławiu

## 9. ZASTOSOWANIE FRAKTALI DO MODELOWANIA DRZEW NACZYNIOWYCH [19-20, 44]

Złożona struktura układu naczyniowego powoduje, iż trudno ją w prosty sposób opisać przy pomocy tradycyjnej geometrii. Wykorzystanie fraktali umożliwia opis złożonego obiektu geometrycznego, jakim są naczynia krwionośne, przy zastosowaniu stosunkowo niewielkiej ilości parametrów i prostych matematycznych reguł, jak również daje możliwość przewidywania ewolucji układu naczyniowego w czasie. Fraktale odpowiadają nieskończenie wielu poziomom rozgałęzień, co jest dobrym przybliżeniem dla dostatecznie skomplikowanych układów naczyniowych.

Matematyczne konstrukcje fraktali najczęściej wykorzystują zadane rodziny przekształceń do generowania skomplikowanych kształtów geometrycznych. Załóżmy, że  $X$  jest przestrzenią metryczną, a  $f_1 \dots f_m$  rodziną kontrakcji (przekształceń) na  $X$ . Fraktalem nazywamy wówczas zbiór inwariantny  $F$ , spełniający równanie:

$$F = \bigcup_{i=1}^m f_i(F) \quad (9.1)$$

W takim przypadku własności zbioru  $F$ , w tym również miary i wymiary fraktalne, zależą wyłącznie od przekształceń rodziny  $f_1 \dots f_m$ . Jednak tak skonstruowane fraktale rzadko nadają się do opisu kształtów układów spotykanych w przyrodzie.

Modyfikacja metody (9.1) pozwala na wprowadzenie geometrycznych elementów do konstrukcji fraktala, są to tzw. fraktale z punktem kondensacji. Niech  $B$  będzie niepustym podzbiorem zwartym przestrzeni  $X$ . Wówczas fraktalem z punktem kondensacji  $B$  nazywamy zbiór  $F$  spełniający równanie:

$$F = B \cup \bigcup_{i=1}^m f_i(F) \quad (9.2)$$

Fraktale otrzymane metodą (9.2) łatwiej można dopasować do obserwowanych kształtów układów rzeczywistych. Jednak przejście od (9.1) do (9.2) powoduje, iż charakterystyki takie jak miary i wymiary fraktalne istotnie zależą również od wybranego i ustalonego zbioru  $B$ . Przykładem fraktala z punktem kondensacji są drzewa naczyniowe przedstawione na

rysunkach (10.1-10.6). Punktem kondensacji w tym przypadku, jest walec reprezentujący naczynie początkowe.

### 9.1 Właściwości zbiorów fraktalnych

Dany zbiór  $F$ , nazywany fraktalem, należy postrzegać jako zbiór o pewnych właściwościach:

1. Zbiór  $F$  jest często zbiorem samopodobnym.
2. Zbiór  $F$  uzyskujemy przez procedurę powtarzania.
3. Zbiór  $F$  jest zbyt nieregularny, aby mógł być opisywany językiem tradycyjnej geometrii.
4. Zbiór  $F$  może mieć kilka form samopodobieństwa, składają się one wówczas z kilku części podobnych do całości.
5. Zazwyczaj wymiar fraktalny zbioru  $F$  (definiowany na kilka sposobów), jest większy niż wymiar topologiczny tego zbioru i na ogół nie jest liczbą całkowitą.

Fraktale nazywamy, samopodobnymi, jeżeli wszystkie przekształcenia typu  $f_1 \dots f_m$ , są podobieństwami. W przeciwnym wypadku mówimy o zbiorach „podobnych”.

Samopodobne zbiory rzadko występują w rzeczywistych układach, są one jedynie tworamii matematycznymi. Należy również zaznaczyć, iż naczynia są tworamii ograniczonymi, podczas gdy fraktale odnoszą się do nieskończoności. Zastosowanie fraktali do modelowania naczyń krwionośnych odnosi się jedynie do odpowiednich skal długości. Uważa się, że fraktalami są wszystkie struktury geometryczne niewyróżniające określonej skali długości. Intuicyjnie oznacza to, że mały fragment fraktala ma taką samą strukturę jak jego większy fragment.

### 9.2 Teoria miary

Teoria miary zajmuje centralne miejsce w geometrii fraktalnej. Jest ważnym narzędziem matematycznym, jak również może wskazywać na fraktalne cechy obiektu. Miara jest sposobem przypisania liczbowego rozmiaru zbioru, w taki sposób, iż jeżeli zbiór jest podzielony na skończoną lub policzalną ilość elementów, wówczas rozmiar całości jest sumą rozmiarów poszczególnych elementów.

Przez  $\mu$  oznacza się miarę zbioru w przestrzeni  $\mathbb{R}^n$ . Miara ma wartość nieujemną (w szczególności jest równa  $\infty$ ) dla każdego podzbioru przestrzeni  $\mathbb{R}^n$ .

*Własności miary:*

- ✓  $\mu(\emptyset) = 0$  zbiór pusty ma zerową miarę,
- ✓  $\mu(A) \leq \mu(B)$  gdy  $A \subset B$ , większy zbiór ma większą miarę,
- ✓ gdy  $A_1, A_2, \dots$  jest przeliczalnym (lub skończonym) ciągiem zbiorów, wówczas:

$$\mu\left(\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i\right) \leq \sum_{i=1}^{\infty} \mu(A_i) \quad (9.3)$$

Jeżeli zbiór  $A$  jest zbiorem przeliczalnych elementów, które mogą zachodzić na siebie, wówczas suma miary wszystkich podzbiorów, jest nie mniejsza od miary całości. Jeżeli zbiór jest rozłożony na przeliczalną ilość rozłącznych zbiorów, wówczas całkowita miara poszczególnych elementów jest równa mierze całości.

### 9.3 Wymiar fraktalny

Głównym narzędziem do opisu fraktali jest wymiar fraktalny. Wymiar stanowi liczbową charakterystykę stopnia komplikacji obiektu geometrycznego oraz daje informacje o tym, jak dany zbiór wypełnia przestrzeń, w której się znajduje.

*Cechy wymiaru fraktalnego:*

- ✓ Wymiar fraktalny ( $D$ ) jest zawsze większy od wymiaru topologicznego ( $D_T$ ) zbioru  $D \geq D_T$ .
- ✓ Wymiar fraktalny na ogół nie jest liczbą całkowitą.

*Pożądane własności wymiarów fraktalnych:*

- ✓ **Monotoniczność.** Jeżeli  $E \subset F$  wówczas  $\dim_H E \leq \dim_H F$ .
- ✓ **Stabilność.**  $\dim_H (E \cup F) = \max(\dim_H E, \dim_H F)$ .
- ✓ **Stabilność przeliczalna.**  $\dim_H \bigcup_{i=1}^{\infty} (F_i) = \sup_{1 \leq i < \infty} \{\dim_H (F_i)\}$ .
- ✓ **Geometryczna niezmiennosc.**  $\dim_H f(F) = \dim_H F$ . Jeżeli  $f$  jest transformacją na  $R^n$  taką jak translacja, rotacja, podobieństwo lub przekształcenie afiniczne.

- ✓ Niezmiennosć Lipschitza<sup>6</sup>.  $\dim_H f(F) = \dim_H F$ . Jeżeli  $f$  jest transformacją bi-Lipschitza.
- ✓ Dla zbiorów przeliczalnych.  $\dim_H F = 0$ , jeżeli  $F$  jest skończony lub przeliczalny.
- ✓ Dla zbiorów otwartych. Jeżeli  $F \subset \mathbb{R}^n$  jest zbiorem otwartym, wówczas  $\dim_H F = n$ .
- ✓ Rozmaitość gładka.  $\dim_H F = m$ . Jeżeli  $F$  jest  $m$ -wymiarową rozmaitością gładką.

### Wymiar fraktalny zbiorów samopodobnych

Dla zbiorów samopodobnych<sup>7</sup> składających się z  $m$  topologicznych kopii samego siebie, skalowanych ze współczynnikiem  $c$ , wymiar fraktalny  $D$  oblicza się wg wzoru:

$$D = \frac{-\log m}{\log c} \quad (9.4)$$

Dla pozostałych zbiorów wymiar można definiować na wiele sposobów, z których przykładowe opisano poniżej.

#### 9.3.1 Wymiar Hausdorffa

Podstawowym wymiarem do badania fraktali i samopodobieństwa jest wymiar Hausdorffa. Jest to wymiar regularny stowarzyszony z miarą.

##### Miara Hausdorffa

Jeżeli  $U$  jest dowolnym, niepustym podzbiorem  $n$ -wymiarowej przestrzeni  $\mathbb{R}^n$ , wówczas średnica  $U$  jest definiowana jako:

$$|U| = \sup\{|x - y| : x, y \in U\} \quad (9.5)$$

Jeżeli  $\{U_i\}$  są przeliczalnymi lub skończonymi zbiorami, o maksymalnej średnicy  $\delta$ ,  $0 < |U_i| \leq \delta$ , które pokrywają zbiór fraktalny  $F$ , to  $\{U_i\}$  jest  $\delta$ -pokryciem zbioru  $F$ .

$$F \subset \bigcup_{i=1}^{\infty} U_i \quad (9.6)$$

<sup>6</sup>Funkcja  $f : X \rightarrow Y$  jest nazywana funkcją Lipschitza jeżeli  $|f(x) - f(y)| \leq c|x - y|$  gdzie  $(x, y \in X)$  lub funkcją bi-Lipschitza gdy  $c_1|x - y| \leq |f(x) - f(y)| \leq c_2|x - y|$

<sup>7</sup> Dla zbiorów samopodobnych występuje równość w definicji kontrakcji  $|f(x) - f(y)| = c|x - y|$

Jeżeli  $F$  jest podzbiorem przestrzeni  $R^n$  i  $s$  jest dodatnie. To dla dowolnego  $\delta > 0$  definiujemy:

$$H^s(F) = \liminf_{\delta \rightarrow 0} \left\{ \sum_{i=1}^{\infty} |U_i|^s : \{U_i\} \text{ jest } \delta\text{-pokryciem } F \right\} \quad (9.7)$$

Patrząc na wszystkie pokrycia  $F$  przez zbiory o średnicy maksymalnie równej  $\delta$ , szukamy minimalnej sumy  $\sum |U_i|^s$ , a wynik  $H^s(F)$  nazywamy  $s$ -wymiarową miarą Hausdorffa zbioru  $F$ .

### **Wymiar Hausdorffa**

Wymiar zdefiniowany na podstawie miary Hausdorffa, jest równy krytycznej wartości  $s$ , dla której następuje skok miary od  $\infty$  do  $0$  i zapisywana jest w postaci  $\dim_H F$ .

$$\dim_H F = \inf\{s : H^s(F) = 0\} = \sup\{s : H^s(F) = \infty\} \quad (9.8)$$

tak więc:

$$H^s(F) = \infty \text{ dla } s < \dim_H F \quad (9.9)$$

$$H^s(F) = 0 \text{ dla } s > \dim_H F \quad (9.10)$$

Własności wymiaru Hausdorffa:

- ✓ Jeżeli  $F \subset R^n$  jest zbiorem otwartym, wówczas  $\dim_H F = n$ .
- ✓ Jeżeli  $F$  jest gładką,  $m$ -wymiarową powierzchnią w  $R^n$  wówczas  $\dim_H F = m$ .
- ✓ Jeżeli  $E \subset F$  wówczas  $\dim_H E \leq \dim_H F$  i  $H^s(E) \leq H^s(F)$  dla każdego  $s$ .
- ✓ Jeżeli  $F_1, F_2, \dots$  są przeliczalną rodziną zbiorów wówczas:

$$\dim_H \bigcup_{i=1}^{\infty} (F_i) = \sup_{1 \leq i < \infty} \{\dim_H (F_i)\} \quad (9.11)$$

- ✓ Jeżeli  $F$  jest zbiorem przeliczalnym wówczas  $\dim_H F = 0$ . Jeżeli  $F$  jest pojedynczym punktem  $H^0(F_i) = 1$ , a  $\dim_H F_i = 0$ .
- ✓ Jeżeli  $f$  jest transformacją bi-Lipschitz'a na zbiorze  $F$ , wówczas:

$$\dim_H f(F) = \dim_H (F) \quad (9.12)$$

### 9.3.2 Wymiar pudełkowy (box-counting)

Podstawą intuicyjną wymiaru pudełkowego jest pomiar w skali  $\delta$ . Dla każdego  $\delta$  mierzymy zbiór  $F$  w taki sposób, iż ignorujemy nieregularności tego zbioru o rozmiarze mniejszym niż  $\delta$ , a następnie obserwujemy jak zmienia się pomiar przy  $\delta \rightarrow 0$ .

Dla danego niepustego, ograniczonego zbioru fraktalnego  $F$  znajdującego się w przestrzeni  $R^n$ ,  $N_\delta(F)$  jest najmniejszą liczbą zbiorów, o maksymalnej średnicy równej  $\delta$ , które są w stanie pokryć  $F$ . Dolny i górny wymiar pudełkowy zbioru  $F$  jest definiowany jako:

$$\underline{\dim}_B F = \liminf_{\delta \rightarrow 0} \frac{\log N_\delta(F)}{-\log \delta} \quad (9.13)$$

$$\overline{\dim}_B F = \limsup_{\delta \rightarrow 0} \frac{\log N_\delta(F)}{-\log \delta} \quad (9.14)$$



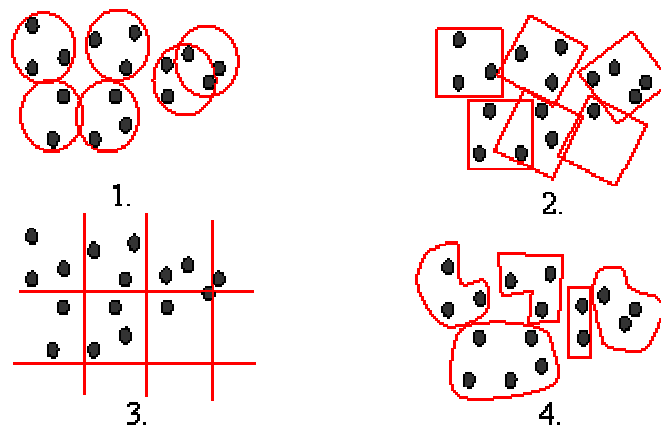
Jeżeli wymiary te są równe definiujemy wymiar pudełkowy zbioru  $F$  :

$$\dim_B F = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\log N_\delta(F)}{-\log \delta} \quad (9.15)$$

Gdy  $\delta \rightarrow 0$ , tym samym wzrasta  $N_\delta(F)$ , a wymiar odzwierciedla jak szybko zmienia się poziom komplikacji wraz z rozmiarem  $\delta$ .

Istnieje kilka równoważnych definicji wymiaru pudełkowego, które mogą być używane zamiennie. Pokrycie mierzonego zbioru  $F$  można być realizowane, gdy  $N_\delta \rightarrow 0$  jest:

1. najmniejszą liczbą domkniętych kul o promieniu co najwyżej  $\delta$  pokrywających  $F$ ,
2. najmniejszą liczbą kostek o boku  $\delta$  pokrywających  $F$ ,
3. najmniejszą liczbą kratek o boku  $\delta$  przecinających  $F$  (nałożenie siatki),
4. najmniejszą liczbą zbiorów o średnicy co najwyżej  $\delta$  pokrywających  $F$ .



**Rys.9.1** Interpretacja graficzna możliwych pokryć zbioru fraktalnego

### 9.3.3 Wymiar Minkowskiego

Równoważną definicją wymiaru pudełkowego jest tzw. wymiar Minkowskiego. Formalna konstrukcja wykorzystuje  $\delta$ -rozmycie zbioru.  $\delta$ -rozmyciem zbioru  $F$ , nazywamy zbiór punktów znajdujący się w odległości  $\delta$  od  $F$ .

$$F_\delta = \{x \in R^n : y \in F, |x - y| \leq \delta\} \quad (9.16)$$

Jeżeli  $F$  to pojedynczy punkt w przestrzeni  $R^3$ , wówczas  $F_\delta$  jest kulą o objętości  $vol(F_\delta) = \frac{4}{3}\pi\delta^3$ , jeżeli  $F$  jest prostą o długości  $l$ , wówczas  $F_\delta$  jest walcem o objętości  $vol(F_\delta) \approx \pi\delta^2 l$ , dla  $F$  będącego płaszczyzną o powierzchni  $p$ ,  $vol(F_\delta) \approx 2p\delta$ . W każdym przypadku wykładnik potęgowy  $s$  informuje o wymiarze.

$$vol(F_\delta) \approx c\delta^{3-s} \quad (9.17)$$

Idea ta została rozciągnięta na wymiary fraktalne. Jeżeli  $F$  jest podzbiorem przestrzeni  $R^n$  i dla pewnego  $s$ ,  $\frac{vol^n(F_\delta)}{\delta^{n-s}}$  dąży do dodatniej skończonej granicy przy  $\delta \rightarrow 0$ , wówczas zbiór  $F$  możemy traktować jako  $s$ -wymiarowy:

$$\dim_B F = n - \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\log vol^n(F_\delta)}{\log \delta} = s \quad (9.18)$$

gdzie  $F_\delta$  jest  $\delta$ -rozmyciem zbioru  $F$ .

Jeżeli powyższa granica istnieje, to  $\dim_B F$  jest wymiarem Minkowskiego zbioru  $F$ . Istnieją zbiory, dla których powyższa granica nie istnieje.

*Własności wymiaru pudełkowego:*

- ✓  $m$ -wymiarowa rozmaitość gładka w przestrzeni  $R^n$  ma wymiar  $\dim_B F = m$ .
- ✓ Zarówno  $\underline{\dim}_B$  jak i  $\overline{\dim}_B$  są monotoniczne.
- ✓  $\overline{\dim}_B$  jest skończenie stabilny tj.  $\overline{\dim}_B(E \cup F) = \max\{\overline{\dim}_B E, \overline{\dim}_B F\}$ , podczas gdy  $\underline{\dim}_B$  nie jest.
- ✓ Zarówno  $\underline{\dim}_B$  jak i  $\overline{\dim}_B$  są niezmiennicze wobec transformacji Lipschitza.

#### 9.4 Porównanie własności wymiarów

1.  $\dim_H F \leq \dim_B F$ . Wymiar Hausdorffa i pudełkowy mogą być i są równe dla wielu, ale raczej regularnych zbiorów.
2. Dla wymiaru Hausdorffa średnica zbiorów pokrywających zadany zbiór  $F$  jest ograniczona  $0 < |U_i| \leq \delta$ , podczas gdy dla wymiaru pudełkowego zbiory pokrywające zbiór  $F$ , mają jednakową średnicę równą  $\delta$ .
3. Wymiar Hausdorffa może być stosowany dla dowolnego zbioru, jednak w wielu przypadkach jest trudny do obliczenia.

## 10. FRAKTALNY MODEL DRZEWA NACZYNIOWEGO

Idea konstrukcji fraktalnych drzew naczyniowych zakłada krokowy wzrost modelu. Na każdym etapie rekurencji, z każdego naczynia macierzystego na poziomie ( $m$ ) powstają dwa naczynia potomne należące do poziomu ( $m+1$ ). Proces skalowania naczyń przebiega zgodnie ze wzorami (8.1), (8.2), (8.3), (8.4).

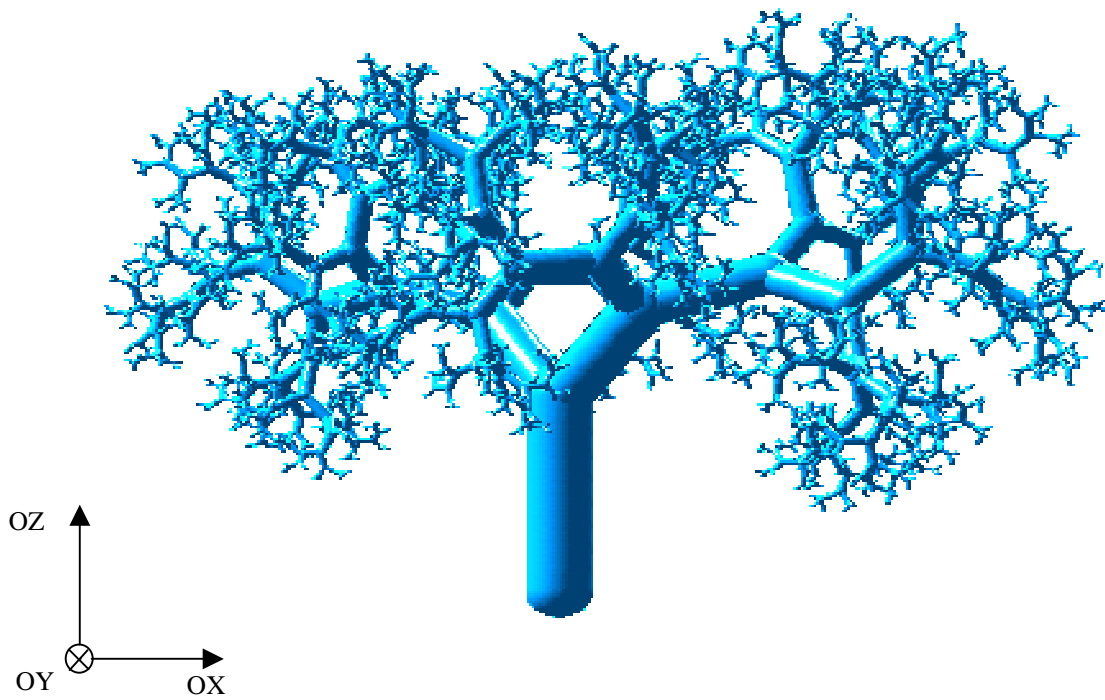
Dla każdego z fraktalnych drzew naczyniowych wartość wykładnika potęgowego ustalono jako stałą, na każdym etapie rekurencji  $x \in \{2.5; 2.7; 3.0\}$ . Modelowane, fraktalne drzewa naczyniowe umownie podzielono na symetryczne i asymetryczne, przyjmując różne stopnie asymetrii  $a \in \{1:1.0; 1:1.2; 1:1.5; 1:1.7\}$ . Wartości  $x$  i  $a$  ustalone zgodnie z danymi dla układów rzeczywistych.

W każdym kroku rekurencji naczyniom potomnym losowo przypisywano kąty bifurkacji. W programie tworzącym drzewa naczyniowe wygenerowano ciąg pseudolosowy, który definiował znaki (dodatni lub ujemny) dla kątów  $\vartheta_1$  i  $\vartheta_2$  na danym poziomie bifurkacji.

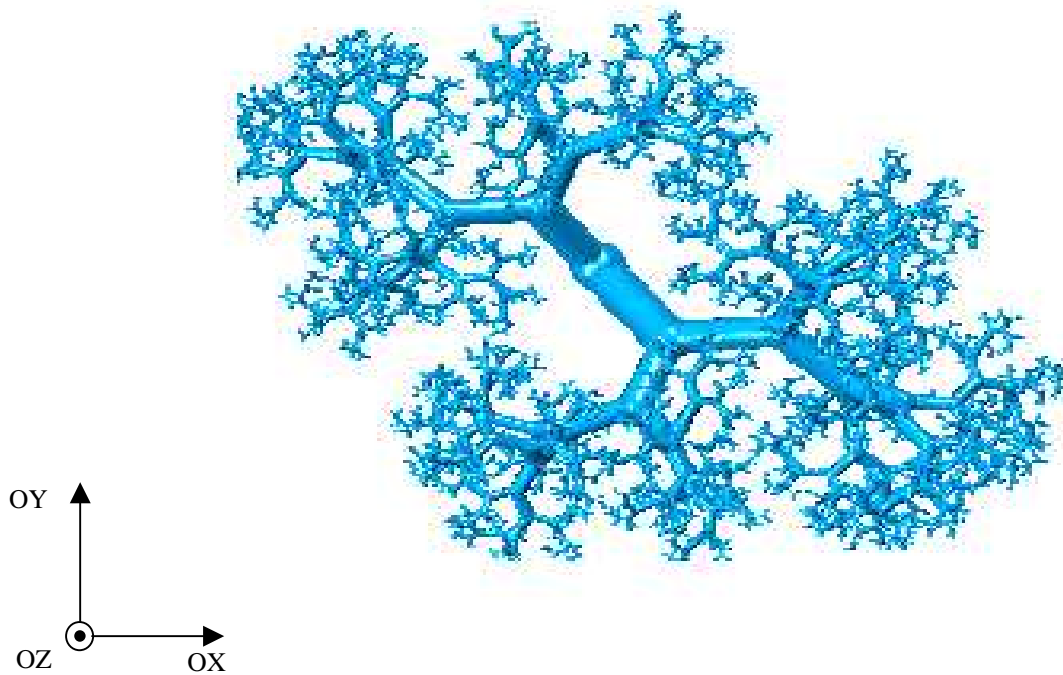
Parametry geometryczne naczyń dobrano tak, aby odpowiadały rozmiarom małych arterii. Jako punkt startowy obrano segment naczyniowy o średnicy  $400 \mu\text{m}$ . Proces konstrukcji fraktalnego drzewa naczyniowego trwał do momentu osiągnięcia przez naczynie końcowe średnicy  $d \leq 20 \mu\text{m}$ . Wartości poniżej dolnej granicy  $20 \mu\text{m}$  reprezentują sieć kapilarną. Modelowanie naczyń na tym poziomie wymaga odmiennego podejścia, ze względu na obecność licznych anastomoz, połączeń poprzecznych naczyń. Również klasyczne modele hemodynamiczne są nieadekwatne do przeprowadzania analizy przepływu na tym poziomie, ze względu na porównywalny wymiar krwinek i średnicy naczyń.

Ustalenie stałej wartości wykładnika potęgowego i stopnia asymetrii na każdym etapie rekurencji fraktalnego drzewa naczyniowego, umożliwi porównanie wpływu parametrów skalowania naczyń na charakterystykę geometryczną i przepływ. Dodatkowe zmiany na jakimkolwiek etapie rekurencji wpływałyby na końcową strukturę geometryczną i nie dałyby możliwości porównania wpływu parametrów skalowania na właściwości układu naczyniowego.

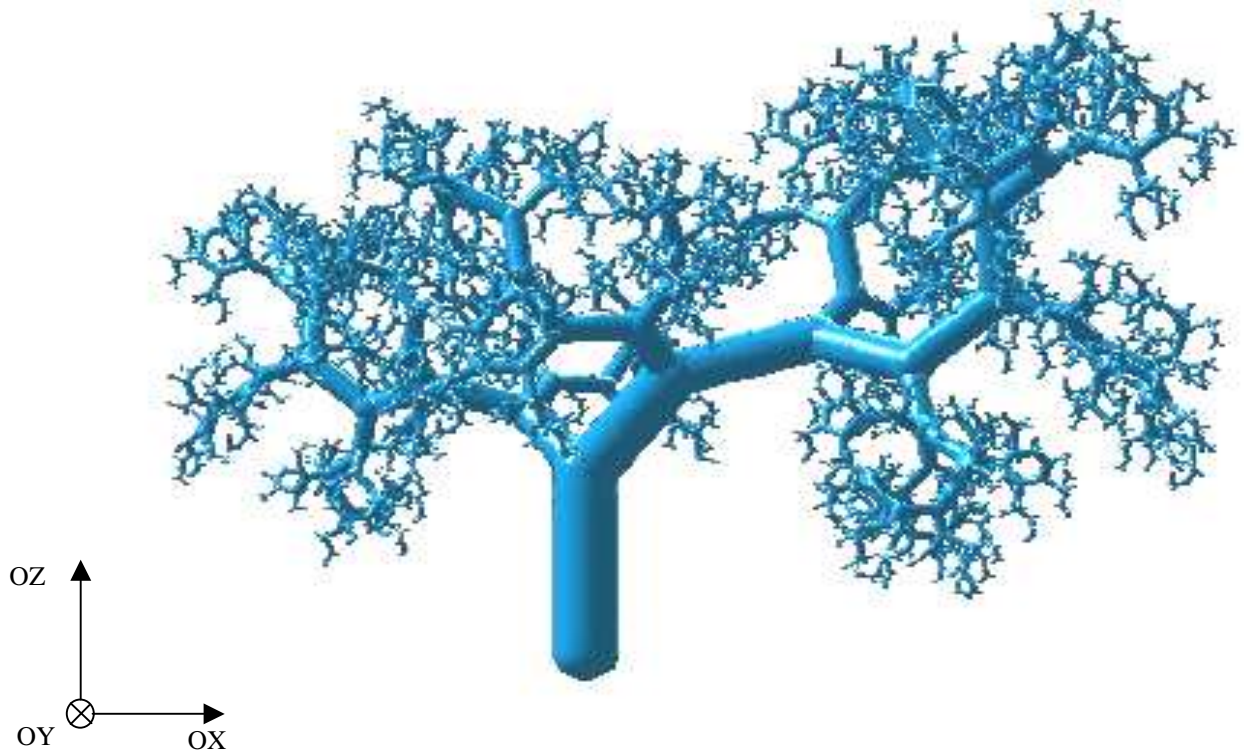
Poniżej przedstawiono geometryczną reprezentację fraktalnych struktur drzewiastych w oparciu o opracowane dedykowane narzędzie symulacyjne zrealizowane w środowisku Matlab.



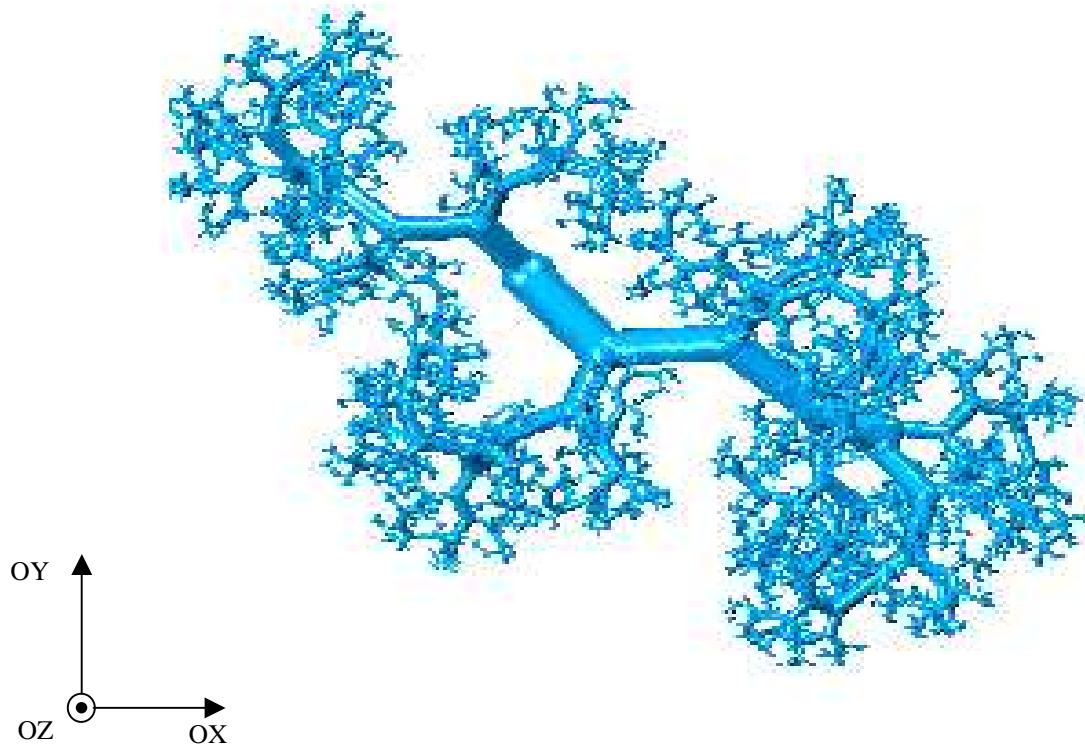
**Rys.10.1** Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.2, wykładnik potęgowy  $x=2.7$ , ilość poziomów bifurkacji  $m=17$



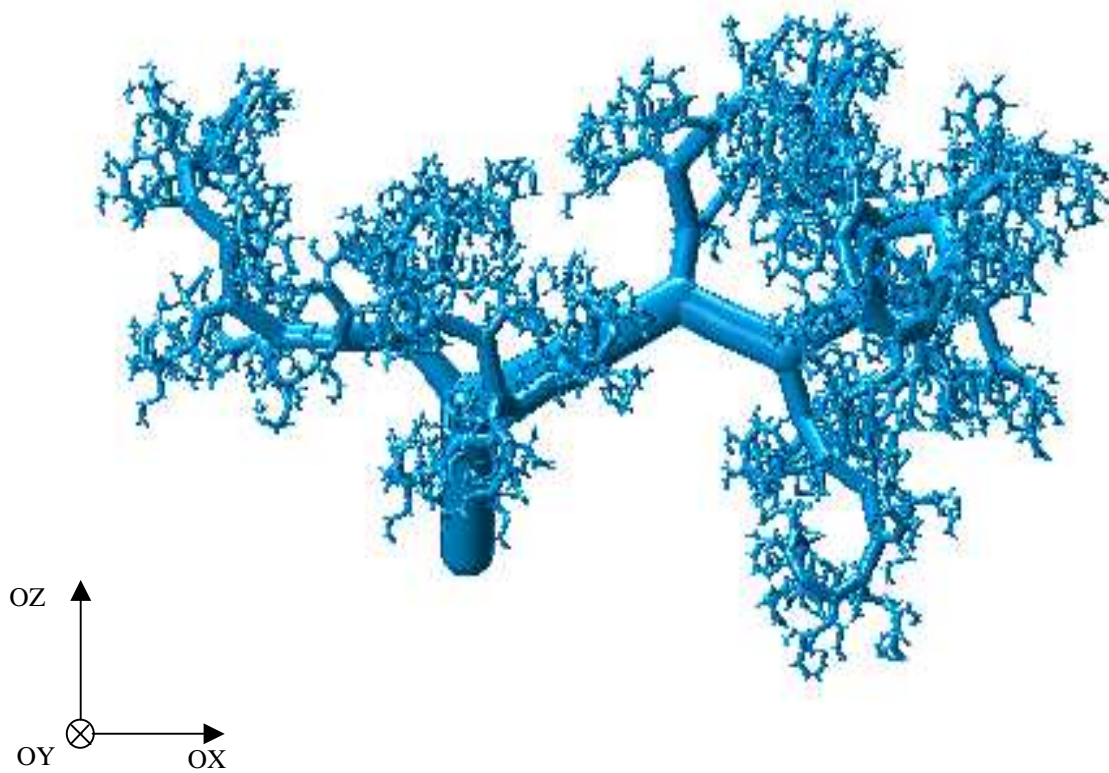
**Rys.10.2** Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.2, wykładnik potęgowy  $x=2.7$ , ilość poziomów bifurkacji  $m=17$ . Widok z góry.



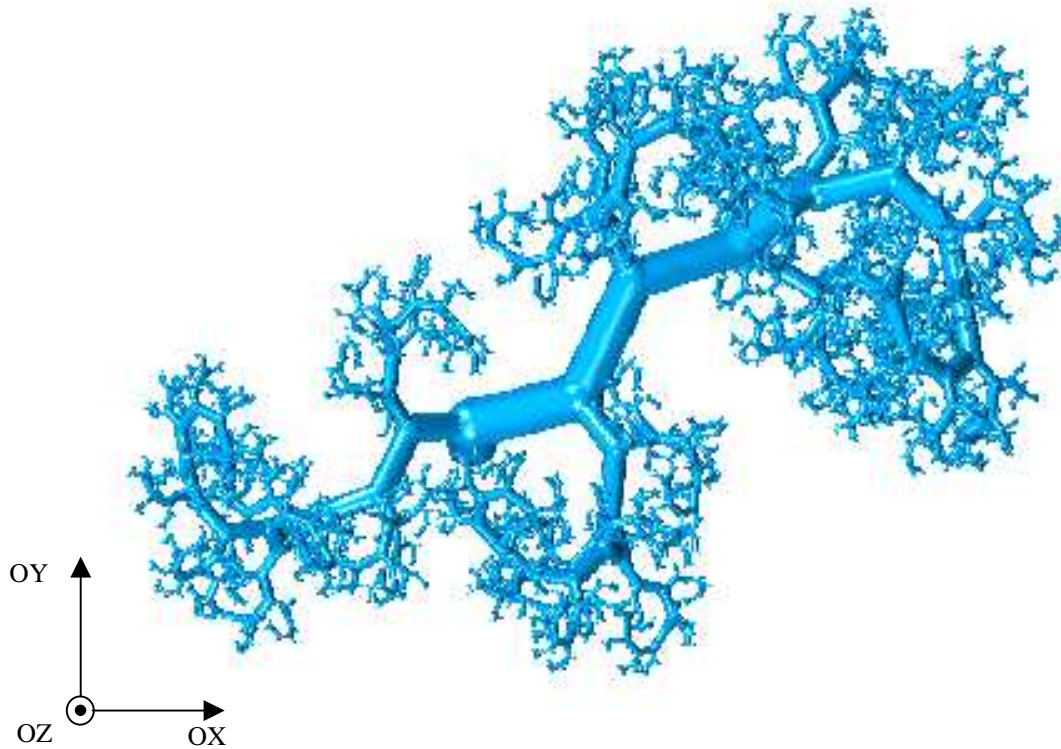
**Rys.10.3** Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.5, wykładnik potęgowy  $x=2.7$ ,  
ilość poziomów bifurkacji  $m=29$



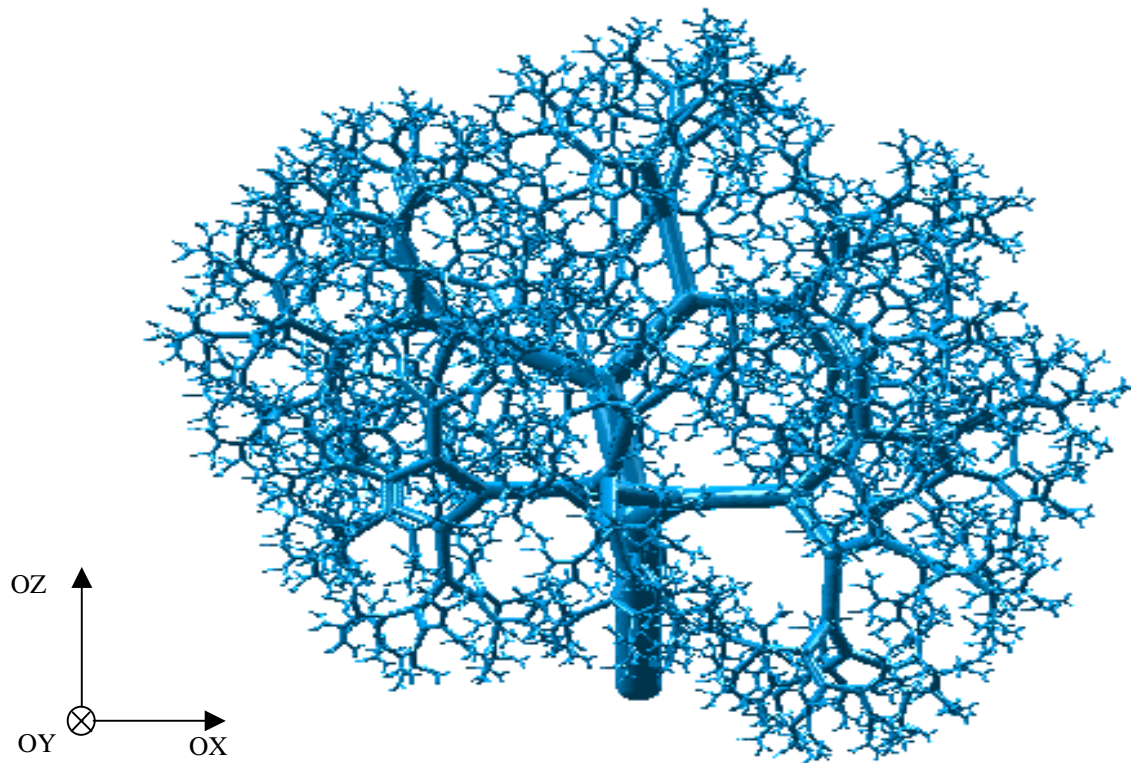
**Rys.10.4** Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.5, wykładnik potęgowy  $x=2.7$ ,  
ilość poziomów bifurkacji  $m=29$ . Widok z góry.



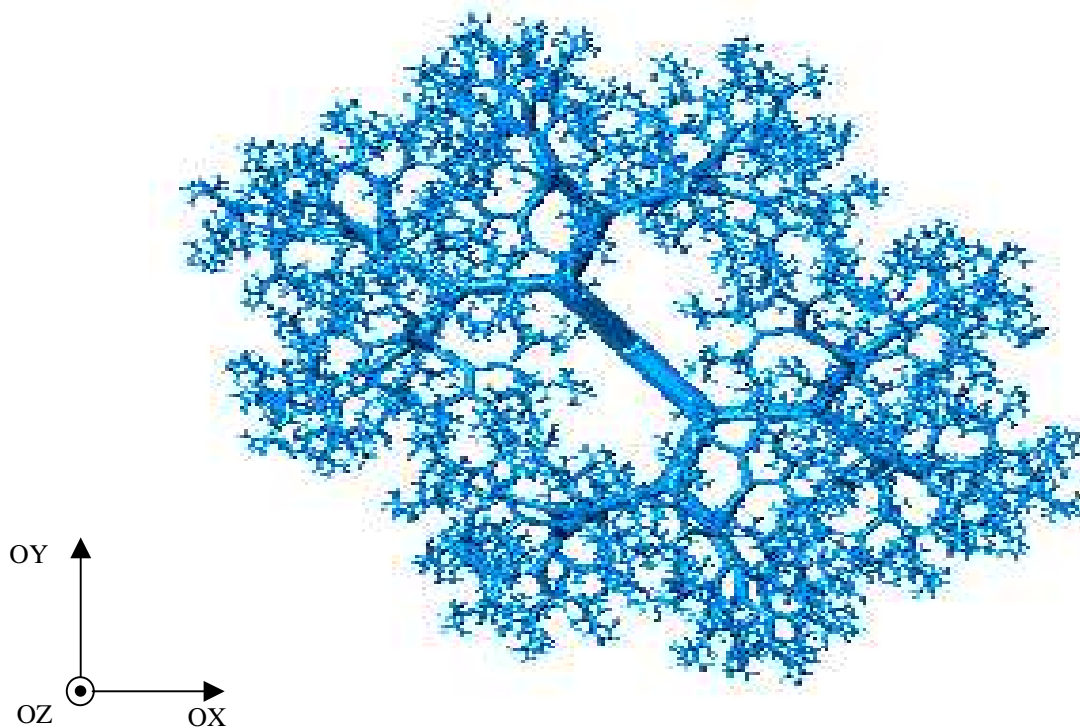
**Rys.10.5** Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.7, wykładnik potęgowy  $x=2.7$ , ilość poziomów bifurkacji  $m=38$



**Rys.10.6** Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.7, wykładnik potęgowy  $x=2.7$ , ilość poziomów bifurkacji  $m=38$ . Widok z góry.



**Rys.10.7** Trójwymiarowe, symetryczne fraktalne drzewo naczyniowe. Wykładnik potęgowy  $x=2.7$ , ilość poziomów bifurkacji  $m=12$



**Rys.10.8** Trójwymiarowe, symetryczne fraktalne drzewo naczyniowe. Wykładnik potęgowy  $x=2.7$ , ilość poziomów bifurkacji  $m=12$ . Widok z góry



Na przedstawionych rysunkach średnice naczyń powiększono 10-krotnie w celu lepszej wizualizacji graficznej.

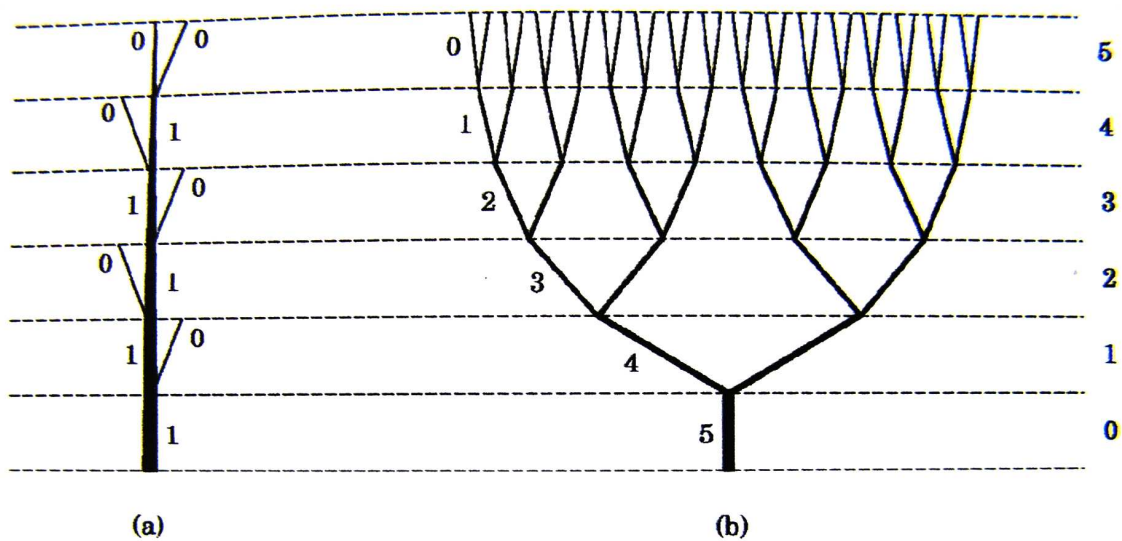
Stworzone modele są znacznie bardziej regularne niż rzeczywiste struktury naczyniowe. W układach rzeczywistych spotykamy pewne zaburzenia losowe, które jednak nie powinny mieć znaczącego wpływu na charakterystykę fraktalną przedstawionych struktur.

Na rysunkach przedstawiających asymetryczne struktury naczyniowe widoczne są wyróżniające się długie naczynia, tzw. węże naczyniowe, przechodzące przez kilka poziomów bifurkacji. Wyodrębnianie długich naczyń z fraktalnych modeli jest możliwe dzięki zastosowaniu klasyfikacji naczyń według hipotezy Strahlera.

## 11. KLASYFIKACJA NACZYŃ WEDŁUG HIPOTEZY STRAHLERA

Klasyfikacja naczyń według hipotezy Strahler'a wywodzi się z geometrycznej klasyfikacji rzek i ich dopływów, ale może też być z powodzeniem stosowana do układu krążenia [74]. Należy jednak zaznaczyć, iż kierunek przepływu krwi przez naczynia jest odmienny, niż przepływu wody w rzekach. Natomiast miejsca bifurkacji naczyń odpowiadają miejscom połączeń dopływów rzek.

Podczas modelowania drzew naczyń pewne naczynia, mimo iż pojawiają się na różnych poziomach bifurkacji, mogą być w przybliżeniu traktowane jako pojedyncze długie naczynie [74]. Naczynia końcowe (odpowiednik źródła dla rzek) mają przyporządkowany rząd Strahlera  $\Lambda_{str} = 0$ . Podążając w kierunku korzenia ustalany jest rząd Strahlera  $\Lambda_{str}$  dla naczyń macierzystych. Jeżeli dwa stykające się w węźle naczynia potomne mają taki sam przyporządkowany rząd np. (0, 0), naczynie macierzyste otrzymuje rząd o jeden większy (1). W przypadku, gdy dwa naczynia schodzące się w węźle są różnego rzędu (np.:0,1), naczynie macierzyste otrzymuje zawsze większy z nich w tym przypadku (1) (rys.11.1).



Rys 11.1 Klasyfikacja naczyń według hipotezy Strahlera (a) asymetryczne drzewo, (b) symetryczne drzewo [60]

W przeciwieństwie do liczby poziomów bifurkacji, rząd Strahlera jest zawsze najniższy dla naczyń końcowych, a najwyższy dla naczynia początkowego. W idealnie symetrycznym drzewie naczyniowym (rys 11.1 (b)), rząd Strahlera jest równy ilości poziomów bifurkacji.

O rzędzie Strahlera danego drzewa naczyniowego decyduje zarówno stopień asymetrii  $a$ , jak i wartości wykładnika potęgowego  $x$ .

**Tabela 11.1.** Rząd Strahlera dla poszczególnych zamodelowanych fraktalnych drzew naczyniowych

Wykładnik $x$ Stopień asymetrii $a$	<b>2.5</b>	<b>2.7</b>	<b>3.0</b>
<b>1.0</b>	11	12	13
<b>1.2</b>	8	9	9
<b>1.5</b>	6	6	7
<b>1.7</b>	5	5	6

**Tabela 11.2.** Ilość poziomów bifurkacji dla poszczególnych zamodelowanych fraktalnych drzew naczyniowych

Wykładnik $x$ Stopień asymetrii $a$	<b>2.5</b>	<b>2.7</b>	<b>3.0</b>
<b>1.0</b>	11	12	13
<b>1.2</b>	16	17	20
<b>1.5</b>	25	29	35
<b>1.7</b>	32	38	49

Klasyfikacja naczyń według hipotezy Strahlera umożliwia określenie liczby naczyń, przez które przepływa krew podążając w kierunku od pnia do naczyń końcowych. Im wyższy stopień asymetrii i niższa wartość wykładnika potęgowego tym mniej naczyń pośredniczących.

## 12. WPŁYW GEOMETRII NA ROZKŁAD PRZESTRZENNY NACZYŃ

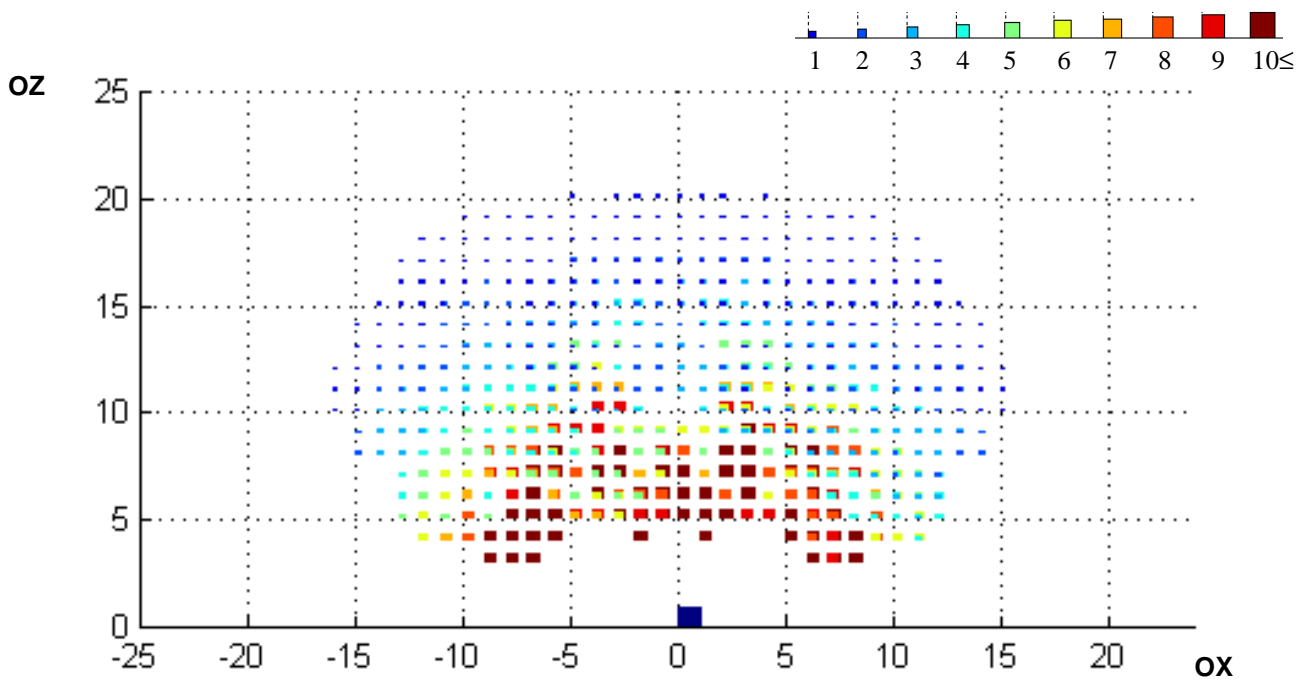
Z uwagi na wnioski wynikające z analizy rzędu Strahlera i reprezentacji graficznej struktury drzewiastej, wydaje się, iż zależnie od stopnia asymetrii, drzewa naczyniowe wykazują predyspozycje do transportu krwi na dalsze odległości.

### 12.1 Rozkład przestrzenny naczyń końcowych

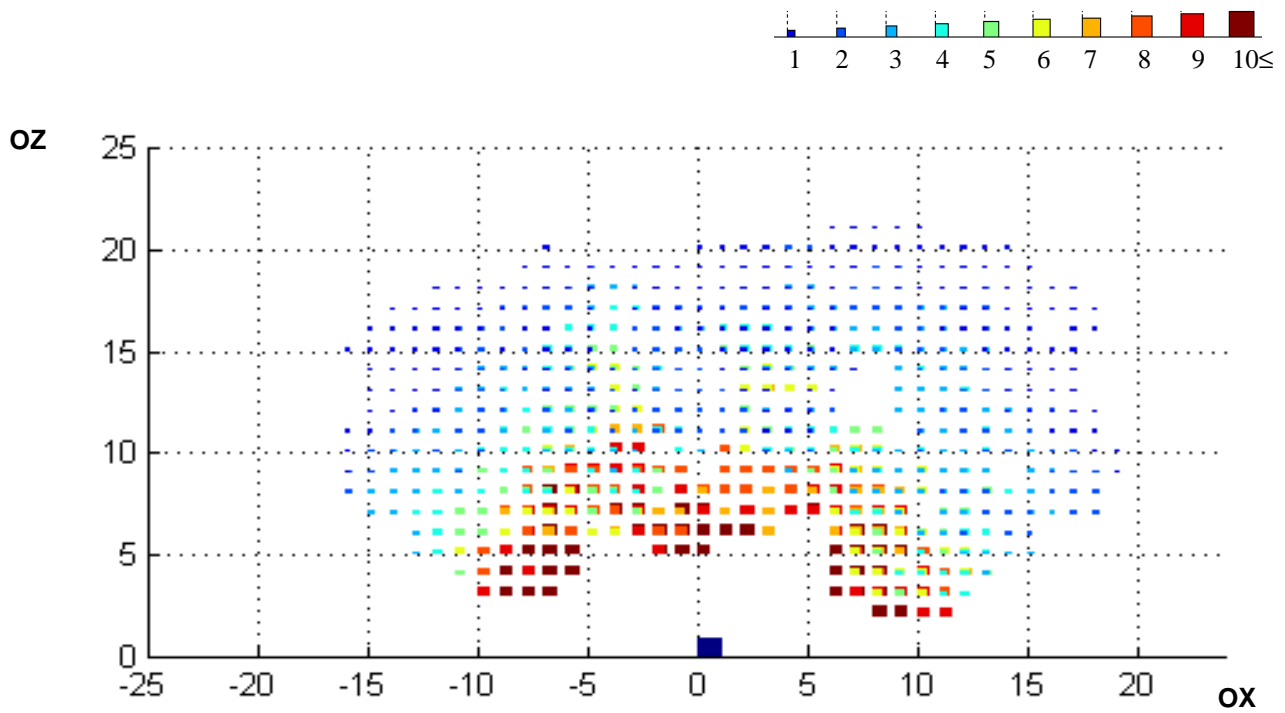
W celu sprawdzenia właściwości transportowych poszczególnych fraktalnych drzew naczyniowych, testowano wpływ symetrii układu na rozkład przestrzenny naczyń. Z uwagi na proces transportu, który zachodzi przez najcieńsze naczynia, istotna jest analiza wpływu geometrii fraktalnego drzewa naczyniowego, na rozkład przestrzenny naczyń końcowych. W tym celu przestrzeń zajmowaną przez fraktalne drzewa naczyniowe podzielono na jednakowe sześciany o rozmiarze 3.2 x 3.2 x 3.2 mm i sprawdzano liczbę zawartych w sześcianie naczyń końcowych. Ustalona wielkość sześcianu najlepiej obrazowała niejednorodności wynikające z określonej geometrii drzewa naczyniowego. Zbyt małe sześciany nie zawierałyby wystarczającej ilości naczyń końcowych, po to aby można było pokazać omawiane niejednorodności.

Przedstawione rysunki (12.1–12.4) są rzutem (równoległym, prostokątnym, na płaszczyznę OXZ,  $OY=25$ ) przedstawiającym rozkład naczyń końcowych w przestrzeni trójwymiarowej. Jednostki na osiach OX, OZ są bezwymiarowe i odpowiadają numerom sześcianów, na jakie została podzielona przestrzeń. Zarówno kolor jak i wielkość sześcianu odpowiadają liczbie naczyń końcowych.

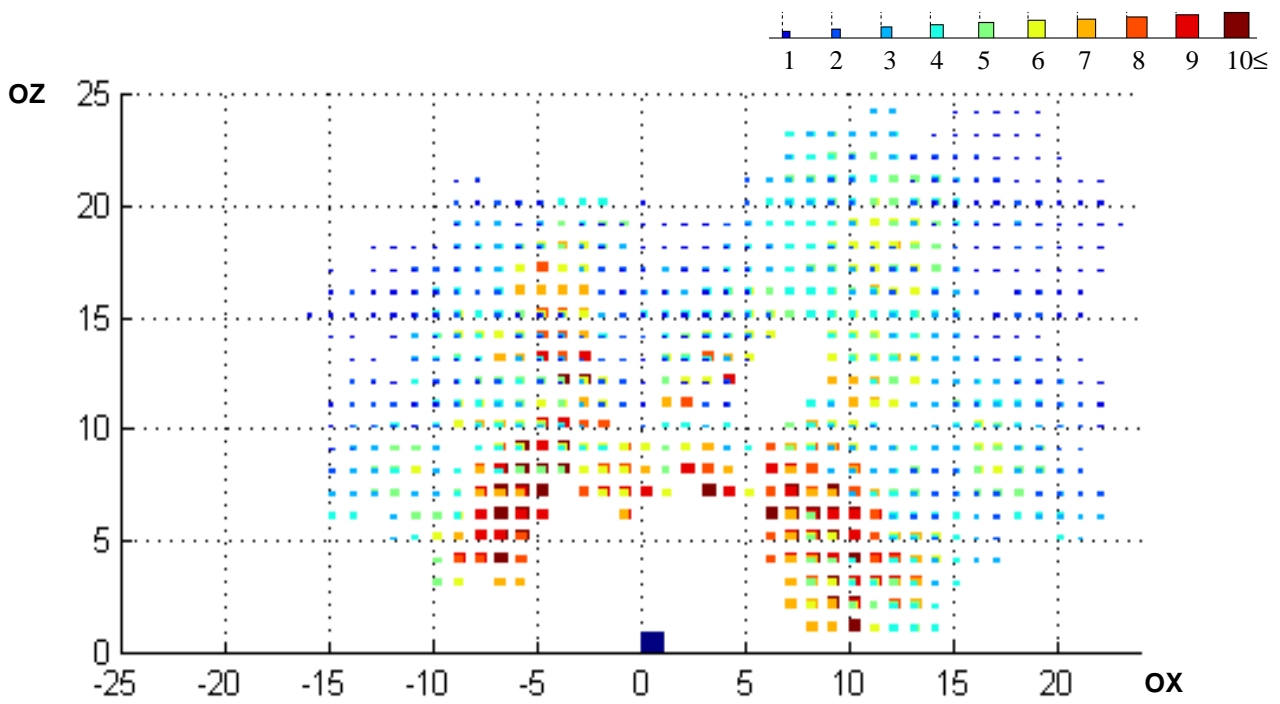
Punkt startowy, naczynie początkowe zaznaczono jako duży granatowy sześcian. Dodatni kierunek naczynia początkowego jest zgodny z kierunkiem osi OZ.



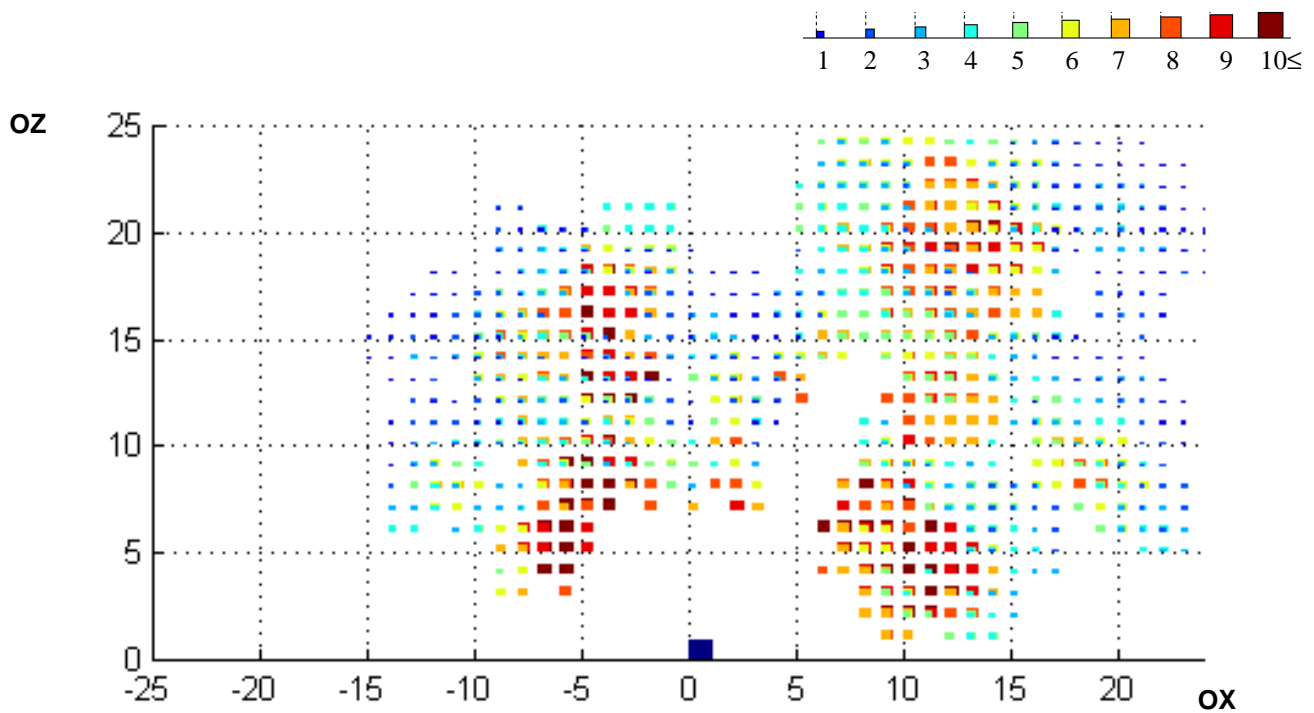
Rys.12.1. Przestrzenny rozkład naczyń końcowych. Symetryczne drzewo naczyniowe. Widok boczny.



Rys.12.2 Przestrzenny rozkład naczyń końcowych. Asymetryczne drzewo naczyniowe, stopień asymetrii 1:1.2, wykładnik potęgowy  $x= 2.7$ . Widok boczny.



**Rys.12.3** Przestrzenny rozkład naczyń końcowych. Asymetryczne drzewo naczyniowe, stopień asymetrii 1:1.5, wykładnik potęgowy  $x = 2.7$ . Widok boczny.



**Rys.12.4** Przestrzenny rozkład naczyń końcowych. Asymetryczne drzewo naczyniowe, stopień asymetrii 1:1.7, wykładnik potęgowy  $x = 2.7$ . Widok boczny.

Symetria układu naczyniowego jest najważniejszym parametrem wpływającym na wypełnienie przestrzeni i wielkość obszaru zajmowanego przez dane drzewo naczyniowe. Wprowadzenie asymetrii powoduje, iż struktura naczyniowa zajmuje większy obszar, jednak pojawiają się niejednorodności w wypełnieniu przestrzeni. Dla asymetrycznych drzew naczyniowych obserwowane są dominujące kierunki wzrostu, co zapewnia lepsze przystosowanie struktury naczyniowej do transportu krwi na duże odległości. Dążenie naczyń do formowania się w grupy, świadczy o przejściowym charakterze asymetrycznych drzew naczyniowych. Symetryczne drzewa rozszerzają się wprawdzie na mniejsze obszar, za to jednocześnie wypełniają przestrzeń, w której się znajdują, zapewniając dotarcie substancji odżywczych do każdej komórki organizmu. Niejednorodności na tym poziomie powodowałyby braki w odżywieniu tkanek i w konsekwencji ich śmierć.

## 12.2 Rozrzut rozkładu naczyń końcowych

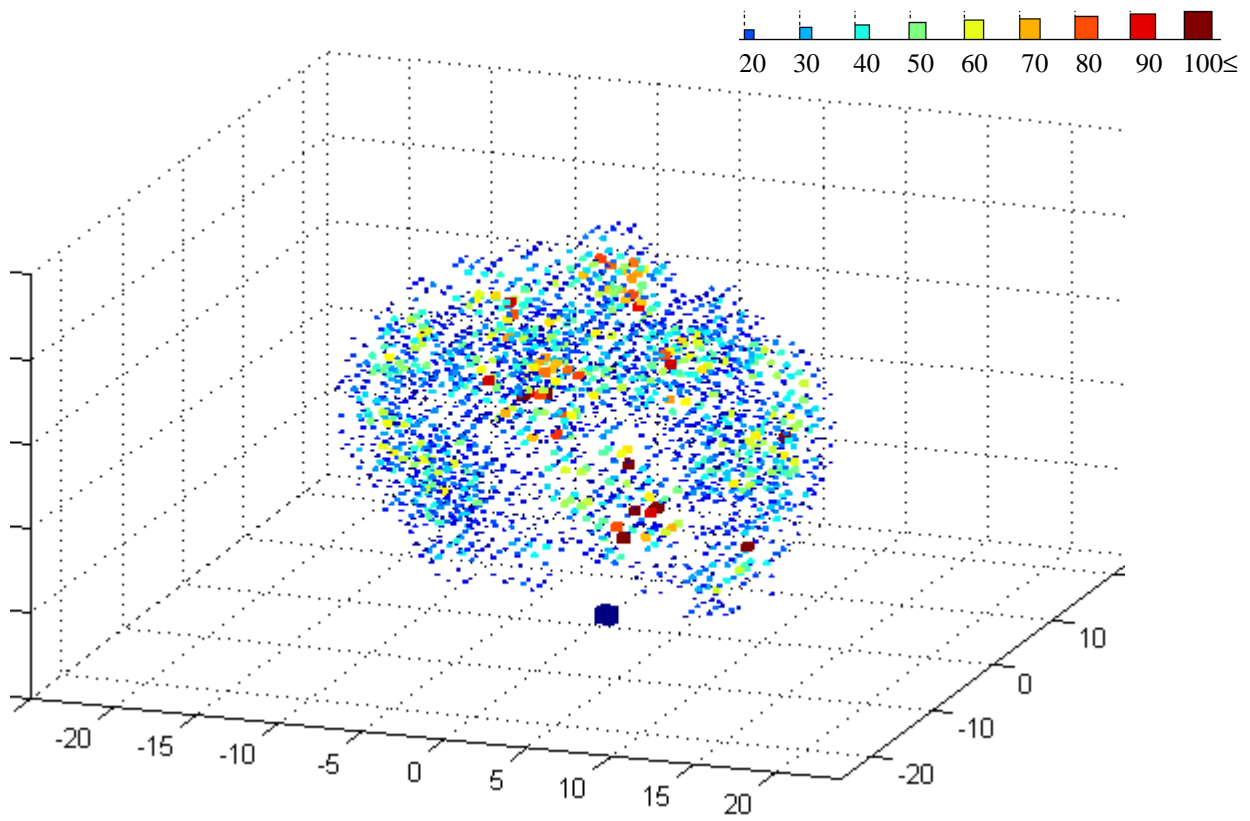
Jednorodność rozkładu naczyń końcowych wspomniana była w powyższym punkcie jedynie jako obserwacja. Jednakże ta cecha struktur naczyniowych jest na tyle istotna, iż wymaga bardziej analitycznego podejścia.

Zaproponowana wielkość rozrzutu reprezentuje średnią różnicę kwadratową pomiędzy naczyniami końcowymi w przyległych 26 sześciianach. Dla dowolnego sześcianu w układzie współrzędnych  $(x_0, y_0, z_0)$ , rozrzut  $g$  jest definiowany jako:

$$g_{x_0, y_0, z_0} = \sum_{x=x_0-1}^{x_0+1} \sum_{y=y_0-1}^{y_0+1} \sum_{z=z_0-1}^{z_0+1} (u_{x_0, y_0, z_0} - u_{x, y, z})^2 / 26 \quad (12.1)$$

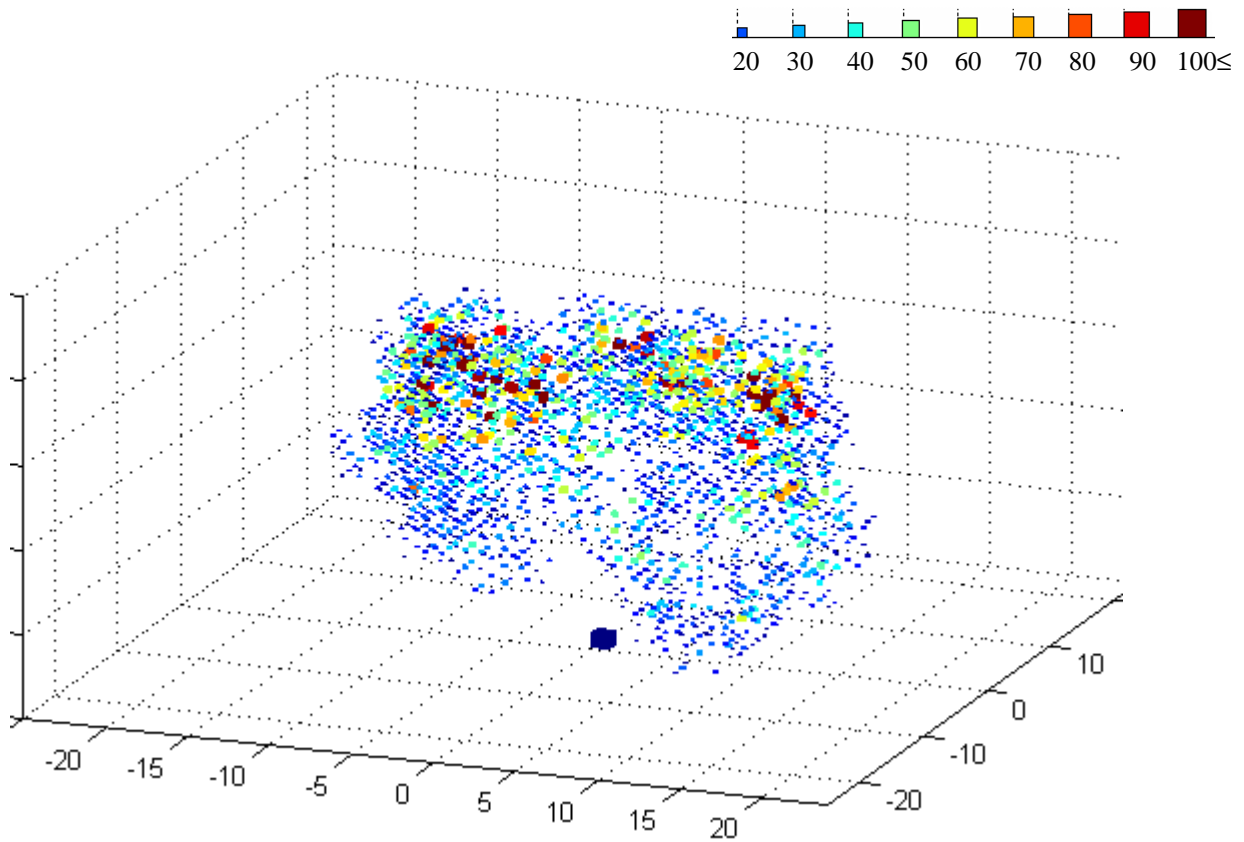
$u_{x, y, z}$  reprezentuje liczbę naczyń końcowych w sześcianie o współrzędnych  $(x, y, z)$ .

Przedstawione rysunki obrazują rozrzut rozkładu naczyń końcowych. W celu lepszej wizualizacji, przedstawione zostały jedynie sześciiany z wartością odchylenia większą niż 20 ( $g > 20$ ).



**Rys.12.5** Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla symetrycznego drzewa naczyniowego.

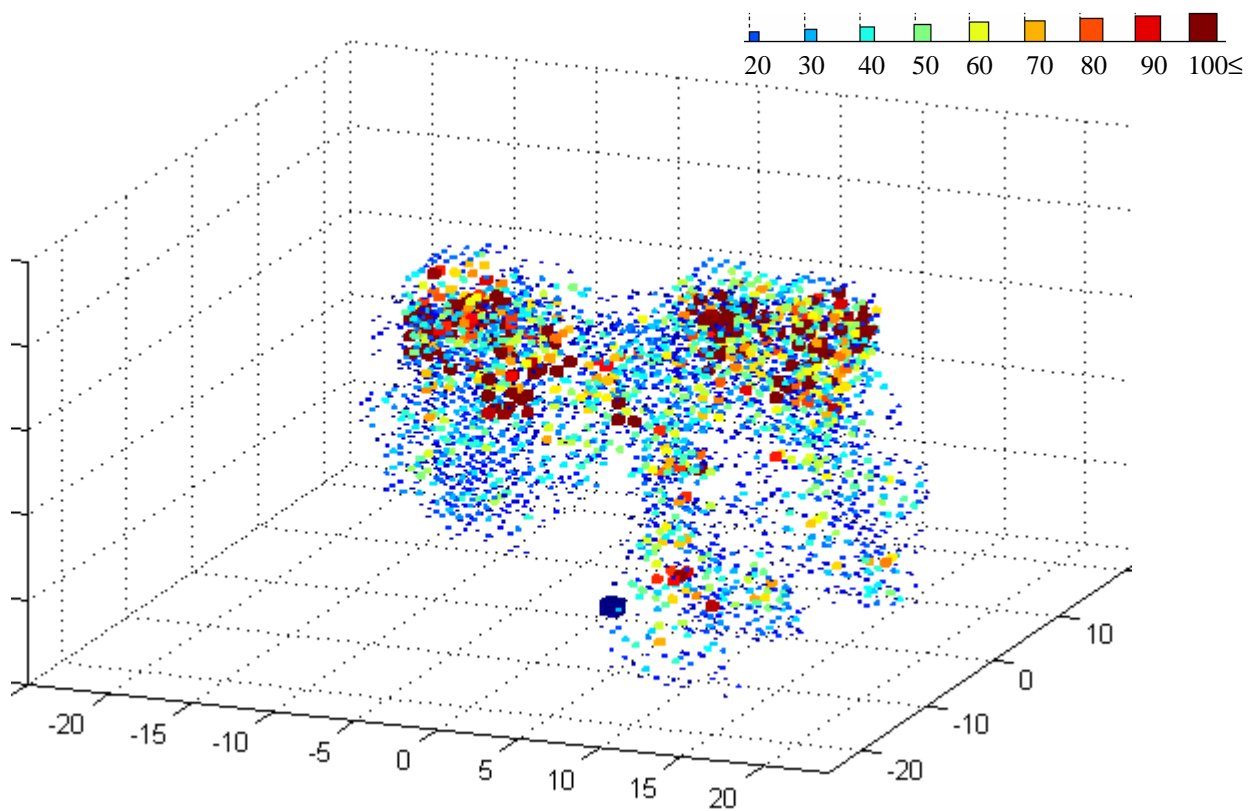
Wykładnik potęgowy  $x = 2.7$ .



**Rys.12.6** Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla asymetrycznego drzewa naczyniowego.

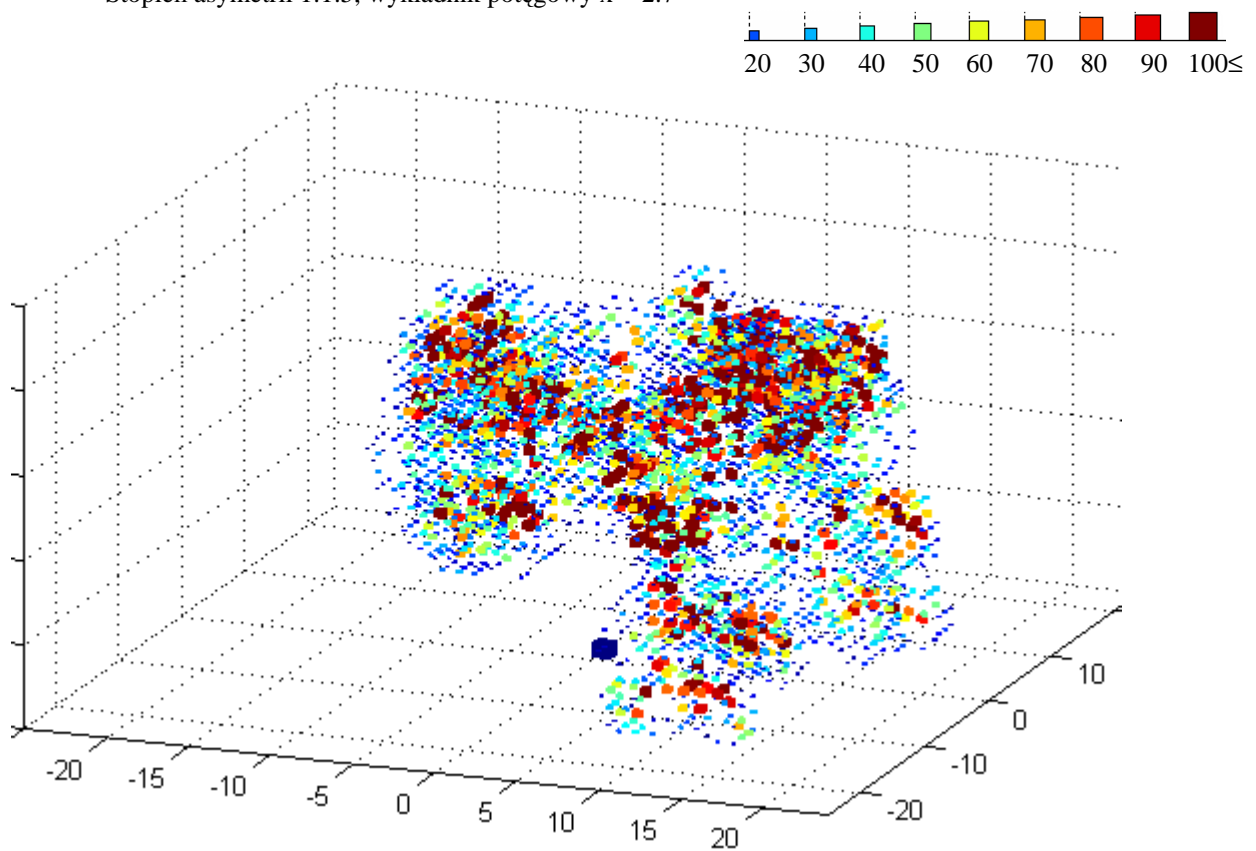
Stopień asymetrii 1:1.2, wykładnik potęgowy  $x = 2.7$





**Rys.12.7** Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla asymetrycznego drzewa naczyniowego.

Stopień asymetrii 1:1.5, wykładnik potęgowy  $x = 2.7$



**Rys.12.8** Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla asymetrycznego drzewa naczyniowego.

Stopień asymetrii 1:1.7, wykładnik potęgowy  $x = 2.7$

**Tabela 12.1** Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla symetrycznego i asymetrycznych drzew naczyniowych  $x=2.7$

<b>Rozrzut</b>	<b>Model symetryczny 1:1.0</b>	<b>Model asymetryczny 1:1.2</b>	<b>Model asymetryczny 1:1.5</b>	<b>Model asymetryczny 1:1.7</b>
<b>Średnia</b>	15,0	14,7	17,4	21,9
<b>Odchylenie standardowe</b>	15,2	15,6	21,8	28,6
<b>Wariancja</b>	229,8	244,2	476,8	815,3

Asymetryczne struktury drzewiaste zapewniają mniej jednorodny rozkład naczyń końcowych. Pewne naczynia końcowe dążą do formowania się w grupy, co wpływa na różnicę w rozrzucie w porównaniu do symetrycznych struktur.

### 12.3 Wymiar fraktalny struktury naczyń końcowych

Do analizy przestrzennego rozkładu naczyń końcowych wykorzystano wymiar fraktalny.

**Tabela 12.2** Oszacowanie wymiaru fraktalnego struktury naczyń końcowych

<b>Model</b>	<b>Ilość naczyń końcowych</b>	<b>Wymiar pudełkowy</b>	<b>Wymiar korelacyjny</b>
<b>Symetryczny <math>x=3.0</math></b>	8191	2,22	2,30
<b>Symetryczny <math>x=2.7</math></b>	4095	2,18	2,21
<b>Asymetryczny 1:1.2, <math>x=2.7</math> ,</b>	4180	2,18	2,18
<b>Asymetryczny 1:1.5, <math>x=2.7</math></b>	5536	2,03	2,07
<b>Asymetryczny 1:1.7, <math>x=2.7</math></b>	6686	2,01	2,00

Wymiar fraktalny stanowi liczbową charakterystykę stopnia komplikacji obiektu geometrycznego oraz daje informacje o tym, jak dany zbiór wypełnia przestrzeń, w której się znajduje. W celu oszacowania wymiaru fraktalnego naczyń końcowych, wykorzystano dostępny w sieci program FD3<sup>8</sup> obliczający wymiar pudełkowy i korelacyjny.

Wymiar korelacyjny jest definiowany jako:

$$\dim_K = \lim_{\delta \rightarrow 0} \frac{\log K(\delta)}{\log \delta} \quad (12.2)$$

Funkcja korelacyjna  $K(\delta)$  jest równa licznie punktów znajdujących się od siebie w odległości mniejszej niż  $\delta$ :

$$K(\delta) = \frac{1}{N^2} \sum_{j=1}^N \sum_{i=j+1}^N \theta(\delta - |x - y|) \quad (12.3)$$

gdzie  $\theta$  jest funkcją Heaviside'a:

$$\theta(\delta - |x - y|) = \begin{cases} 1 & \text{dla } 0 \leq (\delta - |x - y|) \\ 0 & \text{dla } 0 > (\delta - |x - y|) \end{cases} \quad (12.4)$$

Większa wartość wymiaru fraktalnego dla struktur symetrycznych świadczy o gęstszym upakowaniu naczyń w strukturach tkankowych. Wzrost wymiaru fraktalnego obserwuje się również wraz ze wzrostem wartości wykładnika potęgowego. W granicznym przypadku, gdy wymiar fraktalny jest równy 3, fraktal w gęsty sposób wypełnia fragment przestrzeni, w której się znajduje.

<sup>8</sup> John Sarraile and P. DiFalco. FD3. <http://tori.postech.ac.kr/software/>

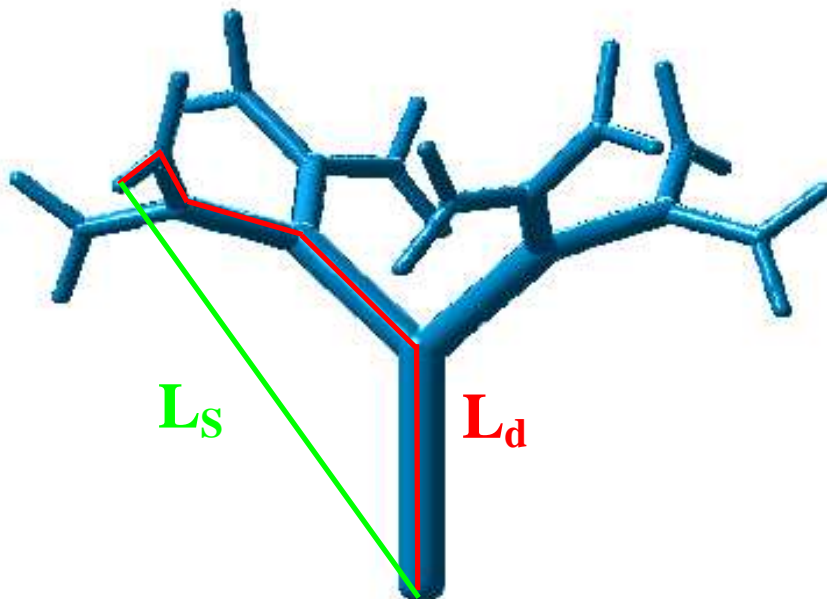
### 13. WPŁYW GEOMETRII NACZYŃ NA TRANSPORT

W poprzednim rozdziale skupiono się głównie na przestrzennej analizie rozkładu naczyń końcowych, który ma istotny wpływ na wypełnienie przestrzeni tkankowej i dotarcie krwi do każdej komórki organizmu. Z punktu widzenia fizjologii istotnym zagadnieniem jest również minimalizacja drogi przepływu krwi od serca do naczyń włosowatych, w celu minimalizacji energii zużywanej na przepływ. Parametry skalowania jak i stopień asymetrii drzewa naczyniowego istotnie przyczyniają się do wydłużenia lub skrócenia drogi przepływu krwi.

W celu dotarcia do danego naczynia krew musi pokonać drogę równą długości wszystkich naczyń pośrednich ( $L_d$ ). Droga ta jest zawsze dłuższa niż linia prosta ( $L_s$ ), łącząca naczynie początkowe z określonym naczyniem końcowym.

Względna droga przepływu krwi w układzie naczyniowym jest wyrażana wzorem [49]:

$$R_L = \frac{L_d}{L_s} \quad (13.1)$$

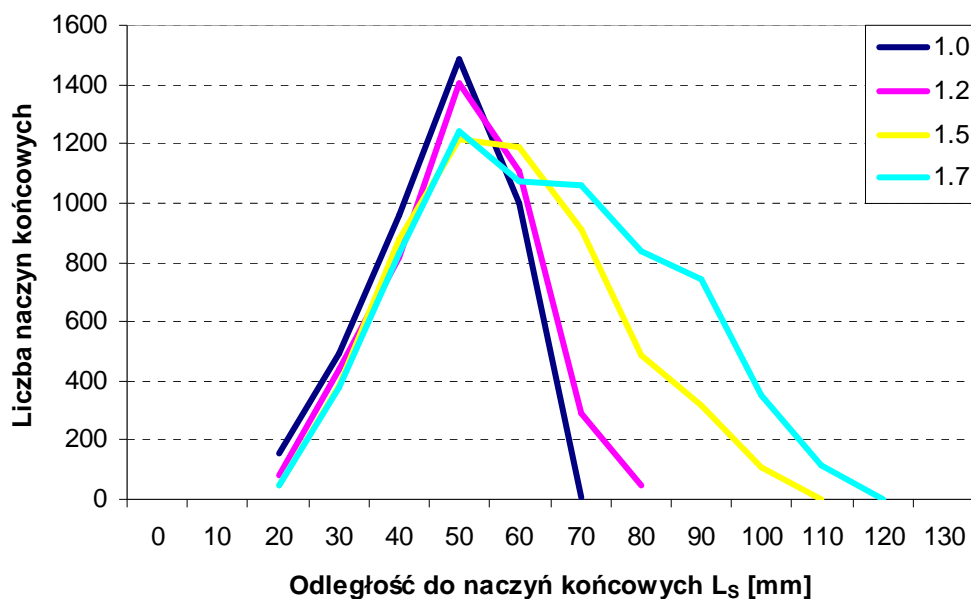


Rys. 13.1 Interpretacja graficzna  $L_s$  i  $L_d$

Im dłuższą drogę ma do pokonania krew, tym większe straty energii koniecznej na doprowadzenie krwi do określonego miejsca w układzie krążenia. Im krótsza droga tym mniejsze straty energetyczne.

Zakładając, iż względna długość drogi przepływu krwi ( $R_L$ ) jest jedną z podstawowych własności układu krążenia, stała wartość tego parametru w funkcji odległości jest korzystna dla osiągnięcia jednolitych warunków przepływu.

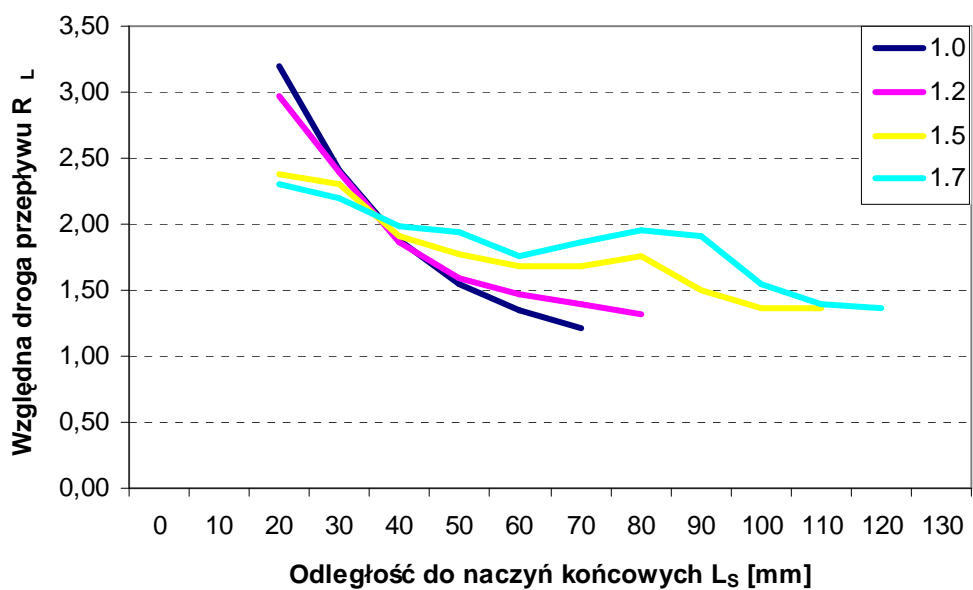
Liczba naczyń końcowych w funkcji odległości od korzenia jednoznacznie wskazuje na obszar, do którego następuje przepływ krwi. Struktury symetryczne charakteryzuje nagły spadek liczby naczyń końcowych po pewnej wartości granicznej oraz precyzja ich rozmieszczenia, co powoduje małe odchylenie od wartości średniej.



**Rys.13.2** Liczba naczyń końcowych w funkcji odległości od korzenia ( $L_S$ ) dla zamodelowanych fraktalnych drzew naczyniowych o różnym stopniu asymetrii przy  $x=2.7$

**Tabela 13.1** Rozrzut odległości od korzenia ( $L_S$ )

Odległość do naczyń końcowych	Model symetryczny 1:1.0	Model asymetryczny 1:1.2	Model asymetryczny 1:1.5	Model asymetryczny 1:1.7
Średnia	51,69	54,69	63,10	69,07
Odchylenie standardowe	10,51	11,62	16,82	20,04
Wariancja	110,25	134,93	282,24	401,40



**Rys.13.3** Względna długość drogi przepływu krwi ( $R_L$ ) w funkcji odległości od korzenia dla zamodelowanych fraktalnych drzew naczyniowych o różnym stopniu asymetrii przy  $x=2.7$

**Tabela 13.2** Rozrzut względnej drogi przepływu krwi ( $R_L$ )

Względna długość drogi przepływu	Model symetryczny	Model asymetryczny	Model asymetryczny	Model asymetryczny
	1:1.0	1:1.2	1:1.5	1:1.7
Średnia	1,74	1,70	1,78	1,89
Odchylenie standardowe	0,45	0,38	0,35	0,40
Wariancja	0,20	0,15	0,12	0,16

## 14. ZASTOSOWANIE RÓWNAŃ HYDRODYNAMIKI DO UKŁADU KRAŻENIA

Zastosowanie równań hydrodynamiki do układu krążenia, umożliwia przeprowadzenie analizy przepływu krwi przez fraktalne modele drzew naczyniowych oraz testowanie wpływu geometrii naczyń na parametry hemodynamiczne.

W trakcie analizy przepływu krwi przyjęto, iż krew ma charakter jednorodnej cieczy newtonowskiej, przepływ krwi jest laminarny, a ściana segmentu naczyniowego jest nieodkształcalną rurą o stałej średnicy.

Podczas przepływu krwi przez proste, zdrowe naczynie krew zachowuje się jak płyn newtonowski. Spowodowane jest to akumulacją osiową krwinek. Akumulacja osiowa powoduje, że krwinki ustawiają się w środkowej części strumienia, a warstwy obwodowe stykające się bezpośrednio ze ścianą naczynia zawierają wyłącznie osocze, o lepkości zbliżonej do lepkości wody. Lepkość krwi, która zależy głównie od wartości hematokrytu, stosunku procentowego krwinek do osocza, w warunkach fizjologicznych nie zmienia się istotnie podczas przepływu przez system naczyń krwionośnych [63]. Prawidłowa wartość hematokrytu wynosząca ok.45%, odpowiada lepkości rzędu  $4 \cdot 10^{-3} [Pa \cdot s]$ .

Laminarny przepływ krwi przez układ naczyniowy, przyjęty przy modelowaniu przepływu, jest stanem prawidłowym w układzie krążenia [12, 21, 63, 72]. Przepływ burzliwy kojarzony jest głównie z pracą zastawek serca i może pojawiać się w aorcie. Ponadto pojawia się w stanach patologicznych, takich jak zwężenia naczyń wywołane zakrzepami lub zmianami miażdżycowymi.

Pulsacyjny charakter przepływu krwi, związany z rozchodzeniem się fali tętna, jest szczególnie widoczny dla dużych naczyń, aorty i głównych arterii. Im dalej od serca tym mniejsza jest pulsacja naczyń. U podstaw tego zjawiska leży elastyczność naczyń. Dla małych arterii, których ściana naczynia nie jest tak rozciągliwa, pominięcie tego faktu nie wpływa na uzyskane wyniki. Charakter przepływu na poziomie drobnych tętniczek zmienia się z pulsacyjnego na ciągły, a przepływ odbywa się przy stałym ciśnieniu. Sprężystość naczyń ma istotny wpływ na zmiany ciśnienia, a przy stałym ciśnieniu nie ma żadnego wpływu na przepływ.

Sformułowanie powyższych założeń ułatwia ustalenie warunków brzegowych, a analiza przepływu w skali segmentach naczyniowych daje poprawny i sprawdzony opis ruchu krwi [12], [72].

### 14.1 Równanie ciągłości strugi

Naczynia krwionośne stanowią układ zamkniętego obiegu krwi. Do opisu właściwości takiego układu można z powodzeniem stosować prawo ciągłości strugi. Zgodnie z zasadą ciągłości strugi, średnia prędkość liniowa przepływu krwi jest proporcjonalna do przepływu objętościowego i odwrotnie proporcjonalna do całkowitej powierzchni przekroju łożyska naczyniowego. Przy sformułowanych powyżej założeniach objętościowe natężenie przepływu nie zmienia się wzdłuż pojedynczego segmentu naczyniowego i wynosi:

$$Q = AV = \text{const} \quad (14.1)$$

gdzie:  $Q$  – objętościowe natężenie przepływu [ml/s],  $A$  – powierzchnia przekroju naczynia,

$V$  - prędkość strumienia  $V = V_{sr}$

W układzie krążenia naczynia rozgałęziają się, w związku z czym natężenie przepływu w przewodzie doprowadzającym jest równe sumie natężeń w poszczególnych rozgałęzieniach.

$$Q_0 = \sum_1^n Q_n \quad (14.2)$$

Zakładając bifurkacje naczyń

$$Q_0 = Q_1 + Q_2 \quad (14.3)$$

Objętościowe natężenie przepływu w naczyniu doprowadzającym ( $Q_0$ ) jest równe sumie natężeń w naczyniach potomnych ( $Q_1, Q_2$ ). Powyższe wnioski dotyczą tylko średnich prędkości przepływu krwi w naczyniach. Prędkość rzeczywista przepływu krwi w naczyniach, zwłaszcza w dużych tętnicach, zmienia się w rytmie czynności serca.

### 14.2 Równania Naviera-Stokesa

Rozwiązanie zagadnienia laminarnego, ustalonego przepływu płynu nieściśliwego, w prostoosiowym przewodzie o przekroju kołowym, można uzyskać z równań Naviera-Stokesa. W omawianym przypadku spośród trzech składowych prędkości tylko jedna, wzdłuż



osi naczynia ( $V_x$ ) jest różna od zera. Pozostałe składowe prędkości  $V_y, V_z$ , prostopadłe do osi naczynia, są zwykle małe w stosunku do prędkości osiowej  $V_x$ , w związku z tym założono, iż ( $V_y = V_z = 0$ ). Przy przyjętych założeniach równania Naviera-Stokesa upraszczają się do postaci:

$$\begin{aligned} V_x \frac{\partial V_x}{\partial x} &= -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} + \eta \left( \frac{\partial^2 V_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_x}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_x}{\partial z^2} \right) \\ -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial y} &= 0 \\ -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial z} &= 0 \\ \frac{\partial V_x}{\partial x} &= 0 \end{aligned} \quad (14.4)$$

Przy założeniu nieodkształcalnych ścian naczyń, iloczyn prędkości średniej i pola przekroju kołowego naczynia, nie zmienia się wzdłuż pojedynczego segmentu naczyniowego, zgodnie z równaniem ciągłości strugi ( $Q = AV_{sr}$ ). Ciśnienie natomiast jest funkcją jedynie  $x$ . Zaniedbując jednocześnie siły ciężkości otrzymujemy:

$$\eta \left( \frac{\partial^2 V_x}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_x}{\partial z^2} \right) = \frac{dp}{dx} \quad (14.5)$$

W trakcie analizy przepływu krwi w układzie krążenia możemy zaniedbać siły ciężkości. Układ naczyń krwionośnych znajduje się wprawdzie w polu sił ciężkości, a ciśnienie krwi wywołane pracą serca sumuje się z ciśnieniem hydrostatycznym krwi. Efekt hydrostatyczny wpływa jednak tylko nieznacznie na przepływ krwi, gdyż zarówno ciśnienie tętnicze jak i żylnie zmieniają się o tą samą wartość, tak że różnica pomiędzy nimi tj. ciśnienie napędowe ruchu krwi nie ulega zmianie.

W omawianym przypadku gradient ciśnienia  $\frac{dp}{dx}$  jest ujemny i stały, można go obliczyć jako iloraz różnicy ciśnień, pomiędzy początkiem, a końcem segmentu naczyniowego ( $\Delta p$ ) i długości segmentu ( $L$ ), na której następuje spadek ciśnienia:

$$\frac{dp}{dx} = -\frac{\Delta p}{L} \quad (14.6)$$

W ten sposób równanie (14.5) sprowadza się do równania:

$$\frac{\partial^2 V_x}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_x}{\partial z^2} = -\frac{\Delta p}{\eta L} \quad (14.7)$$

W układzie naczyniowym gradient ciśnienia, zwany również ciśnieniem napędowym, jest najważniejszym czynnikiem decydującym o przepływie krwi w układzie krwionośnym. Siła pochodząca od ciśnienia napędowego nadaje masie krwi przyspieszenie oraz pokonuje siły tarcia związane z jej lepkością.

Tarcie cieczy o ściany naczynia jest tak duże, że warstewka cieczy stykająca się bezpośrednio ze ścianą naczynia tylko nieznacznie przesuwa się, a warstwy bliżej ściany płyną wolniej niż w środku strumienia. Dlatego dla uzyskania rozwiązania równania (14.7) należy go uzupełnić warunkiem brzegowym, zerowania się wektora prędkości  $V_x$  na nieruchomej ścianie naczynia. Warunek ten wyraża się w postaci  $V_x = 0$ , gdy  $h = r$ . Gdzie  $r$  jest promieniem segmentu naczyniowego, a  $h$  odległością poszczególnych warstw płynącej krwi od środka naczynia.

Równanie (14.7) jest spełnione, jeżeli  $V_x$  ma następującą postać:

$$V_x = C \left( 1 - \frac{h^2}{r^2} \right) \quad (14.8)$$

gdzie  $C$  jest pewną stałą wyznaczoną z równania Naviera-Stokesa:

$$C = \frac{\Delta p r^2}{4\eta L} \quad (14.9)$$

Rozwiązanie równania (14.8) przybiera zatem postać:

$$V_x = \frac{\Delta p r^2}{4\eta L} \left( 1 - \frac{h^2}{r^2} \right) \quad (14.10)$$

lub

$$V_x = \frac{\Delta p}{4\eta L} (r^2 - h^2) \quad (14.11)$$

Prędkość maksymalna odpowiada wartości  $h = 0$  tj. elementom płynu w osi przewodu, zatem:

$$V_{\max} = \frac{\Delta p r^2}{4\eta L} \quad (14.12)$$

Stąd objętościowe natężenie przepływu  $Q$ :

$$Q = \int_0^r 2\pi h V_x dh = \frac{\Delta p}{L} \frac{\pi}{2\eta} \int_0^r (r^2 - h^2) dh \quad (14.13)$$

Ostatecznie otrzymujemy:

$$Q = \frac{r^4 \pi \Delta p}{8\eta L} \quad (14.14)$$

Wzór ten jest zgodny z **prawem Poiseuille'a**, sformułowanym na drodze doświadczalnej dla laminarnego przepływu płynów nieściśliwych, w prostoosiowych przewodach o przekroju kołowym. Prawo Poiseuille'a głosi, iż objętość cieczy przepływająca w jednostce czasu, tj. natężenie przepływu ( $Q$ ), jest wprost proporcjonalne do różnicy ciśnień ( $\Delta p$ ), pomiędzy początkiem a końcem naczynia, które to podtrzymuje ruch cieczy oraz do czwartej potęgi promienia naczynia, natomiast odwrotnie proporcjonalne do jego długości ( $L$ ) i do lepkości cieczy ( $\eta$ ). W równaniu znajduje się ponadto stała wartość 8, jako współczynnik wynikający ze scałkowania profilów prędkości poszczególnych warstw płynącej cieczy.

Zgodnie z prawem Poiseuille'a, przepływ cieczy zachodzi tylko wówczas, gdy działa na nią ciśnienie napędowe. Pompa tłocząca płyn do rury o nieodkształcalnych ścianach wywołuje przepływ tylko w okresie, gdy wytwarza różnicę ciśnień pomiędzy początkiem i końcem rury. W momencie ustania pracy pompy, gdy ciśnienie napędowe spada do zera, ustaje także przepływ płynu. Inaczej dzieje się w układzie krążenia, gdzie serce tłoczy krew

do dużych naczyń o właściwościach sprężystych. W fazie skurczu serce wyrzuca krew do naczyń, które powodują gromadzenie znacznej części krwi, aby oddać ją następnie do ogólnego krążenia w okresie rozkurczu serca. W związku z tym ciśnienie tętnicze w dużych tętnicach nie spada do zera w chwili przerywania tłoczenia krwi przez serce, ale wykazuje powolny spadek, stosownie do zmniejszania się napięcia sprężystego ścian tętnic. Umożliwia to podtrzymanie ciśnienia napędowego również w okresie przerwy między skurczami serca. Zmniejszenie podatności naczyń na rozciąganie występuje wraz z wiekiem, powodując stwardnienia ścian tętnic.

Liczne doświadczenia dotyczące przepływów w rurach o małych przekrojach i niewielkich prędkościach przepływu, potwierdziły poprawność wzoru Poiseuille'a [30].

Znając wydatek objętościowy przepływu i korzystając z prawa ciągłości można znaleźć średnią prędkość przepływu płynu:

$$V_{sr} = \frac{Q}{r^2 \pi} = \frac{\Delta p r^2}{8 \eta L} \quad (14.15)$$

Jak wynika z powyższych równań, promień naczynia jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na przepływ krwi. Dostosowanie przepływu do zapotrzebowań metabolicznych organizmu, kontrolowane przez układ nerwowy, polega na zwężaniu bądź rozszerzaniu naczyń.

Równanie Poiseuille'a stanowi również podstawę do obliczeń oporu naczyniowego w układzie krążenia człowieka [12, 21]

$$R = \frac{8 \eta L}{r^4 \pi} \quad (14.16)$$

Podczas przepływu laminarnego, opór przepływu w układzie naczyniowym spowodowany jest tarcieniem wewnętrznym względem siebie poszczególnych cylindrycznych warstw płynącej cieczy oraz tarcieniem pomiędzy cieczą a ścianą naczynia.

## 15. PRZEPIY W KRWI W OTOCZENIU WĘZŁÓW NACZYNIOWYCH

Równanie Poiseuille'a zakłada ustalony, paraboliczny profil prędkości przepływu wzdłuż naczyń krwionośnych. Przepływowi krwi przez pojedynczy segment naczyniowy towarzyszy jedynie dyssypacja energii wywołana lepkością cieczy i objawiająca się liniowym spadkiem ciśnienia wzdłuż segmentu naczyniowego. Paraboliczny profil prędkości ulega jednak zaburzeniu podczas podziału naczyń w węzłach naczyniowych. Podczas podziału segmentu naczyniowego zmienia się średnica naczyń i kierunek przepływu krwi, czemu towarzyszy pojawienie się sił odśrodkowych [12, 30].

Bezpośrednio po podziale naczyń profil prędkości jest silnie asymetryczny z maksimum przesuniętym w kierunku wewnętrznych ścian naczyń. Na wpływające do gałęzi cząstki płynu działają siły odśrodkowe, ponieważ zmienia się ich kierunek przepływu. Oddalając się od węzła profil prędkości ulega modyfikacjom wskutek hamującego działania siły lepkości i dąży do ustalonego profilu parabolicznego [12, 30].

Formowanie profilu prędkości w odchodzącej od węzła gałęzi przebiega na pewnym odcinku wlotowym do kanału. Długość tego odcinka jest proporcjonalna do średnicy rury ( $d$ ), liczby Reynoldsa ( $Re$ ) oraz współczynnika  $\lambda$  i wynosi:

$$l_e = \lambda d Re \quad (15.1)$$

gdzie:  $\lambda = 0.056$  jest wartością uzyskaną po obliczeniach numerycznych pełnego układu równań Naviera – Stokesa [12]. Jeżeli kolejny podział segmentu nastąpi w odległości większej niż długość odcinka wlotowego, proces formowania profilu prędkości będzie przebiegał

w analogiczny sposób. Jeżeli jednak nastąpi wcześniej, gdy profil nie będzie w pełni ukształtowany, możemy spodziewać się asymetrii przepływu w kolejnej generacji naczyń.

Na odcinku, na którym następuje formowanie profilu prędkości, obserwuje się szybszy niż liniowy spadek ciśnienia oraz duże naprężenia styczne, znaczne przewyższające naprężenia przepływu wynikające z równania Poiseuille'a. Formowanie profilu prędkości wzdłuż naczyń wnosi do przepływu dodatkową dyssypację energii, która manifestuje się kwadratową poprawką do prawa Poiseuille'a. Spadek ciśnienia można wówczas przedstawić w postaci empirycznego wzoru Forchheimer'a [12]:

$$\Delta p = E_1 Q + G_1 Q^2 \quad (15.2)$$

Pierwszy składnik liniowy opisuje spadek ciśnienia, jaki wystąpi w segmencie, gdy profil prędkości jest uformowany na całej długości segmentu. Wartość współczynnika  $E_1$  jest równa wartości oporu naczyniowego ( $R$ ) wyliczonego ze wzoru Poiseuille'a:

$$E_1 = R = \frac{8\eta L}{r^4 \pi} \quad (15.3)$$

$\eta$  – lepkość krwi,  $L$  – długość naczynia,  $r$  – promień naczynia

Drugi składnik równania (kwadratowy), wyraża dodatkowy spadek ciśnienia spowodowany formowaniem się profilu prędkości wzdłuż segmentu naczyniowego.

$$G_1 = \rho \frac{\chi}{r^4 \pi} \quad (15.4)$$

gdzie  $\chi \approx 0.639$  jest średnią z wartości uzyskanych przez różnych autorów z przybliżonych modeli matematycznych [12], natomiast  $\rho$  jest gęstością krwi równą  $1,059 \cdot 10^{-3}$  [ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ].

Same węzły naczyniowe wnoszą do przepływu dodatkową dyssypację energii. Przeprowadzone badania [12] wykazywały jednak, iż rozpraszanie energii w węzle jest pomijalne w stosunku do strat energii zużytej na rozwijanie się profilu prędkości w przyległych do węzła segmentach.

## 16. SYMULACJE PRZEPIYU KRWI PRZEZ FRAKTALNE MODELE DRZEW NACZYNIOWYCH

Przepływ krwi przez fraktalne drzewa naczyniowe wyznaczono analitycznie, przy użyciu stworzonego w tym celu oprogramowania. Ze względu na zbliżony rozmiar wszystkich naczyń końcowych ( $\sim 20\mu\text{m}$ ), ustalono dla nich stałą wartość prędkości przepływu, zgodną z danymi literaturowymi [51].

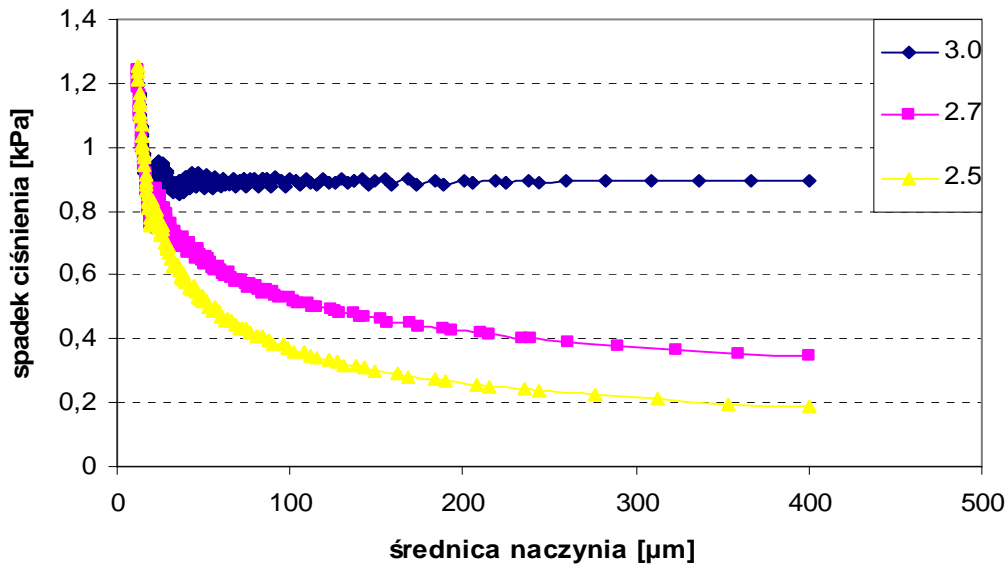
Korzystając z zasady ciągłości przepływu i prawa Poiseuille'a, wyliczano parametry hemodynamiczne przepływu (spadek ciśnienia, prędkość przepływu krwi, objętościowe natężenie przepływu), przechodząc sukcesywnie od naczyń końcowych do naczynia początkowego. Taki kierunek liczenia przepływu powoduje, iż uwzględniane jest obciążenie drzewa naczyniowego wynikające z obecności naczyń końcowych.

Spotykane w literaturze modele przepływu krwi często ograniczają się do oszacowania przepływu w naczyniach o zadanej geometrii, bez uwzględnienia obciążających je naczyń końcowych, naczyń włosowatych i drobnych tętniczek. Tymczasem naczynia te stanowią prawie połowę całkowitego obwodowego oporu naczyniowego. Zwraca również uwagę złożoność struktur naczyń końcowych, których liczba może sięgać w niektórych tkankach nawet 3000 w  $1\text{mm}^3$  [72].

### 16.1 Analiza parametrów hemodynamicznych

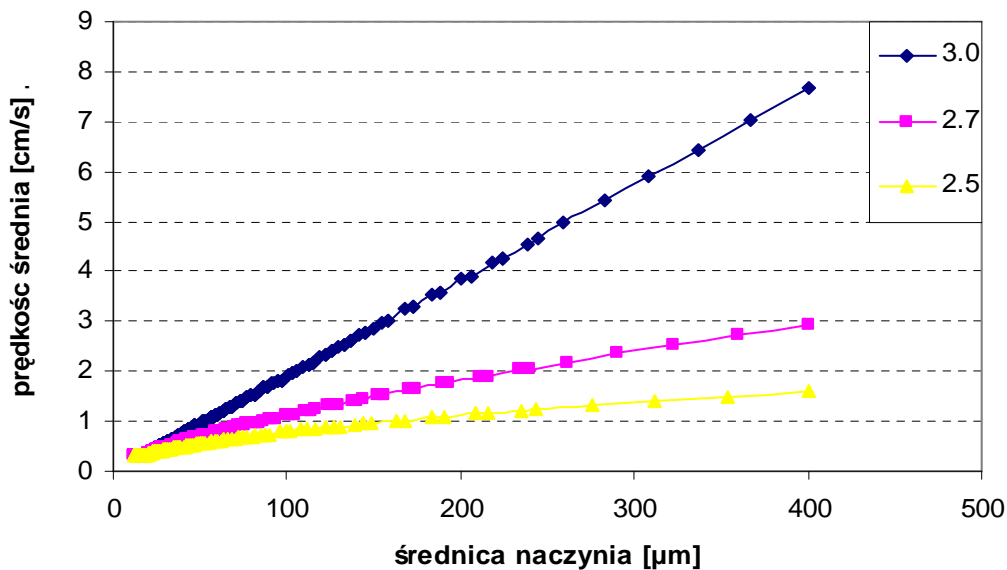
Przepływy krwi przez fraktalne modele drzew naczyniowych wyliczono w oparciu o prawo Poiseuille'a i równanie ciągłości strugi. W celu zilustrowania wpływu geometrii na charakterystykę funkcjonalną drzewa naczyniowego, symulacje przepływu przeprowadzono dla fraktalnych drzew naczyniowych o różnym stopniu asymetrii i różnych wartościach wykładnika potęgowego.

W trakcie przeprowadzanych symulacji nie zaobserwowano istotnego wpływu symetrii naczyń na przepływ, wyraźnie zaznacza się natomiast wpływ wartości wykładnika potęgowego na parametry hemodynamiczne układu naczyniowego.



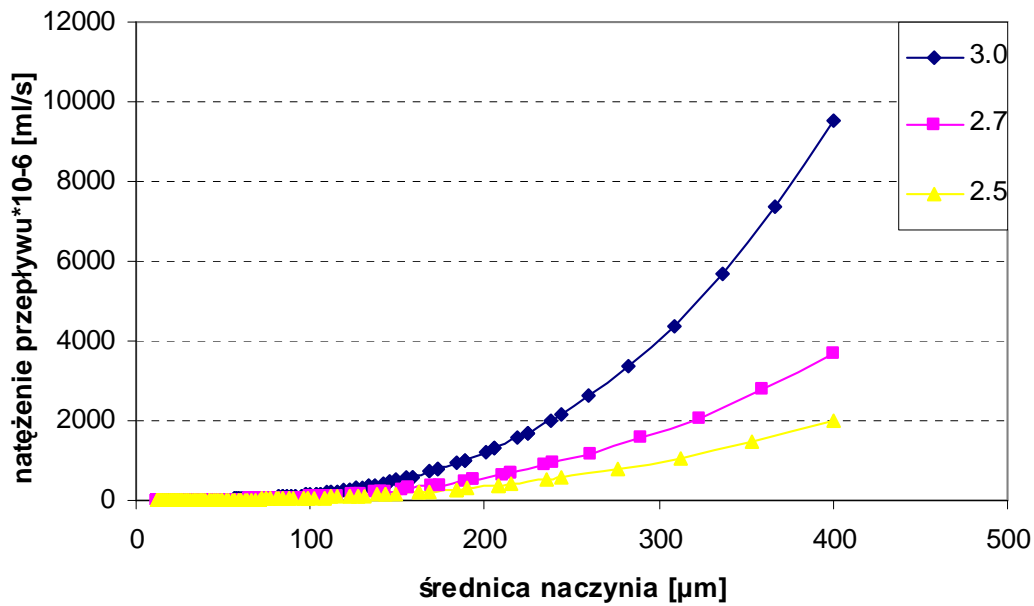
Rys.16.1 Spadek ciśnienia wzdłuż drzewa naczyniowego dla różnych wartości wykładnika potęgowego.

Spadek ciśnienia jest monotoniczną funkcją malejącą. Obliczając spadek ciśnienia dla wyższych wartości średnicy naczyń przy  $x=2.5$  obserwuje się kontynuację tendencji spadkowej (np. dla średnicy  $1000\mu\text{m}$  uzyskano wartość  $0,08\text{ kPa}$ ). Wartość asymptoty dla wykładnika potęgowego  $x=2.5$  jest bliska zeru. Dla drzewa naczyniowe z wykładnikiem potęgowym równym  $x=2.7$  zaobserwowano podobny trend, chociaż asymptota pojawia się na wyższym poziomie. Dla  $x=3$  wartość asymptoty jest w przybliżeniu równa  $0,88\text{ kPa}$ .

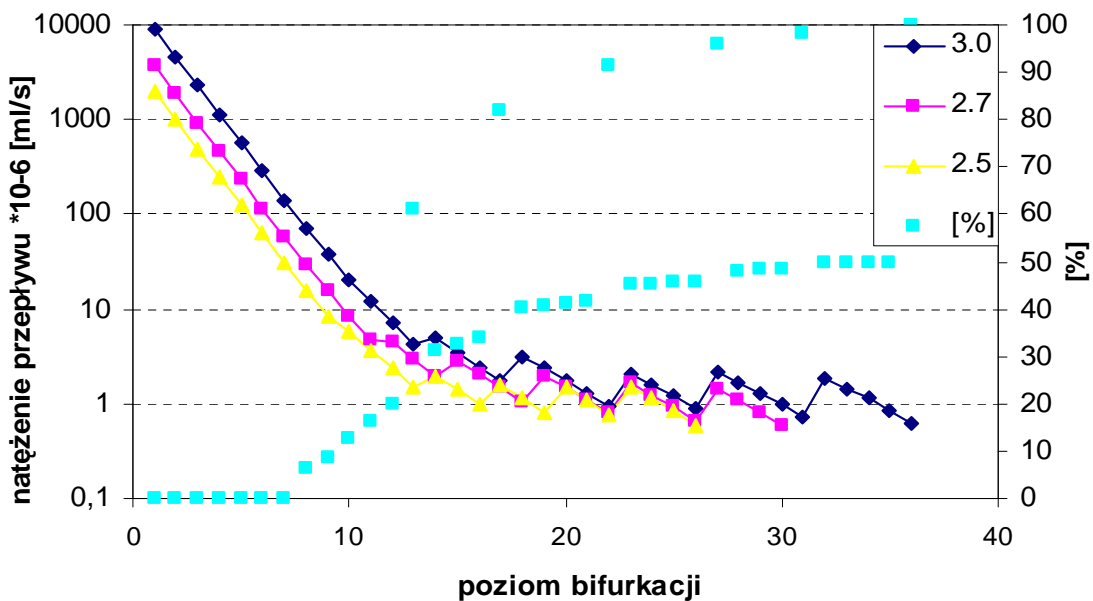


Rys.16.2 Średnia prędkość przepływu krwi w naczyniach dla różnych wartości wykładnika potęgowego





Rys.16.3 Objętościowe natężenie przepływu wzdłuż drzewa naczyniowego dla różnych wartości wykładnika potęgowego



Rys.17.4 Objętościowe natężenie przepływu dla różnych poziomów bifurkacji. Stosunek procentowy naczyń kończących się na danym poziomie bifurkacji dla  $x=3$

Stosunek procentowy reprezentuje ilość naczyń, które kończą się na określonym poziomie bifurkacji, w stosunku do wszystkich naczyń na tym poziomie. Dla początkowych poziomów bifurkacji natężenie przepływu opada monotonicznie. Nieregularności pojawiające się od 13 poziomu i spowodowane są procentowo istotnym stosunkiem naczyń kończących się na

danym poziomie rekurencji. Nieregularności są szczególnie widoczne dzięki skali logarytmicznej natężenia przepływu.

## 16.2 Porównanie uzyskanych wartości prędkości przepływu z danymi dla obiektów rzeczywistych

Najważniejszym parametrem, który można wyznaczyć *in vivo* i porównać z uzyskanymi z symulacji danymi, jest prędkość przepływu krwi. Pozostałe parametry można wyliczyć na podstawie istniejących wzorów empirycznych.

**Tabela 16.1** Porównanie uzyskanej wartości prędkości przepływu krwi dla naczyń o zadanej średnicy z danymi literaturowymi<sup>9, 10, 11, 12</sup>

Średnia prędkość przepływu [cm/s] \ Średnica naczyńia [μm]	20	40–80	50–100	100–150
<b>Uzyskana z symulacji</b>				
$x = 2.5$	0,32	0,50 – 0,7	0,61 – 0,78	0,78 – 1,01
$x = 2.7$	0,32	0,58 – 0,8	0,78 – 1,13	1,13 – 1,50
$x = 3.0$	0,32	0,76 – 1,5	1,10 – 1,93	1,90 – 3,00
<b>Uzyskana z danych literaturowych</b>	0,32	0,30 – 1,40 1,20 – 1,59	2,46 ± 0,34	4,21 ± 0,47 0,94 – 2,07

Z przedstawionej tabeli (16.1) widać, iż wartości średniej prędkości przepływu w naczyniach o danej średnicy są zbliżone do danych uzyskanych dla obiektów rzeczywistych. Zarysowuje się tu wyraźnie wpływ wartości wykładnika potęgowego  $x$  we wzorze Murray'a, na przepływ przez naczynia o tej samej średnicy.

<sup>9</sup> Bishop J.J., Nance P.R., Popel A.S., *Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol 280: 222-236 (2001)

<sup>10</sup> Kuo L, Davis M.J., Chilian W.M., *Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arteriole* Am J Physiol Heart Circ Physiol 259: 1063-1070 (1990)

<sup>11</sup> Kobari M, Gotoh F, Fukuuchi Y, Tanaka K, Suzuki N, Uematsu D. *Blood flow velocity in the pial arteries of cats, with particular reference to the vessel diameter*. J Cereb Blood Flow Metab. (1984)

<sup>12</sup> Gilmore D, Hudson C, Preiss D, Fisher J, *Retinal arteriolar diameter, blood velocity, and blood flow response to an isocapnic hyperoxic provocation* Am J Physiol Heart Circ Physiol 288: 2912-2917 (2005)

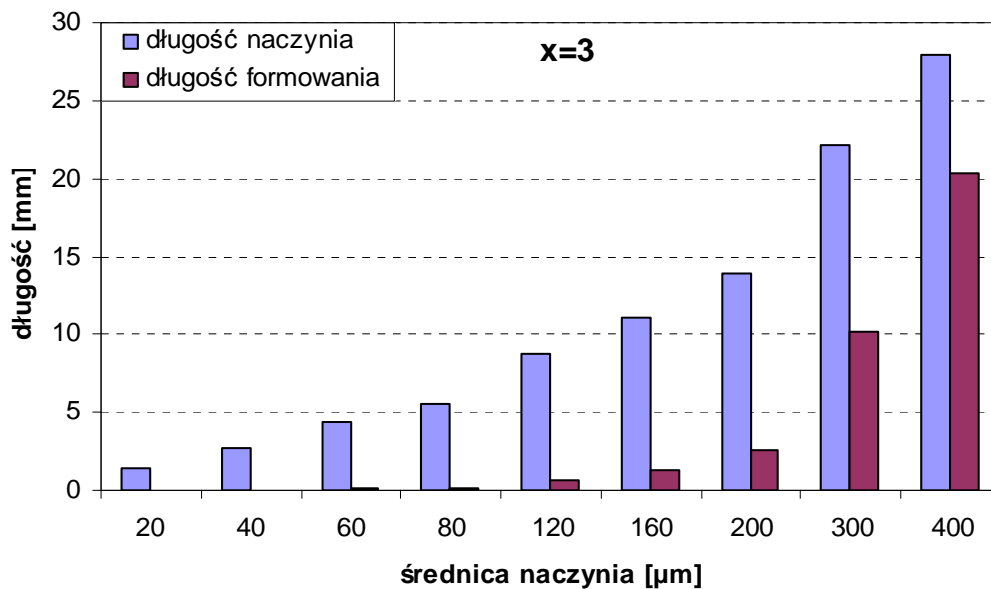
Prędkość przepływu jest najważniejszym parametrem hemodynamicznym, pozostałe interesujące parametry są określane bądź w warunkach stacjonarnych, takie jak lepkość krwi, gęstość krwi, wartość hematokrytu bądź wyliczane analitycznie.

### 16.3 Długość formowania parabolicznego profilu prędkości

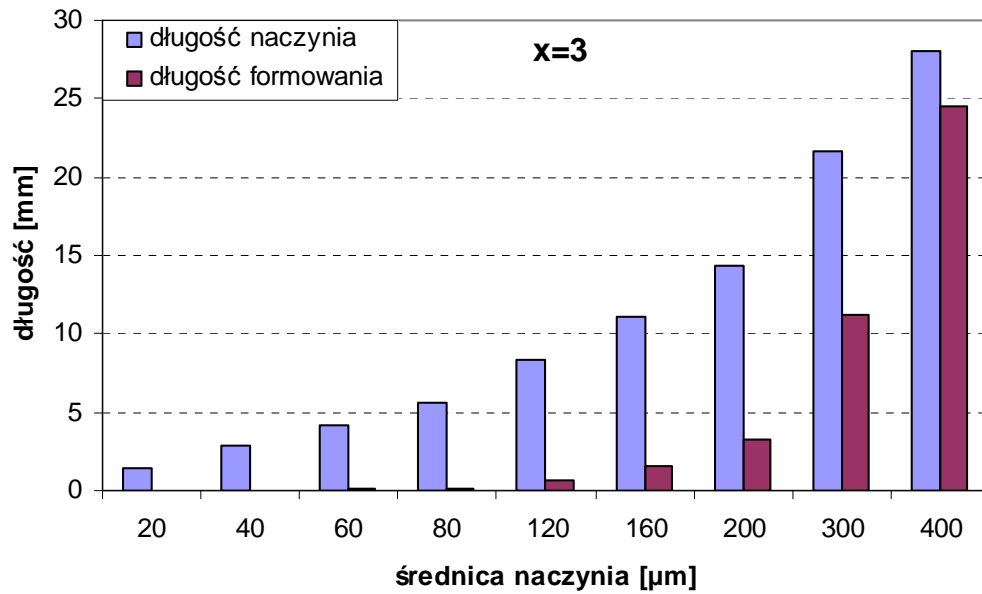
Długość formowania parabolicznego profilu prędkości jest bardzo ważnym parametrem warunkującym prawidłowy przepływ krwi w całym drzewie naczyniowym. Brak uformowania profilu prędkości przed kolejną bifurkacją prowadzi do powstania przepływów nielaminarnych, związanych z efektami wlotowymi, gdyż asymetria przepływu z jednego segmentu naczyniowego jest przekazywana do następnych generacji naczyń.

Według teorii opisanej w pracy [12], dla drobnych tętniczek, ze względu na ich długość, należy spodziewać się przepływów nielaminarnych związanych z efektami wlotowymi. W przedstawionych badaniach nie zauważono takiej tendencji.

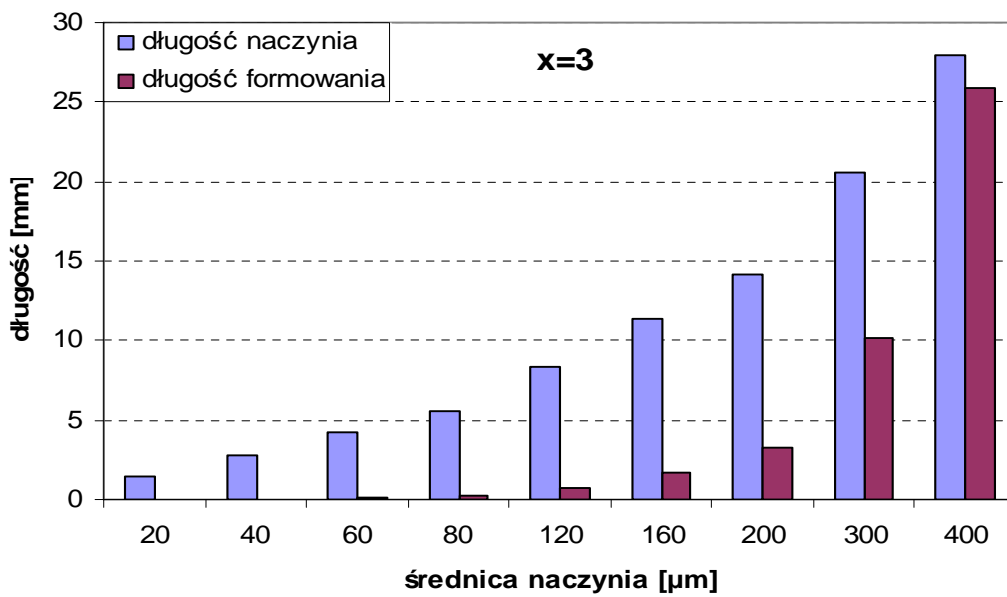
Długość formowania profilu prędkości zależy w głównej mierze od wartości wykładnika potęgowego i liczby Reynoldsa. Wzrost tych parametrów powoduje wydłużanie się drogi, na której następuje formowanie parabolicznego profilu prędkości.



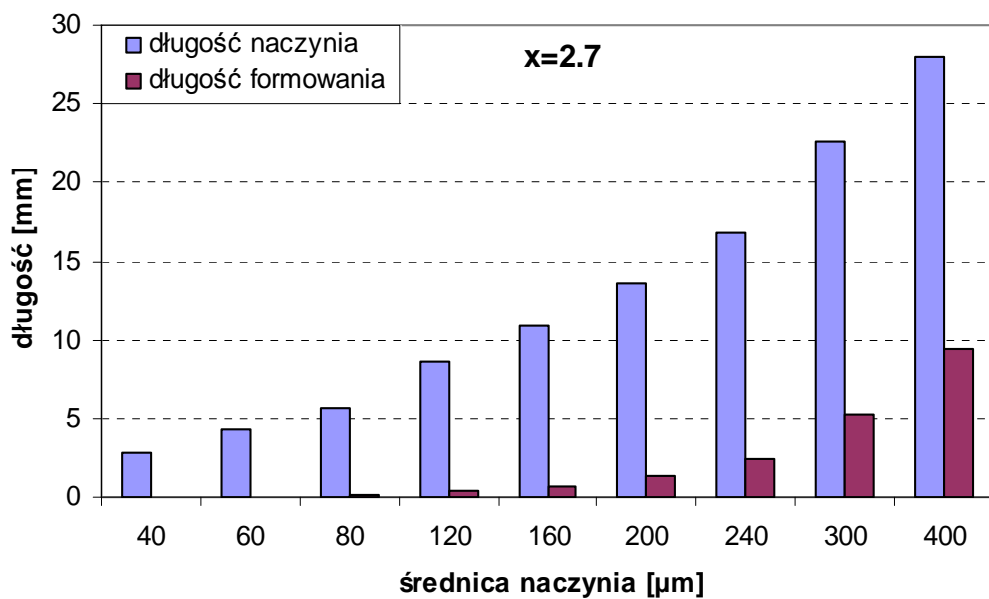
Rys. 16.5 Długość formowania parabolicznego profilu prędkości dla symetrycznego drzewa naczyniowego



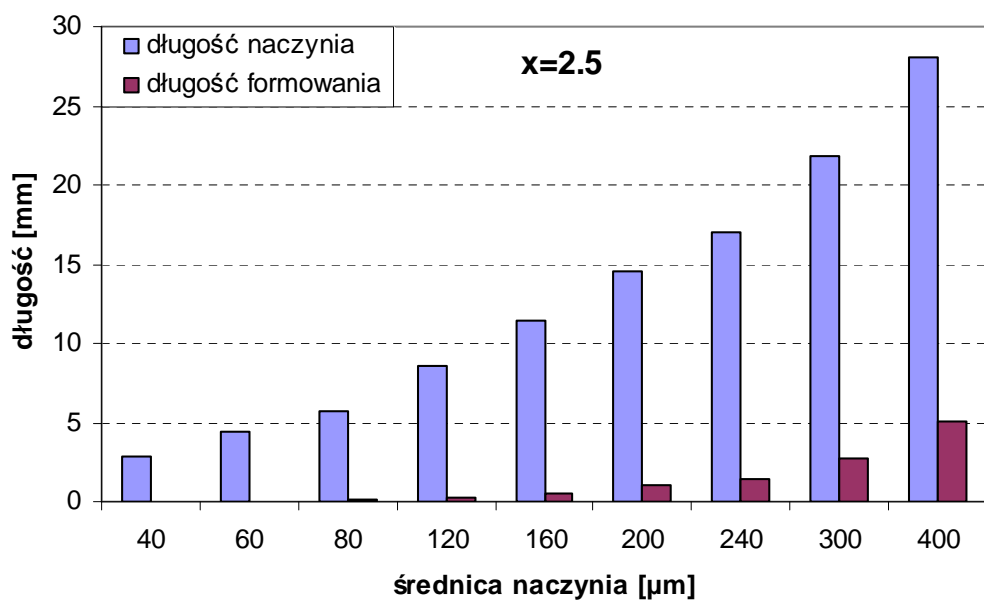
**Rys.16.6** Długość formowania parabolicznego profilu prędkości, dla asymetrycznego drzewa naczyniowego stopień asymetrii 1:1.5



**Rys.16.7** Długość formowania parabolicznego profilu prędkości, dla asymetrycznego drzewa naczyniowego stopień asymetrii 1:1.7



**Rys.16.8** Długość formowania parabolicznego profilu prędkości dla asymetrycznego drzewa naczyniowego, stopień asymetrii 1:1.5



**Rys.16.9** Długość formowania parabolicznego profilu prędkości dla asymetrycznego drzewa naczyniowego, stopień asymetrii 1:1.5

Ogromny wpływ na długość formowania się parabolicznego profilu prędkości ma zarówno wartość wykładnika potęgowego  $x$ , jak i stopień asymetrii układu  $a$ . Zarówno wzrost wartości wykładnika potęgowego, jak i stopnia asymetrii przyczyniają się do wydłużenia drogi, na której następuje formowanie parabolicznego profilu prędkości.

Porównywalne długości naczyń i drogi, na której następuje formowanie profilu prędkości, występują dla wartości wykładnika potęgowego  $x = 3$  przy stopniu asymetrii  $a = 1:1.7$ . W rzeczywistym układzie krążenia sytuacja tak nie powinna się pojawić, gdyż wraz ze wzrostem stopnia asymetrii układu  $a$ , spada wartość wykładnika potęgowego  $x$ .

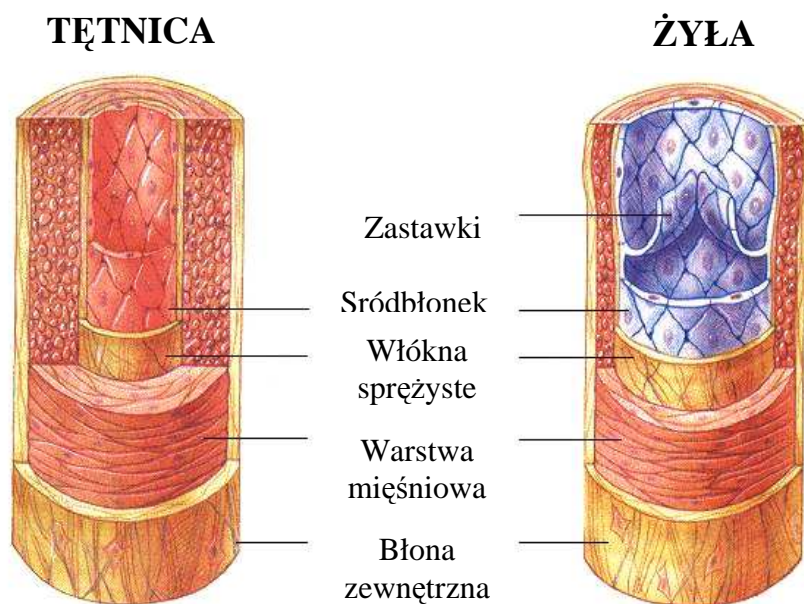
## 17. WŁAŚCIWOŚCI BIOMECHANICZNE NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

W układzie krążenia równie skomplikowana jest zarówno geometria całego układu naczyniowego jak i każdego pojedynczego segmentu naczyniowego. Ściana każdego naczynia składa się z trzech zasadniczych warstw: błony wewnętrznej, błony środkowej i błony zewnętrznej.

Błony środkowa i zewnętrzna zawierają komórki mięśni gładkich oraz włókna elastyczne. Wzajemny stosunek ilościowy komórek mięśniowych do włókien elastycznych zmienia się w poszczególnych odcinkach układu naczyniowego, decydując o ich właściwościach mechanicznych. Błona wewnętrzna składa się jedynie z komórek śródbłonna, które nadają gładkość ścianie wewnętrznej naczynia.

Ściany dużych tętnic cechuje znaczna ilość włókien sprężystych, dzięki czemu wykazują dużą sprężystość i rozciągliwość. Umożliwia im to zamianę rytmicznego wyrzutu krwi z lewej komory w ciągły prąd krwi do naczyń obwodowych i tłumienie dużych wahań skurczowo-rozkurczowych, jakie zachodzą w lewej komorze serca. W miarę przesuwania się na obwód, w kierunku mniejszych tętnic obserwuje się wzrost zawartości komórek mięśni gładkich, a także wyraźny wzrost stosunku grubości naczynia do promienia wewnętrznego, co powoduje, iż tętnice obwodowe stają się mniej podatne na rozciąganie [25].

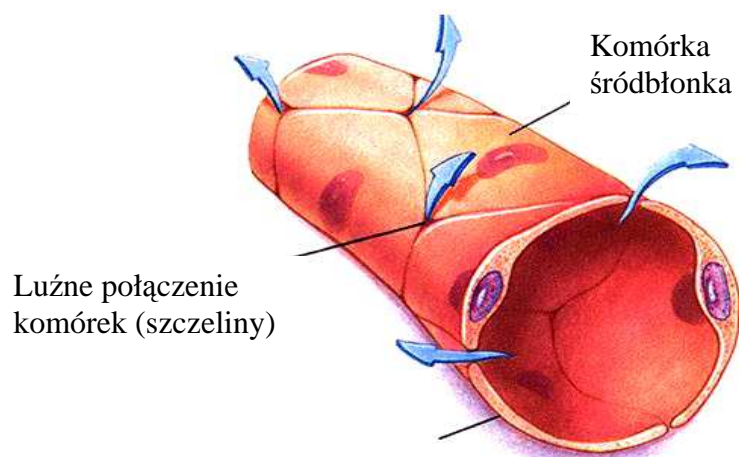
Żyły wykazują bardzo niski stosunek grubości naczynia do promienia wewnętrznego i dlatego cechują się wysokim stopniem rozciągliwości.



Rys. 17.1 Budowa ścian naczyń krwionośnych arterii i żył [67]

Naczynia włosowate mają ścianę zbudowaną tylko z jednej warstwy komórek śródbłonka. Śródbłonek stanowi barierę pomiędzy krwią, a płynem zewnątrznaczyniowym, przez którą zachodzi ustawiczna wymiana gazów, płynu, substancji odżywczych i końcowych produktów przemiany materii.

### KAPILARA



Rys. 17.2 Budowa ściany naczynia włosowatego [67]

Dzięki elastycznym ścianom, naczynia krwionośne mogą zmieniać swoją średnicę, zmieniając w ten sposób opór drzewa naczyniowego. Sytuacja taka pojawia się na ogół w momencie gwałtownego zapotrzebowania na substancje odżywcze i tlen np. podczas intensywnego wysiłku fizycznego.

Właściwości mechaniczne naczyń krwionośnych zależą głównie od zawartości białek o właściwościach sprężystych, takich jak elastyna i kolagen oraz ich wzajemnego ułożenia w ścianie naczynia krwionośnego, jak również od zawartości komórek mięśniowych i wzajemnego stosunku grubości ściany naczynia do jego promienia wewnętrznego [23], [25].

Tabela 17.1 Moduł Younga włókien elastycznych [23]

Włókna	Moduł Younga [MPa]
Elastyna	0,6
Kolagen	$1 \cdot 10^3$

Układ naczyń tętniczych znajduje się w stanie ciągle zmieniającej się równowagi dynamicznej. Zmiany ciśnienia krwi generują zmienne siły, pod wpływem których naczynia



zmieniają swój promień. Moduł sprężystości naczyń krwionośnych charakteryzuje się zależnością od naprężenia oraz szybkości jego zmian. Właściwość ta ma duże znaczenie przy regulacji względnego wzrostu promienia naczynia ( $r$ ), związanego ze wzrostem naprężenia (ciśnienia). Wychodząc z prawa Hooke'a, związek ten ma następującą postać:

$$\frac{\Delta r}{r} = \frac{p}{E} \quad (17.1)$$

gdzie  $\Delta r/r$  oznacza względną zmianę promienia

Wzrost modułu sprężystości  $E$  wraz ze wzrostem naprężeń  $p$  zabezpiecza tętnice przed nadmiernym rozszerzeniem [31].

W warunkach rzeczywistych ściana segmentu naczyniowego poddawana jest działaniu sił w trzech kierunkach: osiowym, promieniowym oraz obwodowym. W rozpatrywanym stanie statycznym segment naczyniowy jest nieruchomy, zatem w kierunku osiowym działa na ścianę jedynie naprężenie styczne wywołane ruchem krwi. Zważywszy na fakt, iż w pobliżu ściany naczynia, gdzie występują największe naprężenia styczne, na skutek akumulacji osiowej krwinek płynie głównie osocze, wartości naprężeń stycznych możemy obliczyć jak dla płynu newtonowskiego [36].

Pomijając efekty wlotowe, szybkość ścinania ( $\gamma$ ) pomiędzy krwią, a ścianą cylindrycznego segmentu naczyniowego  $i$ , w przepływie Poiseuille'a, jest określona jako:

$$\gamma_i = \frac{4Q_i}{r^3 \pi} \quad (17.2)$$

$Q$  – objętościowe natężenie przepływu,  $r$  – promień naczynia.

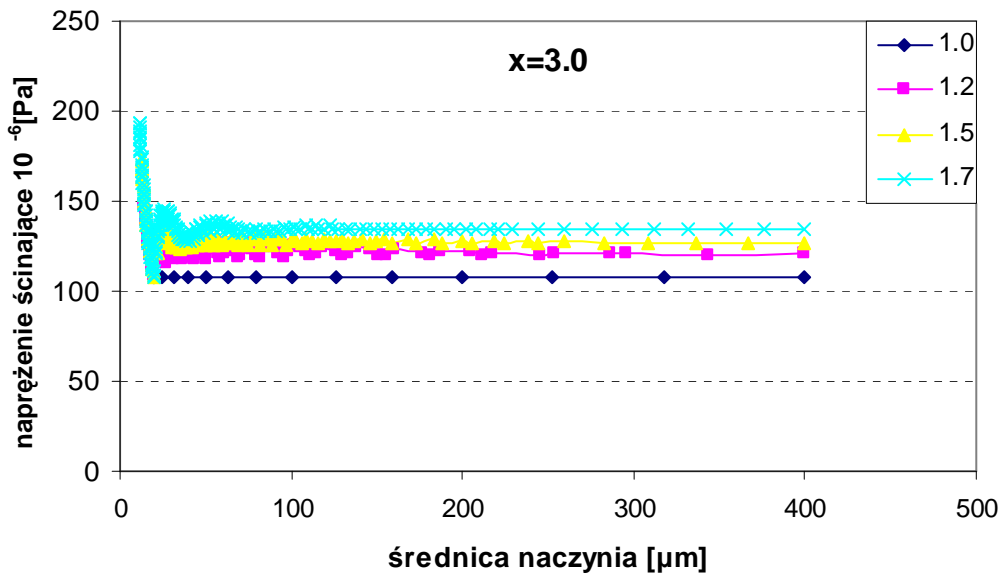
Naprężenie ścinające ( $\tau$ ) pomiędzy krwią, a ścianą naczynia dla pojedynczego segmentu naczyniowego  $i$  jest wyrażane w postaci [62]:

$$\tau_i = \frac{4\eta Q_i}{r_i^3 \pi} = \eta \gamma_i \quad (17.3)$$

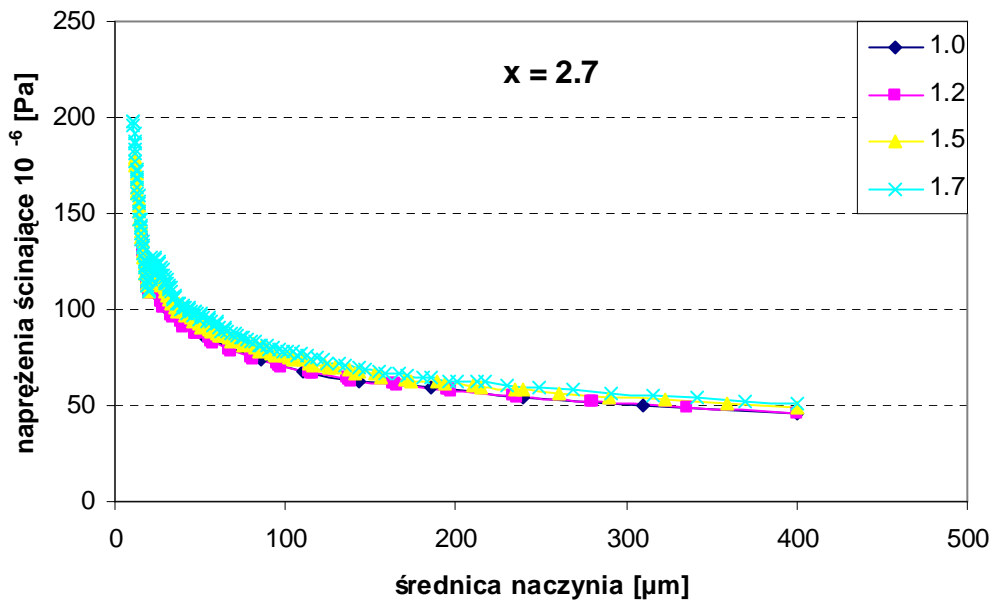
$\eta$  – lepkość krwi

W układzie krążenia naprężenia ścinające są jednym z ważniejszych czynników wywołujących choroby naczyniowe. W związku z czym ocena ich, dla fraktalnych drzew naczyniowych jest szczególnie istotna.

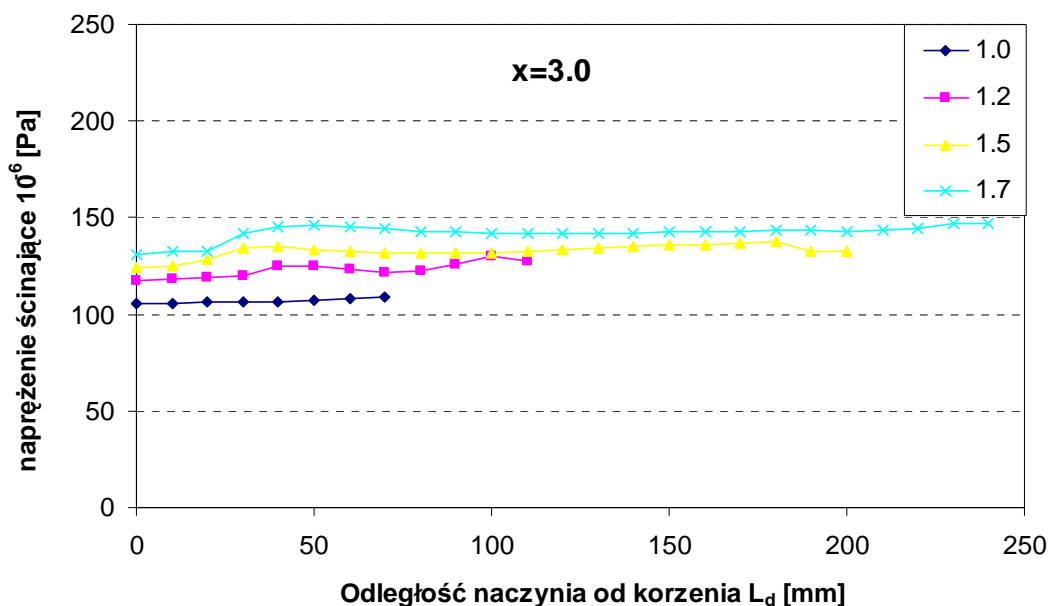
Analizę naprężeń ścinających dla fraktalnych drzew naczyniowych przeprowadzono w funkcji średnicy naczynia i odległości od korzenia  $L_d$ .



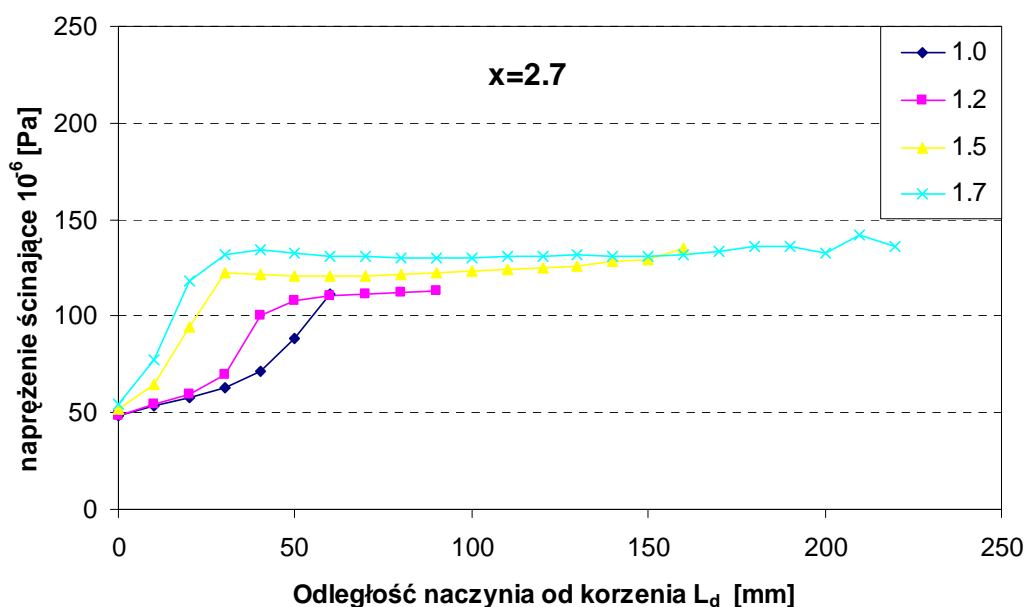
**Rys.17.3** Naprężenie ścinające w funkcji średnicy naczynia, dla zamodelowanych, fraktalnych drzew naczyniowych o różnym stopniu asymetrii, przy wartości wykładnika potęgowego  $x=3$



**Rys 17.4.** Naprężenia ścinające w funkcji średnicy naczynia, dla zamodelowanych, fraktalnych drzew naczyniowych o różnym stopniu asymetrii, przy wartości wykładnika potęgowego  $x=2.7$



**Rys.17.5** Średnie naprężenie ścinające w funkcji odległości od korzenia  $L_d$ , dla zamodelowanych fraktalnych drzew naczyniowych, przy wartości wykładnika potęgowego  $x=3.0$



**Rys. 17.6** Średnie naprężenie ścinające w funkcji odległości od korzenia  $L_d$ , dla zamodelowanych fraktalnych drzew naczyniowych, przy wartości wykładnika potęgowego  $x=2.7$

Jednakowe wartości naprężeń ścinających występują we wszystkich segmentach symetrycznego drzewa naczyniowego, przy założeniu, iż wartość wykładnika potęgowego  $x=3$ . Wprowadzenie asymetrii układu powoduje nierównomierny rozkład naprężeń ścinających (rys.17.3). Fluktuacje pojawiają się dla naczyń o średnicy ok. 60  $\mu\text{m}$ .

W rzeczywistym układzie naczyniowym, naczynia o takiej średnicy występują w pobliżu naczyń włosowatych, gdzie dominująca powinna być symetria naczyń po podziale. W związku z powyższym, takie skoki nie powinny być obserwowane w rzeczywistym układzie krążenia.

Zmiana wykładnika potęgowego  $x$  (rys.17.4), powoduje nierównomierny rozkład naprężeń ścinających wzdłuż drzewa naczyniowego, nawet w przypadku symetrycznych drzew naczyniowych. Wzrost naprężeń ścinających w kolejnych generacjach naczyń potomnych obserwowany dla drzew, dla których wartość wykładnika potęgowego  $x < 3$ , wynika ze względnego zężenia się naczyń. Naczynia potomne mają mniejszą średnicę względem naczynia macierzystego.

Podobną tendencję obserwuje się przy analizie średnich wartości naprężeń ścinających wzdłuż drzewa naczyniowego (rys.17.5, 17.6). Pojawiające się tu niewielkie fluktuacje naprężeń ścinających (rys. 17.5) są wynikiem wprowadzenia asymetrii układu. Zmiana wartości wykładnika potęgowego uwypukla nierównomierny rozkład naprężeń ścinających.

Jednakowym stan naprężeń dla całego drzewa naczyniowego występuje jedynie przy spełnieniu dwóch kryteriów: symetrii naczyń i stałej wartości wykładnika potęgowego  $x = 3$ . Nierównomierny rozkład naprężeń ścinających dla pozostałych drzew, wynika z faktu nieuwzględnienia właściwości sprężystych naczyń. Wysiada się tutaj następujący wniosek, drzewa naczyniowe, dla których właściwości sprężyste naczyń nie odgrywają istotnej roli dążą do symetrii układu i wzrostu wartości wykładnika potęgowego do  $x = 3$ .

Szczególnie podatne na występowanie chorób naczyniowych są miejsca, w których następuje spadek wartości naprężeń ścinających. Nieprawidłowe wartości naprężeń ścinających powodują uszkodzenia wewnętrznej warstwy naczynia oraz mogą przyczyniać się do przebudowy całego drzewa naczyniowego [71].

## 18. WNIOSKI

Zasadniczym zadaniem układu krążenia jest dostarczanie substancji odżywczych i tlenu do każdej komórki organizmu. Do osiągnięcia tego celu niezbędna jest zarówno prawidłowa praca serca, jak i poprawnie działający system naczyń krwionośnych. Wszelkie patologie pojawiające się na poziomie układu naczyniowego, powodują zaburzenia przepływu krwi i mogą w konsekwencji doprowadzić do niedotlenienia lub martwicy tkanek. Patologie te związane są z urazami, procesami rozrostowymi wywierającymi ucisk na naczynia, udarami powodowanymi przez zatory i pęknięcia naczyń. Spotykane są również wrodzone anomalie naczyniowe takie jak tętniaki, naczylniaki czy nieprawidłowa geometria, które mogą być przyczyną deformacji lub obumierania płodów.

Modele układu krążenia odwzorowują nie tylko prawidłową geometrię, ale również umożliwiają poznanie warunków występowania nieprawidłowości układu naczyniowego. Dzięki temu uzyskuje się narzędzie wspomagające diagnostykę medyczną, ustalanie rozległości zmian oraz planowanie sposobu leczenia.

W przedstawionej dysertacji zaproponowano stworzenie fraktalnego modelu struktur naczyń mózgowych, reprezentującego drobne tętniczki o rozmiarze od 20  $\mu\text{m}$  do 400  $\mu\text{m}$ , umożliwiającego testowanie wpływu zmiany parametrów skalowania naczyń na geometrię i przepływ krwi.

Wartości parametrów skalowania naczyń uzyskano z badań własnych, zweryfikowanych z wiedzą eksperta oraz danymi literaturowymi. Parametry hemodynamiczne otrzymane poprzez symulowanie procesu przepływu przez model fraktalny, skonfrontowano z danymi eksperymentalnymi uzyskanymi dla układów rzeczywistych (roz.16.2).

Analiza modelu umożliwiła wyodrębnienie parametrów geometrycznych, mających największy wpływ na charakterystykę rozkładu przestrzennego i przepływ w całym drzewie naczyniowym.

W trakcie rozwoju układu naczyniowego, wpływ na kształtowanie geometrii drzewa naczyniowego mają wartości naprężeń ścinających, pojawiające się pomiędzy krwią, a ścianą naczynia, będące konsekwencją przepływu krwi w układzie naczyniowym. Wartości naprężeń ścinających przyczyniają się zarówno do wzrostu układu naczyniowego, jak i jego przebudowy. Z przeprowadzonej analizy wynika, iż zarówno stopień asymetrii układu naczyniowego  $a$ , jak i wartość wykładnika potęgowego  $x$ , determinującego średnice naczyń kolejnych bifurkacji, znacząco wpływają na wartości naprężeń ścinających (rys.17.3–17.6). Pożądanym jest stan równomiernego rozkładu naprężeń ścinających wzdłuż całego drzewa

naczyniowego. Z przeprowadzonych obserwacji wynika, iż jednakowe wartości naprężeń ścinających obserwowane są jedynie dla symetrycznych układów naczyniowych, przy wartości wykładnika potęgowego  $x = 3$ . Nierównomierny rozkład naprężeń ścinających, charakterystyczny dla pozostałych drzew naczyniowych, wynika z faktu nieuwzględnienia właściwości sprężystych naczyń. Z danych literaturowych wynika, iż symetryczne struktury naczyniowe z wartością wykładnika potęgowego  $x = 3$ , pojawiają się dopiero w pobliżu naczyń włosowatych. Na tym poziomie sprężystość naczyń nie odgrywa już istotnej roli i z tego powodu istotne jest optymalne dobranie geometrii układu naczyniowego. Nierównomierny rozkład naprężeń ścinających, a zwłaszcza ich spadek widoczny przy wartości wykładnika potęgowego  $x < 3$ , jest stanem niepożądanym dla układu krążenia, gdyż może przyczyniać się do powstawania chorób naczyniowych.

Symetria układu naczyniowego jest najważniejszym parametrem wpływającym na wypełnienie przestrzeni i obszar zajmowany przez dane drzewo naczyniowe. Symetryczne struktury drzewiaste zapewniają równomierne wypełnienie przestrzeni. Wprowadzenie asymetrii powoduje, iż struktura zajmuje większy obszar, przy równoczesnej niejednorodności rozkładu przestrzennego naczyń końcowych. Niejednorodności pojawiają się już przy niewielkiej asymetrii 1:1.2 i wzrastają stopniowo wraz ze wzrostem stopnia asymetrii układu. Wprowadzenie asymetrii powoduje pojawianie się dominujących kierunków wzrostu drzew naczyniowych i dążenie naczyń do formowania się w grupy, co świadczy

o przejściowym charakterze struktur asymetrycznych. Symetryczne drzewa rozszerzają się na mniejsze przestrzenie, za to jednolicie je wypełniają, zapewniając dotarcie substancji odżywczych do każdej komórki organizmu. Niejednorodności na tym poziomie powodowałyby braki w odżywieniu pewnych obszarów tkanek i w konsekwencji ich martwicę. Wzrost wymiaru fraktalnego, zbieżny ze wzrostem symetrii układu świadczy o dokładniejszym wypełnieniu przestrzeni przez struktury symetryczne.

Analiza przepływu krwi przez fraktalne struktury drzew naczyniowych umożliwia weryfikację modelu z danymi uzyskanymi dla obiektów rzeczywistych. Przepływ krwi w układzie naczyniowym wyznaczono w oparciu o równania mechaniki płynów, które z powodzeniem można stosować do analizy przepływu krwi w układzie krążenia [12, 72]. Uzyskane wartości parametrów hemodynamicznych pokrywają się z danymi eksperymentalnymi uzyskanymi dla rzeczywistych układów naczyniowych (tab. 16.1)

Przeprowadzona analiza przepływu wskazuje na istotny wpływ wykładnika potęgowego  $x$  na parametry hemodynamiczne całego drzewa naczyniowego, a w szczególności na opór hemodynamiczny kolejnych poziomów struktury naczyniowej. Zmianę oporu drzewa naczyniowego można uzyskać przez modyfikacje współczynników skalowania średnic, między gałęzią macierzystą, a jej gałęziami potomnymi, na poszczególnych piętrach struktury hierarchicznej. Im wyższa wartość wykładnika potęgowego, tym większe objętościowe natężenie przepływu, tym samym prędkość średnia i spadek ciśnienia w poszczególnych segmentach. Nie zaobserwowano natomiast istotnego wpływu podstawowego parametru geometrii: symetrii naczyń, na wielkości charakterystyczne przepływu.

Przeprowadzając analizę przepływów w skali pojedynczych segmentów naczyniowych i korzystając z prawa Poiseuille'a, uwzględnia się jedynie dyssypację energii spowodowaną lepkością krwi. Dodatkowe rozproszenie energii pojawia się w trakcie podziałów naczyń w węzłach naczyniowych i wynika zarówno z obecności samych węzłów, jak i procesu formowania parabolicznego profilu prędkości w przyległych do węzła segmentach naczyniowych. Obecność węzłów wnosi pomijalnie mały składnik dyssypacji, głównie spowodowanej tworzeniem profilu prędkości, który manifestuje się kwadratową poprawką do prawa Poiseuille'a. Dla małych wartości natężeń przepływu, typowych dla drobnych tętniczek, nie zaobserwowano istotnego wpływu wprowadzenia powyższej poprawki na wartości parametrów hemodynamicznych całej struktury.

Z przeprowadzonej analizy wynika, iż długość formownia parabolicznego profilu prędkości, po podziale naczyń w węzłach naczyniowych, istotnie zależy zarówno od wartości wykładnika potęgowego  $x$ , jak i stopnia asymetrii układu  $a$ . Zarówno wzrost wartości wykładnika potęgowego, jak i wzrost stopnia asymetrii układu istotnie wpływają na wydłużenie drogi formowania parabolicznego profilu prędkości. Jeśli droga formowania profilu przekraczałaby długość naczynia, powodowałoby to powstanie dodatkowych zjawisk w postaci nakładania się efektów wlotowych w kolejnych generacjach naczyń.

Niniejsza praca stanowiła jakościową próbę analizy złożonego obiektu mechanicznego, jakim jest układ krążenia. Wprowadzenie stałych parametrów skalowania naczyń, dla poszczególnych drzew naczyniowych, umożliwiło wyodrębnienie kluczowych różnic we właściwościach geometrycznych i funkcjonalnych drzew naczyniowych.

Wnioski wynikające z analizy układu modelu układu naczyniowego wskazują na istotny wpływ wartości wykładnika potęgowego  $x$  oraz stopnia asymetrii układu  $a$  na geometrię i przepływ przez fraktalne drzewa naczyniowe. Tymczasem wiele prac poświęconym

modelowaniu układu naczyniowego skupia się jedynie na symetrycznych modelach drzew oraz stałej wartości wykładnika potęgowego  $x = 3$ .

Zaproponowany model struktury naczyń mózgowych, zweryfikowany dla układów fizjologicznych, daje możliwość badania procesów patologicznych oraz ich wpływu na przepływ w całym drzewie naczyniowym. Analizy takie jak np. przewidywanie rozległości zmian, w zależności od miejsca uszkodzenia struktury naczyniowej, wychodzą na przeciw nowoczesnym metodom wspomagania diagnostyki medycznej.



## 19. LITERATURA

1. Bassingthwaighte J.B., van Beek J.H.G.M., King R.B., *Fractal branchings: The basis of myocardial flow heterogeneities?*. Mathematical App. Car. Arrhyth. Ann. N. Y. Acad. Sci. 591: 392-401 (1990)
2. Bassingthwaighte J.B., *New tools: Fractal structures and dynamics in biology*. BMES Bull 15: 21-26 (1991)
3. Bassingthwaighte J.B., *Fractal vascular growth patterns*. Acta Stereol 11: 305-319 (1992)
4. Bassingthwaighte J.B., Liebovitch L.S., West B.J., *Fractal Physiology* New York, London: Oxford University Press (1994)
5. Bassingthwaighte J.B., *Fractals as a statistical measure in biology*. Proc Int Fed Automat Control "Modeling and Control in Biomedical Systems" 1-6 (1994)
6. Bishop J.J., Nance P.R., Popel A.S., *Effect of erythrocyte aggregation on velocity profiles in venules*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol 280: 222-236 (2001)
7. Boryczko K., *Informatyczny model przepływu krwi w naczyniach włoswatyh*. Rozprawa doktorska (2003)
8. Carmelit P., Mechanizm of arteriogenesis. Natural Medicin 6: 389-395 (2000)
9. Caro C.G., Fitz-Gerald J.M., Schroter R.C *Atheroma and arterial wall shear: observation, correlation and proposal of shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis* Proc. Roy. Soc London 177:109-159 (1971)
10. Caro C.G., Pedley T.J., Schroter R.C., *The mechanics of the circulation*. Oxford University Press (1978)
11. Changizi M.A., Cherniak C., *Modeling the large- scale geometry of human coronary arteries* Can. J. Physilo. Pharmacol. 78: 603-611 (2000)
12. Cieśllicki K., *Hydrodynamiczne uwarunkowania krążenia mózgowego* AOW EXIT Warszawa (2001)
13. Cohn D., *Optimal systems I: the vascular system*, Bull.Math. Biophys.,16, pp. 59-74 (1954)
14. Cohn D., *Optimal systems II: the vascular system*, Bull. Math. Biophys.17: 219-227 (1955)
15. Chernoushko F.L., *Optimal branching tree structure*. Appl. Math. Mech. 41:376-383 (1977)

16. Chernoushko F.L., *Optimal branching structure in biomechanics*. Mech. Compos. Mater.16:308-313 (1980)
17. Dawson T.H., *Engineering design of the cardiovascular system of mammals*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N Y(1991)
18. Dulak J., *Molekularne mechanizmy angiogenezy*.  
[www.biologia.pl/artykuly/angiogeneza.html](http://www.biologia.pl/artykuly/angiogeneza.html)
19. Falconer K., *Fractal geometry. Mathematical Foundation and Application*. England (1990)
20. Falconer K., *Techniques in Fractal Geometry*. England (1997)
21. Fernandez M.A., *Analysis of a geometrical multiscale blood flow model based on the coupling of ODE's and hyperbolic PDE's* Inria-Bang (2004)
22. Fung Y.C., *Biomechanics: motion, flow, stress and growth*. New York: Springer –Verlag (1990)
23. Fung Y.C., *Biomechanics. Mechanical Properties of Living Tissues*. Springer-Verlag. New York (1993)
24. Fung Y.C., *Stress, strain, growth and remodeling of living organism*. ZAMP 46: 469-482 (1995)
25. Fung Y.C., *Biomechanics. Circulation*. Springer-Verlag (1997)
26. Gabryś E., Rybaczuk M., Kędzia A., *Fractal model of circulatory system. Symmetrical and asymmetrical approach comparison*. Chaos, Solitons & Fractals 24: 707-715 (2005)
27. Gabryś E., Rybaczuk M., Kędzia A., *Blood flow simulation through fractal model of circulatory system*. Chaos, Solitons & Fractals. W druku (2005)
28. Hutchins G.M., Miner M.M., Boitnott J.K., *Vessel caliber and branch-angle of human coronary artery branch-point.*, Circulation Research 38: 572-576 (1976)
29. Iordache B.E., Remuzzi A., *Numerical analysis of blood flow in reconstructed glomerular capillary segment.*, Microvascular Research 49: 1-11 (1995)
30. Jeżowiecka-Kabsch K., Szewczyk H., *Mechanika płynów*. OW PWr Wrocław (2001)
31. Jaroszyk F., *Biofizyka. Podręcznik dla studentów*. PZWL Warszawa (2002)
32. Kamiya A., Togawa T., *Optimal branching structure of the vascular tree*. Bulletin of Mathematical Biophysics. 34:431-438 (1972)
33. Kamiya A., Togawa T., Yamamota A., *Theoretical relationship between the optimal models of the vascular tree*. Bull. Math.Biophys. 34:311-326 (1974)

34. Kamiya A., Togawa T., *Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery*. Am.J. Physiol. 239:14-21 (1980)
35. Kassab, G.S., Rider C.A., Tang N.J., Fung Y.C., *Morphometry of pig coronary arterial trees*. Am. J. Physiol. 265 (Heart Circ. Physiol. 34): 350-365 (1993)
36. Karau K.L, Krenz G.S, Dawson C.A., *Branching exponent heterogeneity and wall shear stress distribution in vascular tree*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 280: 256-263 (2001)
37. Kędzia A., Rybaczuk M., Dymecki J., *The fractal analysis of subdural haematoma*, Folia Neuropathol. 39(3): 203-207 (1997)
38. Konturek S., Brzozowski T., *Fizjologia człowieka t.I. Fizjologia ogólna: krew i mięśnie*. WUJ Kraków (2003)
39. Konturek S., *Fizjologia człowieka t.II. Układ krążenia*. WUJ Kraków (2001)
40. Kurz H., Sandau K.S., *Modeling of blood vessel development – bifurcation pattern and hemodynamics, optimality and allometry*, Comments Theor. Biol. 4: 261-281 (1997)
41. Kurz H., Sandau K., *Allometric scaling law in biology*. Science.281 (1998)
42. LaBarbera M., *Principles of design of fluid transport system in zoology*. Science 249:992-1000 (1990)
43. Lubashevsky I.A., Gafiyuchuk V.V., *Analysis of the optimal principles for vascular network architecture*. (2002)  
[www.arxiv.org/PS\\_cache/adap-org/pdf/9909/9909003.pdf](http://www.arxiv.org/PS_cache/adap-org/pdf/9909/9909003.pdf)
44. Mandelbrot B., *The Fractal Geometry of Nature*. WH Freeman & Co., New York (1982)
45. Mayrovitz H.N., Roy J., *Mircovascular blood flow; evidence indicating a cubic dependence on arteriolar diameter*. Am. J. Physiol. 245:1031-1038 (1983)
46. Merrill E.W., Margetts W.G., Cokelet G.R., *The Casson equation and rheology of blood near zero stress*. Symp. Biorheology 135-143 (1963)
47. Murray C.D., *The physiological principle of minimum work. The vascular system and the cost of blood volume*. Proc.Natl.Acad.Sci,12:207-214 (1926)
48. Murray C.D., *The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries*. J.Gen.Physiol. 9:835-841 (1926)
49. Neumann F., Schreiner W., *Computer simulation of coronary arterial trees*. Adv. Eng. Software 28: 353-357 (1997)

- 
50. Nonnenmacher T.F., Lasa G.A., Weibel E.R., *Fractal in biology and medicine*. Birkhauser. Basel (1994)
  51. Pilawski A., *Podstawy biofizyki. Podręcznik dla studentów medycyny*. PZWL (1985)
  52. Rathish Kumar B.V., *Numerical simulation of 3D unsteady flow dynamics in a blood vessel with multiple aneurysms*. Bioengineering Conference ASME (2001)
  53. Rodbard S., *Vascular caliber*, *Cardiology*, 60:4-49 (1975)
  54. Rosen R., *Optimal principles in biology*, Butterworths, London, (1967)
  55. Roy A.G., Woldenberg M.J., *A generalization of the optimal models of arterial branching*. *Bull. Math. Biol.* 44:349-360 (1982)
  56. Rybaczuk M., Kędzia A., Błaszczak E., *Fractal description of cerebellum surface during fetal period*. *Folia Morphol.* 55: 434-436 (1996)
  57. Rybaczuk M., Kędzia A., Andrzejak R., *Fractal dimension of human brain cortex vessel during the fetal period*, *Med. Sci. Monit.*,8(3), (2002)
  58. Rybaczuk M., Kędzia A., Paradowski L., *Fractal characteristic of brain vessel microangioarchitecture during the fetal period*, *Med. Sci. Monit.*, 8(8): MT145-152 (2002)
  59. Schreiner W., *The influence of optimal target selection on the structure of arterial tree models generated by Constrain Constructive Optimization*. *J. Gen. Physiol.* 106 (1995)
  60. Schreiner W., *Structural quantification and bifurcation symmetry in arterial tree models generated by constrained constructive optimization*, *J. theor. Biol* 180, 161-174, (1996)
  61. Schreiner W., Neumann F., Neumann M., End A., Roedlers S.M., *Anatomical variability and functional ability of vascular tree model by Constrained Constructive Optimization*. *J. Theor.Biol.* 187:147-158 (1997)
  62. Schreiner W., Neumann F., *Limited bifurcation asymmetry in coronary arterial tree models generated by Constrain Constructive Optimization* *J Gen Physiol* 109:129-140 (1997)
  63. Schreiner W., Neumann F., Karch R., *Shear stress distribution in arterial tree models generated by Constrained Constructive Optimization*, *J. theor. Biol* 198, 27-45,(1999)
  64. Schreiner W., Karch R., *Heterogeneous perfusion is a consequence of uniform shear stress in optimized arterial tree models*, *J. theor. Biol* 220, 285-301, (2003)
  65. Shalak R., *The rheology and tube flow of blood* *Handbook of Bioengineering* (1984)
  66. Sherman T.F., *On connecting large vessel to small: the meaning of Murray's*. *Journal of General Physiology.* 78:431-453 (1981)

- 
67. Skier D., Hole J.W., Butler J., *Hole's human anatomy and physiology*. 7<sup>th</sup> edition (1996)
  68. Suwa N., Fukasawa H., Sasaki Y., *Estimation of intravascular blood pressure gradient by mathematical analysis of arterial casts*, Tohoku J Exp Med 79: 168-198, (1963)
  69. Suwa N., Takahashi T., *Morphological and morphometrical analysis of circulation in hypertension and ischemic kidney*, Urban & Schwarzenberg (1971)
  70. Suwa N., *Supracellular structural principle and geometry of blood vessel*. Pathol Anat. 390:161-179 (1981)
  71. Tong P., Wang S.M., Fung Y.C., *Model of structural and mechanical properties remodeling of blood vessel due to change in pressure*. Bioeng. Conf. June (1999)
  72. Traczyk W., Trzebski A., *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej* PZWL (2001)
  73. Uylings H., *Optimization of diameters and bifurcation angles in lung and vascular tree structures*, Bull Math Biol 39: 509-520 (1977)
  74. Van Bavel E., Spaan J.A.E., *Branching patterns in the porcine coronary arterial tree estimation of flow heterogeneity*. Circ. Res. 71:1200-1212 (1992)
  75. Weinbaum S., Jiji L.M., *Theory and experiment for the effect of vascular microstructure on surface tissue heat transfer – Part I: Anatomical foundation and model conceptualization*, Trans. ASME J. Biom. Eng. 106: 321-330 (1984)
  76. West B.J., Goldberger A.L., *Physiology in fractal dimensions*. Am Scient 75: 354-365 (1987)
  77. West G.B., Brown J.H., Enquist B.J., *A general model for the origin of allometric scaling laws in biology*, Science, 276: 122-126 (1997)
  78. West G.B., Brown J.H., Enquist B.J., *The fourth dimension of life: Fractal geometry and allometric scaling of organisms*. Science. 284 (1999)
  79. Williams N., *Biology: Fractal geometry gets the measure of life's scales*. Science 276 (1997)
  80. Zamir M., *Optimal principles in arterial branching*, J.Theor. Biolog. 62: 227-251 (1976)
  81. Zamir M., *The role of shear forces in arterial branching*, J. Gen. Physiol. 67: 213-222 (1976)
  82. Zamir M., *Nonsymmetrical bifurcation in arterial branching*. J.Gen.Physiol.72:837-845 (1978)

- 
83. Zamir M., Braun N., *Arterial branching in various parts of the cardiovascular system*, Am. J. Anat. 163: 295-307 (1982)
  84. Zamir M., Medeiros J.A., *Arterial branching in man and monkey* J. Gen.Physiol 79:353-360 (1982)
  85. Zamir M., Wrigley S.M., Langille B.L., *Arterial bifurcation in the cardiovascular system of a rat*. J. Gen. Physiol. 81:325-335 (1983)
  86. Zamir M., Phipps S., *Morphometric analysis of distributing vessels of the kidney*. Can. J. Physiol. Pharmacol. 65:2433-2440 (1987)
  87. Zamir M., *The branching structure of arterial trees*, Comm. Theor. Biol.91:15-37 (1988)
  88. Zamir M., *Distributing and delivering vessels of the human heart*, J.Gen. Physiol. 91: 725-735 (1988)
  89. Zamir M., Sinclair P., Wonnacott T.H., *Relation between diameter and flow in major branches of the arch of the aorta*. J.Biomech.25:1303-1310 (1992)
  90. Zamir M., *On fractal properties of arterial trees*. J.Theor.Biol.197:517-526 (1999)
  91. Zamir M., *Arterial branching within the confines of fractal L-system formalism*. J.Gen.Physiol. 18 (2001)
  92. Zhou Y., Kassab S., *On the design of coronary arterial tree: a generalization of Murray law*. Phys.Med.Biol.44 (1999).
  93. Zarins C.K., Zatina D.P., Giddens K.N., *Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis*. J. Vasc. Surgery 5(3):413-420 (1987)

## A. SCHEMAT BLOKOWY PROGRAMU SYMULACYJNEGO

### A.1 Program główny

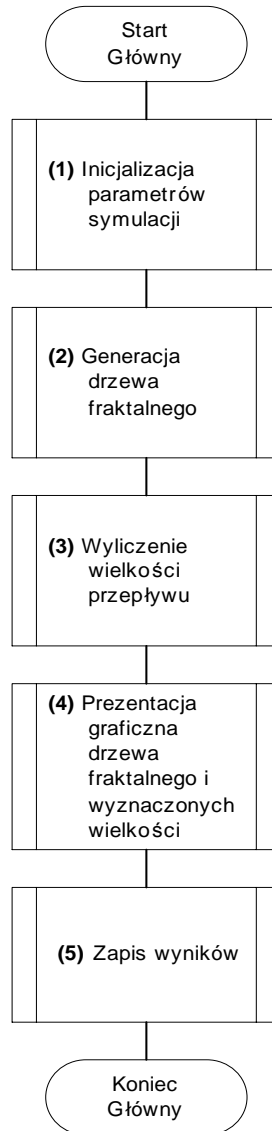
Po wywołaniu programu generowane jest pojedyncze drzewo naczyniowe wraz z kompletną analizą przepływu. Dane wyjściowe są prezentowane na wykresach i zapisywane do plików. Program może działać w trybie wsadowym, co ułatwia jego wykorzystanie w zastosowaniu metod numerycznych celem analizy lub optymalizacji parametrów struktury drzewiastej. Parametryzacja dokonywana jest przez wejściowy plik tekstowy.

Oprogramowanie napisano w skryptowym środowisku MATLAB.

#### DANE WEJŚCIOWE:

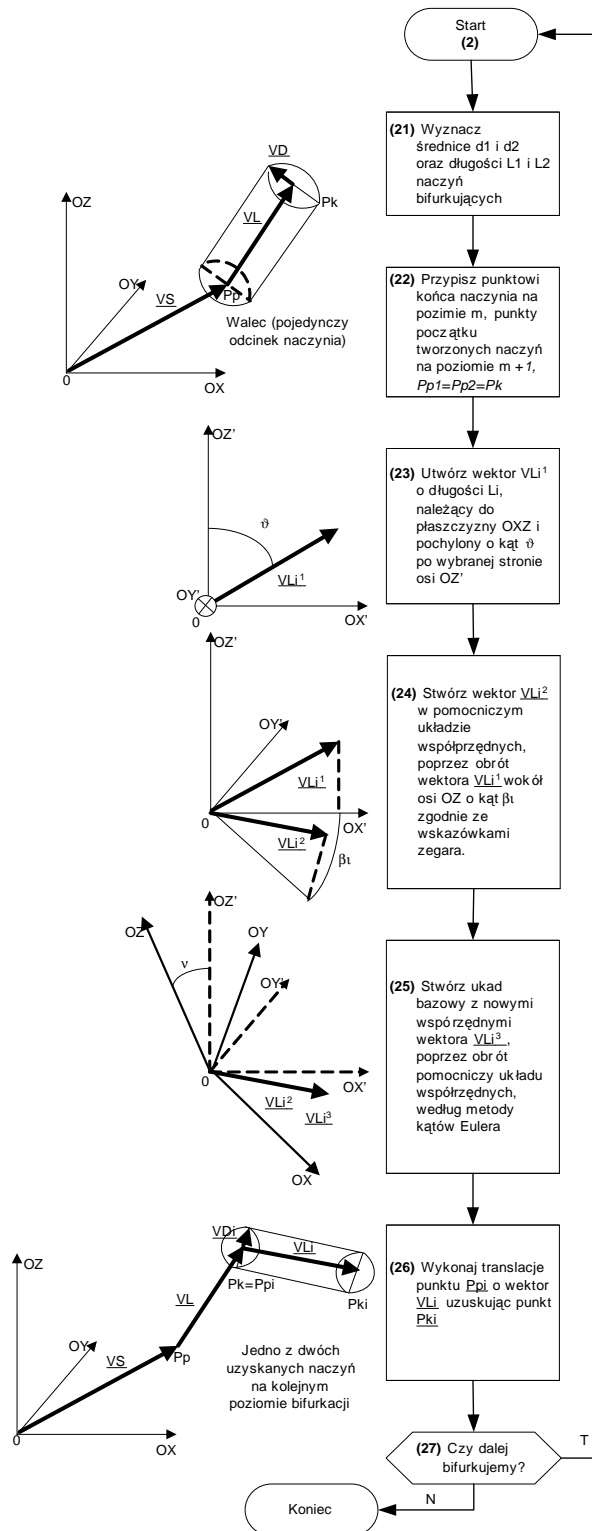
1. Wartość wykładnika potęgowego  $x$  we wzorze Murray'a.
2. Stosunek średnic ( $d$ ) dwóch bifurkujących naczyń  $a$ ,  $a = \frac{d_1}{d_2}$ .
3. Stała  $k$  z zależności pomiędzy długością naczynia ( $L$ ) a jego promieniem ( $d$ ),  
 $L = kd$ .
4. Średnica naczynia początkowego  $d = 400\mu m$ .
5. Ograniczenie rekurencji procedury bifurkacji naczyń, średnica naczynia końcowego  
 $d_{\min} = 20\mu m$ .
6. Kąty obrotu naczynia bifurkującego wokół wektora naczynia rodzica  $\beta_1 = \beta_2 = 40^\circ$
7. Ciąg losowy, wykorzystywany na każdym etapie rekurencji do określenia, które z bifurkujących naczyń ma większą średnicę.
8. Stała prędkość przepływu dla naczyń końcowych  $V_k = 0,32$  [cm/s].
9. Stała lepkość krwi  $\eta = 4 * 10^{-3}$  [Pa\*s] i gęstość krwi  $\rho = 1,059 * 10^{-3}$  [kg\*m<sup>-3</sup>].
10. Parametry formowania profilu prędkości  $\lambda = 0,056$  ze wzoru (15.1) i  $\chi \approx 0,639$  ze wzoru (15.4).

## SCHEMAT PROGRAMU GŁÓWNEGO





## A.2 Generacja fraktalnego drzewa naczyniowego



**(KROK 21)**

Średnicę naczyń po bifurkacji wyznacza się z układu równań:

$$\begin{cases} d_1 = ad_2 \\ d_0^x = d_1^x + d_2^x \end{cases} \quad (\text{A.2.1})$$

$d_0$  średnica naczynia na poziomie (m) przed podziałem

$d_1, d_2$  średnice naczyń powstałych po bifurkacji na poziomie (m+1)

$a$  stopień asymetrii dwóch bifurkujących naczyń

$x$  potęga skalowania naczyń we wzorze Murray'a

Długość naczyń określa się na podstawie empirycznej zależności

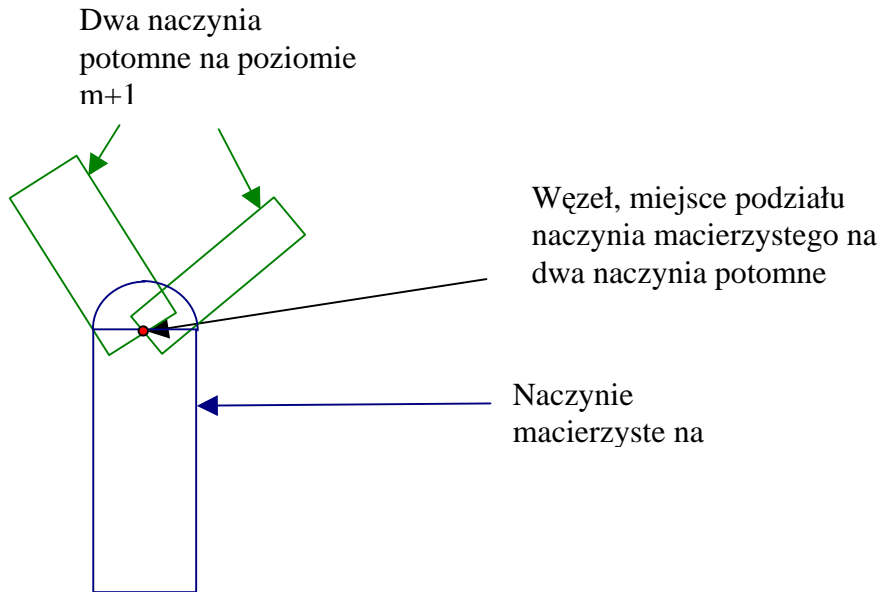
$$\begin{cases} L_1 = kd_1 \\ L_2 = kd_2 \end{cases} \quad (\text{A.2.2})$$

$k$  stała dla określonego typu naczyń, dla małych arterii  $k \approx 60$

Dla celów reprezentacji graficznej w każdym punkcie końcowym naczynia  $P_k$  generuje się półsferę, o promieniu identycznym z promieniem naczynia.

**(KROK 22)**

Z każdego z naczyń macierzystych na poziomie m powstają dwa naczynia potomne na poziomie m+1.  $P_k$  punkt końca naczynia macierzystego na poziomie m, jest jednocześnie punktem początku dla dwóch naczyń potomnych  $P_{p1}$  i  $P_{p2}$  na poziomie m+1.

**(KROK 23)**

Zgodnie z hipotezą Murray'a kąty odchylenia naczyń bifurkujących od wektora naczynia rodzica wyznacza się według wzorów:

$$\cos \vartheta_1 = \frac{d_0^4 + d_1^4 - d_2^4}{2(d_0 d_1)^2} \quad (\text{A.2.3})$$

$$\cos \vartheta_2 = \frac{d_0^4 - d_1^4 + d_2^4}{2(d_0 d_2)^2} \quad (\text{A.2.4})$$

**(KROK 24)**

Kąty obrotu naczyń bifurkujących wokół wektora naczynia rodzica  $\beta_1$  i  $\beta_2$  są zadanymi parametrami wejściowymi.

**(KROK 25)**

Macierz przekształcenia (obrotu) układu pomocniczego w układ współrzędny bazowy uzyskano przez wykorzystanie trzech kątów Eulera:

$\vartheta$  kąt nutacji zawarty pomiędzy dodatnimi częściami osi  $OZ'$  i  $OZ$

$\psi$  kąt precesji zawarty pomiędzy dodatnią częścią osi  $OX$  i prostą  $OA$ , będącą przecięciem płaszczyzn  $OX'Y'$  i  $OXY$

$\varphi$  kąt właściwego obrotu zawarty pomiędzy prostą  $OA$  i  $OX'$ , kąt  $\varphi$  liczony jest w kierunku od  $OX'$  do  $OY'$

Wektor tworzący bifurkującego naczynia:

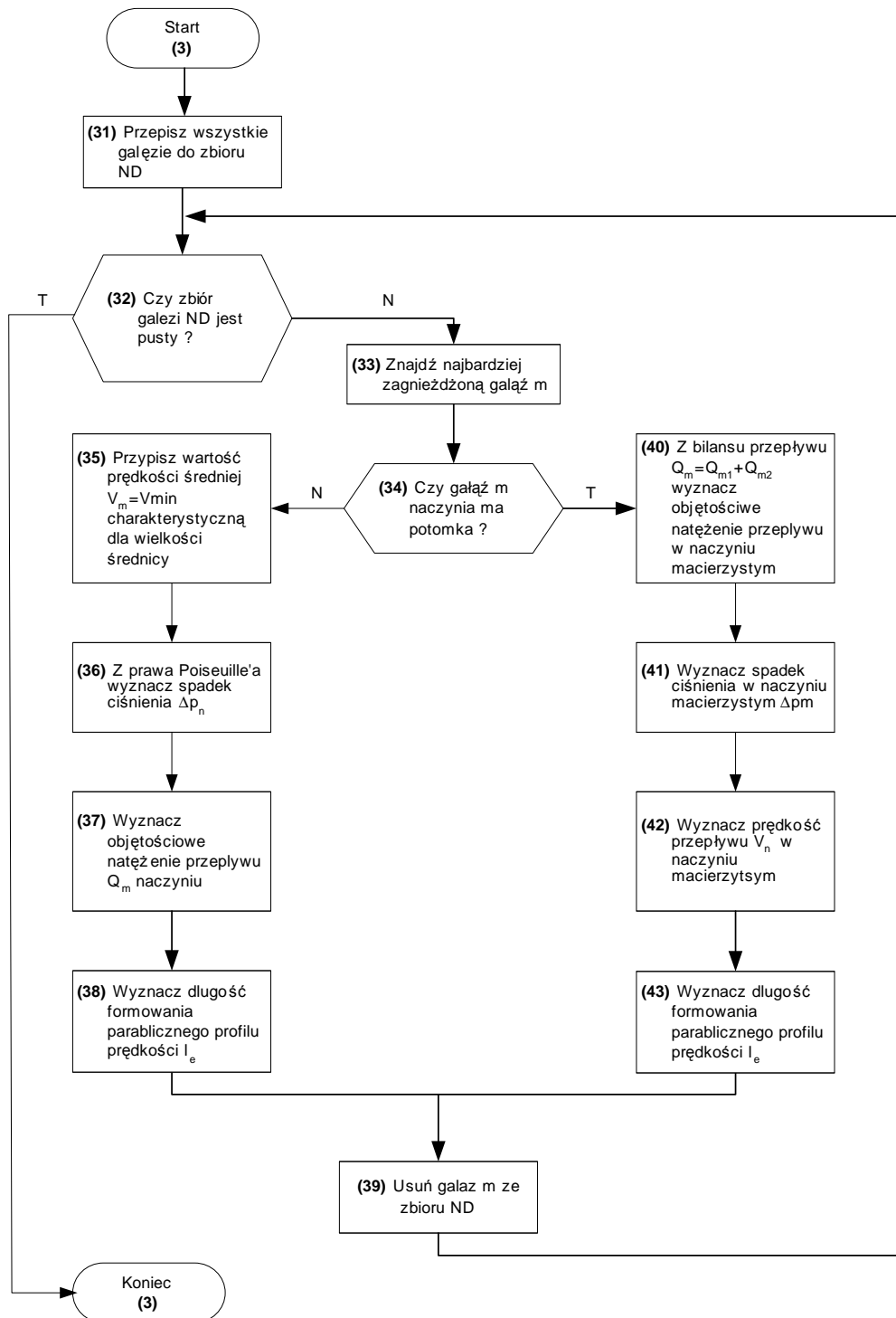
$$VLi^3 = \begin{bmatrix} \cos \psi \cos \varphi - \cos \vartheta \sin \psi \sin \varphi, & \sin \psi \cos \varphi + \cos \vartheta \cos \psi \sin \varphi, & \sin \vartheta \sin \varphi \\ -\cos \psi \sin \varphi - \cos \vartheta \sin \psi \cos \varphi, & -\sin \psi \sin \varphi + \cos \vartheta \cos \psi \cos \varphi, & \sin \vartheta \cos \varphi \\ \sin \vartheta \sin \psi, & -\sin \vartheta \cos \psi, & \cos \vartheta \end{bmatrix} \bullet VLi^2$$

### (KROK 27)

Generacja drzewa fraktalnego jest procedurą rekurencyjną wywoływaną począwszy od gałęzi stanowiącej korzeń, aż do osiągnięcia najmniejszych dopuszczalnych gałęzi. Generacja fraktalnej struktury drzewa naczyniowego jest zakańczana w momencie uzyskania przez naczynia zadanej średnicy równej  $d_{\min}$ .

### A.3 Wyznaczenie parametrów przepływu

Jakość proponowanego algorytmu wyznaczenia przepływu zależy od przyjętego przybliżenie prędkości przepływu dla naczyń końcowych, które nie podlegają już bifurkacji. Taka sama wartość prędkości została przypisana wszystkim naczyniom końcowym. Pominięto przy tym niewielkie, lecz istniejące różnice w promieniu naczynia i tym samym prawdopodobne różnice w prędkości.

**(KROK 35)**

Dla wszystkich naczyń końcowych, czyli tych, które nie mają potomka przypisujemy wartość prędkości średniej  $V = 0,32$  [cm/s] ze względu na rozmiar naczyń 0,02 mm zgodnie z Tabelą 4.1

**(KROK 36)**

Spadek ciśnienia w naczyniu wyznaczono z prawa Poiseuille'a:

$$\Delta p = \frac{V * 8\eta L}{r^2} \quad (\text{A.3.1})$$

$V$  – prędkość średnia przepływu krwi w naczyniu,  $\eta$  - lepkość krwi,  $L$  - długość naczynia,  
 $r$  - promień naczynia

**(KROK 37)**

Objętościowe natężenie przepływu krwi w naczyniu ( $Q$ ) wyznaczono według wzoru (15.12):

$$Q = \frac{\pi * r^4 \Delta p}{8\mu l} \quad (\text{A.3.2})$$

**(KROK 38)**

Długość formowania parabolicznego profilu prędkości wyznaczono według wzoru (15.1):

$$l_e = \lambda d \text{Re} \quad (\text{A.3.3})$$

$\lambda = 0.056$ ,  $d$  – średnica naczynia,  $\text{Re}$  – liczba Reynoldsa

**(KROK 40)**

Natężenie przepływu krwi w przewodzie doprowadzającym jest równe sumie natężeń przepływu w naczyniach potomnych

Na podstawie znajomości natężenia przepływu w naczyniach potomnych  $Q_{m1}$  i  $Q_{m2}$ , wyznaczono natężenie przepływu w naczyniu macierzystym  $Q_m$ :

$$Q_m = Q_{m1} + Q_{m2} \quad (\text{A.3.4})$$

**(KROK 41)**

Spadek ciśnienia w naczyniu macierzystym wyznaczono według wzoru:

$$\Delta p = Q * R \quad (\text{A.3.5})$$

$R$  – opór naczyniowy

$$R = \frac{8\mu * l}{\pi * r^4} \quad (\text{A.3.6})$$

**(KROK 42)**

Prędkość przepływu krwi w naczyniu macierzystym wyznaczono według wzoru:

$$V = \frac{\Delta p r^2}{8\mu * l} \quad (\text{A.3.7})$$

**(KROK 43)**

Długość formowania parabolicznego profilu prędkości w naczyniu macierzystym wyznaczono według wzoru 15.1:

$$l_e = \lambda d \text{ Re} \quad (\text{A.3.8})$$

$\lambda = 0.056$ ,  $d$  – średnica naczynia,  $\text{Re}$  – liczba Reynoldsa

**B. SPIS RYSUNKÓW**

<b>Rys. 4.1</b> Układ krążenia krwi .....	18
<b>Rys. 4.2</b> Schemat budowy serca .....	19
<b>Rys. 4.3</b> Układ przewodzący serca .....	19
<b>Rys. 5.1</b> Mechanizm tworzenia naczyń krwionośnych w organizmach żywych.....	23
<b>Rys. 8.1</b> Kąt bifurkacji.....	33
<b>Rys. 8.2</b> Zdjęcie preparatu naczyń mózgowych otrzymanych metodą Pickwortha.....	34
<b>Rys. 9.1</b> Interpretacja graficzna możliwych pokryć zbioru fraktalnego.....	41
<b>Rys. 10.1</b> Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.2, wykładnik potęgowy $x=2.5$ .....	45
<b>Rys. 10.2</b> Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.2, wykładnik potęgowy $x=2.5$ . Widok z góry .....	45
<b>Rys. 10.3</b> Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.5, wykładnik potęgowy $x=2.5$ .....	46
<b>Rys. 10.4</b> Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.5, wykładnik potęgowy $x=2.5$ . Widok z góry .....	46
<b>Rys. 10.5</b> Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.7, wykładnik potęgowy $x=2.5$ .....	47
<b>Rys. 10.6</b> Trójwymiarowe fraktalne drzewo naczyniowe. Stopień asymetrii 1:1.7, wykładnik potęgowy $x=2.5$ . Widok z góry .....	47
<b>Rys. 10.7</b> Trójwymiarowe, symetryczne fraktalne drzewo naczyniowe. Wykładnik potęgowy $x=2.5$ .....	48
<b>Rys. 10.8</b> Trójwymiarowe, symetryczne fraktalne drzewo naczyniowe. Wykładnik potęgowy $x=2.5$ . Widok z góry.....	48
<b>Rys. 11.1</b> Klasyfikacja naczyń według hipotezy Strahlera.....	50
<b>Rys. 12.1</b> Przestrzenny rozkład naczyń końcowych. Symetryczne drzewo naczyniowe. Widok boczny .....	53
<b>Rys.12.2</b> Przestrzenny rozkład naczyń końcowych. Asymetryczne drzewo naczyniowe, stopień asymetrii 1:1.2, wykładnik potęgowy $x=2.7$ . Widok boczny .....	53
<b>Rys. 12.3</b> Przestrzenny rozkład naczyń końcowych. Asymetryczne drzewo naczyniowe, stopień asymetrii 1:1.5, wykładnik potęgowy $x=2.7$ . Widok boczny .....	54



<b>Rys. 12.4</b> Przestrzenny rozkład naczyń końcowych. Asymetryczne drzewo naczyniowe, stopień asymetrii 1:1.7, wykładnik potęgowy $x=2.7$ . Widok boczny .....	54
<b>Rys. 12.5</b> Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla symetrycznego drzewa naczyniowego. Wykładnik potęgowy $x=2.7$ .....	56
<b>Rys. 12.6</b> Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla asymetrycznego drzewa naczyniowego. Stopień asymetrii 1:1.2, wykładnik potęgowy $x=2.7$ .....	56
<b>Rys. 12.7</b> Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla asymetrycznego drzewa naczyniowego, Stopień asymetrii 1:1.5, wykładnik potęgowy $x=2.7$ .....	57
<b>Rys. 12.8</b> Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla asymetrycznego drzewa naczyniowego. Stopień asymetrii 1:1.7, wykładnik potęgowy $x=2.7$ .....	57
<b>Rys. 13.1</b> Interpretacja graficzna $L_S$ i $L_d$ .....	60
<b>Rys. 13.2</b> Liczba naczyń końcowych w funkcji odległości od korzenia dla fraktalnych drzew naczyniowych o różnym stopniu asymetrii przy $x=2.7$ . .....	61
<b>Rys. 13.3</b> Względna długość drogi przepływu krwi ( $R_L$ ) w funkcji odległości od korzenia dla fraktalnych drzew naczyniowych o różnym stopniu asymetrii przy $x=2.7$ .....	62
<b>Rys. 16.1</b> Spadek ciśnienia wzdłuż drzewa naczyniowego dla różnych wartości wykładnika potęgowego.....	72
<b>Rys. 16.2</b> Średnia prędkość przepływu krwi w naczyniach dla różnych wartości wykładnika potęgowego.....	72
<b>Rys. 16.3</b> Objętościowe natężenie przepływu krwi dla różnych wartości wykładnika potęgowego.....	73
<b>Rys. 16.4</b> Objętościowe natężenie przepływu dla różnych poziomów bifurkacji. Stosunek procentowy naczyń kończących się na danym poziomie bifurkacji.....	73
<b>Rys. 16.5</b> Długość formownia parabolicznego profilu prędkości. Stopień asymetrii układu 1:1, wykładnik potęgowy $x=3$ .....	75
<b>Rys. 16.6</b> Długość formowania parabolicznego profilu prędkości. Stopień asymetrii układu 1:1.5, wykładnik potęgowy $x=3$ .....	76
<b>Rys. 16.7</b> Długość formowania parabolicznego profilu prędkości. Stopień asymetrii układu 1:1.7, wykładnik potęgowy $x=3$ .....	76
<b>Rys. 16.8</b> Długość formowania parabolicznego profilu prędkości. Stopień asymetrii układu 1:1.5, wykładnik potęgowy $x=2.7$ .....	77
<b>Rys. 16.9</b> Długość formowania parabolicznego profilu prędkości. Stopień asymetrii układu 1:1.5, wykładnik potęgowy $x=2.5$ .....	77

---

<b>Rys. 17.1</b> Budowa ścian naczyń krwionośnych arterii i żył .....	79
<b>Rys. 17.2</b> Budowa ściany naczynia włosowatego.....	80
<b>Rys. 17.3</b> Naprężenie ścinające w funkcji średnicy naczynia dla fraktalnych drzew naczyniowych o różnym stopniu asymetrii, przy wartości wykładnika potęgowego $x=3$ .....	82
<b>Rys. 17.4</b> Naprężenia ścinające w funkcji średnicy naczynia dla fraktalnych drzew naczyniowych różnym stopniu asymetrii przy wartości wykładnika potęgowego $x=2.7$ .....	67
<b>Rys. 17.5</b> Średnie naprężenie ścinające w funkcji odległości od korzenia $L_d$ dla zamodelowanych fraktalnych drzew naczyniowych, przy wartości wykładnika potęgowego $x=3$ .....	79
<b>Rys. 17.5</b> Średnie naprężenie ścinające w funkcji odległości od korzenia $L_d$ dla zamodelowanych fraktalnych drzew naczyniowych, przy wartości wykładnika potęgowego $x=2.7$ .....	79

---

**C. SPIS TABEL**

<b>Tab. 4.1</b> Dane dla układu naczyniowego psa o masie 15 kg .....	21
<b>Tab. 11.1</b> Rząd Strahlera dla poszczególnych fraktalnych drzew naczyniowych.....	51
<b>Tab. 11.2</b> Ilość poziomów bifurkacji dla poszczególnych fraktalnych drzew naczyniowych	51
<b>Tab. 12.1</b> Rozrzut rozkładu naczyń końcowych dla symetrycznego i asymetrycznych drzew naczyniowych .....	58
<b>Tab. 12.2</b> Oszacowanie wymiaru fraktalnego naczyń końcowych .....	58
<b>Tab. 13.1</b> Rozrzut odległości od korzenia do naczyń końcowych .....	61
<b>Tab. 13.2</b> Rozrzut względnej drogi przepływu krwi .....	62
<b>Tab. 16.2</b> Porównanie uzyskanych wartości prędkości przepływu dla naczyń o zadanej średnicy z danymi literaturowymi .....	74
<b>Tab. 17.1</b> Moduł Younga dla włókien elastycznych .....	80

## D. DISSERTATION SUMMARY

Blood flow in circulatory system depends mostly on vascular geometry. Vessel tree description can hardly be obtained with classical geometry. On the contrary fractal theory permits convenient geometry representation by using simple mathematical model. It has been verified that fractal models can be successfully applied to geometry and flow analysis of blood vessel trees [1-5, 12, 26-27, 44, 57-58, 80, 87, 90-91]. Proposed approach leads to the conclusion about important properties of vascular trees.

Fractal model describes vascular tree with vessels diameter range from 20  $\mu\text{m}$  to 400  $\mu\text{m}$ . Parameter values are suitable for small arterials which constitute the middle tier between arteries and capillary bed. Small arterials area is particularly challenging due to difficulties with in-vivo medical diagnosis and its role in the development of vascular diseases. Geometry of the vascular tree has been obtained from brain vessels specimens. Acquired model parameters have been verified with medical experts and publications.

Vascular trees formation complies with Murray's law. Murray's theory describes diameter scaling after vessel branching as:  $d_0^x = d_1^x + d_2^x$  [47-48]. Murray approach has been tested extensively against physical measurements from the vascular system in various organs of man and animals in large number of works [12-16, 26, 28, 32-33, 40, 43, 45, 47-48, 53-55, 59-64, 66, 76, 80, 84-89, 92]. The tests have shown overall support with considerable bifurcation exponent scatter and have led to extended form of Murray's law with the value of the bifurcation exponent change from 2.0 to 3.0. Studies assumed exponent variation from 2.5 to 2.7. In circulatory system vessel length is proportional to vessel diameter with constant coefficient for a given vessel type. Mean coefficient value for tested vessels equals approximately 70. Bifurcation angle is dependent on branches diameter and for brain vessels specimen bifurcation angle ranges from  $55^\circ$  to  $70^\circ$ .

Most described analysis use symmetrical vascular models for the sake of computational simplicity. This approach is not suitable for small arteries which only asymmetrical model gives accurate flow simulation results for. Bifurcation symmetry is found only for the capillary bed. Vessels with predominantly asymmetrical bifurcations carry comparatively little flow into the side branches along its way and are therefore able to carry the mainstream flow across larger distances. In the literature such vessels have been attributed a "conveying" type of function. Symmetrical vessel distribution provides even space filling to secure correct nutrition of all surrounding tissues [62]. Vessels terminals are uniformly distributed in space.

Asymmetrical trees generate more scattered vessels terminals. It has been proofed that some directions are more preferred then the others what provides better transport capabilities. Differences in structure of blood vessel trees, emphasised also by estimated fractal dimension, are a result of biological function. Fractal dimension increase along with symmetry as well as with growth of bifurcation exponent.

In human arterial blood vessel system most of vessel bifurcations are asymmetrical and changes from 1:1.2 to 1:1.7 [72]. Comparative analysis has been done for symmetrical and asymmetrical trees to visualize the difference in geometrical properties between these two models.

In order to illustrate the impact of structure and functional characteristic of the arterial trees blood flow has been simulated. For the entire fractal vessel model laminar flow, Newtonian character of blood and rigid vessel walls with constant diameter for given vessel segment have been assumed. Hydrodynamical equations have been used during flow simulation. Equal flow value is associated to each terminal vessel. Predefined flow is typical for size bracket terminal branches belong to. Flow evaluation starts at terminal vessels and proceeds to the root segment. Recurrent procedure is used for flow parameters evaluation on each branching level according to the mass conservation and Poiseuille's law.

Bifurcation exponent, one of the most important parameters in transport vessel tree, essentially determines flow through circulatory system. Asymmetry influence on hydrodynamical parameters is negligible. In order to illustrate the impact of structure and functional characteristic of the arterial tree, simulations have been done for models with different value of bifurcation exponent. Mathematical analysis determines the dependence of the flow model solution on vessel tree parameters and boundary condition.

Increase of both bifurcation exponent and asymmetry induces extension of the inlet section. As length of inlet section is never longer than vessel itself, flow disturbances do not proceed to the next vessel generation.

During blood flow in circulatory system shear stress between blood and vessels wall appears. In vascular system shear stress value is essential for vessels build, remodelling and diseases [24]. Equal shear stress value along vessels tree have been observed for symmetrical trees with bifurcation exponent equals 3 only. Both blood vessel asymmetry and bifurcation exponent influence the shear stress distribution.

Flow heterogeneity is a necessary consequence of a uniform shear stress distribution. Both homogenous perfusion and uniform shear stress are desirable goals in real arterial trees but

each of these goals can only be approached at the expense of the other. Relation between the heterogeneities in flow and shears stress may represent a more general principle of vascular system [22, 25].

Taking advantage of physiological verification, pathological conditions and their influence on flow in degenerated fractal vascular trees can be simulated. Fractal model of blood vessel system is a certain geometrical simplification but it suffices for acceptable blood flow simulation. This analysis permits understanding influence of hemodynamic forces and their role in the development of vascular diseases.