

Matematická (pato)fyzologie

Michal Šitina

16. března 2022

Ústav patologické fyziologie
Lékařská fakulta
Masarykova univerzita Brno

Obsah

1	Saturační křivka hemoglobinu	3
1.1	Odvození matematického popisu	3
1.2	Formulace řešení v Pythonu	5
1.3	Výsledky	9
1.4	Nalezení optimálních hodnot konstant	9
1.5	Závěr	12
2	Měření tlakových gradientů pomocí ultrazvuku	13
2.1	Princip metody	13
2.2	Odvození vztahu mezi rychlostí a tlakovým gradientem	14
2.3	Limitace metody	17
3	Odvození EKG z Coulombova zákona	18
3.1	Definice plošného a prostorového úhlu	18
3.2	Základní fyzikálních vztahy elektrostatiky	20
3.3	Elektrické pole dipólu	20
3.4	Elektrické pole elektrické dvojvrstvy	21
3.5	Elektrické pole buňky v klidu	22
3.6	Elektrické pole buňky s akčním potenciálem	22
3.7	Elektrický vektor srdeční	24
3.8	EKG obraz v unipolárních a bipolárních svodech	24
3.9	Potenciál centrální Wilsonovy svorky	24

1 Saturační křivka hemoglobinu

Hemoglobin se skládá ze 4 podjednotek, každá obsahuje hem a může vázat kyslík. Jedna molekula hemoglobinu tedy může vázat až 4 molekuly kyslíku. Veličina zvaná **saturace hemoglobinu kyslíkem**, SaO_2 vyjadřuje procento vazebných míst pro kyslík na všech přítomných molekulách hemoglobinu obsazených kyslíkem. Saturace hemoglobinu kyslíkem závisí na parciálním tlaku kyslíku (pO_2), křivkou závislosti je dobře známá sigmoidní křivka zvaná **saturační křivka hemoglobinu** (viz obr. 1.3). Často se uvádí, že „sigmoidnost“ křivka je podmíněná kooperujícím efektem jednotlivých podjednotek hemoglobinu, tedy skutečností, že navázání kyslíku na jednu podjednotku zvyšuje afinitu ostatních podjednotek ke kyslíku.

Cílem této kapitoly bude

1. odvodit tvar saturační křivky ze základních fyzikálně chemických úvah
2. zjistit, zda popsání teorie odpovídá realitě, tedy zda teoretická křivka uspokojivě aproximuje křivku experimentálně změřenou
3. posoudit existenci a vliv fenoménu kooperativity

Zaveďme následující terminologii:

Hb_{tot}	veškerý hemoglobin všech forem
Hb	deoxyhemoglobin, který neváže žádný kyslík
HbO	hemoglobin vážící právě 1 molekulu kyslíku
HbO_2	hemoglobin vážící právě 2 molekuly kyslíku
HbO_3	hemoglobin vážící právě 3 molekuly kyslíku
HbO_4	hemoglobin vážící právě 4 molekuly kyslíku

Konvence vyjádření koncentrace. Koncentrace x se obvykle vyjadřuje pomocí hranatých závorek jako $[x]$. Pro zjednodušení zápisu budeme vynechávat závorky, x bude mít tedy dále přímo význam „koncentrace x “. O značí koncentraci (molekul) kyslíku, případně jí přímo úměrný parciální tlak kyslíku pO_2 . Platí $O = k \cdot pO_2$, kde k je nějaká konstanta. Místo správného symbolu molekuly O_2 budeme zjednodušeně používat pouze O .

1.1 Odvození matematického popisu

Hemoglobin reaguje s kyslíkem podle následujících chemických rovnic ¹.



Poněvadž kyslík může z hemoglobinu i disociovat, jedná se o vratné reakce. Místo symbolu \rightarrow

¹zde výjimečně Hb , O ... znamenají přímo molekuly, nikoli jejich koncentraci

proto používáme \rightleftharpoons . Ve stacionárním stavu je celým systémem reakcí (1.1)-(1.4) v rovnováze a každou jednotlivou reakci můžeme popsat rovnovážnou konstantu. Zavedme tedy rovnovážné konstanty K_1, K_2, K_3, K_4 . Platí vztahy známé z chemie

$$K_1 = \frac{HbO}{Hb \cdot O} \quad (1.5)$$

$$K_2 = \frac{HbO_2}{HbO \cdot O} \quad (1.6)$$

$$K_3 = \frac{HbO_3}{HbO_2 \cdot O} \quad (1.7)$$

$$K_4 = \frac{HbO_4}{HbO_3 \cdot O} \quad (1.8)$$

Fenomén kooperativity by znamenal, že každá další reakce od (1.1) po (1.4) probíhá stále intenzivněji doprava. Proto bychom očekával rostoucí hodnoty rovnovážných konstant K_1-K_4 . Naopak absenci kooperativity budeme modelovat podmínkou $K_1 = K_2 = K_3 = K_4$.

Ze zákona zachování hmoty musí platit

$$Hb_{tot} = Hb + HbO + HbO_2 + HbO_3 + HbO_4 \quad (1.9)$$

Celkový počet všech vazebných míst pro kyslík na hemoglobinu je $4 \cdot [Hb_{tot}]$. Celkový počet všech kyslíkem obsazených vazebných míst je

$$HbO + 2 HbO_2 + 3 HbO_3 + 4 HbO_4 \quad (1.10)$$

protože HBO nese 1 molekulu kyslíku, HbO₂ 2 molekuly atd. Pro saturaci hemoglobinu tedy platí

$$SaO_2 = \frac{\text{počet obsazených vazebných míst}}{\text{počet všech vazebných míst}} = \frac{HbO + 2 HbO_2 + 3 HbO_3 + 4 HbO_4}{4 Hb_{tot}} \quad (1.11)$$

Považujme nyní konstanty $K_1 - K_4$, celkovou koncentraci hemoglobinu Hb_{tot} a parciální tlak kyslíku O za známé. Pak rovnice (1.5) a (1.8)-(1.11) představují soustavu 5 rovnic o 5 neznámých Hb, HbO, HbO_2, HbO_3 a HbO_4 , které nyní můžeme vyjádřit. Z rovnice (1.8) plyne

$$HbO = K_1 \cdot Hb \cdot O \quad (1.12)$$

Dosazením HbO do rovnice (1.9) získáme

$$HbO_2 = K_1 \cdot K_2 \cdot Hb \cdot O^2 \quad (1.13)$$

Postupným dosazením do rovnice (1.10) a (1.11) dostaneme

$$HbO_3 = K_1 K_2 K_3 Hb \cdot O^3 \quad (1.14)$$

$$HbO_4 = K_1 K_2 K_3 K_4 Hb \cdot O^4 \quad (1.15)$$

Dosazením z rovnic do rovnice (1.5) a dostaneme po vyjádření Hb

$$Hb = \frac{Hb_{tot}}{1 + K_1 O + K_1 K_2 O^2 + K_1 K_2 K_3 O^3 + K_1 K_2 K_3 K_4 O^4} \quad (1.16)$$

Označme si jmenovatele jako $f(O)$, jistou funkci koncentrace kyslíku, tedy

$$f(O) := 1 + K_1O + K_1K_2O^2 + K_1K_2K_3O^3 + K_1K_2K_3K_4O^4 \quad (1.17)$$

Symbol $:=$ se v matematice používá pro rovnost danou definicí, definiční rovnost, kdy se definuje něco nového, v tomto případě $f(O)$.

Pokud nás zajímá pouze podíl Hb z celkového hemoglobinu, platí

$$\%Hb = \frac{Hb}{Hb_{tot}} = \frac{1}{f(O)} \quad (1.18)$$

Dosažením Hb do rovnic (1.12)-(1.15) po úpravě dostaneme

$$\%HbO = \frac{K_1O}{f(O)} \quad (1.19)$$

$$\%HbO_2 = \frac{K_1K_2O^2}{f(O)} \quad (1.20)$$

$$\%HbO_3 = \frac{K_1K_2K_3O^3}{f(O)} \quad (1.21)$$

$$\%HbO_4 = \frac{K_1K_2K_3K_4O^4}{f(O)} \quad (1.22)$$

Pro saturaci hemoglobinu pak dosažením do rovnice (1.7) dostáváme

$$SaO_2 = \frac{K_1O + 2K_1K_2O^2 + 3K_1K_2K_3O^3 + 4K_1K_2K_3K_4O^4}{4f(O)} \quad (1.23)$$

Vyjádřili jsme tak všechny jednotlivé komponenty hemoglobinu i saturaci jako funkci koncentrace kyslíku. Rovnovážné konstanty nyní vystupují jako parametry. Dalším cílem bude určit jejich hodnoty tak, aby predikovaná saturační křivka odpovídala realitě.

1.2 Formulace řešení v Pythonu

Nejprve importujeme knihovny NumPy a matplotlib a vytvoříme vektor parciálního tlaku kyslíku pomocí příkazu `linspace`. Normální PaO_2 v arteriální krvi se pohybuje okolo 100 mmHg. Postačuje proto vektor `[0,150]`.

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

o = np.linspace(0, 150, 200)
```

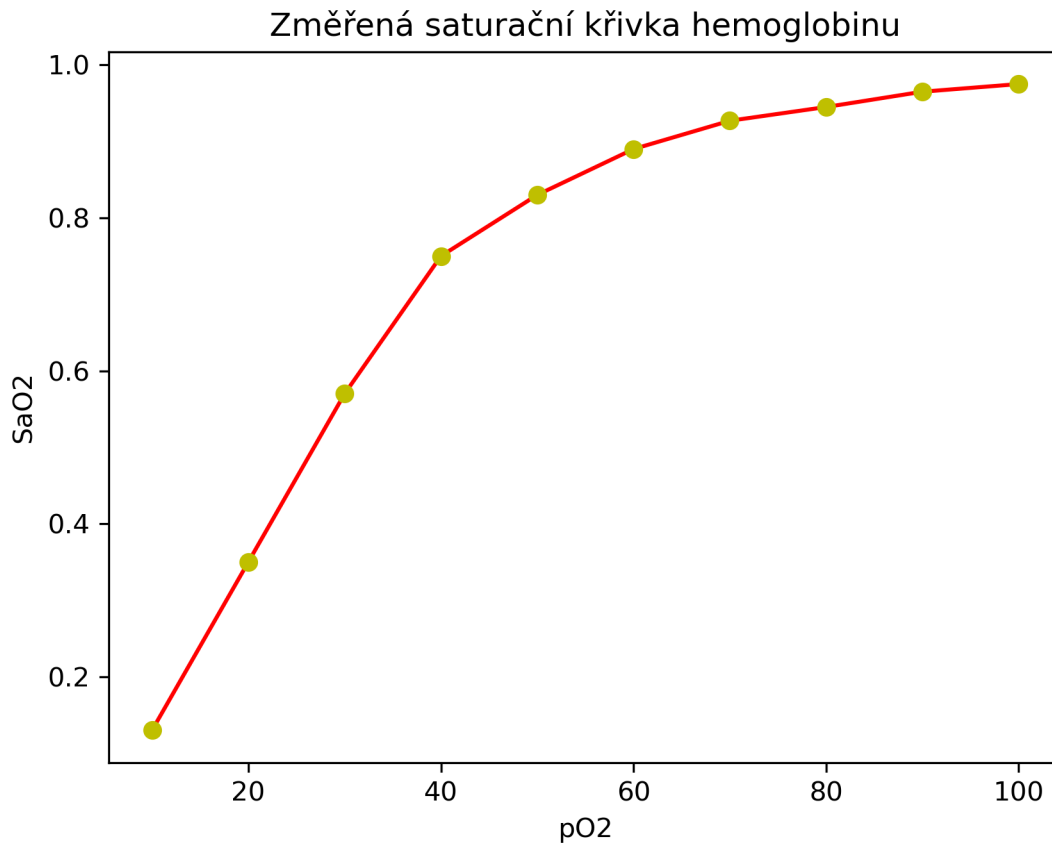
Pro možnost porovnání teoretické predikce saturační křivky s realitou použijeme dvojici hodnot `pp` (PaO_2) a `sat` (SaO_2) převzaté z literatury, které vyjadřují experimentálně změřenou saturační křivku, viz obr. 1.1.

```
fig, ax = plt.subplots()

ax.set_xlabel('pO2')
ax.set_ylabel('SaO2')
```

```
ax.set_title('Změřená saturační křivka hemoglobinu')

pp = np.array([10.0,20.0,30.0,40.0,50.0,60.0,70.0,80.0,90.0,100.0])
sat = np.array([13,35,57,75,83,89,92.7,94.5,96.5,97.5])/100
ax.plot(pp, sat, 'r', pp, sat, 'oy')
```



Obrázek 1.1: Změřená saturační křivka hemoglobinu

Dále si definujeme funkce, které přesně odpovídají rovnicím (1.17)-(1.23). Jako argumenty funkcí vystupují koncentrace kyslíku a rovnovážné konstanty.

```
def f_o(o, K1 = 1, K2 = 1, K3 = 1, K4 = 1):
    return(1 + K1*o + K1*K2*np.power(o, 2) +K1*K2*K3*np.power(o, 3) +
           K1*K2*K3*K4*np.power(o, 4))

def Hb(o, K1 = 1, K2 = 1, K3 = 1, K4 = 1):
    return(1/f_o(o, K1, K2, K3, K4))

def HbO(o, K1 = 1, K2 = 1, K3 = 1, K4 = 1):
    return(K1*o/f_o(o, K1, K2, K3, K4))

def HbO2(o, K1 = 1, K2 = 1, K3 = 1, K4 = 1):
    return(K1*K2*np.power(o, 2)/f_o(o, K1, K2, K3, K4))
```

```

def Hb03(o, K1 = 1, K2 = 1, K3 = 1, K4 = 1):
    return(K1*K2*K3*np.power(o, 3)/f_o(o, K1, K2, K3, K4))

def Hb04(o, K1 = 1, K2 = 1, K3 = 1, K4 = 1):
    return(K1*K2*K3*K4*np.power(o, 4)/f_o(o, K1, K2, K3, K4))

def SaO2(o, K1 = 1, K2 = 1, K3 = 1, K4 = 1):
    return((Hb0(o,K1,K2,K3,K4) + 2*Hb02(o,K1,K2,K3,K4) +
            3*Hb03(o,K1,K2,K3,K4) + 4*Hb04(o,K1,K2,K3,K4))/4)

```

Pro ověření správnosti definice funkcí zkontrolujeme, že součet frakcí všech hemoglobinů pro všechny koncentrace kyslíku je 1.

```

>>> Hb02(o)+Hb03(o)+Hb0(o)+Hb04(o)+Hb(o)
array([1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1.,
1., ..... , 1.,
1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1., 1.])

```

Vykreslíme závislost frakcí jednotlivých hemoglobinů na koncentraci kyslíku, viz obr. 1.2. Předpokládejme absenci kooperativního efektu a zvolme $K_1 = K_2 = K_3 = K_4 = 0.04$.

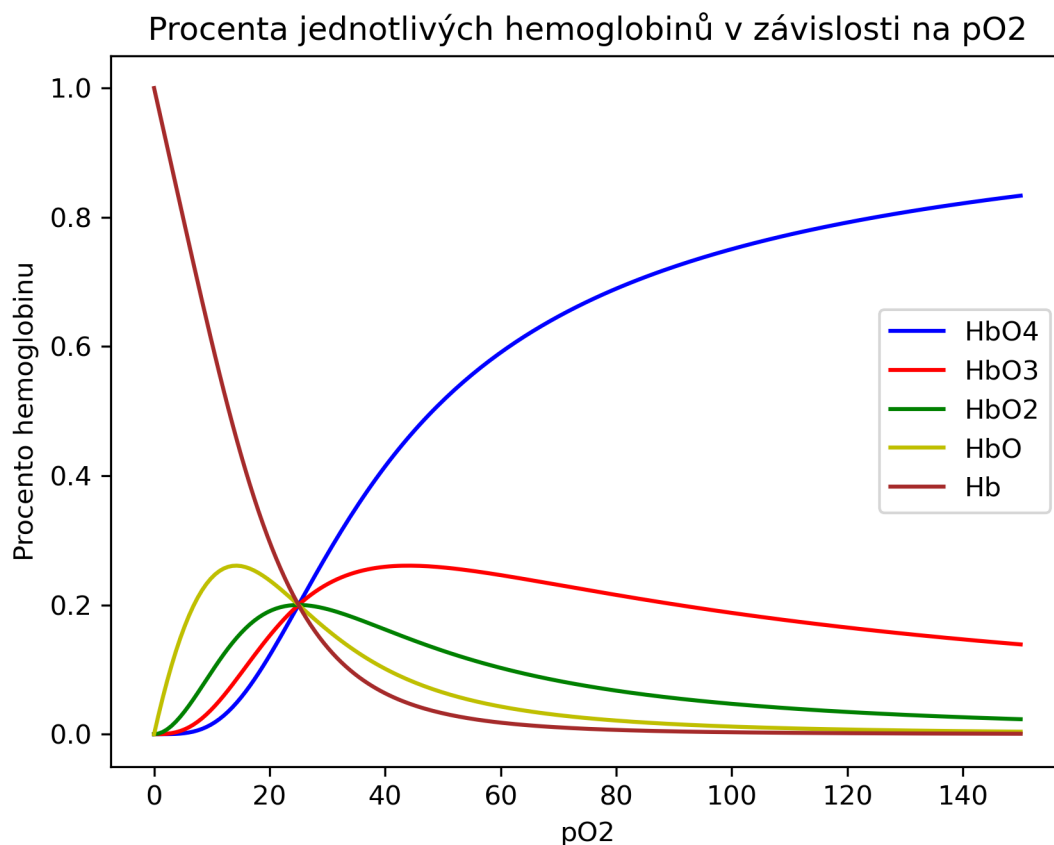
```

K1 = 0.04
K2 = 0.04
K3 = 0.04
K4 = 0.04

fig, ax = plt.subplots()

ax.plot(o, Hb04(o,K1,K2,K3,K4), 'b', label = 'Hb04')
ax.plot(o, Hb03(o,K1,K2,K3,K4), 'r', label = 'Hb03')
ax.plot(o, Hb02(o,K1,K2,K3,K4), 'g', label = 'Hb02')
ax.plot(o, Hb0(o,K1,K2,K3,K4), 'y', label = 'Hb0')
ax.plot(o, Hb(o,K1,K2,K3,K4), 'brown', label = 'Hb')
ax.set_xlabel('pO2')
ax.set_ylabel('Procento hemoglobinu')
ax.set_title('Procenta jednotlivých hemoglobinů v závislosti na pO2')
ax.legend()

```

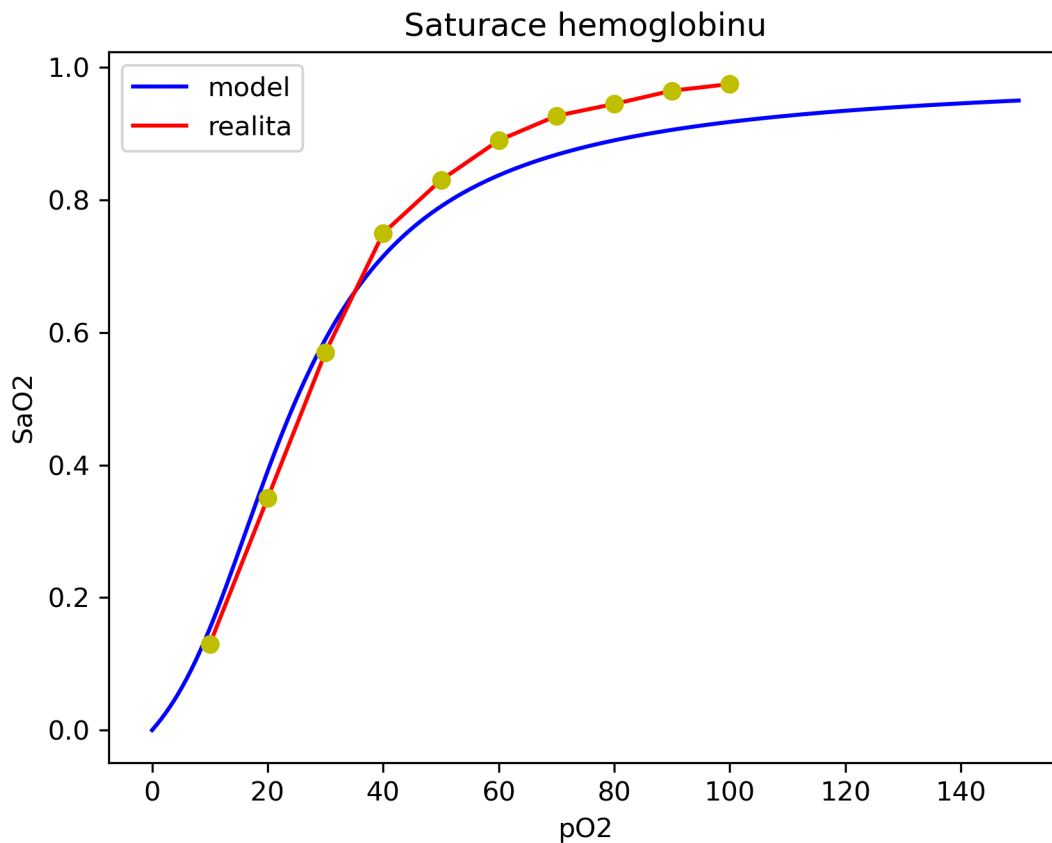
Obrázek 1.2: Procenta jednotlivých hemoglobinů v závislosti na pO₂

Nakonec vykreslíme (teoretickou) saturační křivku plynoucí z našeho modelu (obr. 1.3). Do stejného grafu vložíme i experimentální křivku z obr. 1.1, abychom mohli obě snadno porovnat.

```
fig, ax = plt.subplots()

ax.plot(o, SaO2(o,K1,K2,K3,K4), 'b', label = 'model')
ax.set_xlabel('pO2')
ax.set_ylabel('SaO2')
ax.set_title('Saturace hemoglobinu')

pp = np.array([10.0,20.0,30.0,40.0,50.0,60.0,70.0,80.0,90.0,100.0])
sat = np.array([13,35,57,75,83,89,92.7,94.5,96.5,97.5])/100
ax.plot(pp, sat, 'r', label = 'realita')
ax.plot(pp, sat, 'oy')
ax.legend()
```

Obrázek 1.3: Teoretická saturační křivka hemoglobinu

1.3 Výsledky

Z obrázku 1.3 je patrné, že náš model dobře vystihuje tvar saturační křivky, ale podhodnocuje její hodnoty pro vyšší koncentrace kyslíku. Můžeme zkusit manuálně najít jinou hodnotu konstant lépe aproximující experimentální křivku. Ukáže se však, že pokud zůstanou všechny rovnovážné konstanty stejné, hodnota okolo 0.04 je nejlepší. Odtud plyne, že předpoklad rovnosti konstant, tedy absence kooperativního efektu, není správný. Zkusíme tedy hledat hodnoty konstant navzájem odlišné. Pokud ani poté nedocílíme dobré shody, můžeme náš matematický model zavrhnout jako nesprávný. Pokud shody docílíme, model může (ale přesto nemusí!) být správný. Manuální hledání optimálních hodnot konstant je však téměř nemožné, protože možných kombinací všech konstant je obrovské množství. Je to typická úloha pro algoritmické hledání optimálních hodnot.

1.4 Nalezení optimálních hodnot konstant

Existuje množství efektivních a propracovaných algoritmů, které hledají hodnoty optimalizující nějakou funkci. My si zde představíme „na koleně sestavený“ primitivní algoritmus (takový algoritmus se v informatice často označuje jako naivní), který ale dobře ilustruje některé principy. Hledáme tedy takové hodnoty rovnovážných konstant K_1 - K_4 , při nichž bude teoretická saturační křivka nejlépe aproximovat křivku experimentální. Tu známe pouze v 10 bodech (zelené kruhy na 1.3). Jak tedy posoudíme shodu obou křivek? Můžeme např. sečíst absolutní hodnoty nebo

kvadráty odchylek mezi oběma křivkami v oněch 10 bodech. Hledáme konstantky minimalizující tuto chybu. Princip se obecně označuje jako *metoda nejmenších čtverců*. Definujme si nejprve funkci chyba, která součet čtverců odchylek počítá.

```
def chyba(K1,K2,K3,K4):
    global sat
    d = (SaO2(10.0,K1,K2,K3,K4)-sat[0])**2 \
        +(SaO2(20.0,K1,K2,K3,K4)-sat[1])**2 \
        +(SaO2(30.0,...)-sat[2])**2+(SaO2(40.0,...)-sat[3])**2 \
        +(SaO2(50.0,...)-sat[4])**2+(SaO2(60.0,...)-sat[5])**2 \
        +(SaO2(70.0,...)-sat[6])**2+(SaO2(80.0,...)-sat[7])**2 \
        +(SaO2(90.0,...)-sat[8])**2+(SaO2(100.,K1,K2,K3,K4)-sat[9])**2
    return(d)
```

Použijme nyní následující iterativní algoritmus:

1. zvolíme velmi nízkou hodnotu „kroku“ delta
2. zvolíme nějaké počáteční hodnoty konstant K_1 - K_4
3. spočítáme chybu při těchto hodnotách konstant
4. poté zkusíme postupně jednotlivě zvýšit i snížit hodnotu všech konstant o delta, vždy přitom znovu spočítáme chybu a zjistíme, která změna které konstanty nejvíce snížila chybu
5. tuto změnu u příslušné konstanty provedeme (např. zvýšíme K_2 o delta)
6. znovu se vrátíme k bodu 3

Celý cyklus drobných úprav opakuje např. 10000-krát. Výsledné hodnoty použijeme jako optimální.

```
# počáteční hodnoty
K1 = 1.0
K2 = 2.0
K3 = 4.0
K4 = 8.0

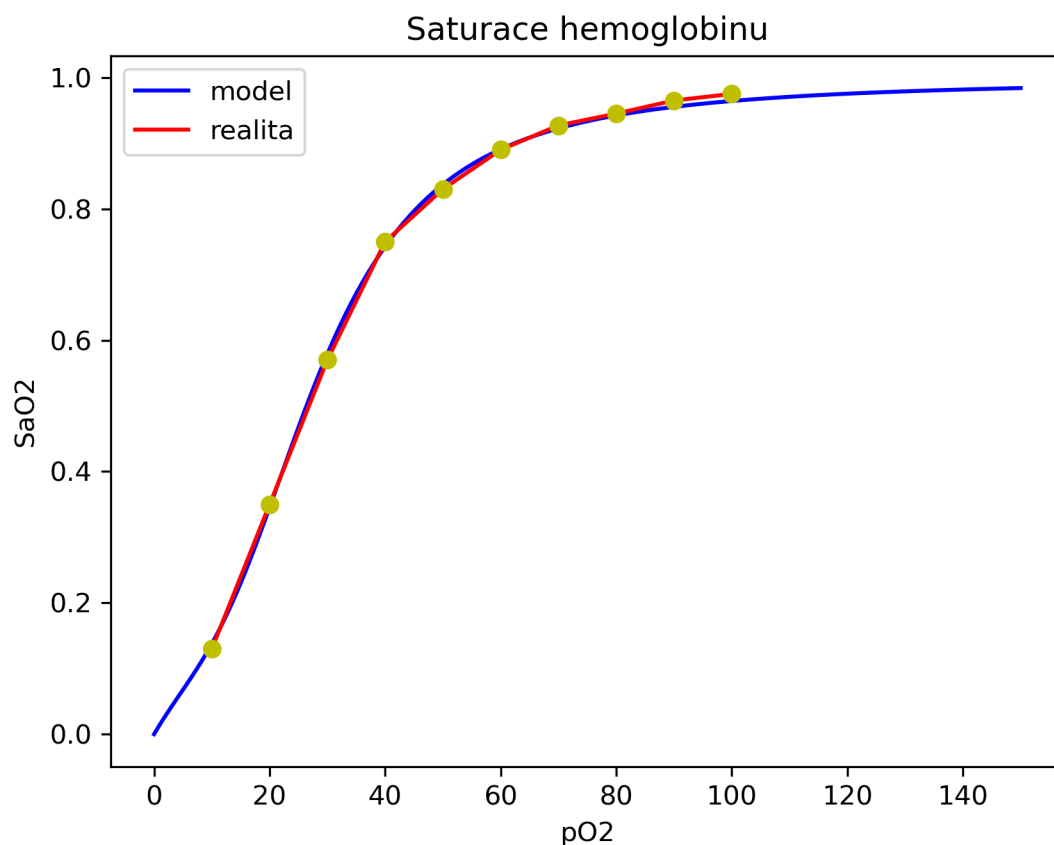
delta = 0.005 # krok v hledání optimální hodnoty
for j in range(10000):
    i = 0
    maxim = chyba(K1,K2,K3,K4)
    if chyba(K1+delta,K2,K3,K4)<maxim:
        i=1
        max=chyba(K1+delta,K2,K3,K4)
    if chyba(K1-delta,K2,K3,K4)<maxim:
        i=2
        max=chyba(K1-delta,K2,K3,K4)
    if chyba(K1,K2+delta,K3,K4)<maxim:
        i=3
        max=chyba(K1,K2+delta,K3,K4)
    if chyba(K1,K2-delta,K3,K4)<maxim:
        i=4
        max=chyba(K1,K2-delta,K3,K4)
    if chyba(K1,K2,K3+delta,K4)<maxim:
```

```
i=5
max=chyba(K1,K2,K3+delta,K4)
if chyba(K1,K2,K3-delta,K4)<maxim:
    i=6
    max=chyba(K1,K2,K3-delta,K4)
if chyba(K1,K2,K3,K4+delta)<maxim:
    i=7
    max=chyba(K1,K2,K3,K4+delta)
if chyba(K1,K2,K3,K4-delta)<maxim:
    i=8

if i==1:
    K1+=delta
if i==2:
    K1-=delta
if i==3:
    K2+=delta
if i==4:
    K2-=delta
if i==5:
    K3+=delta
if i==6:
    K3-=delta
if i==7:
    K4+=delta
if i==8:
    K4-=delta

print(K1)
print(K2)
print(K3)
print(K4)
```

Algoritmus určil jako optimální hodnoty $K_1 = 0,06$, $K_1 = 0,015$, $K_1 = 0,015$, $K_1 = 0,255$. S nimi získáme křivku na obr. 1.5.



Obrázek 1.4: Optimální teoretická saturační křivka hemoglobinu

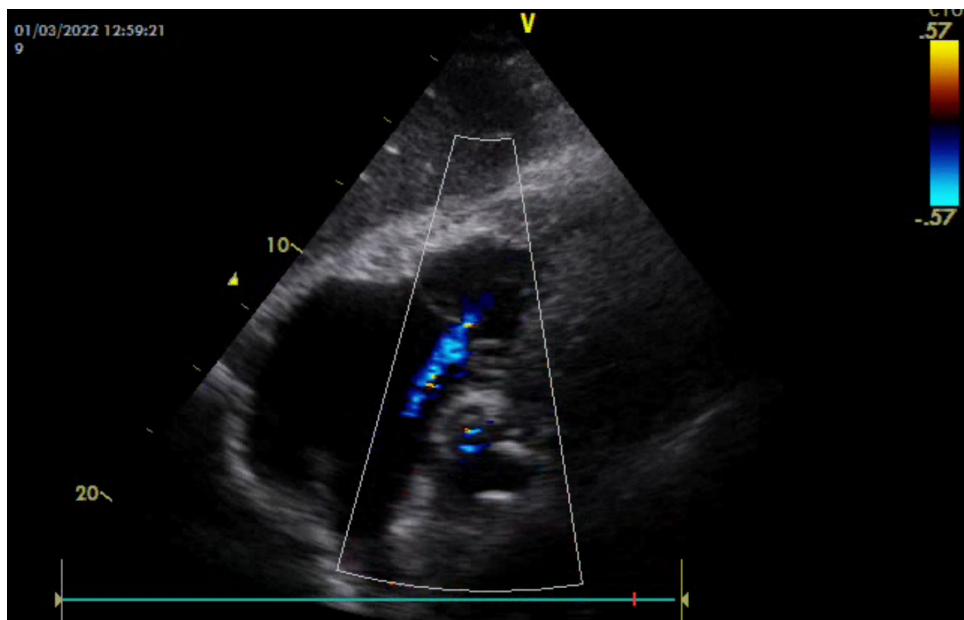
1.5 Závěr

Z obr. vidíme, že při vhodné volbě konstant náš matematický model velmi dobře aproximuje experimentální křivku. Pro „praktické použití“, např. predikci PaO_2 ze saturace měřené pulzním oxymetrem, by byl zcela postačující.

Jaký je přínos modelu ve vztahu k představě kooperativního efektu. Hodnoty konstant jsou vzájemně odlišné, můžeme proto zamítnout představu absence kooperativního efektu. Hodnoty konstant však postupně nerostou, jak jsme si v sekci 1.1 pro kooperativní efekt představovali. Na druhou stranu je poslední konstanta výrazně vyšší než konstanty předchozí, což mluví pro kooperativní efekt.

2 Měření tlakových gradientů pomocí ultrazvuku

V klinické praxi je častým úkolem měření rozdílu tlaku před a za chlopní, tzv. tlakového gradientu. Často se např. měří gradient na aortální chlopni pro posouzení stupně její stenózy. Jiným běžným úkolem je měření gradientu na trikuspidální chlopni při kontrakci pravé komory, čímž lze nepřímou zjistit systolický tlak v a. pulmonalis. Přímé měření tlaku katetrem je možné a přesné, avšak technicky vysoce náročné. Méně (avšak dostatečně) přesnou, ale podstatně jednodušší alternativou je měření pomocí dopplerovského ultrazvuku. Ultrazvuk však neměří přímo tlakový gradient, nýbrž rychlost průtoku krve přes chlopeň. Z ní je tlakový gradient dopočítán.



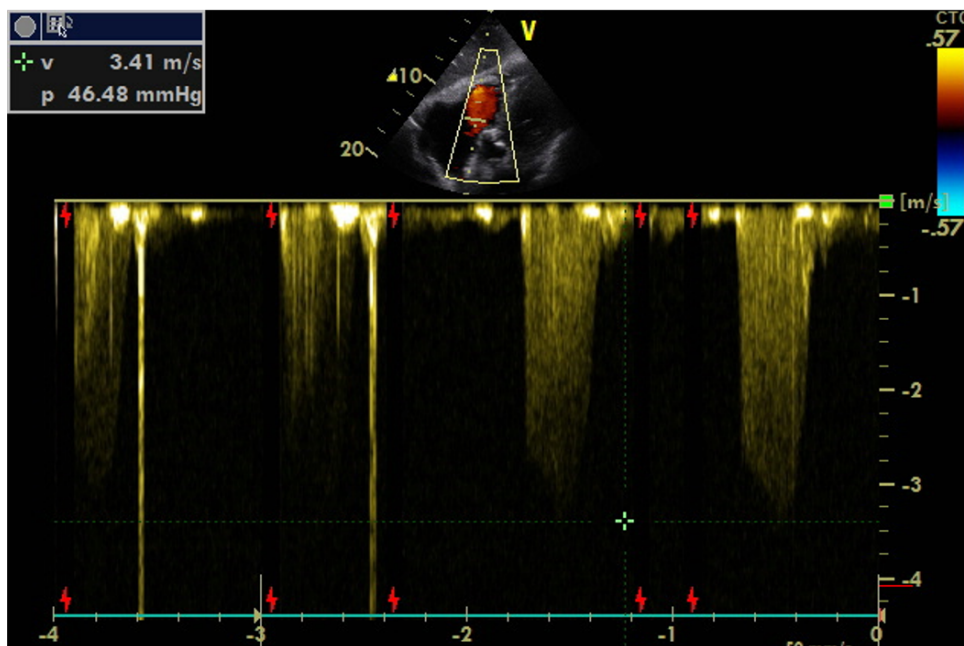
Obrázek 2.1: Regurgitace přes trikuspidální chlopeň

2.1 Princip metody

Na základě Dopplerova jevu měří ultrazvuk rychlost toku krve nepřímou ze změny frekvence vyslaného a od erytrocytů odraženého ultrazvuku. Pokud bychom například měřili systolický (regurgitační) tlakový gradient na trikuspidální chlopni, nejprve bychom pomocí dvojrozměrného ultrazvuku našli regurgitační tok (modrý „jet“ na obr. 2.1). Přes něj (ideálně v jeho ose) bychom následně vedli linii dopplerovského flowmetru a nechali zobrazit závislost rychlosti toku na čase (žluté peaky obr. 2.2). Změřili bychom nejvyšší rychlost, na obr. 2.2 je to 3,41 m/s. Z ní přístroj dopočítá tlakový gradient Δp pomocí vztahu

$$\Delta p = 4v^2 \quad (2.1)$$

Skutečně je $4,3,41^2 = 46,5$ mmHg, jak lze odečíst z obr. 2.2. Cílem následujícího oddílu bude odvodit tuto rovnici.



Obrázek 2.2: Měření tlakového gradientu na trikuspidální chlopní

Zaveďme následující značení:

- v_{LK} rychlost toku krve u stěny levé komory v systole
- p_{LK} systolický tlak v levé komoře
- v_{ao} rychlost toku krve v aortě těsně po průniku aortální chlopně
- p_{ao} systolický tlak v levé komoře
- S_{ao} plocha otevřené aortální chlopně
- S_{LK} plocha vnitřního povrchu levé komory

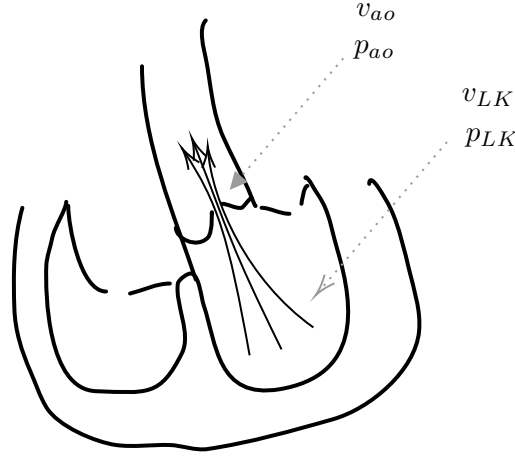
2.2 Odvození vztahu mezi rychlostí a tlakovým gradientem

Vezměme jako příklad výtok krve z levé komory stenotickou aortální chlopní (obr. 2.3). Ve výpočtu ignorujeme efekty turbulentního proudění. Kontrakce levé komory vytvoří nitrokomorový tlak p_{LK} . Tok krve je u stěny levé komory velmi pomalý a zrychluje směrem k aortální chlopní, poněvadž platí rovnice kontinuity

$$v_{LK}S_{LK} = v_{ao}S_{ao} \quad (2.2)$$

Aby krev směrem ke chlopní postupně zrychlovala, musí též směrem k aortě postupně klesat tlak, což vytváří urychlující sílu. Vyberme si ze všech proudnic krve z levé komory do aorty jednu úzkou proudnici, jak ukazuje obrázek 2.4. Poněvadž se zabýváme pouze laminárním prouděním, krev „neopouští“ proudnici. Nyní si pomyslně ohraničíme a obarvíme (modré šrafování na obr. 2.4) drobný úsek krve v proudnici o objemu ΔV na začátku proudnice v levé komoře a budeme sledovat vývoj tlaku a rychlosti pohybu tohoto úseku v proudnici. Na počátku působí na úsek krve tlak p_1 a protitlak p_2 (modré šipky na obrázku), přičemž $p_1 > p_2$. Připomeňme, že práce, kterou síla koná je definována jako součin působící síly a dráhového posunu

$$W = F \cdot \Delta s \quad (2.3)$$



Obrázek 2.3: Tok krve z levé komory stenotickou aortální chlopní

Pokud tlakový gradient $p_1 - p_2$ posune úsek krve o Δx_1 z pozice 1 do pozice 2, vykoná práci

$$\Delta W_1 = (p_1 - p_2)S_1\Delta x_1 \quad (2.4)$$

Při posunu z pozice 2 do pozice 3 (červené šrafování na obrázku) bude úsek krve vystaven tlaku p_2 a protitlaku p_3 a bude platit ΔW_2 bude platit

$$\Delta W_2 = (p_2 - p_3)S_2\Delta x_2 \quad (2.5)$$

Poněvadž sledujeme stále stejný úsek krve, uvědomíme si, že pro všechna i platí $S_i\Delta x_i = \Delta V$. Podobné rovnice sestavíme po celém průběhu proudnice až do aortální chlopně k pozici n . Máme tedy rovnice

$$\Delta W_1 = (p_1 - p_2)\Delta V \quad (2.6)$$

$$\Delta W_2 = (p_2 - p_3)\Delta V \quad (2.7)$$

$$\vdots \quad (2.8)$$

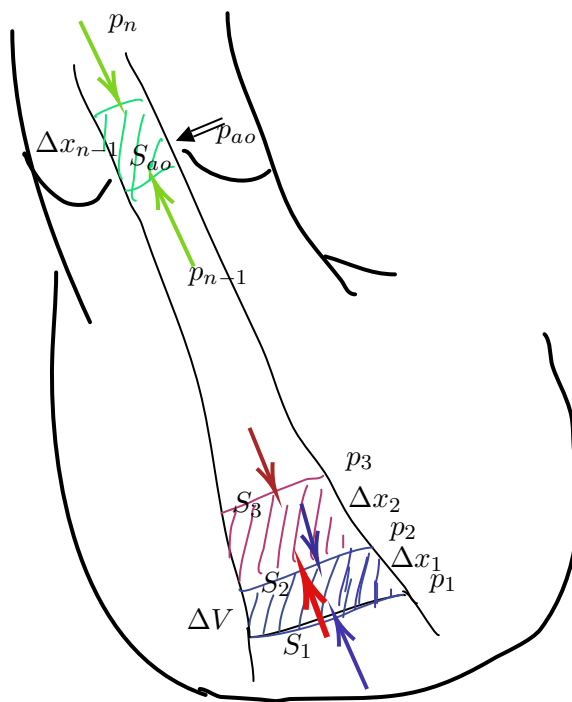
$$\Delta W_{n-1} = (p_n - p_{n-1})\Delta V \quad (2.9)$$

Sečtením všech rovnice získáme práci vykonanou během celé proudnice, která se přemění na kinetickou energii úseku krve. Zároveň si povšimneme, že veškeré „vnitřní“ p_i se odečtou a zbydou pouze počáteční koncový tlak, tedy

$$W = \sum_{i=1}^{n-1} \Delta W_i = (p_1 - p_n)\Delta V \quad (2.10)$$

Ovšem $p_1 = p_{LK}$ a $p_n = p_{ao}$. Že $p_n = p_{ao}$, není zcela samozřejmé. Tlak v aortě nad aortální chlopní v místě, kde „neteče“ krev, tlačí z boku na proudící krev (dvojitá šipka na p_{ao} v obr. 2.4). Pokud by byl tento tlak vyšší než tlak proudící krve, proudnice by byla ze stran „utlačena“ a proud by se zastavil. Pokud by byl naopak nižší, rozšiřovala by se proudnice, až by se tlaky vyrovnaly. Proto platí $p_n = p_{ao}$. Poznamenejme, že stále předpokládáme laminární proudění.

Veškerá vykonaná práce W se přemění v nárůst kinetické energie úseku krve $\Delta E_k = E_{k,ao} - E_{k,LK}$.



Obrázek 2.4: Výpočet tlakového gradientu z rychlosti průtoku

Když m je hmotnost úseku krve a ρ její hustota, platí

$$\Delta E_k = \frac{1}{2}m(v_{ao}^2 - v_{LK}^2) = \frac{1}{2}\rho\Delta V(v_{ao}^2 - v_{LK}^2) \quad (2.11)$$

Jistě je rychlost toku v aortální chlopni podstatně vyšší než u stěn levé komory, $v_{ao} \gg v_{LK}$ a lze proto $E_{k,LK}$. Spojením všech rovnic tedy dostaneme

$$W = (p_{LK} - p_{ao})\Delta V = E_k = \frac{1}{2}\rho\Delta V v_{ao}^2 \quad (2.12)$$

Po zkrácení ΔV dostáváme rovnici

$$\Delta p = p_{LK} - p_{ao} = \frac{1}{2}\rho v_{ao}^2 \quad (2.13)$$

běžně známou jako Bernoulliho rovnice ¹.

Výsledek samozřejmě platí pro tlakový gradient na jakékoli chlopni, nejen na aortální. Pokud zadáme rychlost v $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ a hustotu v $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$, získáme tlakový gradient v Pa. Dosadme $\rho = 1000 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$ a převedme výsledek na mmHg. Odvodíme tak rovnici (2.1), jak jsme měli v úmyslu.

$$\Delta p = \frac{1}{2}\rho v^2 \text{ Pa} = \frac{1}{2} \cdot 7,6 \cdot v^2 \text{ mmHg} \approx 4v^2 \text{ mmHg} \quad (2.14)$$

¹Daniel Bernoulli, 1700-1782, švýcarský matematik a fyzik. Jeho strýcem byl Jacob Bernoulli, který odvodil vztah pro pravděpodobnostní funkci binomického rozdělení

2.3 Limitace metody

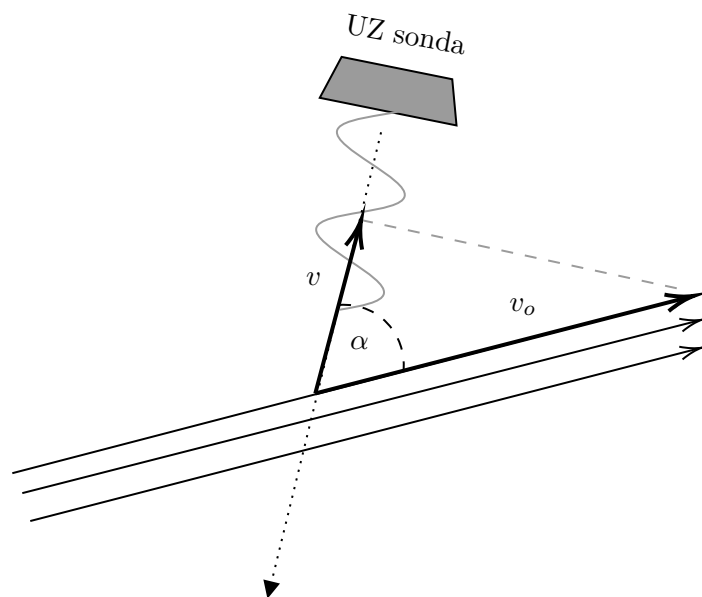
Popsaná metoda umožňuje pouze přibližně změřit tlakové gradienty, pro klinické účely je ale dostatečně přesná a slušně koreluje s přímým invazivním měřením tlakových gradientů. Zásadní výhodou je její výrazná jednoduchost oproti invazivnímu měření. Zdrojů nepřesnosti je několik, všechny vedou k podhodnocení gradientů.

Je možná podezřelá, že jsme v celém výpočtu nikde nepoužili viskozitu, ačkoli se snad zdá, že právě ona je příčinou odporu toku krve přes stenotickou chlopeň. To je ovšem omyl. Převážná většina tlakové energie se skutečně využije na zrychlení toku krve, je tedy převedena na kinetickou energii. Jen menšina se ztratí třením v důsledku viskozity.

Dále jsme předpokládali laminární proudění. Při výrazné stenóze chlopně s rychlým průtokem však hraje roli turbulentní proudění, které vyžaduje větší tlakové gradienty, větší část tlakové energie se přeměňuje třením v teplo.

Konečně hraje roli orientace ultrazvukové sondy vůči směru toku krve. Dopplerovský ultrazvuk měří rychlost toku krve směrem k sondě. Je-li tok orientován šikmo vůči sondě (vůči směru šíření ultrazvuku), změří se arteficiálně nižší rychlost. Pokud označíme rychlost toku v_0 a úhel mezi směrem toku a šířením ultrazvuku α (obr. 2.5), platí pro měřenou rychlost v

$$v = v_0 \cos \alpha$$



Obrázek 2.5: Dopplerovské měření rychlosti toku

3 Odvození EKG z Coulombova zákona

EKG obraz je generován proměnlivým elektrickým polem srdce. V základním kurzu biofyziky a fyziologie se zavádí představa elektrického vektoru srdečního, který míří ve směru aktuálního průměrného směru šíření akčního potenciálu po myokardu. Popisují se určitá pravidla, jak lze ze směru vektoru určit výchylky potenciálu zaznamenané jednotlivých svodech EKG:

1. Pokud vektor míří k elektrodě unipolárního svodu, zaznamenává svod pozitivní výchylku.
2. Pokud vektor míří od elektrody unipolárního svodu, zaznamenává svod negativní výchylku.
3. Pokud vektor míří ve směru od „-“ k „+“ elektrodě bipolárního svodu, zaznamenává svod pozitivní výchylku.
4. Pokud vektor míří ve směru od „+“ k „-“ elektrodě bipolárního svodu, zaznamenává svod negativní výchylku.
5. Pokud vektor míří kolmo k bipolárnímu svodu, žádná výchylka se nezaznamená.

Pomocí těchto jednoduchých pravidel lze z 12-svodového EKG zrekonstruovat průběh elektrického srdečního vektoru v čase, hodnotit jeho průměrný směr, tzv. elektrickou osu srdeční, nebo identifikovat poruchy šíření vzruchu, např. blokádu levého či pravého Tawarova raménka.

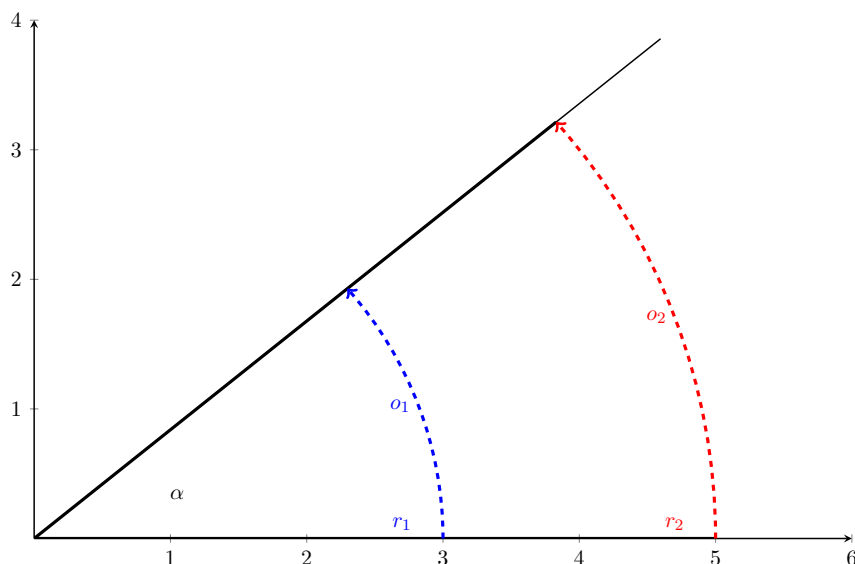
Původ elektrického srdečního vektoru se většinou vysvětluje intuitivně takto: Povrch již zdepolarizovaného myokardu je záporně nabitý, povrch dosud klidového myokardu je kladně nabitý. Mezi oběma oblastmi je rozhraní, kde se právě šíří akční potenciál. Tato dvojice oblastí kladných a záporných nábojů je příčinou elektrického pole srdce. Lze jí přiřadit vektor elektrického dipólu, který je kolmý na rozhraní záporné a kladné oblasti a směřuje ze záporné oblasti do kladné. Takové vysvětlení je pro praktické účely postačující.

Pokud si ovšem uvědomíme, že nitro buňky je nabito přesně opačně a tedy vyvolává přesně opačné elektrické pole, není již intuitivně vysvětlený původ elektrického pole tak nesporný. Snad se můžeme spokojit s představou, že vnější plocha je trochu blíže k elektrodám než vnitřní plocha a proto její vliv převáží, ačkoli rozdíl vzdáleností je nepatrný, řádově nanometry (šířka biomembrány).

V následující kapitole se budeme zabývat detailním rozbořem původu elektrického pole srdce a pokusíme se vysvětlit původ elektrického srdečního vektoru. Vyjdeme ze základních fyzikálních zákonů, konkrétně z Coulombova zákona. Budeme postupovat tzv. „kvazistatickou“ metodou. Použijeme tedy postupy elektrostatiky, která předpokládá, že se náboje nepohybují. To samozřejmě není pravda, naopak v organizmu tečou elektrické proudy v podobě pohybu iontů. Pokud je však tento pohyb relativně pomalý oproti rychlosti změn elektrického pole, přináší i statický přístup dobré výsledky. Organismus si představujeme jako tzv. objemový vodič, který uvnitř obsahuje zdroj elektrického pole, srdce. Tělesná voda svou relativní permitivitou $\epsilon_r = 81$ zeslabuje sílu elektrického pole 81-krát oproti situaci, kdyby bylo srdce obklopeno vzduchem

3.1 Definice plošného a prostorového úhlu

Běžné měříme úhly a vyjadřujeme ve stupních či v radiánech. Jak je však vůbec definován úhel? Vezměme si kruhovou výseč a pokusme se nějak rozumně definovat její úhel, viz obr. 3.1. Je zřejmé, že prodloužení poloměru z r_1 na r_2 úhel kruhové výseče nezmění, ale zvětší její kruhový



Obrázek 3.1: Definice plošného úhlu

odvod ve stejném poměru, platí tedy

$$\frac{o_1}{r_1} = \frac{o_2}{r_2}$$

Poměr zůstává konstantní a je tedy mírou velikosti úhlu. Definujeme proto úhel jako poměr kruhového obvodu výseče a jejího poloměru

$$\alpha := \frac{o}{r}$$

Pro plný kruh s obvodem $2\pi r$ dostaneme známou velikost plného úhlu

$$\alpha = \frac{2\pi r}{r} = 2\pi \text{ radiánů.}$$

Použijeme nyní stejný postup pro definici prostorového úhlu. Představme si výseč koule, jakýsi kornout s vrcholem ve středu koule (obr. 3.2). Chceme definovat prostorový úhel, který kornout svírá. Kornout necht' má poloměr r_1 a je ohraničen částí kulové plochy o velikosti S_1 . Pokud poloměr kornoutu zvětšíme na r_2 , zvětší se i ohraničující kulová plocha na velikost S_2 , ale sevřený úhel se nezmění. Protože je však kuloch plocha úměrná druhé mocnině poloměru, musí platit

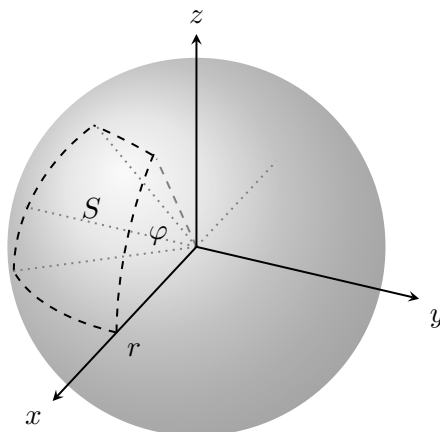
$$\frac{S_1}{S_2} = \frac{r_1^2}{r_2^2}$$

Konstantní je tedy poměr $\frac{S}{r^2}$, jímž definuje prostorový úhel a vyjadřujeme ve steradiánech.

$$\varphi := \frac{S}{r^2}$$

Pro plný úhel koule dostaneme známou velikost

$$\varphi = \frac{4\pi r^2}{r^2} = 4\pi \text{ steradiánů.}$$



Obrázek 3.2: Definice prostorového úhlu

3.2 Základní fyzikálních vztahy elektrostatiky

Úvodem si připomeňme několik základních vztahů elektrostatiky. Coulombův zákon

$$F = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \frac{q_1 q_2}{r^2}$$

udává sílu, jíž se dva bodové náboje vzdálené r přitahují. Relativní permitivita ϵ_r popisuje schopnost okolního prostředí zeslabovat elektrické pole. Pro vakuum platí $\epsilon_r = 1$, pro vodu $\epsilon_r = 81$. Voda tedy oproti vakuu 81-krát zeslabuje elektrické pole. Elektrické pole, nejen to vytvářené bodovým nábojem, můžeme popsat tak, že do každého bodu prostoru vložíme jednotkový testovací náboj (o velikosti 1 C) a změříme sílu, kterou pole na testovací náboj působí. Tuto sílu označujeme jako intenzita elektrického pole E . Pro intenzitu pole bodového náboj q tedy platí

$$E = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \frac{q}{r^2}$$

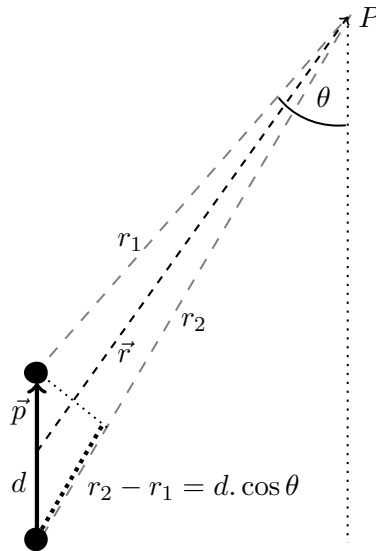
Z důvodu symetrie musí vektor intenzity v každém mířit k nebo od bodového náboje. Alternativně můžeme elektrické pole popsat pomocí potenciálu. Položme pomyslně jednotkový náboj (o velikosti 1 C) nekonečně daleko od zdrojů elektrického pole (jiných nábojů). Postupně jej posuňme do nějakého bodu prostoru a měřme během posouvání vykonanou práci. Vykonanou práci označujeme jako potenciál φ pole v daném bodu. Popisy pole pomocí intenzity a potenciálu jsou ekvivalentní. Pro potenciál pole bodového náboje platí

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \frac{q}{r}$$

Povšimněme si, že potenciál bodového náboje klesá s první mocninou r . Příjemnou vlastností intenzity i potenciálu je jejich aditivita. Potenciál pole 2 bodových je v každém bodě roven součtu potenciálů jednotlivých nábojů.

3.3 Elektrické pole dipólu

Elektrickým dipólem se rozumí dvojice opačných nábojů stejné velikosti vzdálených d od sebe (obr. 3.3). Např. velmi drobný úsek biomembrány můžeme dobře považovat za dipól, kde d odpovídá tloušťce biomembrány. Odvoďme nyní s využitím obr. 3.3 vztah pro potenciál elektrického pole dipolu v bodě P velmi vzdáleném oproti vzdálenosti d , nechť tedy platí tedy $r \gg d$.



Obrázek 3.3: Potenciál elektrického pole dipólu

Potenciál je součtem jednotlivých potenciálů

$$\varphi = \varphi_1 + \varphi_2 = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \cdot \left(\frac{+q}{r_1} + \frac{-q}{r_2} \right) = \frac{q}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \cdot \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} \right) = \frac{q}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \cdot \frac{r_2 - r_1}{r_1 r_2}$$

Poněvadž jsou $r_1 \gg d$ i $r_2 \gg d$, platí, že $r_1 r_2 \approx r^2$. Vektor \vec{r} míří od dipólu k bodu P . Z obr. 3.3 je též patrné, že platí $r_2 - r_1 = d \cdot \cos \theta$. Rovnice tedy přechází na tvar

$$\varphi = \frac{q}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \frac{d \cdot \cos \theta}{r^2}$$

Vidíme, že narozdíl o bodového náboje klesá potenciál dipólu s r^2 a je ovlivněn orientací bodu P vůči směru dipólu. Zavedme dva vektory. Jednak vektor \vec{d} , který vede od záporného náboje ke kladnému a má délku d , jednak vektor zvaný elektrický dipólový moment, definovaný jako $\vec{p} = q \cdot \vec{d}$. Pak můžeme vztah přepsat pomocí skalárního součinu $\vec{p} \cdot \vec{r} = p \cdot r \cdot \cos \theta$ jako

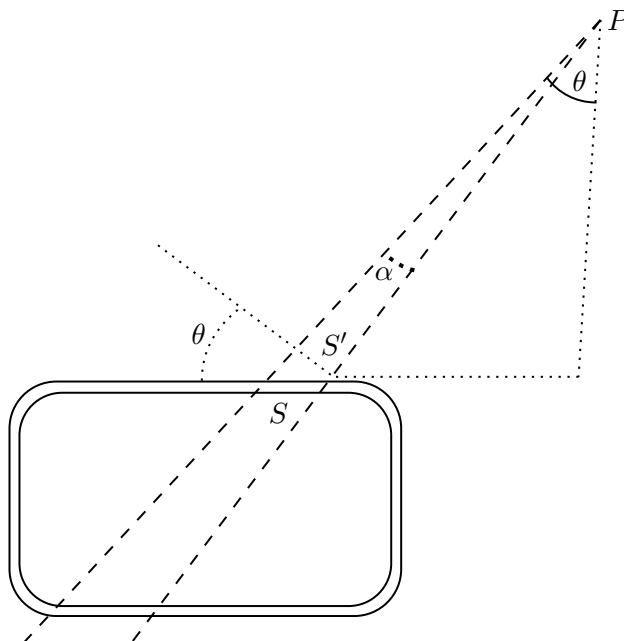
$$\varphi = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \frac{q \cdot d \cdot r \cdot \cos \theta}{r^3} = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \frac{\vec{p} \cdot \vec{r}}{r^3}$$

Vzpomeňme, že skalární součin dvou vektorů $\vec{a} \cdot \vec{b}$ znamená součin délky vektoru a a délky kolmé projekce vektoru b do vektoru a , t.j. $b \cdot \cos \theta$. Docházíme tak k důležitému závěru: Potenciál v bodě P je největší, když dipólový moment míří k bodu P a nulový, když míří kolmo na tento směr!

3.4 Elektrické pole elektrické dvojvrstvy

Příkladem elektrické dvojvrstvy je biomembrána. Jde o opačně nabitě plochy blízko u sebe. Každý drobný úsek dvojvrstvy představuje malý elektrický dipól. Princip ukazuje obr. 3.4. Dívejme se není na buňku z bodu P pod malým prostorovým úhlem α (jakovy úzkým kornoutem) a věnujme se úseku horní membrány, který vidíme. Jeho vzdálenost od bodu P je r , jeho plocha S . Z definice prostorového úhlu víme, že kolmá projekce plochy S do směru k P , kterou označíme S' , je rovna

$$S' = \alpha \cdot r^2$$



Obrázek 3.4: Potenciál klidové buňky

Dále zjevně platí $S' = S \cdot \cos \theta$. Při konstantní hustotě náboje na povrchu buněčné membrány σ obsahuje studovaný úsek náboj

$$q = S \cdot \sigma = \frac{S' \cdot \sigma}{\cos \theta} = \frac{\alpha \cdot r^2 \cdot \sigma}{\cos \theta}$$

Dosazením do vztahu pro potenciál dipólu plyne, že úsek membrány, který sledujeme pod malým prostorovým úhlem α generuje v bodě P potenciál

$$\varphi = \frac{q}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \frac{d \cdot \cos \theta}{r^2} = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_r} \cdot \frac{\alpha \cdot r^2 \cdot \sigma}{\cos \theta} \cdot \frac{d \cdot \cos \theta}{r^2} = \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_r} d\alpha\sigma$$

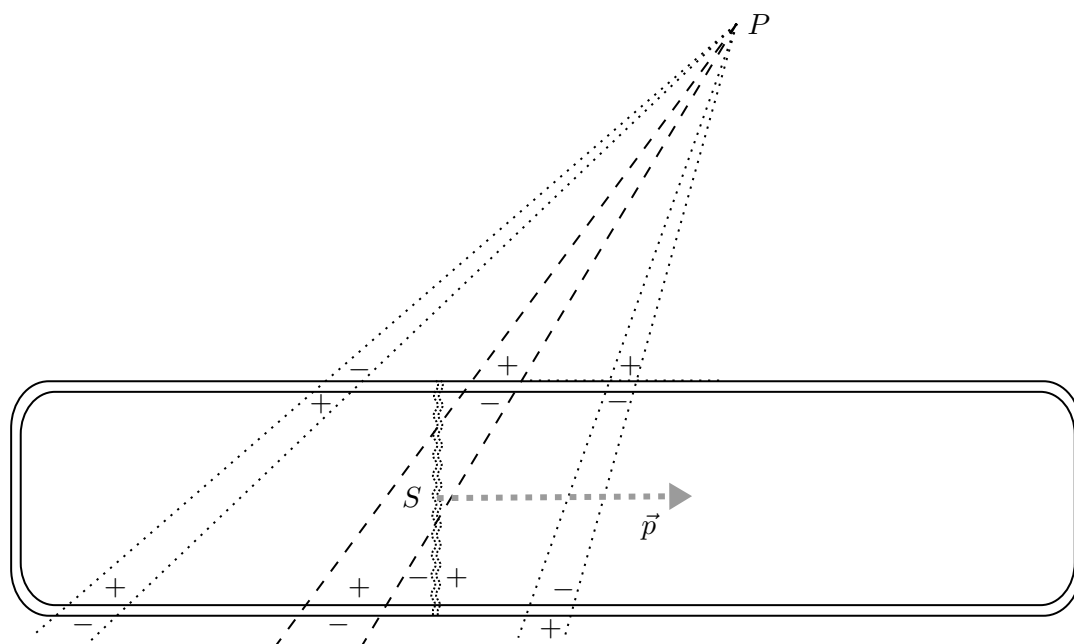
Výsledek je úchvatný. r^2 i $\cos \theta$ se zkrátily. Jinými slovy, pro daný úhel α *nezávisí* potenciál generovaný membránou *na její vzdálenosti ani orientaci* od bodu P .

3.5 Elektrické pole buňky v klidu

Zjištění právě odvozené ihned aplikujeme na klidovou buňku. Uvědomíme si, že po stejným prostorovým úhlem α vidíme horní i spodní membránu buňky, obě však mají opačně rozložené náboje. Obě tedy působí v bodě P stejným potenciálem, ale opačného znaménka. Výsledné působení „v každém kuželu“ je tedy nulové. Přitom je jasné, že kdykoli bude kuželem procházet horní membrána, bude jí níže procházet i dolní membrána. Takto můžeme „proscanovat“ celou buňku. Klidová buňka tedy nevytváří žádné elektrické pole, potenciál je všude nulový.

3.6 Elektrické pole buňky s akčním potenciálem

Věnujme se nyní buňce, např. kardiomyocytu, kde právě probíhá akční potenciál. Na obr. 3.5 vyznačuje rozhraní membrány již depolarizované (vlevo) a ještě nezdepolarizované-klidové (vpravo) dvojitá vlnovka. Akční potenciál probíhá zleva doprava. V klidové části je nitro negativní, ve zdepolarizované části pozitivní.



Obrázek 3.5: Potenciál aktivované buňky

Spustíme opět z bodu P úzký kužel. Mohou nastat tři možnosti:

1. Kužel prochází horní i dolní membránou v klidové oblasti. Pak se vliv obou membrán vruší, jako tomu bylo výše.
2. Kužel prochází horní i dolní membránou ve zdepolarizované oblasti. Zde jsou obě membrány nabitý opačně, i zde se však vliv obou membrán vruší.
3. Kužel, vyznačen v obr. 3.5 tučně, prochází horní membránou klidovou, ale dolní membránou již zdepolarizovanou. Obě membrány jsou tudíž nabitý „stejným směrem“, jejich efekt je sčítá a vytváří nenulový potenciál v bodě P .

Je jasné, že kdykoli nastane situace č. 3, musí kužel procházet i rozhraním obou částí buňky. Představme si následující hypotetickou situaci: náboje, které se nacházejí na horním a dolním úseku membrány v kuželu přesuneme na „zvlněné“ rozhraní klidové a zdepolarizované části obsažené v kuželu, přičemž se přesunutý pozitivní náboje budou nacházet těsně vpravo od rozhraní a negativní těsně vlevo od rozhraní. Rozhraní necht' má tloušťku biomembrány. Jaký potenciál bude vytvářet úsek takto vzniklého nabitého rozhraní v kuželu? Výše jsme dokázali, při daném úhlu α membránou vytvářený potenciál nezávisí na její orientaci. Z toho plyne, že rozhraní bude vytvářet stejný potenciál, jako původně vytvářely dohromady horní a dolní membrána.

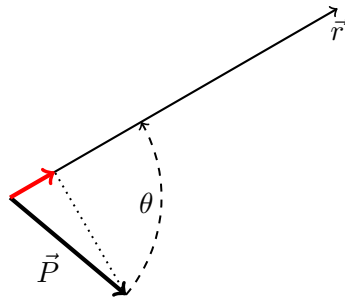
Když sečteme všechny kužely splňující podmínku č. 3, „pokryjeme“ tak celou plochu rozhraní klidové a zdepolarizované části. Jinými slovy, celkový potenciál vytvářený buňkou, kde právě probíhá akční potenciál je stejný, jako kdyby existovala nabitá membrána na rozhraní zdepolarizované a klidové části. Dipólový moment, který bychom této pomyslné membráně mohli přiřadit je úměrný ploše rozhraní a směřuje kolmo na rozhraní, tedy ve směru šíření akčního potenciálu. Na obrázku je vyznačen šedou šipkou.

Jako platilo pro případ dipólu, platí i zde: Potenciál v bodě P je největší, když dipólový moment míří k bodu P , tedy když se vruší šíří k bodu P , a nulový, když míří kolmo na tento směr.

3.7 Elektrický vektor srdeční

Ukázali jsme tedy, že to, co generuje elektrický dipól, je rozhraní zdepolarizované a ještě klidové části buňky. Pokud budeme sledovat srdce z dostatečné vzdálenosti, bude totéž platit pro každou buňku a tedy i pro celé rozhraní zdepolarizovaného a ještě klidového myokardu. Každé drobné oblasti rozhraní můžeme přiřadit drobný dipólový moment. Jejich vektorový součet dává celkový dipólový moment \vec{P} , zvaný elektrický vektor srdeční. Míří ve směru aktuálního průměrného šíření akčního potenciálu po myokardu. Pro potenciál pole jím vytvářeného platí stejný vztah jako pro potenciál elektrického dipólu, pouze různé konstanty jako q , d apod. shrneme do jedné globální konstanty k . \vec{P} je elektrický vektor srdeční, \vec{r} je polohový vektor bodu, kde určujeme potenciál (obr.3.6). Podstatná je kolmá projekce vektoru \vec{P} do směru vektoru \vec{r} (červená šipka), kterou vyjadřuje skalární součin obou vektorů $\vec{P} \cdot \vec{r}$.

$$\varphi = k \frac{\vec{P} \cdot \vec{r}}{r^3} = k \frac{P \cdot \cos \theta}{r^2}$$



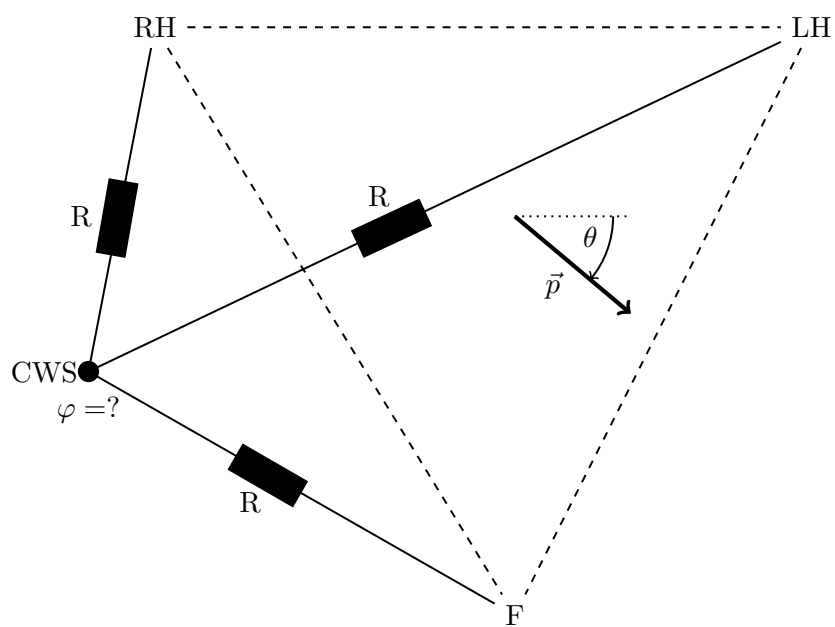
Obrázek 3.6: Elektrický vektor srdeční

3.8 EKG obraz v unipolárních a bipolárních svodech

viz úlohy

3.9 Potenciál centrální Wilsonovy svorky

viz úlohy



Obrázek 3.7: Potenciál centrální Wilsonovy svorky