

Nadja Kobold^{1*}, Tanja Černe^{2*}

Simulacija akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščanja levega prekata

Simulation of Acute Left Ventricular Systolic and Diastolic Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutno sistolično popuščanje levega prekata, akutno diastolično popuščanje levega prekata, simulacija, analogno elektronsko vezje

Akutno sistolično in diastolično popuščanje levega prekata sta pogosti patološki stanji in močno zmanjšata kakovost bolnikovega življenja ter sta povezani z visoko umrljivostjo. Da bi olajšali razumevanje patofiziološkega dogajanja pri omenjenih stanjih, smo izvedli simulacijo akutnega sistoličnega in akutnega diastoličnega popuščanja levega prekata. Uporabili smo analogno elektronsko vezje, ki je med najuporabnejšimi pri preučevanju krvnih obtočil. Rezultate simulacije smo ponazorili grafično. Pokazali smo, da akutno nastalo popuščanje levega prekata povzroči padec srednjega arterijskega tlaka, ki pa se zaradi aktivnosti homeostatskih mehanizmov v prehodnem obdobju normalizira. Novo stacionarno stanje, ki se vzpostavi po nastali motnji, se od začetnega stacionarnega stanja bistveno razlikuje le v zvišanju tlaka v levem preddvoru, ki se odraža v pljučni kongestiji, ter v volumnu levega prekata. Pri akutnem sistoličnem popuščanju se slednji močno poveča, pri akutnem diastoličnem popuščanju pa zmanjša.

ABSTRACT

KEYWORDS: acute left ventricular systolic failure, acute left ventricular diastolic failure, simulation, analogue electronic circuit

Acute left ventricular systolic and acute left ventricular diastolic failures are very common conditions with a significant negative impact on the patient's quality of life. Therefore, it is necessary that the pathophysiological background of these two conditions is properly understood. To achieve that, an analogue electronic circuit was used to simulate the acute left ventricular systolic and acute left ventricular diastolic failure. The results of the analysis were displayed graphically and have shown that the occurrence of an acute left ventricular failure led to an immediate but temporary decrease of the mean arterial pressure, which normalized during the transition period due to homeostatic mechanisms. In the new stationary state after the acute left ventricular failure, there were two major and crucial changes. The first was the rise of the left atrial pressure, which suggested pulmonary congestion. The second was the change of the left ventricular volume, more precisely a rise of the volume in the case of acute systolic failure and a decrease of the volume in the case of acute diastolic failure.

^{1*} Nadja Kobold, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nadja.kobold@gmail.com

^{2*} Tanja Černe, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; tanjacerne@gmail.com

* Avtorici si delita mesto prvega avtorja.

UVOD

Simulacija je način prikazovanja in raziskovanja fizioloških pojavov v organizmu (1). Raziskovalci so že od nekdaj poskušali, da bi rezultate poskusov razložili ne samo opisno, ampak tudi vzročno (2). Tako so se razvijali različni pristopi simuliranja, kot so klasični fiziološki poskus na preiskovancu ter različni modeli: biološki, mehanski, matematični, električni, računalniški itd. Za zelo uporaben pristop pri simulaciji kardiovaskularnega sistema (KVS) se je izkazalo analogno elektronsko vezje (AEV) (1). Temeľji analogne simulacije so podrobneje opisani v navodilih za vaje iz patološke fiziologije (2), splošna uporabnost vezja pa v (3, 4). Hemodinamski podatki za ustrezno ponazoritev so pridobljeni iz medicinske literature, da rezultati čim bolj odražajo klinično stanje in je mogoče preizkušanje delovanja KVS pod različnimi pogoji. AEV nam tako omogoča simulacijo poljubnega patološkega stanja, tudi redkega ali slabo raziskanega (1, 2).

Srčno popuščanje oz. insuficienca je definirano kot stanje, v katerem srce pri normalnih polnilnih tlakih ne zmore zagotavljati zadostnega pretoka krvi skozi tkiva in organe glede na njihove presnovne potrebe (5–7). Delimo ga na sistolično in diastolično. Pri prvem je okrnjena kontraktilnost oz. hitrost krčenja, ki je pravzaprav hitrost spreminjanja tlaka v časovni enoti (dp/dt), in značilno zmanjšan iztisni delež levega prekata, pri drugem pa je motena polnitev prekata in je iztisni delež normalen. Mogoča je tudi kombinacija sistoličnega in diastoličnega popuščanja. Glede na prizadeti del srca opredelimo srčno popuščanje kot levostransko, desnostransko ali obojestransko (6). Pri akutnem srčnem popuščanju se klinična slika razvije v kratkem času, zato se organizem na nastalo stanje le deloma prilagodi, medtem ko se kronično srčno popuščanje razvija postopno skozi daljše časovno obdobje, zato je prilagoditev nanj boljša (5, 6). Najpogostejši vzrok akutnega srčnega popuščanja sta akutni miokardni

infarkt in akutno poslabšanje kroničnega srčnega popuščanja (npr. ob okužbi) (6). Do akutnega sistoličnega srčnega popuščanja lahko privedejo tudi motnje srčnega prevajanja in ritma, akutne bolezni aortne in mitralne zaklopke ter akutni pomemben porast arterijskega tlaka, med vzroki za akutno diastolično srčno popuščanje pa sta še tamponada srca in konstriktivni perikarditis (5, 6). Vodilni simptom bolnikov z akutnim levostranskim srčnim popuščanjem, tako sistoličnim kot diastoličnim, je dispneja, ki je bolj izrazita ob naporu in v ležečem položaju (ortopneja), bolnik je tahipnoičen, zdravnik pa nad pljuči sliši inspiratorne puke (5, 6).

Število bolnikov z akutnim srčnim popuščanjem se povečuje, prevalenca s starostjo skoraj eksponentno narašča (5), poleg tega se kvaliteta življenja teh bolnikov zaradi bolezni močno poslabša (7), kar tretjina bolnikov pa umre v prvem letu po nastopu bolezni (5). V klinični praksi je pomembno predvsem hitro prepoznavanje tovrstnih bolnikov in čimprejšnje ustrezno in odločno zdravljenje (5, 7).

Opazovanje patofizioloških procesov, ki so posledica nastalega akutnega popuščanja levega prekata, je pri bolniku težavno. Predvsem je nemogoče opazovati takojšnje posledice nastale motnje in prehodno obdobje, znotraj katerega pride do sprememb vrednosti spremenljivk, kot so arterijski tlak, pretok krvi, pulzna amplituda idr. Prehodno obdobje izzveni po nekaj deset sekundah, ko se vzpostavi novo stacionarno stanje. In to novo stanje srčno-žilnega sistema je tisto, kar klinik lahko opazuje pri bolniku z akutnim popuščanjem levega prekata. Simulacija na drugi strani je precej manj težavna in nam omogoča prikaz ne samo novega stacionarnega stanja po nastali motnji, ampak tudi prehodnega obdobja. Dodatno so lahko rezultati simulacije, če je le-ta dobra, kvalitativno in celo kvantitativno primerljivi z rezultati poskusov *in vivo* (8, 9).

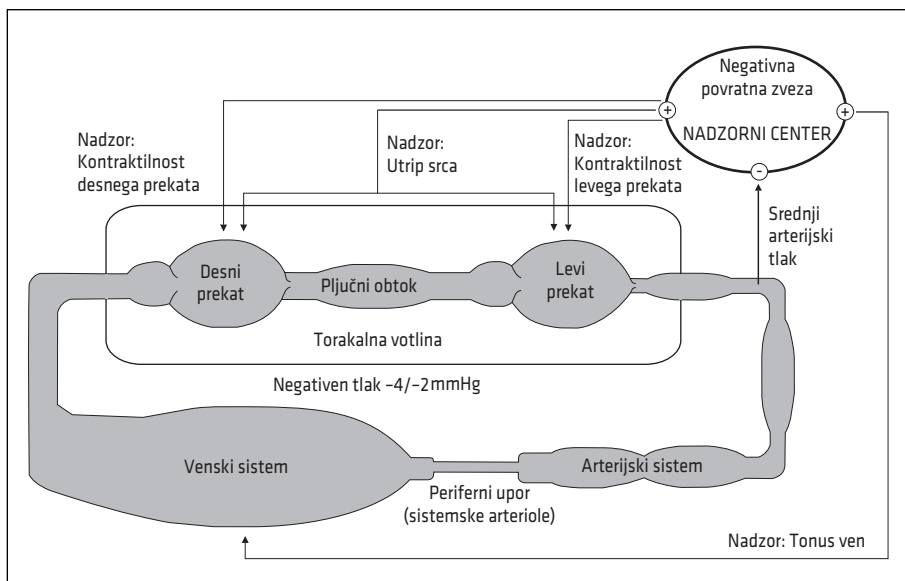
Da bi nazorno predstavili posledice omenjenih patoloških stanj ter olajšali razumevanje patofiziološkega dogajanja in simptomov akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščanja ter podobnosti in razlik med njima, smo izvedli simulacijo teh dveh stanj.

METODE

Za simulacijo smo uporabili že ustaljen pristop: analogno elektronsko vezje z vgrajeno homeostazo, ki temelji na poenostavljenem modelu krvnih obočil (slika 1). Uravnava na količina je srednji arterijski tlak, ki preko negativne povratne zveze uravnava kapacitivnost ven, kontraktilnost desnega prekata, kontraktilnost levega prekata in srčno frekvenco; za nadrobnosti ter za načela negativne povratne zveze glej (10, 11). Periferni upor v tem modelu ni vključen v negativno povratno zvezo, saj arteriolokonstrikcija v organizmu zgolj omogoča prerazporejanje krvi med organi in ne vpliva na vrednost srednjega arterijskega tlaka. Uporabili smo že razvito AEV (12) ter ga nekoliko prilagodili tako, da je mogoče

zmanjšati bodisi kontraktilnost bodisi podajnost levega prekata. Vezje nam omogoča tudi, da simulacijo opravimo z izključeno homeostazo. Ker sta parametra kontraktilnost in podajnost med seboj neprimerljiva, smo njuni velikosti nastavili tako, da sta imela približno enak vpliv na minutni volumen srca v sistemu z izključeno homeostazo.

Analizo smo izvedli s programsko opremo Electronics Workbench in jo prikazali z grafi, ki kažejo časovni potek spremenljivk (npr. arterijski tlak, tlak v obeh preddvorih, minutni volumen srca itn.). V začetnem delu grafa so spremenljivke v normalnem (mirovalnem) stacionarnem stanju, nato se med dvema zaporednima utripoma pri 70,5 sekunde simulacije spremeni parameter na patološko vrednost, nastali motniji pa sledi prehodno stanje, ki izzveni z vzpostavitvijo novega stacionarnega stanja. Delovanje homeostaze lahko ocenjujemo, če primerjamo spremenljivke v začetnem in novem stacionarnem stanju (npr. vrednost srednjega arterijskega tlaka v normalnih razmerah ter v novem stacionarnem stanju,



Slika 1. Poenostavljen model krvnih obočil, na katerem temelji uporabljeno analogno elektronsko vezje (2).

vzpostavljenem po sistoličnem ali diastoličnem popuščanju).

Grafične podatke smo dopolnili s p-V-krožnim diagramom (angl. *p-V loop diagram*) levega prekata. Ustrezne numerične vrednosti za en srčni cikel smo dobili s programom Electronics Workbench in jih nato analizirali s programom Microsoft Office Excel.

Seznam uporabljenih kratic za spremenljivke v diagramih:

- tlak v aorti (angl. *aortic pressure*, AoP), v mm Hg;
- krčljivi volumen ven (angl. »*contractible volume of veins*, CVV), v litrih;
- akutno diastolično popuščanje levega prekata (DI);
- končni diastolični volumen (angl. *end-diastolic volume*, EDV), v ml;
- iztisni delež (angl. *ejection fraction*, EF), v odstotkih;
- končni sistolični volumen (angl. *end-systolic volume*, ESV), v ml;
- čas izovolumske kontrakcije levega prekata (angl. *isovolumetric contraction time*, ICT), v ms;
- čas izovolumske relaksacije levega prekata (angl. *isovolumetric relaxation time*, IRT), v ms;
- tlak v prsnem košu (angl. *intrathoracic pressure*, ITP), v mm Hg;
- tlak v levem preddvoru (angl. *left atrial pressure*, LAtP), v mm Hg;
- levi prekat (angl. *left ventricle*, LV);
- tlak v levem prekatu (angl. *left ventricular pressure*, LVP), v mm Hg;
- srednji arterijski tlak (angl. *mean arterial pressure*, MAoP), v mm Hg;
- minutni volumen srca (MVS), v ml/min;
- akutno sistolično popuščanje levega prekata (SI);
- inotropni (simpatični) vpliv na levi prekat (Sy);
- utripni volumen (UV);
- dp/dt : najvišja hitrost kontrakcije levega prekata (V_{max}), v mm Hg/s.

REZULTATI

Simulacija akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščanja z vključeno homeostazo

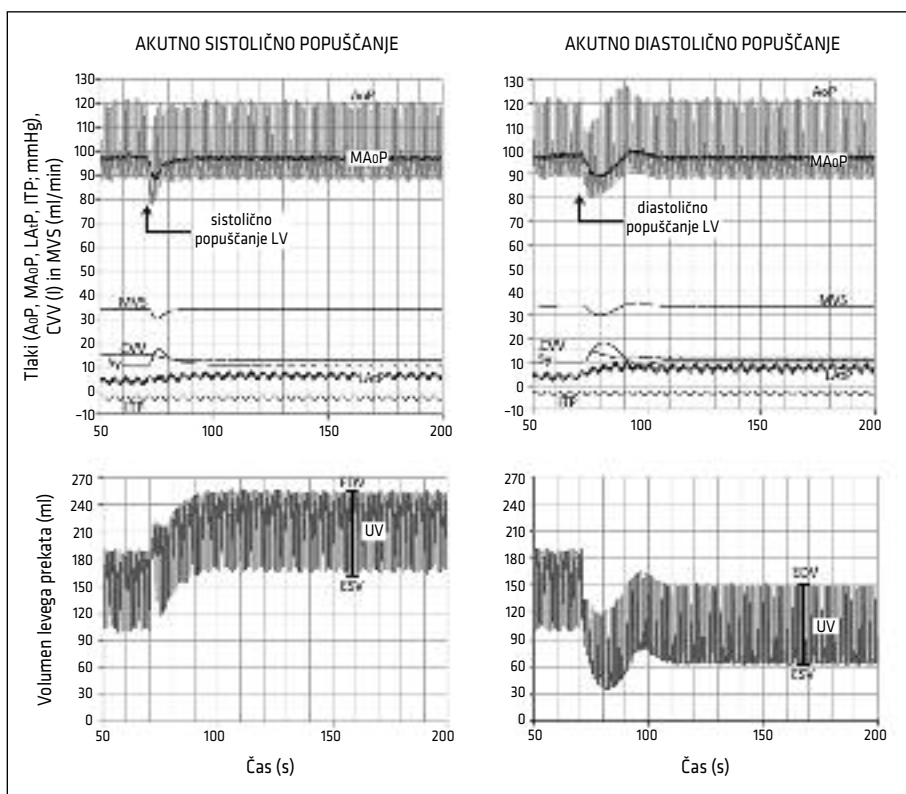
Rezultati simulacije so pregledno predstavljeni na sliki 2, ki grafično prikazuje časovni potek spremenljivk od 50 do 200 sekund simulacije. V levem stolpcu so zajeti rezultati simulacije akutnega sistoličnega popuščanja (SI), v desnem stolpcu pa akutnega diastoličnega popuščanja (DI). Na zgornjih grafih so predstavljene naslednje spremenljivke: tlak v aorti (angl. *aortic pressure*, AoP), srednji arterijski tlak (angl. *mean arterial pressure*, MAoP), minutni volumen srca (MVS), krčljivi volumen ven (angl. *contractible volume of veins*, CVV), tlak v levem preddvoru (angl. *left atrial pressure*, LAtP), inotropni vpliv na levi prekat (Sy) in tlak v prsnem košu (angl. *intrathoracic pressure*, ITP), spodnja grafa pa kažeta spreminjanje volumna levega prekata, natančneje končni diastolični volumen (angl. *end-diastolic volume*, EDV), končni sistolični volumen (angl. *end-systolic volume*, ESV) in utripni volumen (UV). Vse spremenljivke so v začetnem delu grafa (od 50 do 70,5 s) v stacionarnem stanju. Pri 70,5 s simulacije se izbrani parameter (kontraktilnost pri sistoličnem in podajnost pri diastoličnem popuščanju) nenadoma spremeni na patološko vrednost, zato se pokaže prehodni pojav. Temu po nekaj deset sekundah sledi novo stacionarno stanje. Nekatere spremenljivke med simulacijo nihajo skladno s spreminjanjem ITP, ki ponazarja dihanje.

Pri obeh simulacijah je začetno stacionarno stanje enako; tlak v aorti niha med 120 in 90 mm Hg, MVS znaša 5,1 l/min. Sprememba parametra tako pri akutnem sistoličnem kot pri akutnem diastoličnem popuščanju povzroči približno enak prehodni padec AoP, MAoP in MVS, prehodno se poveča tudi aktivnost Sy in zmanjša UV. Omenjene spremenljivke se začnejo proti koncu prehodnega obdobja vračati proti začetnim vrednostim. V novem stacionar-

nem stanju so njihove vrednosti tako neodvisno od tipa popuščenja praktično enake vrednostim v normalnem stacionarnem stanju. Drugače je z LATp, s CVV in z volum levega prekata. Z nastankom motnje namreč začeta CVV padati in LATp naraščati, njuno spreminjanje pa se preneha šele z vzpostavitvijo novega stacionarnega stanja. Podobno je z volumnom levega prekata, pri katerem pa je spreminjanje le-tega odvisno od tipa popuščenja. Pri akutnem sistoličnem popuščenju se začne volumen levega prekata (EDV in ESV) povečevati in se v novem stacionarnem stanju ustali pri višji vrednosti, pri akutnem diastoličnem popuščenju pa se začne zmanjševati.

V novem stacionarnem stanju tako levi prekat (angl. *left ventricle*, LV) deluje pri nižjih volumnih.

Podrobnejši vpogled v delovanje normalnega in prizadetega levega prekata nam omogoča opazovanje spremenljivk v času enega srčnega utripa. Grafično so ti rezultati zajeti na sliki 3, na kateri levi stolpec kaže rezultate za normalno stacionarno stanje, srednji za stacionarno stanje po nastalem akutnem sistoličnem in desni po nastalem akutnem diastoličnem popuščenju. V vsakem stolpcu zgornji graf prikazuje časovno spreminjanje AoP, MAoP, tlaka v levem prekatu (angl. *left ventricular pressure*, LVP), LATp in MVS, na srednjem grafu



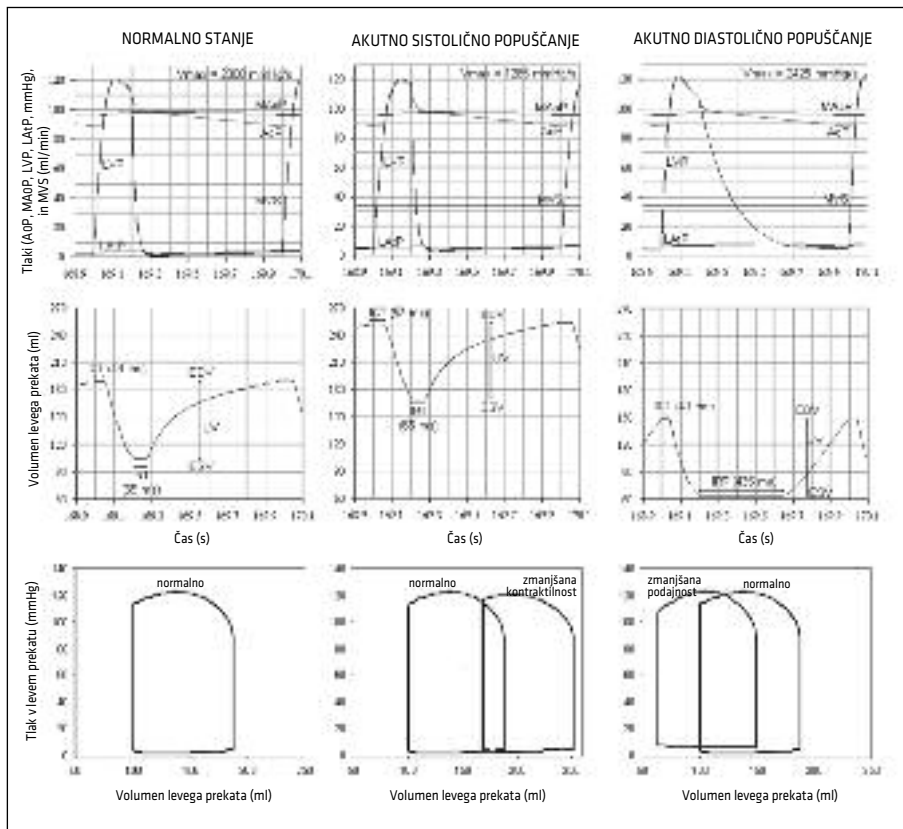
Slika 2. Simulacija z vključeno homeostazo. Sprememba parametra (nastanek akutnega popuščenja LV) tako pri akutnem sistoličnem kot pri akutnem diastoličnem popuščenju povzroči le prehodni padec MAoP, AoP in MVS, se pa trajno poveča LATp (kongestija pljuč) in zveča CVV. V obeh primerih je trajna tudi sprememba EDV in ESV – pri SI se povečata, pri DI pa kljub kongestiji pljuč zmanjšata. Za podrobnejšo razlago glej besedilo.

je predstavljeno časovno spreminjanje volumna levega prekata, na spodnjem grafu pa je izrisan p-V krožni diagram LV. Ta odraža tako UV LV kot tudi najvišji tlak v prekatu med sistolo.

Takšno obravnavanje spremenljivk nam omogoči tudi, da lahko izmerimo trajanje izovolumske kontrakcije (angl. *isovolumetric*

contraction time, ICT) in izovolumske relaksacije (angl. *isovolumetric relaxation time, IRT*) ter izračunamo maksimalno hitrost kontrakcije (V_{max}) LV. To so vrednosti, ki so pomembne za razumevanje delovanja prizadetega srca.

V začetnem stanju traja ICT 48 ms in IRT 65 ms, V_{max} znaša 2000 mm Hg/s. Utrip-



Slika 3. Simulacija z vključeno homeostazo – prikaz spremenljivk v času enega srčnega utripa med 168,9. in 170,1. sekundo. Simulacija poteka tako, da se najprej vzpostavi normalno stacionarno stanje, nato pa pri 70,5 sekundah simulacije pride do spremembe zelenega parametra, po kateri se vzpostavi novo stacionarno stanje (glej sliko 2). Normalno stanje, ki je prikazano v levem stolpcu, smo simulirali tako, da nismo spremenili nobenega parametra. V srednjem stolpcu so prikazane razmere pri akutnem sistoličnem popuščanju, kjer se pri 70,5 sekundah zmanjša kontraktilnost, v desnem stolpcu pa so prikazane razmere pri akutnem diastoličnem popuščanju, kjer ob istem času pride do zmanjšanja podajnosti. Pri SI zmanjšanje kontraktilnosti povzroči podaljšanje izovolumske kontrakcije v sistoli, zato LVP počasneje narašča. LV deluje pri večjih volumnih kot normalno, krožni diagram p-V je premaknjen v desno. Pri DI zmanjšanje podajnosti LV povzroči daljši IRT in zato krajše trajanje efektivne diastole. Zaradi homeostatskih mehanizmov je ICT krajši kot normalno, dosežena je tudi višja hitrost kontrakcije LV, vendar samo trajanje sistole ni spremenjeno. LV v tem primeru deluje pri manjših volumnih glede na normalno stanje, krožni diagram p-V pa je premaknjen v levo.

ni volumen LV je 85 ml, EDV in ESV znašata 190 in 105 ml, iztisna frakcija je 45 %.

Pri akutnem sistoličnem popuščanju se ICT podaljša na 57 ms in upočasni hitrost kontrakcije (V_{max} je 1285 mm Hg/s). EDV in ESV sta povečana (255 in 170 ml), iztisni delež je zgolj 33 %. IRT je nespremenjen. Glede na normalno stanje je p-V krožni diagram premaknjen v desno.

Pri akutnem diastoličnem popuščanju je najbolj opazno podaljšanje IRT na 435 ms in posledično skrajšanje trajanja učinkovite diastole (tj. čas polnjenja levega prekata) z 0,7 na 0,3 s. ICT je glede na normalno stacionarno stanje krajši (40 ms), dosežena je tudi višja V_{max} (2425 mm Hg/min). EDV in ESV sta zmanjšana (150 in 65 ml), iztisni delež znaša 57 %. V primerjavi z začetnim stanjem je diagram p-V premaknjen v levo.

Simulacija akutnega sistoličnega in diastoličnega popuščanja levega prekata z izključeno homeostazo

Na sliki 4 so prikazani rezultati simulacije, pri kateri so bili homeostatski mehanizmi izključeni. Podobno kot na sliki 2 levi stolpec prikazuje rezultate simulacije akutnega sistoličnega in desni akutnega diastoličnega popuščanja levega prekata. Zgornja grafa kažeta časovni potek spremenljivk AoP, MAoP, MVS, CVV, LAtP in ITP od 50 do 200 sekund simulacije, na spodnjih grafih je prikazano spreminjanje volumna levega prekata za isto obdobje. Začetno stacionarno stanje je identično kot pri prej opisani simulaciji z vključeno homeostazo. Nastanek motnje pri obeh tipih popuščanja povzroči prehod padec AoP in MAoP, padati začne MVS in komaj zaznavno tudi CVV, LAtP pa se začne povečevati. Doseženi minimalni vrednosti AoP in MAoP sta pri akutnem sistoličnem popuščanju nižji kot pri akutnem diastoličnem popuščanju, ostale spremenljivke zavzemajo pri obeh praktično enake vrednosti. Utripni volumen se pri obeh tipih popuščanja zmanjša, vendar pri

akutnem sistoličnem popuščanju bolj kot pri diastoličnem. V prehodnem obdobju se volumen levega prekata pri akutnem sistoličnem popuščanju povečuje in pri diastoličnem zmanjšuje. V novem stacionarnem stanju so vrednosti AoP, MAoP, MVS, CVV in tudi UV nižje v primerjavi z začetnim stacionarnim stanjem, LAtP pa je višji. Vrednosti vseh teh spremenljivk so enake pri akutnem sistoličnem in diastoličnem popuščanju. Pri akutnem sistoličnem popuščanju sta EDV in ESV večja kot normalno in pri diastoličnem manjša. Opažamo, da sta vrednosti LAtP in EDV v novem stacionarnem stanju enaki kot pri simulaciji z vključeno homeostazo.

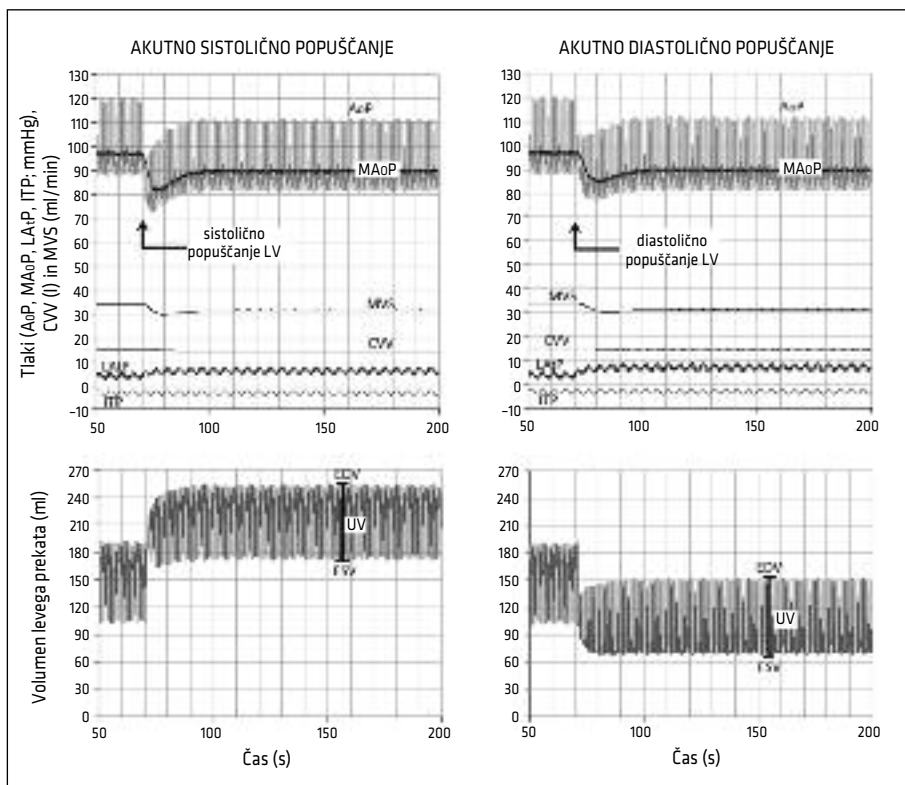
DISKUSIJA **Splošne pripombe**

Namen simulacije je bil ponazoriti in med seboj primerjati dve patološki stanji, ki akutno okrnita funkcijo srca. Simulacijo akutnega sistoličnega popuščanja smo izvedli tako, da smo zmanjšali kontraktilnost, za simulacijo akutnega diastoličnega popuščanja pa smo morali zmanjšati podajnost. Da je primerjava obeh stanj pravzaprav mogoča (parametra med seboj namreč nista primerljiva), smo parametra nastavili na takšni vrednosti, da je prišlo v obeh primerih do približno enakega padca MVS, ko so bili homeostatski mehanizmi izključeni. Homeostaza motnjo blaži; učinek homeostaze pa slabi z velikostjo motnje. Poleg tega smo izbrali takšni vrednosti parametrov, pri katerih je stopnja okvare miokarda tolikšna, da jo telo še lahko kompenzira. Model nam ne omogoča opredelitve stopnje popuščanja glede na delež prizadetega miokarda, vendar po podatkih iz literature ocenjujemo, da je delež okvarjenega miokarda levega prekata v tej simulaciji manjši od 20 % (13, 14). Pri obsežnejših predelih levega prekata, nesposobnih krčenja, akutni kompenzatorni mehanizmi namreč ne omogočajo več vzdrževanja potrebnega utripnega volumna za ohranjanje arterijskega tlaka v normalnem območju (13).

Že samo ime popuščanja nam pove, da je pri akutnem sistoličnem popuščanju prizadeto delovanje levega prekata v sistoli, moten je torej iztis, in da motnja pri akutnem diastoličnem popuščanju okvari diastolično funkcijo levega prekata, moteno je torej polnjenje. Kljub temu se v obeh primerih srečamo z enako posledico, in sicer s povišanim LAoP, ki se kaže kot pljučna kongestija. Vzrok za nastanek pljučne kongestije je neujemanje UV levega in desnega prekata. Motnja, ki nastane pri 70,5 s, namreč prizadene le delovanje levega, ne pa tudi desnega prekata. Tako se v prehodnem obdobju, ko je UV levega prekata manjši od UV desnega prekata, kri seli iz

sistemskega v pljučni obtok. Zmanjševanje volumna krvi v sistemske obtoku na grafu vidimo kot zmanjšanje CVV za približno 15 %. Ko je UV levega prekata enak UV desnega prekata, se vzpostavi novo stacionarno stanje.

Razlogi, zakaj se UV levega in desnega prekata lahko ponovno izenačita, pa se glede na tip popuščanja razlikujejo. Pri akutnem sistoličnem popuščanju odgovor tiči v povečanju volumna levega prekata, zlasti je pomemben EDV. Ko se kontraktilnost levega prekata zmanjša, je v sistoli iztis krvi manjši od priliva v diastoli. Tako je EDV po vsakem utripu večji, kar pa po Frank-Starlingovem zakonu pomeni, da se vsak utrip



Slika 4. Simulacija z izključeno homeostazo. Spremembi parametra (nastanek popuščanja LV) tako pri akutnem sistoličnem kot pri akutnem diastoličnem popuščanju sledi padec MAoP, AoP in MVS ter CVV in porast LAoP (kongestija pljuč). Pri akutnem sistoličnem popuščanju se EDV in ESV povečata, pri akutnem diastoličnem popuščanju pa zmanjšata. Ker je homeostaza izključena, se srednji arterijski tlak in MVS v novem stacionarnem stanju ne normalizirata. Za podrobnejšo razlago glej besedilo.

zveča tudi kontraktilnost neprizadetega miokarda levega prekata ter s tem sila, ki jo levi prekat med iztisom generira. Tako je pri določenem EDV spet mogoče, da levi prekat iztisne enako količino krvi kot desni prekat in se vzpostavi novo stacionarno stanje. Pri akutnem diastoličnem popuščanju se UV levega prekata izboljša predvsem na račun zmanjšanja ESV, kar pa je mogoče zaradi neokrnjene iztisne funkcije levega prekata. Nekoliko prispeva tudi to, da se EDV zaradi višjega LATP vseeno nekoliko poveča glede na EDV takoj po nastanku motnje, je pa še vedno precej nižji kot na začetku.

V obeh primerih h kompenzaciji prispevajo tudi homeostatski mehanizmi (povečanje kontraktilnosti, venokonstrikcija in zvišanje srčne frekvence), ki omogočijo, da je v novem stacionarnem stanju srednji arterijski tlak približno enak kot pred nastankom motnje. Učinke homeostaze smo prikazali tako, da smo dodatno izvedli tudi simulacijo z izključeno homeostazo. S primerjavo slike 2 in slike 4 opazimo, da se po nastali motnji (neodvisno od tipa popuščanja) vzpostavi stacionarno stanje pri nižjem srednjem arterijskem tlaku in manjšem MVS, če je homeostaza izključena. Zvišanje tlaka v levem preddvoru oziroma pljučih in sprememba EDV sta enaka kot pri simulaciji z vključeno homeostazo, saj sta omenjeni spremembi neposredni posledici nastale okvare levega prekata in ju homeostatski mehanizmi ne odpravljajo. Se pa pri simulaciji, pri kateri je homeostaza izključena, ESV pri akutnem sistoličnem popuščanju nekoliko bolj poveča in pri akutnem diastoličnem popuščanju nekoliko manj zmanjša, kar je posledica manjšega UV levega prekata v primerjavi s simulacijo z vključeno homeostazo. Še enkrat poudarimo, da homeostatski mehanizmi preko vpliva na srčno frekvenco, kontraktilnost in tonus žilja omogočajo vzdrževanje srednjega arterijskega tlaka okoli nastavljenih vrednosti, ne odpravljajo pa posledic motnje.

Pomembno je omeniti tudi, da se srčna frekvenca pri naših simulacijah z vključeno homeostazo v prehodnem obdobju ne spremeni, saj padec MAoP ni dovolj velik, da bi se ta homeostatski mehanizem vključil. Prav tako se je pomembno zavedati, da paradokсно, učinki homeostaze pri akutnem diastoličnem popuščanju niso niti učinkoviti, niti zaželeni. Prvič, motnje (zmanjšane podajnosti) homeostaza pravzaprav ne more kompenzirati, in drugič, zvišanje srčne frekvence motnjo le še poslabša, saj se ob tem trajanje učinkovite diastole še dodatno skrajša.

V elektronskih vezjih z negativno povratno zanko je mogoče govoriti o ojačenju odprte zanke, medtem ko v bioloških sistemih to ni mogoče ali pa je vsaj nepraktično (11, 15). Namesto tega se uporablja pojem ojačenje sistema. V našem primeru lahko izračunamo ojačenje za homeostazo srednjega arterijskega tlaka, če

- 1) razklenemo vse negativne povratne zanke in izmerimo spremembo MAoP, potem ko simuliramo popuščanje LV (9 mm Hg), ter nato
- 2) sklenemo vse negativne povratne zanke in spet izmerimo spremembo MAoP, potem ko simuliramo popuščanje LV (1 mm Hg).

Z upoštevanjem zveze med spremembo uravnane količine in motnjo (za podrobnosti glej (15)), lahko izračunamo ojačenje sistema: $A = (1 - 9/1) = -8$.

Primerjava vrednosti spremenljivk v simulaciji z vrednostmi pri človeku

Vrednosti spremenljivk AoP, MAoP, MVS, LATP, ICT, IRT in Vmax v začetnem stanju so primerljive z vrednostmi, dobljenimi pri zdravih preiskovancih (16–18). Volumen levega prekata in iztisni delež sta sicer v območju normalnih vrednosti za zdravega človeka, vendar sta EDV in ESV nadpovprečna, iztisni delež pa na spodnji meji (19).

Obstoječi model, na katerem smo izvedli simulacijo, bi seveda lahko, če bi bilo nujno potrebno, prilagodili tako, da bi tudi omejene spremenljivke, ki so trenutno komaj znotraj normalnega območja, zavzemale povprečne normalne vrednosti.

Za akutno sistolično popuščanje levega prekata je zelo lep klinični primer akutni miokardni infarkt. V literaturi je na voljo veliko podatkov, dobljenih pri teh bolnikih, ki nam omogočajo primerjavo rezultatov simulacije s stanjem *in vivo*. Kvalitativno je hemodinamsko dogajanje pri simulaciji akutnega sistoličnega popuščanja primerljivo z dogajanjem pri bolnikih z akutnim srčnim popuščanjem. Kvantitativne vrednosti EDV, ESV in iztisnega deleža so primerljive z vrednostmi, dobljenimi pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, vrednosti LATP pa so za to stopnjo srčnega popuščanja prenizke, pravzaprav so še vedno znotraj intervala normalnih vrednosti (4–12 mm Hg) (20). Čas izovolumske kontrakcije in V_{max} sta zelo podobna dejanskim vrednostim pri bolnikih z akutnim sistoličnim popuščanjem (16).

Pri primerjavi rezultatov simulacije akutnega diastoličnega popuščanja s stanjem pri bolnikih se je treba zavedati, da je diastolično srčno popuščanje praviloma kronično. Najpogosteje je posledica dolgotrajne hipertenzije, ki ji sledi hipertrofija levega prekata, kar povzroči zmanjšano podajnost miokarda (21). Čeprav s simulacijo nismo ponazorili dejanskega dogajanja pri diastoličnem srčnem popuščanju, so dobljeni rezultati kvalitativno in kvantitativno primerljivi z dejanskim stanjem pri bolnikih z diastoličnim popuščanjem. Vrednosti EDV, ESV in iztisni delež ustrezajo kriterijem, ki so potrebni za postavitev diagnoze diastoličnega srčnega popuščanja (22) in so primerljivi z vrednostmi, dobljenimi pri bolnikih z diastoličnim srčnim popuščanjem (17, 18). Čas izovolumske relaksacije je v primerjavi z rezultati kliničnih študij predolg (17, 18). Takšno »pretira-

vanje« je vendarle smiselno, saj je bil naš namen s simulacijo čim bolj nazorno prikazati delovanje krvnih obtočil po nastali motnji. Če bi namreč izvedli simulacijo tako, da bi bil IRT čim bolj podoben podatkom iz kliničnih raziskav, bi veliko težje opazovali spremembe v srčno-žilnem sistemu po nastalemu akutnem diastoličnem popuščanju.

Na tem mestu je treba komentirati tudi, da homeostaza v uporabljenem AEV temelji na konceptu o presoreceptorjih (1). Kvantitativni podatki sicer niso na voljo, lahko pa jih ocenimo na podlagi meritev nekaterih spremenljivk med naporom mladega, zdravega in verjetno netreniranega človeka na cikloergometru (23). Parametri krvnih obtočil in homeostaze so zato nastavljeni tako, da približno ustrezajo tem izmerjenim podatkom. Bolniki, ki jih prizadene akutno srčno popuščanje, pa so praviloma starejši ljudje, pogosto so telesno neaktivni ali polimorbidni. Sposobnost miokarda in kratkoročnih mehanizmov uravnavanja tlaka, da se odzovejo na spremembe tlaka, je pri teh bolnikih že v osnovi verjetno slabša. Vendar žal trenutno ni podatkov, ki bi omogočali sklepati, kako pri njih deluje homeostaza v primerjavi z zdravim človekom, zato kvantitativno motenj ni mogoče zanesljivo simulirati (1).

Prednosti simulacije

Raziskovanje fizioloških dogajanj na modelih ima že dolgo zgodovino. Glavna prednost preučevanja z modelom pred biološkim poskusom je, da na modelu vedno vemo, kaj je vzrok in kaj posledica določenega, simuliranega dogajanja. Modeli nam omogočajo, da opazujemo vpliv posameznega parametra na dogajanje v sistemu, kar pa je pri bioloških poskusih zelo težko. V bioloških poskusih na preučevani organski sistem vplivajo tudi drugi organski sistemi, bolezn, starostne fiziološke spremembe telesnih funkcij, pomembno pa je upoštevati tudi individualne razlike v delovanju posamez-

nih organskih sistemov (8, 9). Poleg ponazoritve akutnega sistoličnega in akutnega diastoličnega popuščanja nam je model omogočil tudi primerjavo obeh tipov popuščanja, saj smo lahko opredelili stopnjo popuščanja in primerjali dve stanji, ki sicer nista primerljivi. Heterogenost bolnikov s srčnim popuščanjem v kliničnih študijah nikakor ne omogoča tako natančne opredelitve stopnje srčnega popuščanja, da bi bila takšna primerjava možna. Taki računalniški modeli nam zagotavljajo tudi ponovljivost, pridobitev grafov oz. podatkov traja zelo kratek čas, ni prostorskih in ekonomskih tisk ter etičnih dilem, ki vedno spremljajo poskuse *in vivo* (8).

Uporabljeni model krvnih obtočil temelji na eksperimentalno pridobljenih podatkih, zato so rezultati simulacij na tem modelu predvsem kvalitativno, delno pa tudi kvantitativno primerljivi z dogajanjem *in vivo* (8, 12).

Poleg razumevanja akutnega popuščanja levega prekata nam ta simulacija omogoča tudi lažje razumevanje akutnega popuščanja desnega prekata. Treba je zgolj upoštevati analogije med ključnimi deli sistemskega in pljučnega obtoka. Okrnjena funkcija desnega prekata pri normalno delujočem levem prekatu bi torej pomenila zmanjšanje volumna krvi v pljučnem obtoku in zastajanje krvi v centralnih venah sistemskega obtoka. Dobro pa je imeti v mislih, da omenjena situacija izolirano ni ravno pogosta, saj je najpogostejši vzrok desnostranskega srčnega popuščanja prav levostransko srčno popuščanje in se v takem primeru srečamo z obojestranskim srčnim popuščanjem oz. sočasno pljučno kongestijo in zastojem krvi v centralnih venah (5).

Pomanjkljivosti simulacije

Največja slabost modelov je poenostavitvev (8). Ena izmed poenostavitvev v uporabljenem modelu krvnih obtočil je zgolj ena zanka v sistemskega obtoku in posledično iz homeostatskih mehanizmov izvzeta arte-

riolokonstrikcija. V organizmu je arteriolokonstrikcija zgolj selektivna, kar pomeni, da pravzaprav omogoča le prerazporejanje krvi med organi, ne vpliva pa dejansko na vrednost srednjega arterijskega tlaka (23). To je hkrati tudi razlog, zakaj lahko sistemski obtok ponazorimo zgolj z eno zanko – celoten pretok skozi sistemski obtok je stalen, arteriolokonstrikcija pa zgolj uravnava pretok skozi posamezno podzanko.

Naslednja poenostavitvev modela je tudi, da sta preddvora del venskega sistema in se ne krčita. Na prvi pogled se lahko zdi, da gre za pomembno poenostavitvev, vendar so klinične študije pokazale, da je pri zdravih mladih preiskovancih prispevek krčenja preddvorov k polnitvi prekatov majhen (približno 10%), s starostjo ta vpliv pri zdravih ljudeh sicer narašča, je pa v splošnem pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata zelo variabilen. Natančnejše analize so pokazale, da se z naraščanjem polnilnega tlaka za levi prekat prispevek krčenja levega preddvora k polnjenju levega prekata manjša, zlasti pa postane zanemarljiv, ko polnilni tlak preseže 20 mm Hg (24, 25). Zaradi tega poenostavitvev delovanja preddvorov ne vpliva bistveno na rezultate, dobljene pri simulaciji.

Med pomembnejšimi pomanjkljivostmi naše simulacije je prehiter nastanek motnje – nastane namreč v diastoli med dvema zaporednima utripoma, pri realnem bolniku pa se le-ta razvija daljši ali krajši čas, kar je odvisno od etiologije, vendar je za popoln razvoj motnje potrebnih vsaj nekaj utripov. Čeprav nam model omogoča, da nastanek motnje bolj približamo realnim razmeram, simulacijo vseeno raje opravimo tako, da motnja nastane med dvema utripoma. Novo stacionarno stanje je namreč v obeh primerih enako, razlika je le v velikosti padca srednjega arterijskega tlaka in intenzivnosti kompenzacijskih mehanizmov (11). Večji padec srednjega arterijskega tlaka opazimo, ko motnja nastane hitreje. Za učne namene je intenzivnej-

še dogajanje primernejše, ker je razlaga mehanizmov kompenzacije motnje zato očitnejša in lažja.

ZAKLJUČEK

Z izvedbo simulacije akutnega sistoličnega in akutnega diastoličnega popuščanja levega prekata smo pokazali, da ti dve etiološko različni stanji povzročita nastanek enakih sprememb v sistemu krvnih obtokov. Moteno delovanje levega prekata povzroči kongestijo pljuč, ki lahko preide v pljučni edem. Pri akutnem sistoličnem popuščanju okvarjen levi prekat deluje pri večjih volumnih in manjšem iztisnem deležu, pri akutnem diastoličnem popuščanju

pa je volumen levega prekata zmanjšan, iztisni delež pa normalen.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se Inštitutu za patološko fiziologijo, kjer so nama omogočili opraviti potrebne simulacije, predstavljene v tem članku. Prof. dr. Samu Ribariču se zahvaljujemo za vso pomoč pri nastanku tega dela. Iskreno se zahvaljujemo akad. prof. dr. Marjanu Kordašu, ker nama je ponudil priložnost, naju vpeljal v svet simulacij ter naju skrbno usmerjal pri pisanju. Hvaležni sva tudi asist. dr. Katji Prokšelj za osvetlitev problema s kliničnega vidika.

LITERATURA

1. Sever M. Simulacija kardiovaskularnega sistema in anevrizme levega prekata z ekvivalentnim elektronskim vezjem [doktorska dizertacija]. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2013.
2. Ribarič S, Runovc F, Kordaš M. Akutna insuficienca levega prekata. In: Ribarič S. Navodila za vaje iz patološke fiziologije. 3rd edition. Medvode: Pleško; 2007. p. 53–60.
3. Runovc F, Podnar T, Kordaš M, et. al. Electronic analog circuitry for physiological studies. Ljubljana: Littera picta; 2006.
4. Rupnik M, Runovc F, Kordaš M. The use of equivalent electronic circuits in simulating physiological process. IEEE Trans Educ. 2001; 44: 384–9.
5. Voga G. Akutno srčno popuščanje. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, et. al. Interna medicina. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 171–80.
6. Bresjanac M. Srčno popuščanje. In: Ribarič S. Temelji patološke fiziologije. 2nd edition. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 177–82.
7. Davis RC, Hobbs FD, Kenkre JE, et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in high risk patients: community based epidemiological study. BMJ. 2002; 325 (7373): 1156.
8. Sketelj J, Kandus A. Model krvnih obtočil – elektronični analogni računalnik. Med Razgl. 1970; 9: 259–88.
9. Kandus A, Sketelj J. Ponazoritev tetralogije Fallot na elektroničnem analognem računalniku – modelu krvnih obtočil. Med Razgl. 1971; 10: 259–73.
10. Podnar T, Runovc F, Milisav I, et al. Simulation of some short-term control mechanisms in cardiovascular physiology. Comput Biol Med. 2004; 34 (1): 35–49.
11. Ribarič S, Kordaš M. Povratna zveza. In: Ribarič S. Temelji patološke fiziologije. 2nd edition. Ljubljana: Littera picta; 2011. p. 7–16.
12. Sever M, Podnar T, Runovc, et. al. Analog simulation of two clinical conditions: (1) acute left ventricle failure; (2) exercise in patient with aortic stenosis. Comput Biol Med. 2007; 37 (8): 1051–62.
13. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation. 1990; 81 (4): 1161–72.
14. Klein MD, Herman MV, Gorlin R. A hemodynamic study of left ventricular aneurysm. Circulation. 1967; 35 (4): 614–30.
15. Dolenšek J. Negativna povratna zveza. Med razgl. 2004; 43: 219–229.
16. Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. Circulation. 1968; 37 (2): 149–59.
17. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, et al. Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1989; 13 (2): 327–36.
18. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med. 2004; 350 (19): 1953–9.
19. Schlosser T, Pagonidis K, Herborn CU, et al. Assessment of left ventricular parameters using MDCT and new software for endocardial and epicardial border delineation. AJR Am J Roentgenol. 2005; 184 (3): 765–73.
20. Rigo P, Murray M, Strauss HW, et. al. Left ventricular function in acute myocardial infarction evaluated by gated scintiphotography. Circ. 1974; 50: 678–84.
21. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med. 2003; 348: 2007–18.
22. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echo-cardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007; 28 (21): 2359–550.
23. Levy MN, Pappano AJ. Cardiovascular physiology. 9th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007.
24. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, et al. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. Am Heart J. 1979; 98 (6): 742–51.
25. Kuo LC, Quinones MA, Rokey R, et al. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed Doppler echoardiography and the effect of age in normal and diseased hearts. Am J Cardiol. 1987; 59 (12): 1174–8.