

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA MATEMATIKO IN FIZIKO
ODDELEK ZA FIZIKO

SEMINAR

KRI : PRIMER NENEWTONSKE TEKOČINE

Avtor:

Nuša PUKŠIČ

Mentor:

prof. dr. Rudolf PODGORNIK

Povzetek:

Predstavljen je vpliv gradnikov krvi na njeno viskoznost in osnovni modeli za opisovanje toka krvi po togih ceveh s konstantnim tlačnim gradientom. Podane so kratke predstavitve opisa krvi kot homogene suspenzije, opisa s pomočjo večtekočinskega modela in opisa s pomočjo mikrostrukturnega modela.

Ljubljana, januar 2008

Kazalo

1	Uvod	2
1.1	Kratka zgodovina	2
1.2	Nenewtonske tekočine	2
1.3	Tok krvi	2
2	Kri in obtočila	4
2.1	Sestava krvi	4
2.2	Ožilje	5
3	Prispevki gradnikov k viskoznosti krvi	6
3.1	Viskoznost plazme	6
3.2	Vpliv hematokrita	6
3.3	Vpliv reoloških lastnosti eritrocitov	6
3.4	Prispevek levkocitov k viskoznosti krvi	9
4	Viskoznost homogene suspenzije	9
4.1	Razredčene raztopine	9
4.2	Koncentrirane raztopine	9
5	Dvotekočinski model	11
6	Mikrostrukturalni model	13
6.1	Migracija delcev v toku suspenzije in Fokker-Planckova enačba	13
6.2	Porazdelitev delcev v stacionarnem stanju	14
6.3	Hitrostni profil krvi	15
6.4	Primerjava z eksperimenti	16
7	Zaključek	17
A	Newtonske tekočine [9]	18

1 Uvod

1.1 Kratka zgodovina

Pred spoznanjem o celični strukturi živih bitij so bile medicinske teorije in prakse postavljene na temeljih starogrške filozofije. Telo naj bi vsebovalo dobro uravnoteženo mešanico štirih sokov ali humorjev, imenovanih sangvinik, kolerik, flegmatik in melanholik. Takratni zdravniki so verjeli, da neravnovesje teh sokov povzroča bolezni in da mora biti zdravljenje naravnano k ponovnemu vzpostavljenju ravnovesja. Diagnosticiranje je večinoma potekalo z opazovanjem krvnih vzorcev obolelih in ugotavljanjem relativnih količin sokov (ki so jih predstavljale plasti sedimentirane krvi), vzpostavljanje ravnovesja pa s puščanjem krvi. [1]

V 19. stoletju je Poiseuille pomembno pripomogel k fiziologiji in k mehaniki tekočin z opazovanjem pretakanja tekočin v steklenih kapilarnih cevkah in zapisal znani zakon za tok po cevi. [1]

Na prehodu iz 19. v 20. stoletje se je nato, z opazovanjem posušenih in fiksiranih vzorcev tkiv pod mikroskopom, razvila celična patologija, primerjanje humorjev in puščanje krvi pa je hitro utonilo v zgodovino. [1]

Čeprav cenjen, tak pristop ni upošteval dinamike živih sistemov. V začetku 20. stoletja pa se je skandinavski patolog Fahraeus lotil obravnave toka krvi. Ugotovil je, da se lastnosti krvi spremenijo v času bolezni in razložil nekdanje diagnostične tehnike in koncepte z modernimi znanstvenimi idejami ter tako postavil temelje za razumevanje medicinskih praks preteklih stoletij. Njegove ideje niso bile cenjene še večino 20. stoletja, čeprav meritev hitrosti sedimentacije krvi, test, ki ga je on opisal, ostaja ena napomembnejših rutinskih laboratorijskih meritev v moderni medicini. [1]

V zadnjih nekaj desetletjih se je začelo obsežnejše raziskovanje toka krvi. Razvoj primernih tehnik za preučevanje obnašanja krvi in njenih komponent, skupaj z razvojem moderne hidrodinamike, sta pripeljala do novega raziskovalnega področja, poimenovanega reologija krvi ali hemoreologija. [1]

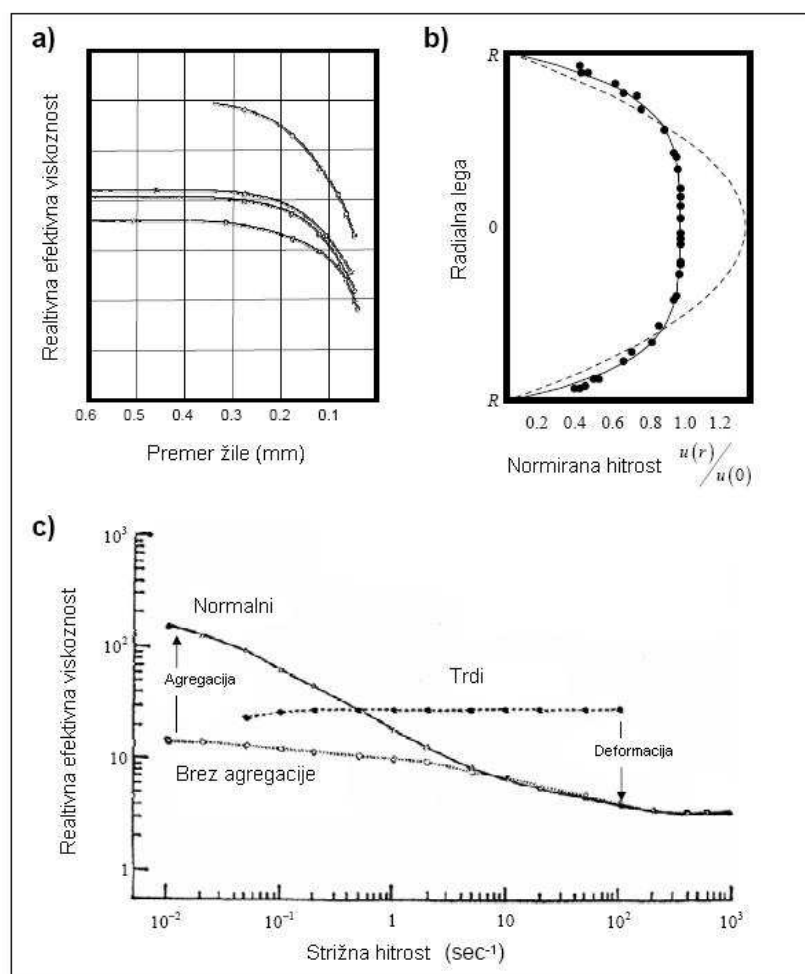
1.2 Nenewtonske tekočine

Tekočine, ki so sestavljene iz makromolekul, kot so polimerne raztopine, in tekočine, ki vsebujejo toge ali deformabilne delce, kot so paste, tekočine z mehurči ali kri, se obnašajo bolj zapleteno kot newtonske tekočine. [2]

Nenewtonske tekočine obravnavamo s posplošitvijo, da je viskoznost lahko funkcija strižnih hitrosti. Viskoznost nenewtonskih tekočin se lahko povečuje ali zmanjšuje, ko se strižne hitrosti povečujejo. Imajo lahko tudi tlačni prag, pod katerim so sile končne, a tekočina ne teče. Tok nenewtonskih tekočin je lahko tudi odvisen od časa: viskoznost se s časom lahko povečuje ali zmanjšuje pri konstantnih strižnih hitrostih. [1]

1.3 Tok krvi

V toku krvi lahko opazimo več anomalij (slika 1) (1) manjšanje viskoznosti z večanjem strižnih hitrosti, (2) manjšanje viskoznosti z manjšanjem premera žil (Fahraeus-Lindqvistov efekt) in (3) hitrostni profil toka po cevi, ki je bolj top od paraboličnega. [3]



Slika 1: Anomalije v toku krvi. a) Fahraeus-Lindqvistov efekt: navidezna viskoznost krvi se manjša z manjšanjem premera žil. b) Neparaboličen hitrostni profil: hitrostni profil krvi je ob osi žil top (za primerjavo je s črtkano črto označen parabolični profil za isti volumski pretok). c) Relativna efektivna viskoznost: navidezna viskoznost krvi pada z večanjem strižnih hitrosti. Za primerjavo sta narisani še krivulji za eritrocite, ki se ne deformirajo, in eritrocite, ki ne tvorijo agregatov. [4]

Žila	Notranji premer (cm)	Največja hitrost (cm/s)	Strižna hitrost ob steni (s ⁻¹)	Največje Reynoldsovo število
Aorta	1.3	105	323	3400
Arterija	0.4	100	1000	1000
Arteriola	0.005	0.75	600	0.09
Kapilara	0.0006	0.05	467	0.001

Slika 2: Fiziološki podatki o žilah. [4]

Steklene cevke s krožnim presekom se pogosto uporabljajo kot poenostavljeni modeli žil in so pripeljale do mnogih ugotovitev o toku krvi. Vendar več faktorjev kaže na to, da eksperimentalni rezultati pridobljeni s steklenimi cevami niso direktno uporabni v primeru toka krvi po žilah.

- (1) Geometrija krvožilja je zelo zapletena s pogostim razcepljanjem.
- (2) Orientacija žil po telesu glede na gravitacijo se spreminja.
- (3) Kontrolni sistemi lahko nasprotujejo efektom, ki jih opazimo v steklenih ceveh, ali jih prilagajajo, saj je krvožilni sistem opremljen z učinkovitim sistemom za uravnavanje pretoka glede na potrebe različnih tkiv.
- (4) Žile imajo elastične stene in njihovi premeri se lahko občutno spreminjajo glede na tlak v njih.

Razmere v toku krvi so lahko zelo različne glede na lego v telesu. Poleg zgoraj naštetega pa ima pri obravnavi toka pomembno vlogo tudi Reynoldsovo število, ki ga definiramo kot

$$Re = \frac{V_{max} 2R\rho_o}{\eta_o}, \quad (1)$$

kjer so V_{max} , R , ρ_o in η_o hitrost v osi, premer žile, gostota plazme in (dinamična) viskoznost plazme. Vrednost Reynoldsovega števila pada linearno z manjšanjem premera žil. Omejimo se na laminarni režim (kar pomeni premere žil manjše od $500 \mu\text{m}$ (slika 2)). To je tudi območje, v katerem se tok krvi najbolj razlikuje od toka newtonske tekočine. [4]

Namen tega seminarja je predstaviti kri kot primer nenewtonske tekočine in fizikalne modele, ki se uporabljajo pri opisu toka krvi. Struktura seminarja je sledeča: na začetku sta na kratko predstavljeni fiziologija in anatomija krvi in krvožilja, nato so predstavljeni vplivi gradnikov na lastnosti krvi in modeli, ki obravnavajo porazdelitve celičnih elementov v plazmi in tok krvi v cevkah.

2 Kri in obtočila

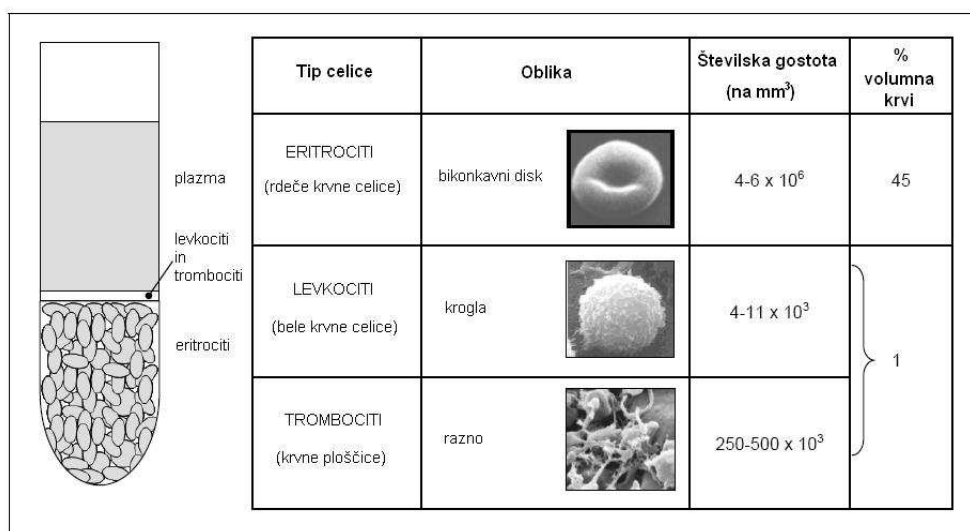
V tem poglavju so predstavljene osnove anatomije in fiziologije krvi in obtočil.

Kri je tkivo iz več vrst specializiranih celic in tekoče medceličnine, ki se pretaka po obtočilnem sistemu, sestavljenem iz žil in različnih črpalk, ki poganjajo kri po žilah.

2.1 Sestava krvi

Kri je sestavljena iz krvnih celic (46%) in krvne plazme (54%). Krvne celice delimo v tri skupine: rdeče krvničke (eritrociti), bele krvničke (levkociti) in krvne ploščice (trombociti). Krvna plazma pa je rumenkasta tekočina, sestavljena pretežno iz vode, v kateri je mešanica različnih beljakovin, sladkorjev, maščob in mineralov. [5]

Eritrociti skladiščijo hemoglobin, s katerim po telesu raznašajo kisik in odnašajo ogljikov dioksid. Levkociti so pomembni pri obrambi telesa pred okužbami in jih je ponavadi v krvi precej manj kot eritrocitov. Krvne ploščice pa so majhni delci, pomembni pri strjevanju krvi. [5]



Slika 3: Sestava krvi. [4]

2.2 Ožilje

Kri teče po telesu zaradi ritmičnih krčenj srca, stiskanja žil med gibanjem telesa ali valovitih krčenj gladkih mišic, ki obkrožajo žile. [5]

Žile so sestavljene iz arterijskega, kapilarnega in venskega sistema. Po arterijskem sistemu (sistemu odvodnic) se kri hitro razporedi po telesu, ker je zaradi delovanja tlačilk kri v tem delu žilja pod tlakom. Arterijski sistem deluje tudi kot tlačni rezervoar. Kri prehaja iz arterijskega sistema v kapilarni sistem, kjer poteka izmenjava snovi med krvjo in ostalimi tkivi. V venskem sistemu (sistemu dovodnic), se zbira kri iz kapilar in se vrača v srce. Kri v tem delu žilja ni pod tlakom in tako je sistem ven zelo raztegljiv ter deluje kot rezervoar za kri. [5]

Arterije so zelo elastične in močne, da prenesejo val krvi iz srca. Tlak v arterijah se pri zdravem odraslem človeku ponavadi giblje med 10 in 17 kPa. Elastičnost arterijskih sten počasi duši pulze krvi, tako da postaja pretok krvi vzdolž žil vse bolj enakomeren. Kri teče v številne tanjše arterije in arteriole, katerih skupna prostornina narašča, zato postopoma upada tudi krvni tlak. [5]

Arterije prehajajo v tanke kapilare, katerih stene so le še iz ene plasti celic. Premer kapilar je ravno še zadosten, da se skozi preberinejo eritrociti (v najmanjših kapilarah celo s spreminjanjem oblike). Celotna prostornina kapilar je večja od prostornine krvi (kar je v odraslem človeku približno 6 l), zato niso nikoli vse hkrati prehodne. [5]

Na arterijskem koncu kapilar je sprva krvni tlak precej večji od osmotskega, v venskem delu je obratno. Zaradi čedalje gostejše krvi (saj večje molekule ne morejo zapustiti žil) začne osmotski tlak naraščati, medtem ko krvni tlak vzdolž kapilar pojema. Tako poteka izmenjava snovi med krvjo in ostalimi tkivi: kri prinaša kisik, vitamine in minerale, hormone, enostavne sladkorje in drugo, hkrati odnaša ogljikov dioksid in ostale odpadne snovi. [5]

Vsaka zdrava kri se je sposobna tudi strjevati. Proces je zapleten, sprožijo pa ga poškodovane stene žil ali turbulenten tok krvi. [5]

3 Prispevki gradnikov k viskoznosti krvi

Kri obravnavamo kot suspenzijo eritrocitov v plazmi. Za boljše razumevanje in lažjo izbiro modela za opis krvi, moramo najprej spoznati lastnosti gradnikov krvi in njihove vplive na viskoznost celotne krvi.

Lastnosti krvi pri danih tlakih in temperaturi, določajo reološke lastnosti plazme in celičnih faz ter volumski procent celičnih faz (t.i. hematokrit). [1]

Pri normalni človeški krvi se vrednost viskoznosti manjša, ko se strižne hitrosti v njej povečujejo. Pri majhnih strižnih hitrostih je navidezna viskoznost velika, vendar se zmanjšuje z večanjem strižnih hitrosti proti neki minimalni vrednosti. Pri visokih strižnih hitrostih (200 s^{-1}), je viskoznost krvi pri 37°C v območju od 4 do 5 mPa.s in je relativno neobčutljiva na nadaljnje večanje strižnih hitrosti. Viskoznost postane vedno bolj občutljiva na spremembe strižnih hitrosti v območju pod 100 s^{-1} in narašča eksponentno, ko se le-ta zmanjšuje. Tipične vrednosti navidezne viskoznosti so približno 10 mPa.s pri 10 s^{-1} , 20 mPa.s pri 1 s^{-1} in 100 mPa.s pri 0.1 s^{-1} . V mirovanju ima kri tudi tlačni prag približno med 2 in 4 mPa. [1]

Glavna prispevka k viskoznosti krvi sta prispevka plazme in eritrocitov. Ostali celični elementi krvi (levkociti, trombociti) v makroskopskih lastnostih toka krvi ne igrajo opazne vloge, lahko pa pomembno prispevajo k toku v mikrocirkulaciji, kjer so premeri žil $100 \mu\text{m}$ ali manj. [1]

3.1 Viskoznost plazme

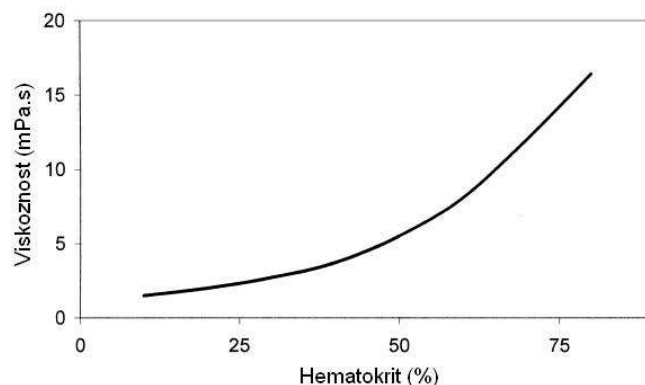
Plazma sama je newtonska tekočina (torej njena viskoznost ni odvisna od strižnih hitrosti). Ker je plazma tekoči del krvi, v katerem plava celična faza, sprememba viskoznosti plazme direktno vpliva na spremembo viskoznosti krvi, ne glede na hematokrit in lastnosti celične faze (slika 4). Normalno območje viskoznosti plazme je med 1.10 in 1.35 mPa.s pri 37°C , višje vrednosti pa srečamo v primerih bolezni in po poškodbah, predvsem zaradi povišanja vsebnosti proteinov. [1]

3.2 Vpliv hematokrita

V primeru laminarnega toka, je prisotnost celičnih elementov v krvi, ki motijo tokovnice, glavni razlog, da je viskoznost krvi višja od viskoznosti same plazme. Z višanjem hematokrita so tokovnice vedno bolj motene in navidezna viskoznost vedno večja. Zveza med vrednostjo hematokrita in viskoznostjo krvi je eksponentna, tako da pri višjih vrednostih hematokrita kri postaja vse bolj občutljiva na njegove spremembe. [1]

3.3 Vpliv reoloških lastnosti eritrocitov

Poleg koncentracije celične faze, so za viskoznost krvi pomembne tudi njene reološke lastnosti. To pomeni, da motnje v tokovnicah niso odvisne le od koncentracije krvnih celic, temveč tudi od obnašanja teh celic pod vplivom sil. Zaradi specifičnih reoloških lastnosti in kot prevladujoči del celične faze so v tem pogledu najpomembnejši eritrociti. Normalni eritrociti so zelo deformabilni in se orientirajo s tokovnicami, še posebej, če so sile dovolj velike, da jih lahko deformirajo. [1]



Slika 4: Vpliv hematokrita na viskoznost krvi. [1]

Naslednja pomembna lastnost eritrocitov je njihvo nagnjenje k agregaciji v linearne sklade (kot stolpci kovancev). Linearne skladi nato interagirajo in tvorijo tridimenzionalne strukture (slika 5).

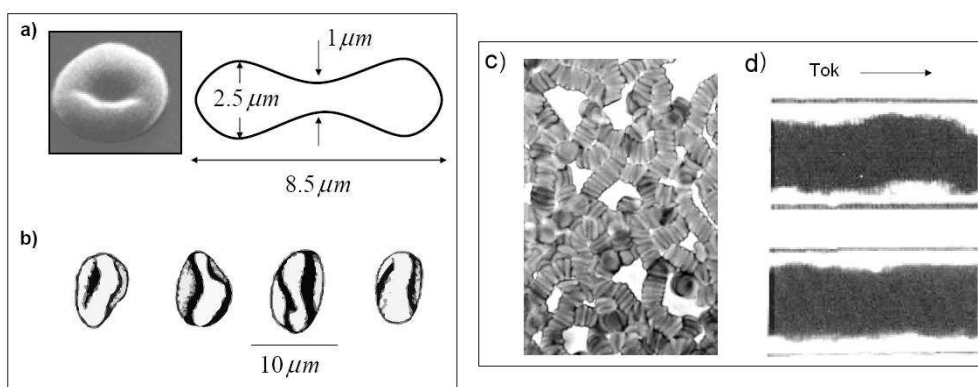
Pokazalo se je tudi, da se eritrociti neenakomerno porazdelijo po volumnu cevke: zberejo se v osi in pustijo osiromašeno plazmo v bližini stene (slika 5). Ob takšni razporeditvi je hematokrit največji v osi cevke in najmanjši ob njeni steni. Ob tem je pomembno, da se plasti v sredini cevke gibljejo najhitreje, medtem ko se tiste ob steni gibljejo najpočasneje. Takšna razporeditev eritrocitov torej pomeni, da potujejo z večjo povprečno hitrostjo kot plazma. Rezultat tega je, da je hematokrit v cevi, v kateri imamo radialni gradient hematokrita, navidezno manjši, kot če bi bila razporeditev enakomerna (t.i. Fahraeusov efekt); enako velja tudi za viskoznost. [1]

Deformabilnost eritrocitov

Zreli eritrociti so konkavni diski s premerom okrog $8 \mu\text{m}$ in debelino približno $2 \mu\text{m}$. Na zunanje sile se odzivajo z obsežnim spreminjanjem oblike. Velikost in geometrija sprememb oblike sta odvisni od velikosti in orientacije zunanjih sil. Obnašajo se kot viskoelastična telesa, saj se povrnejo v prvotno obliko, ko zunanje sile izginejo in je sila, potrebna za deformacijo, večja pri večji hitrosti ali večjem obsegu deformacije (slika 5). [1]

Faktorji, ki določajo deformabilnost eritrocitov, so predvsem elastične in viskozne lastnosti celične membrane, citoplazemska viskoznost (ki je v normalnih eritrocitih določena z vsebnostjo hemoglobina) in bikonkavna diskasta geometrija, ki je kot rezervoar dodatne površine za vsebovani volumen in omogoča spremembe oblike brez povečevanja površine membrane. [1]

V večjih žilah se eritrociti z lahkoto orientirajo glede na tokovnice in tako zmanjšujejo viskoznost krvi. Zmanjšana ali prizadeta deformabilnost eritrocitov zmanjšuje njihovo zmožnost orientacije in s tem povečuje viskoznost krvi. V manjših žilah je Fahraeus-Lindqvistov efekt (manjšanje viskoznosti z manjšanjem premera žil) prav tako odvisen od deformabilnosti eritrocitov, saj ta vpliva na vzpostavljanje radialnega gradienta hematokrita. [1]



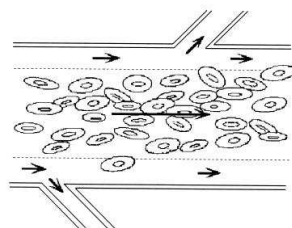
Slika 5: Oblika eritrocitov in agregacija. a) Pri miru in neobremenjeni so eritrociti bikonkavni diski, b) v toku izgledajo in se obnašajo kot kapljice. c) Agregacija eritrocitov pri majhnih napetostih. d) Oblikovanje goste sredice iz eritrocitov pri toku krvi. [4]

Agregacija eritrocitov

Če opazujemo eritrocite v plazmi v mirovanju s svetlobno mikroskopijo, tvorijo velike agregate, ki spominjajo na stolpce kovancev. Te agregate hitro razbijejo vsakršne sile (npr. lokalni tok), a se tudi hitro vzpostavijo, ko sile odstranimo. Fibrinogen in drugi veliki proteini v plazmi pospešujejo agregacijo eritrocitov. Odvisna je tudi od velikosti strižnih sil: večje sile jo motijo in ustavljajo, manjše jo pospešujejo. Zaradi zvečanja efektivne velikosti delcev, je motenje tokovnic bolj poudarjeno, ko se eritrociti zložijo v agregate in navidezna viskoznost krvi se lahko znatno poveča. [1]

Takšne agregacije ne opazimo pri eritrocitih v preprostih izotoničnih raztopinah in mnoge raziskave so pokazale, da sta količina in hitrost agregacije močno odvisni od tipa in koncentracije makromolekul v obkrožajočem mediju. V plazmi je koncentracija fibrinogena najpomembnejši faktor, ki določa hitrost in količino agregacije. Omejitve pa so lahko tudi geometrijske: ko žile postajajo vse ožje, se morajo agregati razbiti zaradi pomanjkanja prostora. [1]

Radialna porazdelitev hematokrita je pomembna lastnost toka krvi, ki ima poleg vpliva na viskoznost krvi, tudi vpliv na vrednost hematokrita v odcepljajočih žilah. Stranske veje se polnijo s krvjo, ki teče v bližini sten in ima zmanjšan hematokrit (slika 6). Povprečni hematokrit v manjših žilah v tkivih je torej manjši (lahko tudi za polovico) od hematokrita, ki ga izmerimo v vzorcu krvi iz velike vene ali arterije. [1]



Slika 6: Prikaz vpliva zbiranja eritrocitov v osi žile na hematokrit v odcepljajočih se žilah. [1]

3.4 Prispevek levkocitov k viskoznosti krvi

Levkociti zanemarljivo malo vplivajo na viskoznost krvi v večjih žilah, ker je njihov volumski delež majhen, drugače je v mikrocirkulaciji, kjer je velikost žil primerljiva ali celo manjša od velikosti krvnih celic. [1]

Ker so bolj togi, je potovalni čas levkocitov skozi mikrocirkulacijo mnogo daljši od potovalnega časa eritrocitov. To pomeni, da levkociti blokirajo prehode, kar je posebno pomembno v patofizioloških primerih, kot je resna infekcija, ko se levkociti aktivirajo in postanejo še bolj togi. [1]

Pri obravnavi toka krvi v tem seminarju bomo vpliv levkocitov povsem zanemarili.

4 Viskoznost homogene suspenzije

Najprej poskusimo opisati kri kot homogeno suspenzijo eritrocitov v krvni plazmi.

Problem homogenih suspenzij ima stoletno zgodovino. V nadaljevanju si bomo ogledali pregled različnih raztopin in odvisnost viskoznosti od gradnikov.

4.1 Razredčene raztopine

Koliko je viskoznost suspenzije večja od viskoznosti topila zaradi prisotnosti trdnih delcev, je za primer neskončno razredčene raztopine trdnih neinteragirajočih kroglic izpeljal Einstein, in sicer v svojem doktoratu (1906), ki je še vedno eno njegovih najpogosteje citiranih del. V njem je, z namenom iz viskoznosti razredčenih nedisociiranih raztopin določiti velikosti molekul topljenca, izpeljal naslednjo enačbo:

$$\eta = \eta_o \left(1 + \frac{5}{2}\phi\right), \quad (\phi \rightarrow 0) \quad (2)$$

kjer sta η_o in ϕ viskoznost topila in volumski delež kroglic v suspenziji.¹ [6]

Posplošitev na nestisljive kapljice z viskoznostjo $\tilde{\eta}$ je izpeljal Taylor (1931) [3]:

$$\eta = \eta_o \left(1 + \frac{5}{2} \frac{\frac{\tilde{\eta}}{\eta_o} + \frac{2}{5}}{\frac{\tilde{\eta}}{\eta_o} + 1} \phi\right) = \eta_o (1 + T\phi). \quad (3)$$

4.2 Koncentrirane raztopine

S koncentriranimi raztopinami se je ukvarjal Roscoe. Za nas bo zanimiva posplošitev na polidisperzne suspenzije (suspenzije s široko porazdelitvijo velikosti delcev).

Vzamemo polidisperzno suspenzijo majhnih delcev, ki zavzemajo volumski delež ϕ in jim dodamo večje delce, ki naj bodo tako veliki, da je z njihovega stališča suspenzija majhnih delcev, ki jih obdaja, homogena tekočina z viskoznostjo η . Če veliki delci zavzemajo volumski delež ϕ' , je celotni volumski delež delcev v suspenziji

$$\phi_T = \phi + \Delta\phi = \phi(1 - \phi') + \phi', \quad (4)$$

¹Einstein je pravzaprav s pomočjo te enačbe izpeljal dve enačbi za dve neznanki, premer kroglic v raztopini in Avogadrovo število, ter za primer sladkorne raztopine dobil premer molekule $6.2 \cdot 10^{-8}$ cm in za Avogadrovo število vrednost $3.3 \cdot 10^{23}$. [6]

saj lahko manjši delci zapolnijo le še prostor med večjimi delci in ne več vsega volumna. Spemembo volumskega deleža lahko torej zapišemo kot:

$$\Delta\phi = \phi'(1 - \phi). \quad (5)$$

Spemembo viskoznosti zaradi dodatka večjih delcev opišemo s pomočjo enačbe 2:

$$\eta_T = \eta + \Delta\eta = \eta\left(1 + \frac{5}{2}\phi'\right), \quad \Delta\eta = \frac{5}{2}\phi'\eta. \quad (6)$$

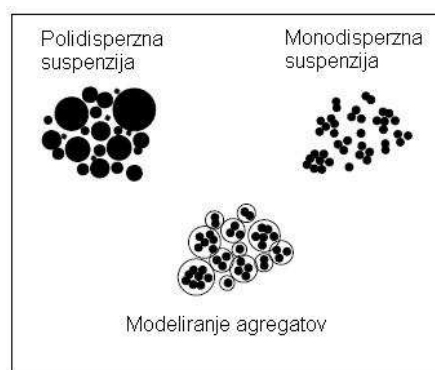
V primeru, ko je ϕ' majhen, lahko spemembi volumskega deleža in viskoznosti obravnavamo kot diferenciala. Z izenačenjem ϕ' dobimo diferencialno enačbo:

$$\frac{d\eta}{\eta} = \frac{5}{2} \frac{d\phi}{(1 - \phi)}, \quad (7)$$

katere rešitev je:

$$\eta = \eta_o (1 - \phi)^{-5/2}. \quad (8)$$

Ta rezultat pravzaprav drži za neskončno-disperzne suspenzije, kjer vedno manjše kroglice zapoljujejo prostore med večjimi kroglicami. Pomembna ideja, ki jo je podal Roscoe, pa je, da bi lahko z neskončno-disperznimi suspenzijami opisali suspenzije enako velikih delcev, ki tvorijo agregate, kjer agregati delujejo kot večji delci. [4]



Slika 7: Grafični prikaz Roscoeve ideje za modeliranje agregatov. [4]

Agregati med kroglicami ujamejo topilo, kar spremeni volumski delež ϕ . Pri tesno zloženih trdih kroglicah ujeta topilo prispeva k volumskemu deležu kroglic faktor $\frac{3\sqrt{2}}{\pi}$. V splošnem pa delci v koncentrirani suspenziji niso idealno zloženi, zato viskoznost takšne suspenzije opišemo z:

$$\eta = \eta_o \left(1 - \frac{\phi}{\phi_{max}}\right)^{-5/2}, \quad (9)$$

kjer je ϕ_{max} volumski delež kroglic, pri katerem suspenzija postane trdna snov ($\eta \rightarrow \infty$). [4]

Posplošitev na kapljice izvedemo enako kot v primeru monodisperznih neinteragirajočih kroglic in dobimo:

$$\eta = \eta_o \left(1 - \frac{\phi}{\phi_{max}} \right)^{-T} . \quad (10)$$

kjer je T definiran v enačbi 3. Parametra T in ϕ_{max} se določata eksperimentalno (v njih se skrivajo tudi vplivi kot sta anizotropnost in viskoznost agregatov). [4]

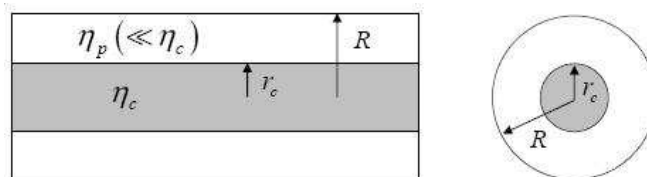
Takšen opis zagotovo ni popoln. Očitna omejitev je, da opisuje homogene suspenzije, saj vemo, da porazdelitev delcev v toku krvi ni homogena. Prav tako pomembna je geometrija sistema. V naslednjem delu je predstavljen model, ki opiše nehomogeno porazdelitev delcev s pomočjo dveh plasti tekočine z različnimi viskoznostmi.

5 Dvotekočinski model

Za tok krvi po cevi je značilno, da se eritrociti zberejo v osi cevi in da ob steni ostane plast plazme, v kateri skoraj ni celic. Zato so pogosto v rabi modeli, ki opišejo kri kot plastovito tekočino z diskretno porazdelitvijo viskoznosti po cevi:

$$\eta(r) = \begin{cases} \eta_c & 0 \leq r < r_c \\ \eta_p & r_c \leq r \leq R \end{cases} . \quad (11)$$

Grafični prikaz modela je prikazan na sliki 8. [4]



Slika 8: Grafični prikaz dvotekočinskega modela krvi. [4]

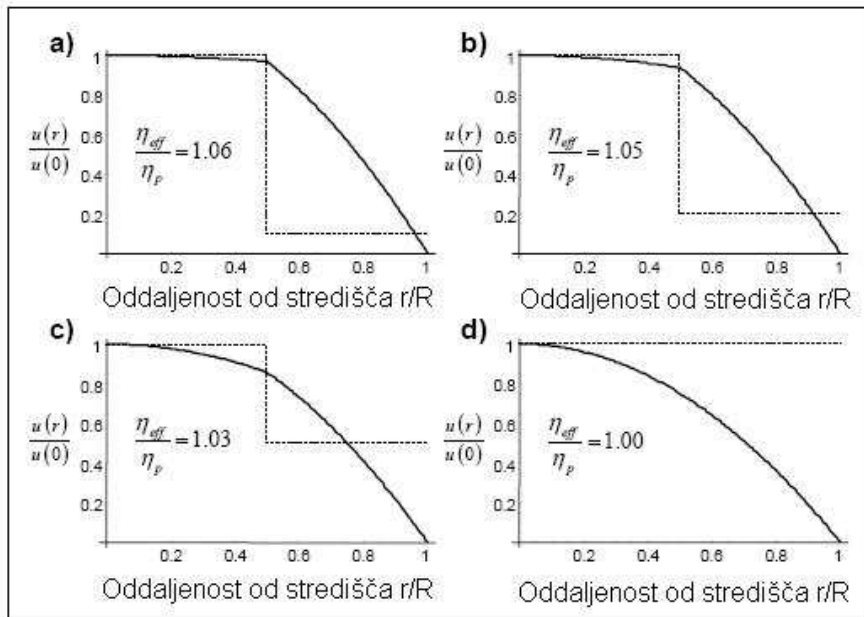
Predpostavimo, da sta obe tekočini newtonski, zato lahko za tok po cevi v cilindričnih koordinatah (z os v osi cevi) zapišemo:

$$-\frac{dp}{dz} = -\frac{1}{r} \frac{d}{dr} \left(r \eta(r) \frac{dv}{dr} \right) . \quad (12)$$

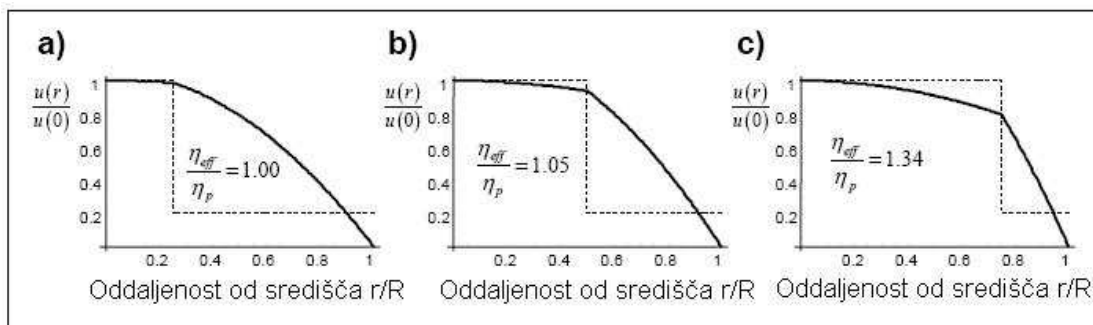
Ob upoštevanju robnega pogoja ($v(R) = 0$) in z zahtevo, da je hitrostni profil zvezen, dobimo:

$$v(r) = \begin{cases} \frac{1}{4} \frac{dp}{dz} \left(\frac{r^2 - r_c^2}{\eta_c} + \frac{r_c^2 - R^2}{\eta_p} \right) & 0 \leq r < r_c \\ \frac{1}{4} \frac{dp}{dz} \frac{r^2 - R^2}{\eta_p} & r_c \leq r \leq R \end{cases} . \quad (13)$$

Za konstantno vrednost viskoznosti rezultat očitno preide v znani Poisseuillov parabolični profil. Oblike hitrostnih profilov za nekaj različnih porazdelitev viskoznosti so predstavljene na slikah 9 in 10. [4]



Slika 9: Hitrostni profili za različna razmerja viskoznosti. Porazdelitev viskoznosti $\eta(r)$ je prikazana s črtkano črto. Ob vsakem primeru je tudi označeno, za koliko se efektivna viskoznost razlikuje od viskoznosti plazme (plast ob steni). a) in b) Hitrostni profil je okrog osi izravnani in hitrost se v območju sredice malo spreminja. c) Hitrostni profil je že bolj podoben paraboličnemu. d) Limitni primer: parabolični profil. [4]



Slika 10: Hitrostni profili za različne debeline sredice. Porazdelitev viskoznosti $\eta(r)$ je prikazana s črtkano črto (sredica je petkrat bolj viskozna od plazme). Ob vsakem primeru je tudi označeno, za koliko se efektivna viskoznost razlikuje od viskoznosti plazme (plast ob steni). a) Sredica seže 25% daleč od osi: hitrostni profil je skoraj paraboličen. c) Sredica seže 75% daleč od osi: hitrostni profil očitno ni paraboličen, še vedno pa je efektivna viskoznost le 34% nad viskoznostjo plazme. [4]

Če definiramo efektivno viskoznost kot sorazmernostni faktor med tlačno razliko in volumskim pretokom, ter jo izrazimo s parametri porazdelitve viskoznosti, dobimo:

$$\eta_e = \eta_p \left(1 - \left(\frac{r_c}{R} \right)^4 \left(1 - \frac{\eta_c}{\eta_p} \right) \right)^{-1}, \quad (14)$$

kar se za $\eta_c \rightarrow \infty$ poenostavi v:

$$\eta_e = \frac{\eta_p}{1 - (r_c/R)^4}. \quad (15)$$

Iz tega lahko razberemo, da ima lahko neskončno viskozna sredica polmer 45% polmera cevi, pa ne zveča efektivne viskoznosti niti 5% nad viskoznost sloja ob steni. [4]

Ta model je popularen in razmeroma uspešen, problematičen pa je eksperimentalni parameter r_c , ki ga je težko natančno in enolično določiti, saj je dejansko prehod med plastema zabrisan. Seveda je mogoče tok razdeliti na poljubno število slojev, vendar to ne reši problema (neznano konstanto nadomesti z neznano diskretno porazdelitvijo). [4]

6 Mikrostrukturni model

6.1 Migracija delcev v toku suspenzije in Fokker-Planckova enačba

Eritrocite opišemo kot kapljice, ki plavajo v plazmi.

Ker hitrostni profil v cevi ni konstanten, delci, ki so bližje osi, potujejo hitreje od tistih, ki so bližje steni. Ko hitrejši delci prehitevajo počasnejše, ustvarijo motnjo v toku, ki vpliva na počasnejše delce. Razlike med hitrostmi delcev so večje bližje steni, zato tam delci najbolj motijo drug drugega. Takšne motnje jih premikajo prečno glede na tokovnice (proti steni ali proti osi cevi). Ker so razlike v hitrostih manjše v osi cevi, v povprečju delci tam ostanejo dlje nezmoteni. Potovanje delcev proti območju z manjšimi strižnimi napetostmi je ugodno, ker so tam manjše motnje in manjša disipacija energije. Delci nazaj proti steni zaidejo predvsem z difuzijo. [7]

Razmere so v osi ugodnejše tudi za eno samo kapljico (ker jo obravnavamo kot razsežen objekt). Pri obtekanju kapljice se njena površina deformira zaradi strižnega gradienta in hidrodinamske interakcije na meji med tekočinama. Obliko kapljice in tok ob njej določimo hkrati, kot rezultata problema s prostimi robnimi pogoji. Chan in Leal (1979) sta enačbo za radialno potovalno hitrost nevtralnno plavajoče kapljice v laminarnem toku po cevi izpeljala s pomočjo perturbativne teorije (ob predpostavki, da so spremembe oblike kapljice majhne):

$$v_m(r) = -2P \left(\frac{\tilde{\eta}}{\eta_o} \right) \frac{V_{max}^2 \eta_o}{\sigma} \left(\frac{a}{R} \right)^3 \frac{r}{R}, \quad (16)$$

kjer so V_{max} hitrost toka ozadja v osi, σ površinska napetost med kapljicami in topilom, a radij kroglic, R radij cevi in $P(\frac{\tilde{\eta}}{\eta_o})$ funkcija razmerja viskoznosti, za katero velja asimptotska vrednost $P \rightarrow \frac{11}{140}$, ko gre $\frac{\tilde{\eta}}{\eta_o} \rightarrow \infty$, ki jo uporabimo, da opišemo eritrocite kot zelo viskozne kapljice. [4]

Časovni razvoj porazdelitve delcev v suspenziji ϕ opišemo s Fokker-Planckovo enačbo v cilindričnih koordinatah:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = -\frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left\{ r \left(v_m(r) \phi - D(\phi) \frac{\partial \phi}{\partial r} \right) \right\}, \quad (17)$$

kjer prvi člen v oklepaju opisuje radialno migracijo in drugi difuzijo in je $D(\phi)$ difuzijska konstanta. [4]

Fokker-Planckova enačba, izpeljana ob problemu Brownovega gibanja (1914), opisuje časovni razvoj verjetnostne gostote pod vplivom migracije in difuzije. V primeru Brownovega gibanja prvi člen opisuje naključno premikanje molekul, v našem primeru pa potovanje eritrocitov proti osi cevi. [8]

Fokker-Planckovo enačbo prepišemo v brezdimenzijsko obliko:

$$\frac{\partial \phi}{\partial \hat{t}} = \frac{1}{\hat{r}} \frac{\partial}{\partial \hat{r}} \left\{ \hat{r} \left(2\varepsilon \hat{r} \phi - \frac{\partial \phi}{\partial \hat{r}} \right) \right\}, \quad (18)$$

kjer so:

$$\begin{aligned} \hat{t} &= \frac{D}{R^2} t, & \hat{r} &= \frac{r}{R} \\ \varepsilon &= \frac{11}{140} \frac{V_{max}^2 \eta_o a}{\sigma D} \left(\frac{a}{R} \right)^2. \end{aligned} \quad (19)$$

Koeficient ε meri razmerje med radialno migracijo in difuzijo, lahko pa ga razumemo tudi kot merilo nehomogenosti porazdelitve delcev po cevi (kjer $\varepsilon = 0$ ustreza homogeni porazdelitvi). [4]

6.2 Porazdelitev delcev v stacionarnem stanju

Stacionarna radialna porazdelitev delcev je dosežena, ko sta tok delcev proti osi in difuzija uravnotežena. Diferencialna enačba se tedaj glasi:

$$\frac{\partial \phi}{\partial \hat{r}} = -2\varepsilon \hat{r} \phi, \quad (20)$$

rešitev pa je gaussovska porazdelitev:

$$\phi_s(\hat{r}) = \frac{\varepsilon \phi_o}{1 - e^{-\varepsilon}} e^{-\varepsilon \hat{r}^2}. \quad (21)$$

Predfaktor je določen iz zahteve po ohranitvi mase delcev v suspenziji (ϕ_o je volumski delež delcev v suspenziji). [4]

Ta porazdelitev predpostavlja, da so lahko delci v sredici poljubno na gosto zloženi. To seveda ni možno. Največji možni volumski delež označimo s ϕ_{max} . Če se ob osi ustvari popolnoma zapolnjeno območje, ki sega \hat{r}_c daleč od osi, moramo prilagoditi izpeljavo porazdelitvene funkcije dejstvu, da radialna migracija proti osi v tem območju ni več možna. S tem pogojem dobimo porazdelitveno funkcijo v stacionarnem stanju oblike:

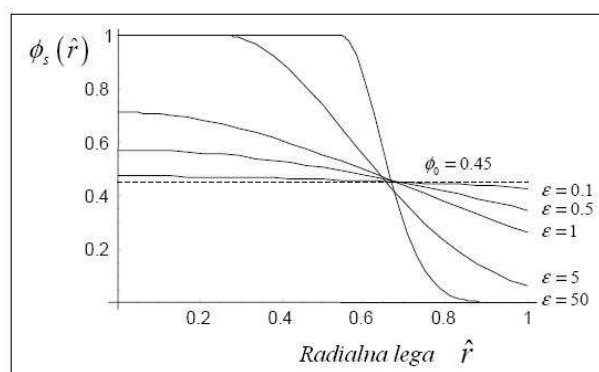
$$\phi_s(\hat{r}) = \begin{cases} \phi_{max} & 0 \leq r < r_c \\ \phi_{max} e^{-\varepsilon(\hat{r}-\hat{r}_c)^2} & r_c \leq r \leq 1 \end{cases} \quad (22)$$

kjer je r_c radij sredice, za katerega velja transcendentna enačba:

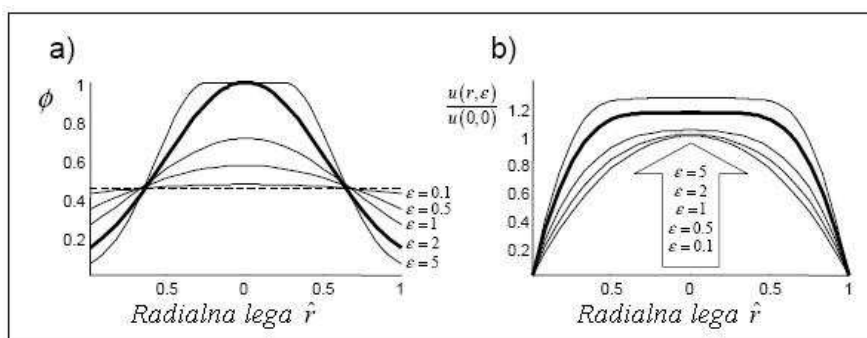
$$\int_{r_c}^1 r' \phi_s(r') dr' = \frac{1}{2} (\phi_o - \phi_{max} \hat{r}_c^2), \quad (23)$$

ki se rešuje numerično. [4]

Vpliv ε je prikazan na sliki 11. Pri nizkih vrednostih je porazdelitev homogena, nato pa z rastočimi vrednostmi (zaradi večanja hitrosti toka, večanja deformabilnosti delcev v suspenziji ali manjšanja premera cevi) postaja vse bolj nehomogena. Ko je v osi dosežena največja možna gostota delcev, se začne razvijati sredica. [4]



Slika 11: Prikaz stacionarne porazdelitve delcev po cevi. Izbran je $\phi_o = 45\%$, ker je to tipična vrednost za kri, ϕ_{max} je zaradi nazornosti postavljen na 1. Ko se ϵ povečuje, porazdelitev postaja vse bolj nehomogena. Ko porazdelitev v osi doseže ϕ_{max} , se začne razvijati sredica. [4]



Slika 12: Hitrostni profili toka v cevi. a) Porazdelitev delcev v stacionarnem stanju. Spet je izbran primer, ko je $\phi_o = 45\%$. Sredica se začne oblikovati pri $\epsilon \sim 2$ (odebeljeno). b) Hitrostni profili, ki odgovarjajo izbranim porazdelitvam delcev. Hitrostni profil je ob osi izravnane še preden se v porazdelitvi delcev pojavi sredica (za primerjavo je tudi tu odebeljeno narisana graf, ki pripada $\epsilon = 2$). [4]

6.3 Hitrostni profil krvi

Viskoznost definiramo kot sorazmernostni faktor med tlačnim tenzorjem in tenzorjem strižnih hitrosti (zaradi specifične geometrije, ki jo obravnavamo, spet izberemo cilindrične koordinate):

$$p(\hat{r}) = \eta_\phi \frac{\partial v}{\partial \hat{r}}. \quad (24)$$

Najpogosteje se za η_ϕ vzame kar Roscoeova zveza za koncentrirane homogene suspenzije, ki smo jo že srečali (enačba 6):

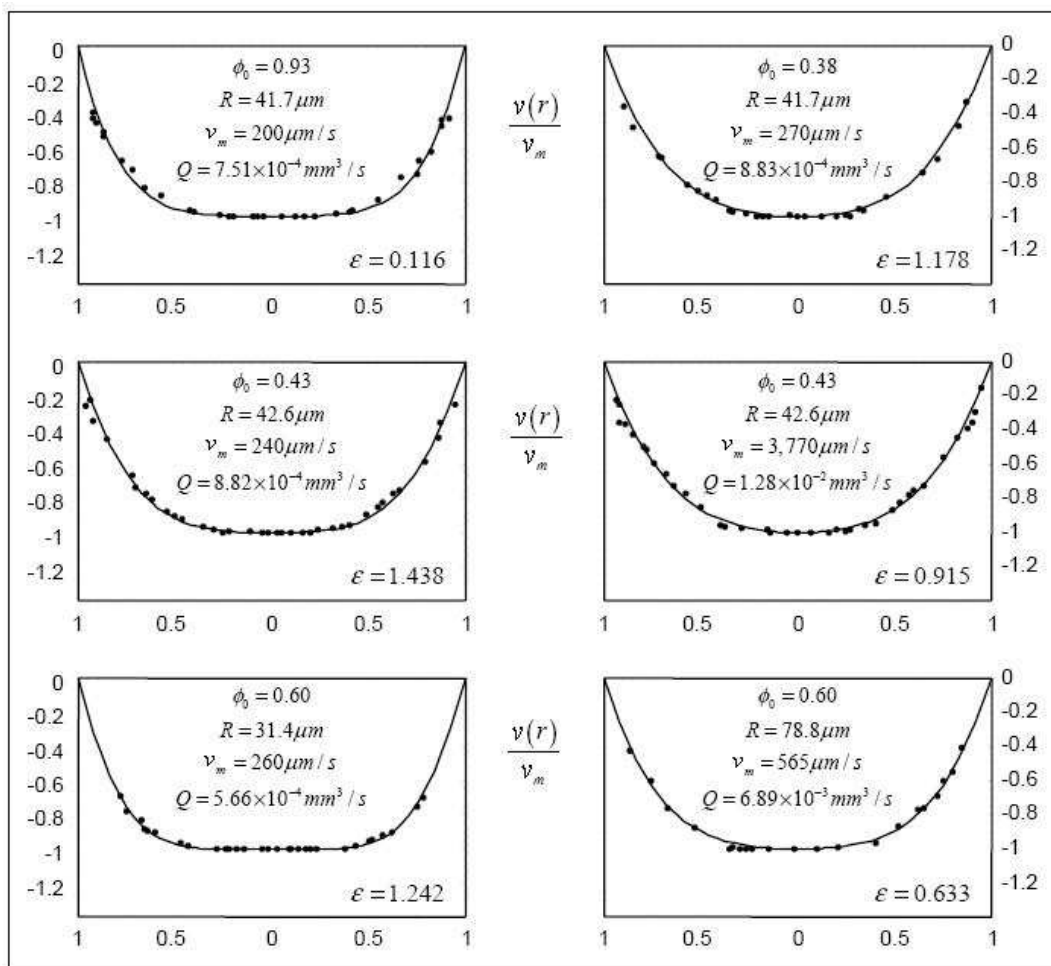
$$\eta_\phi(\hat{r}) = \eta_o \left(1 - \frac{\phi_s(\hat{r})}{\phi_{max}}\right)^{-T}. \quad (25)$$

S tem predpostavljamo, da je za vsak \hat{r} suspenzija newtonska tekočina. Nenewtonska narava je potem rezultat kombiniranega vpliva tokovnic na hitrost celotne suspenzije. [4]

Za izbrane parametre (ϕ_{max}, T) in iz dane vrednosti ε , se nato določi \hat{r}_c in se numerično izračunajo hitrostni profili (slika 12). Zanimivo je, da se top hitrostni profil razvije že preden se v toku formira sredica. [4]

6.4 Primerjava z eksperimenti

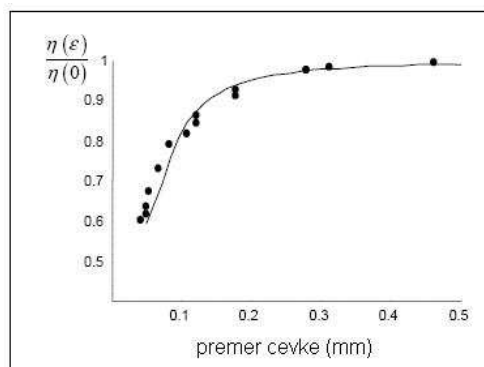
S primerjavo modela z eksperimenti lahko, na primer, določimo vrednost ε v primeru krvi, in sicer s pomočjo izmerjenega volumskega pretoka. Vrednost ε dobimo tako, da izenačimo izmerjen volumski pretok Q_e , in volumski pretok $Q(\varepsilon)$, ki ga dobimo z integriranjem teoretičnega hitrostnega profila, saj je tudi ta funkcija ε . Primerjava z eksperimenti je predstavljena na sliki 13. Pomembno je, da krivulje $v(r, \varepsilon)$ niso funkcije, prilagojene eksperimentalnim podatkom (pike), temveč izračunane krivulje za ε , določen iz vrednosti volumskega pretoka. [4]



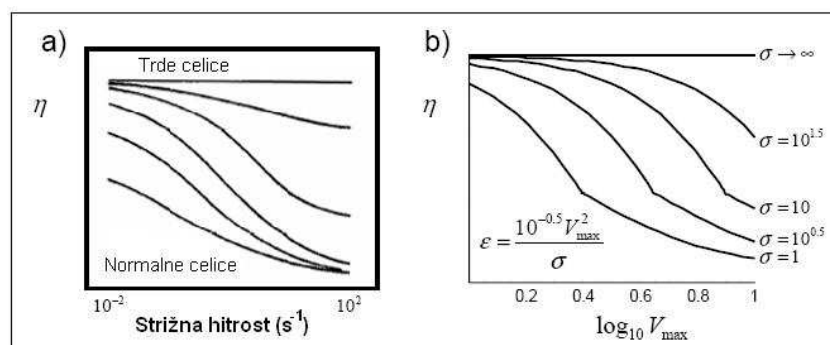
Slika 13: Prilagajanje ε izmerjenemu volumskemu pretoku krvi. Pri dani hitrosti v osi v_m , izbranem hematokritu ϕ_0 in premeru cevi R , je ε izbran tako, da ustreza izmerjenemu volumskemu pretoku Q . Izmerjene hitrosti so prikazane s točkami, napoved hitrostnega profila z mikrostrukturnim modelom pa s polno črto. [4]

Mikrostrukturni model prav tako uspešno reproducira Fahraeus-Lindqvistov efekt. Na sliki 14 je prikazano, kako se izvirni podatki Fahraeusa in Lindqvista prilegajo izbiri $\varepsilon = 0.2/R^2$. [4]

Tretji pomemben efekt v krvi je manjšanje navidezne viskoznosti z večanjem strižnih hitrosti. Ker je efekt povezan z deformabilnostjo eritrocitov, lahko tudi ta efekt analiziramo z variranjem ε (slika 15). [4]



Slika 14: Fahraeus-Lindqvistov efekt. Točke predstavljajo izvirne meritve Fahraeusa in Lindqvista, polna črta pa napoved obnašanja viskoznosti v odvisnosti od premera cevk za izbiro parametra $\varepsilon = 0.2/R^2$, kjer je R premer cevke. [4]



Slika 15: Vpliv deformabilnosti eritrocitov na viskoznost krvi. a) Eksperimentalni podatki, ki prikazujejo odvisnost manjšanja viskoznosti krvi z višanjem strižnih hitrosti od deformabilnosti eritrocitov. b) Napoved modela. Strižne hitrosti so sorazmerne V_{max} , trdota celic pa je opisana s pomočjo površinske napetosti σ . [4]

7 Zaključek

V tem seminarju smo se dotaknili le najosnovnejših modelov za opis viskoznosti in toka krvi po ceveh, in sicer viskoznosti in toka zdrave krvi po togih ceveh s konstantnim tlačnim gradientom.

Ti modeli predstavljajo podlago za modeliranje toka krvi *in vivo*, ki pa zahteva upoštevanje nihajočega tlaka v žilah in elastičnost njihovih sten. Pomembni pa so tudi patofiziološki dejavniki, saj je kri živo tkivo, in se njene lastnosti lahko drastično spremenijo v primerih bolezni.

A Newtonske tekočine [9]

Newtonske tekočine opišemo s konstantno viskoznostjo, ki je intrinzična lastnost materiala in merilo upora tekočine proti toku ter se ne spreminja z geometrijo ali lastnostmi toka.

Napetosti v gibajoči se tekočini se pojavijo zaradi strižnih gradientov hitrosti, ki jih lahko izrazimo kot odvod tenzorja deformacije po času

$$\dot{u}_{ik} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_k} + \frac{\partial v_k}{\partial x_i} \right) \quad (26)$$

in imenujemo tenzor strižnih hitrosti.

Povezavo med tenzorjem napetosti in tenzorjem strižnih hitrosti za newtonske tekočine dobimo z Newtonovim nastavkom za gibanje tekočin:

$$p_{ik} = -p\delta_{ik} + 2\eta\dot{u}_{ik} + \lambda\delta_{ik}\dot{u}_{ll}. \quad (27)$$

Z upoštevanjem Cauchyjeve enačbe

$$\rho\dot{v}_i = f_z^i + \frac{\partial p_{ik}}{\partial x_{ik}}, \quad (28)$$

lahko sedaj izpeljemo t.i. Navier-Stokesovo enačbo, ki predstavlja osnovo hidrodinamike newtonskih tekočin:

$$\rho\dot{\mathbf{v}} = \mathbf{f}^z - \nabla p + \eta\nabla^2\mathbf{v} + (\zeta + \eta/3)\nabla(\nabla\mathbf{v}), \quad (29)$$

kjer η imenujemo dinamična viskoznost, ζ pa dilatacijska viskoznost.

Kot primer toka newtonske tekočine si pogledjmo tok po cevi oz. Poiseuilleov tok.

Predpostavimo najprej, da je tok stacionaren: $\frac{\partial v}{\partial t} = 0$ in v smeri osi z : $\mathbf{v} = (0, 0, v_z(x, y))$. Navier-Stokesova enačba preide v

$$0 = -\frac{\partial p}{\partial z} + \eta\nabla_{\perp}^2 v_z, \quad (30)$$

kjer je $\nabla_{\perp} = (\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y})$.

Ob pogojih, da je gradient tlaka v z smeri konstanten in da je hitrost na robu cevi enaka nič ter podatku, da je presek cevi krožen z radijem a , dobimo znani parabolični hitrostni profil:

$$v_z(r) = \frac{1}{4\mu} \frac{\partial p}{\partial z} (r^2 - a^2). \quad (31)$$

Literatura

- [1] O. K. Baskurt, H. J. Meiselman, *Seminars in thrombosis and hemostasis* **29**(5), 435-450, (2003)
- [2] C. Pozrikidis, *Fluid dynamics: theory, computation, and numerical simulation*, Kluwer Academic Publishers (2001)
- [3] M. Scott, G. Tenti, W.-K. Liu, *Some aspects of the rheology of blood*, neobjavljeno delo
- [4] M. Scott, *The modeling of Blood Rheology in small vessels*, Doktorska disertacija, Univerza Waterloo (2005)
- [5] P. Stušek, N. Gogala, *Biologija 2 in 3, Funkcionalna anatomija s fiziologijo*, Ljubljana: DZS (2000)
- [6] D. E. Neuenschwander, *Albert Einstein's Dissertation*, http://www.spsnational.org/radiations/2005/ecp_spring05.pdf (28.1.2008)
- [7] *Microscopic behavior of flowing colloids*, <http://www.physics.emory.edu/~weeks/lab/flowing.html> (24.2.2008)
- [8] *Fokker-Planck equation*, http://en.wikipedia.org/wiki/Fokker-Planck_equation (28.1.2008)
- [9] R. Podgornik, *Mehanika kontinuov*, neobjavljeno delo